

11219
2g



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

ENSAYO CLINICO ABIERTO PARA EVALUAR DOS ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (AZT + 3TC + RITONAVIR VS DDI + D4T + HIDROXIUREA) EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH EN NIÑOS

2000

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A
DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS RAFAEL AVILA FIGUEROA
COAUTOR: DR. MIGUEL CASHAT CRUZ



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

0176783



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

**ENSAYO CLINICO ABIERTO ALEATORIO PARA EVALUAR DOS ESQUEMAS
DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (AZT + 3TC + RITONAVIR VS DDI + D4T +
HIDROXIUREA) EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH EN
NIÑOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD EN

INFECTOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE

DIRECTOR DE TESIS: DR CARLOS AVILA FIGUEROA

COAUTOR: DR MIGUEL CASHAT CRUZ

MEXICO, D.F. OCTUBRE 1999

DEDICATORIA



- **A mis padres por todo el apoyo que he recibido, sin el cual no hubiese logrado todas mis metas**

UNIVERSIDAD DE
GUAYAQUIL

- **A mis profesores que durante mi formación académica, siempre mostraron un real interés en brindarme sus conocimientos y guiarme, por este largo y duro camino, especialmente al departamento de epidemiología**

- **A mis Hermanos Guadalupe, Lauro, Araceli, Adrián, Jorge e Hilda, por su apoyo incondicional y es mi deseo que nunca cambien**

- **Al departamento de enfermería del CLINDI, que sin su apoyo no hubiésemos logrado este trabajo**

- **A mis compañeros de la especialidad y especialmente a Nandi, quien siempre mostró y brindo su apoyo incondicional**

**ENSAYO CLINICO ABIERTO PARA EVALUAR DOS ESQUEMAS DE TERAPIA
ANTIRETROVIRAL (AZT + 3TC + RITONAVIR VS DDI + D4T + HIDROXIUREA)
EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH EN NIÑOS**

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Antecedentes.....	3
3. Planteamiento del problema.....	12
4. Objetivos.....	13
5. Hipótesis.....	13
6. Justificación.....	14
7. Material y Métodos.....	15
a) Metodología.....	15
b) Evaluación del Paciente.....	17
c) Definición de Variables.....	19
d) Esquemas Terapéuticos.....	20
e) Exámenes de Laboratorio.....	23
8. Resultados.....	25
9. Conclusiones.....	32
10. Bibliografía.....	36
10. Cuadros.....	40
12. Anexos.....	51

.RESUMEN

En México se han reportado hasta enero de 1999 38,000 casos de SIDA, de estos 906 son menores de 14 años (2.4%). Los tratamientos antivirales altamente activos han venido a cambiar la historia natural de la infección por VIH y son una de las primeras opciones en niños infectados por VIH, donde a diferencia de los adultos progresan más rápido y sus cargas virales son más elevadas. Estudios en adultos con esquemas de tratamiento sin inhibidores de proteasa, han mostrado buena respuesta clínica con elevación de la cuenta de CD4 y disminución de la carga viral. Sin embargo, se ha reportado una alta frecuencia de mal apego a los inhibidores de proteasa disponibles para niños debido a su mal sabor. Ensayos publicados con terapia combinada con hidroxiurea en adultos han mostrado buena respuesta en la disminución de la carga viral, con poco efecto sobre la cuenta de CD4, y disminución en la tasa de infecciones oportunistas.

En el presente estudio se evaluaron dos esquemas de tratamiento antiviral en niños infectados por VIH. Un esquema formado por ritonavir+AZT+3TC y el otro por hidroxiurea+DDI+D4T, evaluando el incremento de CD4, disminución de carga viral, crecimiento en peso y talla, incidencia de infecciones oportunistas y eventos adversos.

En el análisis de "intento de tratamiento", a los 6 meses se observó un incremento de CD4 del 15% al 20% en ambos grupos, en promedio de 240 células en el grupo tratado con inhibidores de proteasa y de 196 en el grupo con hidroxiurea; la carga viral disminuyó $1.21 \log_{10}$ en el grupo con IP y $1.0 \log_{10}$ en el grupo con hidroxiurea. El incremento de peso en promedio fue de 180 gramos por mes en ambos grupos y de talla de 6 mm por mes. La tasa de infecciones en ambos fue de 0.1 infecciones/paciente/mes. Los principales efectos adversos fueron náusea y vómito, estos se presentaron en el grupo con IP en el 25%.

En el análisis de los pacientes "en tratamiento" a los 6 meses se observó un incremento de CD4 de 200 células en ambos grupos, la carga viral disminuyó $1.4 \log_{10}$ en el grupo con IP y $1.0 \log_{10}$ en el tratado con hidroxiurea, el incremento en peso en promedio fue de 200 gramos por mes en ambos grupos y la talla 6 mm por mes.

Finalmente cuando se analizaron los pacientes "vírgenes al tratamiento" a los 6 meses el incremento de CD4 fue de 400 células en ambos grupos, la carga viral disminuyó 2.1 \log_{10} en el grupo con IP y 1.2 \log_{10} en el grupo con hidroxiurea, el incremento de peso fue de 250 gramos por mes en ambos y la talla 8 mm por mes.

En conclusión los tratamiento altamente activos (HAART por sus siglas en inglés) son una de las primeras opciones, sin embargo, para los pacientes que no muestren apego al tratamiento existen tratamientos combinados con hidroxiurea, observamos una respuesta adecuada, pero la disminución de la carga viral fué mas lenta. Pero la disminución de infecciones bacterianas, el incremento en peso y talla y de CD4 fué semejante a los que recibieron tratamiento con Inhibidores de Proteasa, además de ser una opción económica.

.ANTECEDENTES

El Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) fue descrito por primera vez en 1981, y el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fue descubierto 3 años más tarde. Los tratamientos preservan actualmente la salud y prolongan la vida de los pacientes infectados por VIH que pueden costearse unos servicios médicos de primera calidad. 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.

La panorámica del SIDA hasta enero 1999, muestra que en el mundo hay mas de 30 millones de infectados, de los cuales 20 millones están en el sur del Sahara en Africa, en México se han reportado aproximadamente 38000 casos de los cuales la mitad ya falleció.

Disponer de una vacuna sería, desde luego, lo ideal para evitar la infección por el VIH e impedir el SIDA. 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 tres nuevas clases de potentes fármacos han venido a unirse al arsenal de lucha contra el VIH. El objetivo último es por supuesto la curación, pero no es seguro que sea factible. Las directrices de un tratamiento óptimo buscan interrumpir indefinidamente la replicación viral.

El virus se trasmite de una persona a otra mediante relaciones sexuales, exposición directa a sangre contaminada o por transmisión de la madre al feto o al lactante. Una vez en el organismo, el VIH invade ciertas células del sistema inmunológico (entre ellas los linfocitos T CD4 o cooperadores), se replica en su interior y se propaga a otras células. Los linfocitos CD4 que deben su nombre a que en su superficie despliegan una molécula denominada CD4 son piedra angular en la inmunidad.

Al principio de una infección, la gran replicación del virus y la muerte de las células CD4 se ponen de manifiesto por los grandes niveles de VIH presentes en la

sangre y por una disminución notable de la concentración de células CD4. La población de células T CD4 responde estimulando a otras células de la inmunidad (los linfocitos T CD8 o citotóxicos), para que intensifique la destrucción de las células infectadas productoras de virus. El organismo produce también moléculas de anticuerpos en un esfuerzo por contener al virus; sin embargo a pesar del esfuerzo inmunológico el organismo no logra eliminar el virus por completo, posterior a la alta tasa de replicación se llega a un período 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 (1,2,3,4).

Hay 3 tipos básicos de anomalías en la función inmune en pacientes infectados por VIH : La primera es una disminución de células CD4, la segunda es un incremento en la activación de las células del sistema inmune en forma crónica con liberación de citocinas, provocando entre otras alteraciones, apoptosis. La activación de las células CD4 es necesaria para la replicación viral, por lo que si el sistema inmune está activado este se vuelve más susceptible para infectarse por VIH. Las citocinas producidas son $\text{FNT}\alpha$ e IL-6, éstas favorecen la replicación viral, se observa disminución en la función TH1 y aumento en la función TH2, con disminución de IL-2 e $\text{IFN}\gamma$, las beta citocinas (RANTES MIP-1a Y MIP 1b, éstas bloquean el correceptor CCR5 necesario para la entrada del virus, con la terapia triple se reduce el nivel de correceptores. La tercera alteración inmunológica es a nivel de células presentadoras de antígeno, las cuales producen IL-12 e IL-10, siendo favorecida esta última en infección por VIH. El Doctor Kelleher y cols. evidenciaron que los pacientes en tratamiento con triple terapia a partir de IP y dos análogos de nucleósidos, presentaban incremento en los niveles de linfocitos TCD4 y de linfocitos T CD8 desde la segunda semana, posteriormente otros investigadores han corroborado este hallazgo. También se ha observado reducción en la apoptosis y disminución en la actividad de las células del sistema inmune, en pacientes con triple terapia antiviral a partir de IP y dos análogos de nucleósidos (12, 13, 14, 15).

Sabemos como el VIH invade y destruye los linfocitos T CD4 a nivel celular. El virus consigue acceder al interior de estas y de algunas otras células uniéndose al propio CD4 y a otra molécula "un co-receptor" de la superficie celular, esa unión le permite

fusionarse con la membrana celular y liberar su contenido en el citoplasma, dicho contenido lo forman varias enzimas y dos cadenas de ARN portadoras cada una del genoma entero del VIH, es decir del anteproyecto genético para fabricar nuevas partículas del virus.

Una de las enzimas, la transcriptasa inversa, copia el ARN del VIH en un ADN de doble cadena (propiedad que le encuadra dentro de los "retrovirus"), luego una segunda enzima, la integrasa ayuda a empalmar permanentemente el ADN del VIH a un cromosoma de la célula huésped; cuando una célula T en cuyo interior se encuentra este ADN integrado (o provirus) entra en actividad para atacar al VIH o cualquier otro organismo, se reproduce y, sin pretenderlo, empieza a producir nuevas copias del genoma y de las proteínas del virus, momento en que otra enzima del VIH (una proteasa) corta las nuevas moléculas de proteínas en fragmentos que son empaquetados en el genoma del ARN del virus para formar nuevas partículas víricas. Estas partículas salen por gemación de la célula, infectando otras células. Si se forman suficientes de ellas pueden saturar la célula que las produjo y matarla.

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.

Los análogos de nucleósido, se parecen a las sustancias naturales que se convierten en bloques de 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 (la 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, y ha venido a conformar una piedra angular en el tratamiento antiviral. El AZT presenta una selectividad hacia las células infectadas por el virus VIH, a través del trifosfato de AZT (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. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con análogos de nucleótidos: Zidovudina + Zalcitabina o Zidovudina + Didanosina u otros provee más beneficios que la monoterapia. A pesar de esto en la mayoría de los pacientes, la enfermedad finalmente progresa. Los principales efectos colaterales del AZT, son en el ámbito de médula ósea como anemia macrocítica, neutropenia hasta en el 16 % y otros efectos como dolor de cabeza, mialgia e insomnio. El uso de AZT por largos períodos de tiempo en pacientes sintomáticos ha permitido observar la aparición de virus mutantes resistentes al AZT, por esta razón se hace necesario el uso de esquemas con varias drogas para reducir la aparición de cepas mutantes, con ello se logra incrementar la acción antiviral sin elevación de la toxicidad del tratamiento para los pacientes (1,2,3,5).

Los inhibidores de la proteasa bloquean el sitio catalítico activo de la proteasa del VIH, impidiendo así que se escinda de las proteínas del VIH recién formadas. 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, los monómeros son inactivos enzimáticamente. 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 basa en que son análogos de las secuencias fenilalanina-prolina, los inhibidores de la proteasa evitan la ruptura de las poliproteínas gag, gag-pol, y la principal acción antiviral de estos fármacos es prevenir oleadas subsecuentes de virus infectantes. Los Inhibidores de proteasa (IP) son activos contra VIH-1 y 2.

La FDA (Food and Drug administration) ha aprobado el uso de 5 inhibidores de proteasa, para el tratamiento de pacientes con infección por VIH: El mesilato de saquinavir, el ritonavir, el sulfato de indinavir, el mesilato de nelfinavir y el amprenavir (6, 7 8, 9)

Los inhibidores de proteasa como el ritonavir, nelfinavir y saquinavir deben tomarse con comidas ricas en grasas, estas incrementan la biodisponibilidad de los IP.

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, la vida media es de 1.8 a 5 horas. La penetración al sistema nervioso del ritonavir es del 1% de la concentración plasmática; El indinavir tiene mejor penetración que va de 2.2 a 76% de la concentración plasmática, debido a su baja afinidad por las proteínas plasmáticas.

Al usar los inhibidores de proteasa se deben tener cuidado con las interacciones farmacológicas, ya que los IP se metabolizan por el sistema citocromo P450, los medicamentos que inhiban este sistema incrementarán los niveles séricos de los IP, por ejemplo el Ketoconazol incrementa la concentración del área bajo la curva del indinavir en 62%, del nelfinavir 35% y del saquinavir 300%. La rifampicina que es un inductor de citocromo P450, aumenta la eliminación del IP.

La rifampicina reduce un 92% la concentración plasmática del indinavir, 82% del nelfinavir y 35% del ritonavir, por lo que la rifampicina no se debe administrar a pacientes que reciban inhibidores de proteasa (IP). Los efectos colaterales secundarios a la administración de Trimetropin-sulfametoxol es debido a la formación de hidroxilamina, e interesantemente se ha observado que los IP pueden inhibir la formación de hidroxilamina.

Los IP inhiben el sistema P450, y el ritonavir es el más potente, el saquinavir es el menos potente. La administración de rifabutina e IP incrementa los niveles de ésta última asimismo su toxicidad, razón por la que no se deben administrar juntos estos medicamentos (6, 7, 8, 9, 10).

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

La nefrolitiasis es el efecto secundario más importante del indinavir que se presenta en 15-30% de los pacientes. El ritonavir provoca principalmente náuseas, vómitos, dolor abdominal y el principal problema que se observa en los niños es el no apego al tratamiento ya que el medicamento tiene un sabor muy desagradable, también puede provocar parestesias (se desconoce la causa) e hipertrigliceridemia (7, 8, 9).

En 1995 se dejó de usar la monoterapia e inició la época de la terapia combinada, los estudios iniciales del ritonavir como monoterapia mostraron reducción de 1.7 log₁₀ en 24 semanas de tratamiento, que era semejante a la observada con la combinación AZT + 3TC, sin embargo pronto se evidenció la emergencia de mutantes resistentes, la principal es a nivel del codon 82, la resistencia es cruzada con otros IP (11).

Se ha observado que los pacientes tratados con Inhibidores de proteasa (IP), presentan un incremento en la cuenta de células CD4 y CD8. El impacto sobre la mortalidad en los pacientes que se ha usado IP en combinación con otros antivirales, ha sido ampliamente demostrada. El CDC informa una reducción en la mortalidad y evidenció que esta se relacionaba con pacientes que tenían cifras de linfocitos T CD4 menores 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 más CD4 y menos carga viral que los tratamientos alternativos, Cameron y cols. mostraron una reducción del 30% en la mortalidad en pacientes recibiendo IP (15, 16, 17).

Los tratamiento con IP también han mostrado un impacto en la reducción de las infecciones oportunistas, como citomegalovirus (CMV), complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), disminuyendo la incidencia de 21.9/100 personas/año en 1994 a 3.7 /100 personas/año en 1997. Posterior al inicio de esquemas HAART por sus iniciales en inglés (highly active antiretroviral therapy [un inhibidor de proteasa y dos análogos de nucleósido]), se ha evidenciado que los esquemas de profilaxis, es posible discontinuarlos una vez que los pacientes presenten elevación de los niveles de linfocitos T CD4, los eventos de PCP en la etapa pre-HAART era de 5-10% versus cero % posterior al uso de esquemas HAART (17,18, 19). Varios estudios realizados hasta el momento, han demostrado disminución del RNA viral VIH-1 en plasma ,de 1 a 2 logaritmos posterior a tratamiento durante 12 semanas, con incremento de los niveles de CD4 y , usándose en combinación disminuyen el porcentaje de progresión y reducen el índice de mortalidad. Actualmente la atención se ha enfocado en la utilización de terapia con múltiples drogas con el fin de reducir la carga viral, disminuyendo con esto la progresión de la enfermedad y baja en la aparición de viriones resistentes (9, 11, 15, 20).

La hidroxiurea fué sintetizada en 1869 en Alemania por Dressler y Stein y desde entonces se ha utilizado en varias entidades clínicas como son melanoma, leucemia granulocítica crónica, cáncer de ovario recurrente o metastásico, psoriasis, policitemia vera, anemia de células falciformes y recientemente se iniciaron ensayos en pacientes infectados por VIH. La hidroxiurea actúa como una droga citostática, bloqueando la fase de la replicación celular G1 que es previo a la síntesis de DNA, la replicación del VIH es detenida por la inhibición de la reductasa de ribonucleósido, la enzima que transforma ribonucleósidos en deoxinucleósido trifosfato (dNTPs), que son los bloques con los que se construye el DNA, debido a que el VIH no tiene la capacidad de sintetizar dNTPs, es completamente dependiente de la célula huésped para producir estos substratos, por lo que inhibiendo la reductasa de ribonucleósidos se inhibe la síntesis de DNA viral (21, 22, 23).

La hidroxiurea se ha investigado sola y en combinación con algunos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTIs), algunos investigadores consideran que existe sinergismo entre la Hidroxiurea y NRTIs, de los cuatro dNTPs, la deoxiadenosina trifosfato (dATP), es preferentemente depletada por la HU, con la consiguiente disminución en la síntesis de dATP, se elige al dideoxiadenosina trifosfato ddATP para la síntesis de la cadena de DNA. La magnitud de la acción de la hidroxiurea (HU) es variable al combinarse con los diferentes NRTIs, observándose mejor efecto con didanosina, por otro lado al combinar la HU con análogos de nucleósidos, se observa que mientras estos últimos actúan inhibiendo la transcriptasa reversa, la HU inhibe la reductasa de ribonucleósidos, de este modo actúa en dos sitios blanco, previniendo la emergencia de resistencia y funcionando como sinergia, por otro lado la hidroxiurea (HU) no tiene adecuada actividad si se usa como monoterapia (24, 25, 26).

La hidroxiurea (HU) cruza la barrera intestinal por difusión pasiva, después de la administración oral, tiene una biodisponibilidad aproximadamente del 79% en pacientes tratados por cáncer, su vida media es de 2.6 horas, aproximadamente 50% de la dosis administrada vía oral se metaboliza en el hígado y excretada como CO₂ por vía respiratoria y como urea en la orina, el resto se excreta sin cambios por la orina (21). Se han realizado múltiples ensayos, utilizando Didanosina (DDI) en combinación con HU.

Biron y cols. no interrumpieron el tratamiento efectos colaterales secundarios, observaron una disminución en la carga viral de 1.7 log₁₀, los linfocitos T CD4 no mostraron variación, Rutschman y cols usando D4T y DDI + hidroxiurea encontraron que en 12 semanas de tratamiento el 54% de los pacientes tenían cargas indetectables (límite de detección: 200 copias), encontrándose semejantes resultados en otros estudios realizados en adultos sin historia de tratamiento antiviral previo. Giaca y cols. mostraron que la hidroxiurea no se debe utilizar como monoterapia. Montaner y cols. usando hidroxiurea en combinación con DDI en pacientes que previamente habían recibido AZT o DDI, observaron una disminución de 0.6 log₁₀ en 12 semanas de tratamiento, no hubo cambios en la cuenta de células CD4, estos estudios se realizaron en adultos; y se ha observado su potencial como terapia de salvamento en pacientes que previamente han recibido terapia antiviral con DDI o Inhibidores de proteasa. Cadden y Dubel, utilizando HU en combinación con DDI como terapia de rescate en pacientes que previamente habían recibido inhibidores de proteasa y didanosina, observaron una reducción de 0.7 log₁₀, con pocos cambios en los linfocitos T CD4 (24, 26, 28,29).

Algunos autores concluyen que la hidroxiurea no evita la aparición de resistencias contra DDI, sin embargo la eficacia de ambas drogas aumenta al usarse en combinación, ya que la HU disminuye la concentración de ddATP, provocando un aumento en la relación ddATP/dATP, hasta el momento actual no se han observado resistencias contra la hidroxiurea (25, 30, 31, 32).

Los principales efectos colaterales de la Hidroxiurea son náuseas, vómitos, diarrea y constipación, tiene efecto supresor en la médula ósea dependiente de la dosis, el cual es reversible. En pacientes con infección por VIH se observan pocos efectos ya que la dosis es menor a la utilizada en pacientes con cáncer. La administración a largo plazo puede provocar hiperpigmentación de faneras y cara, rara vez puede ocurrir daño renal, hepático y neurotóxico (21).

El costo de la terapia con hidroxiurea (500 mg dos veces al día) es de \$80 dólares por mes, el costo de los análogos de nucleósidos es de \$ 200-500 dólares y de \$ 600-1700 dólares el de los inhibidores de proteasa; por lo tanto el uso de la hidroxiurea ha mostrado su costo efectividad. Debe mencionarse que hasta el momento no se han

realizado ensayos clínicos en niños, sin embargo se espera que se tenga semejante respuesta al tratamiento que la observada en adultos.

Varios estudios han demostrado una supresión significativa de la carga viral con el uso de combinación triple de antirretrovirales, usándose la carga viral como medida útil de la respuesta al tratamiento y pronóstico (33, 34, 35). La determinación de la carga viral es una medida útil para determinar el inicio de tratamiento, respuesta clínica, así como pronóstico de la enfermedad, sin embargo debemos enfatizar que en la evaluación de los distintos esquemas de tratamientos antivirales se debe realizar en forma integral, valorando parámetros clínicos, virológicos y CD4. Para la evaluación de carga viral existen actualmente tres técnicas de amplificación para medir carga viral de VIH en plasma: RT- PCR (reacción en cadena de polimerasa para amplificar RNA en forma cuantitativa, B- DNA (detección de DNA por cadena ramificada) y NASBA. Todas estas técnicas han demostrado ser reproducibles y relativamente sencillas de realizar en laboratorios entrenados para hacerlo.

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 estos esquemas terapéuticos en niños con infección por VIH.

.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de terapia antiviral como monoterapia ha caído en desuso ya que se ha demostrado la aparición de cepas mutantes resistentes, es necesario el uso de esquemas múltiples con tres o cuatro drogas. Se ha demostrado que la disminución de la carga viral a niveles indetectables correlaciona con una mejor evolución, disminuyendo la progresión de la enfermedad, así mismo presentan incremento en cuentas de las células CD4. El uso de terapia antiviral combinada de análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasa o hidroxiurea permite disminuir la carga viral, y a su vez reduce la aparición de virus resistentes, se evita la progresión de la enfermedad, disminuyendo el número de infecciones oportunistas. El presente estudio pretende contestar las siguientes preguntas sobre dos esquemas antivirales triples que han mostrado buena respuesta.

- ¿ El esquema de ritonavir + AZT y 3TC es igualmente eficaz al esquema DDI + D4T e hidroxiurea ?
- ¿ Existe alguna diferencia en cuanto a tolerancia y eventos adversos en ambos esquemas.
- ¿Es mejor el esquema antiviral de ritonavir + AZT+ 3TC Vs DDi + D4T + hidroxiurea, para evitar la progresión de enfermedad por VIH?.

.OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia clínica de dos esquemas antivirales, en la infección por HIV-1 de pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
- Evaluar los Eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, en ambos esquemas para el tratamiento de pacientes con enfermedad HIV -1.
- Evaluar la progresión de enfermedad con el esquema Ritonavir + AZT+ 3TC y el esquema de DDI+ D4T+ hidroxiurea.

.HIPOTESIS

- No hay diferencia en la efectividad clínica de pacientes con infección por HIV con el esquema de Ritonavir + AZT+3TC vs DDI + D4T e hidroxiurea.
- No hay diferencia en la tolerancia y la aparición de Eventos adversos en ambos esquemas.
- No hay diferencia en la progresión de la enfermedad entre ambos esquemas.

.OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia clínica de dos esquemas antivirales, en la infección por HIV-1 de pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
- Evaluar los Eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, en ambos esquemas para el tratamiento de pacientes con enfermedad HIV -1.
- Evaluar la progresión de enfermedad con el esquema Ritonavir + AZT+ 3TC y el esquema de DDI+ D4T+ hidroxiurea.

.HIPOTESIS

- No hay diferencia en la efectividad clínica de pacientes con infección por HIV con el esquema de Ritonavir + AZT+3TC vs DDI + D4T e hidroxiurea.
- No hay diferencia en la tolerancia y la aparición de Eventos adversos en ambos esquemas.
- No hay diferencia en la progresión de la enfermedad entre ambos esquemas.

JUSTIFICACION

El uso de terapia combinada con dos o tres antivirales, o la combinación de dos antivirales mas hidroxiurea han demostrado disminución en la carga viral, subsecuentemente disminución en la aparición de infecciones oportunistas y evitan la progresión de la enfermedad.

El uso de hidroxiurea en pacientes Pediátricos no ha mostrado eventos adversos que contraindiquen su uso, ya que se tiene amplia experiencia de su aplicación en neoplasias, anemia de células falciformes etc.

Hasta el momento hay poca experiencia con el uso de Hidroxiurea en niños con HIV, sin embargo en estudios realizados en adultos, ha mostrado buena respuesta en la disminución de la carga viral. El uso de análogos de nucleósidos en combinación con inhibidores de proteasa han brindado buenos resultados, encontrando reducción de la carga viral, disminución de la mortalidad y retardo en la progresión de la enfermedad.

Hasta el momento no hay estudios comparativos entre hidroxiurea combinada con análogos de nucleósidos vs. inhibidores de proteasa combinada con análogos de nucleósidos en pacientes pediátricos, ambos esquemas reportan hasta el momento buena respuesta en el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH.

.MATERIAL Y METODOS

METODOLOGIA

POBLACION EN ESTUDIO: Niños con infección por VIH, de recién nacido hasta los 15 años.

SITIO: 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.

DURACION DE EL ESTUDIO: 26 semanas.

ESQUEMAS A EVALUAR:Esquema 1: Ritonavir + AZT (Azidotimidina) + 3TC (lamivudina).

Esquema 2: DDI (Didanosina) + D4T (Stavudina)+
Hidroxiurea.

MEDIDAS DE EFECTIVIDAD:

- Evolución clínica: Evaluación nutricional
Progresión de enfermedad
Infecciones oportunistas
- Carga viral
- Cuenta de células CD4
- Mortalidad

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Ingresarán al estudio niños desde recién nacido hasta los 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 (36)
- Los pacientes a quienes sus padres han aceptado por escrito entrar al estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que por su indicación clínica o su gravedad requieran una terapia antiviral no escogida en forma aleatoria
- Pacientes que los padres o tutores no acepten ingresar al estudio
- Pacientes con hemoglobina menor de 9.0 gr/dl
- Neutropenia menor de 1000 células/mm³, o que estén empleando otros fármacos en investigación que pudieran confundir los resultados

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Los pacientes que ingresaron al protocolo y no terminan el estudio por abandono.
- Pacientes que presenten reacciones adversas graves o severas :
 - neutropenia menor de 1000 células
 - plaquetopenia menor de 100, 000 células
 - anemia menor de 9.0 grs/ dl.
 - Pancreatitis
 - Leucopenia
 - Elevación de transaminasas mas de 5 veces el valor basal para la edad
 - Pacientes que ameriten cambio de manejo antiviral por mala respuesta, basándose en los criterios inmunológicos y virológicos

EVALUACION DEL PACIENTE

Una vez que el paciente se diagnosticó con infección por HIV-1, se realizó una historia clínica completa y se tomaron exámenes de laboratorio basales para evaluar la presencia de 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 1000 células /ml. Se tomó carga viral y cuenta de células CD4 y basándose en la valoración clínica e inmunológica, se clasificó al paciente. Se solicitó autorización al padre o tutor para entrar al estudio. De forma aleatoria se formaron los grupos de pacientes para iniciar un esquema antiviral. El brazo A compuesto de Ritonavir + AZT + 3TC, y el brazo B formado por DDI + D4T + Hidroxiurea.

Una vez que el paciente inició la terapia, se le dio cita al mes para revisión clínica y evaluación de pruebas de función hepática, renal, y biometría hemática completa, amilasa, DHL,CPK, ácido úrico, buscando eventos adversos de laboratorio y eventos adversos al medicamento especificadas en la hoja de captura; los pacientes que estuvieron en el grupo de tratamiento con hidroxiurea se les monitorizó con biometría cada semana durante el primer mes y después cada 3 meses. Todos los pacientes fueron citados trimestralmente para evaluación clínica y de laboratorio. En caso de mala respuesta al tratamiento se cambió esquema terapéutico.

Las indicaciones de cambio de terapia antiviral se fundamentaron de la siguiente forma:

VIROLOGICA

Disminución en la carga viral de por lo menos 1 logaritmo, sobre la carga viral basal
Niveles de RNA de HIV-1 no suprimidos a valores indetectables en un lapso de 6 meses

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 mas de 0.5 log₁₀ sobre niveles basales

INMUNOLOGICA

Cambio en la clasificación inmunológica

En pacientes con CD4 menor de 15 % (categoría 3) con una persistente declinación a 10% o más

Una rápida caída en la cuenta de CD4; ejemplo de mas de 30% en 6 meses

CLINICA

Deterioro progresivo en el desarrollo neuromotor

Falla en el crecimiento, definido como una persistente declinación 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 categoría clínica A hacia la categoría clínica B)

Al ingreso del paciente al estudio, se le solicitó valoración por los siguientes servicios: Oftalmología, Nutrición y Gastroenterología, Psicología, Rehabilitación, Neurología.

Durante el tiempo de duración del estudio se evaluó y capturó en los formatos los eventos adversos clínicos y de laboratorio, y la aparición de infecciones. Se valoró cuidadosamente aspectos de tipo nutricional como talla, peso, perímetro cefálico y curvas de crecimiento (Anexo 2).

DEFINICION DE VARIABLES

SIDA: Es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, causado por el virus VIH-1,

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

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

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.

INFECCION OPORTUNISTA: Son infecciones que se presentan en pacientes con inmunodeficiencias como ejemplo tenemos: tuberculosis, neumocistosis, toxoplasmosis, candidiasis mucocutánea, histoplasmosis, criptococosis, *herpes simplex*, *Mycobacterium avium* (MAC), Citomegalovirus.

FALLA TERAPEUTICA: evidenciado por la progresión de la enfermedad, basado en parámetros inmunológicos, virológicos y clínicos ya comentados.

.ESQUEMAS TERAPEUTICOS

(dosis, Vía de administración y Reacciones adversas)

ZIDOVUDINA (AZT)

Preparación: jarabe: 10 mg/ml; Cápsulas: 100 mg; Tabletas: 300 mg; Concentrado para aplicación intravenosa: 10 mg/ml.

Dosis. Para neonatos prematuros: 1.5 mg/ kg. dosis cada 12 horas desde nacimiento a las dos semanas y posteriormente incrementar la dosis a 2 mg/kg. cada 8 horas.

Neonatos: Oral; 2 mg/ kg. dosis cada 6 horas, intravenosa: 1.5 mg/kg. dosis cada 6 horas.

Usos pediátricos: usual: oral: 160mg/m² de superficie corporal cada 6-8 horas. Con un rango de dosis de 90 a 180 mg/m² dosis; Intravenoso: 20 mg /m² dosis cada hora.

Adolescentes y adultos: 200 mg tres veces al día o 300 mg dos veces al día.

Efectos colaterales: Granulocitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, oscurecimiento de las uñas, mialgias. Menos común presentan Miopatía, miositis y hepatotoxicidad.

DIDANOSINA (DDI)

Preparación solución de 10 mg/ ml; tabletas: 25,50,100 y 150 mg

Dosis: neonatal e infantes menores de 90 días: 50 mg/ m² cada 12 horas.

Pediátrico: rango de 90 a 150 mg /m² dosis cada 12 horas.

Adolescentes y adultos: en mayores de 60 kg. dar 200 mg. dos veces al día y en menores de 60 kg. dar 125 mg cada 12 horas.

Efectos colaterales: diarrea, dolor abdominal, náusea y vómito.

Menos común: neuropatía periférica e hiperuricemia, pancreatitis, despigmentación de la retina, elevación de CPK.

LAMIVUDINA (3TC)

Preparación: solución 10 mg/ml; tabletas de 150 mg.

Dosis: neonatal: 2 mg/ kg cada 12 horas

Pediátrico: 3 a 4 mg/ kg dosis, cada 12 horas.

Adolescentes y adultos: En mayores de 50 kg, dar 150 mg cada 12 hrs y en menores de 50 kgs dar 2 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Efectos colaterales: cefalea, fatiga, náusea, fiebre, diarrea, dolor abdominal.

Menos común: pancreatitis, neuropatía periférica, disminución en cuenta de neutrófilos y elevación de transaminasas.

STAVUDINA (D4T)

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

Dosis: Neonatal aun bajo evaluación en el protocolo 332.

Pediátrico: 1 mg/ kg. cada 12 horas, hasta 30 kg. de peso.

Adolescentes y adultos: en mayores de 60 kg. dar 40 mg cada 12 horas y en menores de 60 kg dar 30 mg. dos veces al día.

Efectos colaterales: cefalea, diarrea, erupciones en piel,

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

RITONAVIR

Preparación: solución oral: 80 mg/dl; Cápsulas: 100 mg.

Dosis: neonatal: bajo estudio en el protocolo 354 del grupo para el estudio SIDA.

Pediátrico: 350 a 400 mg/M² de superficie corporal cada 12 horas, para minimizar efectos como náusea y vómito iniciar a dosis de 250 mg/m²/ dosis cada 12 horas e incrementar paulatinamente la dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica en 5 días del VIH

Adolescentes y adultos: 600 mg cada 12 horas.

Efectos secundarios: náusea, vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal y anorexia.

Menos común: parestesias y elevación de enzimas hepáticas.

HIDROXIUREA

Presentación: cápsulas 500 mg.

Efectos secundarios: granulocitopenia y más raramente trombocitopenia y anemia

Dosis: 30 mg /kg. día, una sola dosis al día, por vía oral.

.EXAMENES DE LABORATORIO

CARGA VIRAL: La cuantificación de copias de RNA de VIH-1 se realizó en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", mediante la técnica comercial Amplicor Monitor para VIH-1, versión 1.5 con un límite de detección de 50 copias.

Amplicor Monitor para VIH-1, versión 1.5, 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 Amplicor Monitor para VIH-1, versión 1.5, 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 (37).

LINFOCITOS T CD3, CD8 Y CD4: El TriTEST™ CD3 conjugado a isotiocianato de fluoresceína (FITC)/CD4 y (FITC)/CD8 conjugados a ficoeritrina, (PE)/CD45 conjugado a la proteína piridinín clorofila es un reactivo de inmunofluorescencia directa de tres colores para la identificación y determinación de los porcentajes y recuentos absolutos de linfocitos humanos T maduros (CD3), de la subpoblación de colaboradores inductores (CD3⁺CD4⁺) y la subpoblación de linfocitos T citotóxicos/supresores (CD3⁺CD8⁺), en sangre entera con los eritrocitos lisados. Después de haber recolectado la muestra y teñido, si estas no se van utilizar inmediatamente se deben almacenar en la oscuridad y a temperatura ambiente (20° C a 25°C), se agitan las células suavemente en el vortex (a baja velocidad) para disminuir la agregación antes de procesarlas en el citómetro de flujo. Se recolectan y analizan los datos en la modalidad de lista con el software adecuado (38). El procedimiento se realizó en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

OTROS ANALISIS DE LABORATORIO: Biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática, amilasa, CPK, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, ácido úrico, examen general de orina, se realizó en los laboratorios del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

La determinación de cultivo, PCR, antígeno p24, anticuerpos IgA contra virus HIV se realizó en el INDRE.

ANALISIS ESTADISTICO

La carga viral RNA HIV-1 se transformó a logaritmos para normalizar su distribución, se obtuvieron los promedios de CD4 y carga viral en los diferentes grupos de tratamiento, además de los índices somatométricos. Para variables absolutas se utilizaron medidas de tendencia central. Una vez estandarizada la distribución mediante transformación logarítmica, se efectuó la prueba T de Student.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se enrolaron (incluyeron) 26 niños en el brazo A (AZT + 3TC + Ritonavir) y 21 niños en el brazo B (D4T + DDI + Hidroxiurea). Para ser seguidos durante 6 meses $n=47$.

.RESULTADOS

En el presente estudio se comparan dos esquemas de manejo antiviral, un esquema es el brazo A compuesto por la combinación de AZT+3TC+ Ritonavir con 26 pacientes y el otro esquema es el Brazo B compuesto por la combinación de D4T + DDI + Hidroxiurea con 21 pacientes.

Se incluyeron 47 pacientes, 18 del sexo masculino y 29 del sexo femenino, la edad promedio al inicio del estudio fué de 43 meses, con un rango de edad de 4 a 130 meses y una mediana de 34 meses.

INTENTO DE TRATAMIENTO

El primer análisis consistió en el intento de tratamiento, en el cual se evalúa la efectividad de los esquemas de tratamiento en todos los pacientes. La categoría clínica al ingreso fue predominantemente B con 61%, le siguen C con 21% y las categorías clínicas A y N con 8% en ambas (cuadro 1).

La categoría inmunológica en estadio 3 se presentó en un 70%, en los estadio 1 y 2 se observó en un 15% (cuadro 2).

Evaluación Inmunológica : Evaluando los linfocitos T CD4 se observó que al inicio de tratamiento en el grupo global, los pacientes tenían una cuenta en promedio de 448.1 células, (15.19%), en el Brazo A tenían 492.8 células (15.38%) y en el brazo B 392.9 células (14.95%). Se observó un incremento paulatino a los 3 y 6 meses de tratamiento. A los 3 meses se observaron en el grupo global en promedio 612 células (18%), en el Brazo A 648.2 células (18.5%) y en el brazo B 568.9 células (18.9%).

A los 6 meses en forma global tenían en promedio 701 células que corresponde a 20%, en el Brazo A 778 células (20.09%) y en el brazo B 617 células (20%). Al realizar la evaluación comparativa de la determinación basal y a los 6 meses de tratamiento, se observó que en estos 6 meses hubo un incremento global en promedio de 219 células

que corresponde a un 4.3%, En el brazo A el incremento fué de 240 células (5.04%), y en el brazo B de 196 células (3.8%) (cuadro 3).

Evaluación Viroológica: La carga viral al ingreso en forma global fué en promedio de 301,910 copias/ml. ($4.98 \log_{10}$), en el brazo A de 437,375 copias/ml. ($4.99 \log_{10}$) y en el brazo B de 128,906 copias/ml ($4.9 \log_{10}$). A los 6 meses de iniciado el tratamiento se observó en promedio una carga viral en el grupo global de 58,035 ($3.9 \log_{10}$), en el Brazo A de 69,474 ($3.82 \log_{10}$) y el brazo B de 44,687 ($4 \log_{10}$), con una disminución de carga viral a los 6 meses basándose en \log_{10} global de 1.10, en el brazo A 1.21 y en el brazo B de 0.96 (cuadro 4).

En ambos brazos se observó una disminución de la carga viral y en forma más importante en el Brazo A. Se apreció un incremento de linfocitos T CD4 en ambos brazos sin diferencias significativas.

Evaluación Antropométrica: Desde el punto de vista nutricional al ingreso los pacientes presentan las siguientes características: en los niños infectados por VIH, el 72% se ubican por debajo de la percentil 5 en talla para edad, el 8% por debajo de la centil 5 en peso para talla y el 55% por debajo de la centil 5 en peso para edad. A los 6 meses de iniciado el tratamiento el porcentaje se ubica por debajo de la centil 5 de talla para edad, peso para talla y peso para edad son: 65%, 5% y 45% respectivamente (cuadro 5).

El índice de masa corporal incrementó durante los 6 meses de tratamiento con un promedio en el grupo global de 15.72 a 15.96, en el Brazo A de 15.29 a 15.7 y en brazo B de 15.83 a 16.28 (cuadro 6).

El incremento de peso fué en promedio de 180 gramos/mes, durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la talla se observó un incremento de 0.65 cm/mes en el grupo global, de 0.7 cm/mes en el brazo A y de 0.59 cm/mes en el brazo B, durante los primeros 6 meses de tratamiento antiviral (cuadro 7).

El centil en promedio de peso para edad, talla para edad y peso para talla al ingreso fué en el grupo global de 13.95, 48.68 y 8.99 respectivamente. En el brazo A fue de 14.05, 40.8 y 11.07 y en el brazo B fue de 12.33, 54.4 y 5.6 respectivamente. A los 6 meses de tratamiento se observó un incremento en el promedio de los centiles en el grupo, de forma global los de peso para talla fueron de 19.5, talla para edad de 9.98 y peso para talla de 56.5; en el brazo A el promedio de centiles de peso para edad fue de 21.9, talla para edad de 12.67 y peso para talla de 49.07; en el brazo B los promedios de centiles de peso para edad fueron de 16.4, talla para edad de 6.68 y peso para talla de 65.59 (cuadro 8)

Eventos Infecciosos: Se observaron 60 eventos infecciosos, en un seguimiento de 506 meses/paciente, la tasa de infecciones en el total de pacientes fué de 0.11 infecciones/personas/mes, 1.42 infecciones/persona/año. En el brazo A la tasa de infecciones fue 0.13 infecciones/persona/mes o 1.56 infecciones/ persona/año. En el brazo B la tasa se presentó de 0.1 infecciones/persona/mes o 1.23 infecciones persona/año.

En un grupo control histórico de 112 pacientes de la época pre-HAART por sus siglas en ingles (Highly active antiretroviral treatment) con seguimiento de 2552 meses/paciente se observó una tasa de infecciones de 0.30 /Persona/mes, 3.67 infecciones/persona/año (cuadro 9).

Eventos Adversos: Los principales eventos adversos clínicos que se presentaron fueron náuseas y vómitos y éstos se observaron solo en el brazo A en el 50 % de los pacientes, además de presentar insomnio, dolor abdominal, cefalea, pero todos estos de forma transitoria (menos de un mes de duración), en el brazo B no se observaron náuseas y vómitos y solo se observó dolor abdominal y coloración de faneras en un paciente respectivamente (cuadro 10).

En los exámenes de laboratorio no se observaron alteraciones en función renal (urea, creatinina, electrolitos séricos, ácido úrico y otros). Dentro de las pruebas de función hepática, se observó elevación de las transaminasas en 2 pacientes de cada brazo de

tratamiento (total 4), sin embargo ésta fue transitoria revertiendo a valores normales sin ameritar disminuir dosis o cambiar tratamiento. Se presentó anemia en dos pacientes del brazo A, lo que se atribuyó al AZT, y también se investigó la etiología como *parvovirus B19* y otras. La anemia que se presentó en los pacientes ameritó transfusión en 2 ocasiones en un paciente y una en otro paciente, ambos pacientes cambiaron esquema de tratamiento secundario debido a que también presentaban náuseas y vómitos y no había apego al tratamiento.

Se observó leucopenia en ocho pacientes (17%), cuatro de cada brazo, linfopenia en tres pacientes (6%), dos pacientes del brazo A y 1 paciente del brazo B, plaquetopenia en 2 pacientes (4%), ambos del brazo B, no se observaron otras alteraciones de laboratorio. El resto de las alteraciones de laboratorio fue transitoria y no ameritó ningún manejo (cuadro 11).

Fallas Terapéuticas: Se realizó cambio de tratamiento antiviral en siete pacientes (14%), seis del brazo A por náuseas y vómitos y uno del brazo B por mala evolución, (ver cuadro 12). En el brazo A había 26 pacientes y se eliminaron 6 por náusea y vómito y en el brazo B había 21 pacientes y se eliminó un paciente por mala evolución. Después de seis meses de tratamiento antiviral se observaron dos pacientes con cargas virales en niveles no detectables, límite de detección 50 copias (tabla 13).

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO

Habiendo analizado ambos brazos, y tomando solo en consideración los pacientes que no ameritaron cambio de tratamiento antiviral observamos los siguientes resultados.

Evaluación Inmunológica: Las células CD4 al inicio de tratamiento en el brazo A y B fueron de 535 (16%) y 408 (15%) respectivamente. Después de 6 meses de tratamientos los CD4 en el brazo A fue de 825 (20%) y en el B, de 647 (20%) (cuadro 15).

Evaluación Viroológica: La carga viral al inicio de tratamiento fue en el brazo A de 465,530 copias ($5.03 \log_{10}$), en el brazo B de 111,394 copias ($4.86 \log_{10}$). Después de 6

meses de tratamiento la carga viral, en el brazo A fué de 31,685.8 copias,(3.62 \log_{10}) y en el brazo B la carga viral de 47,142 copias (4.03 \log_{10}), en el brazo A hubo una disminución de 1.4 \log_{10} y en brazo B una disminución de 0.89 \log_{10} (cuadro 14).

Evaluación Antropométrica :La evaluación de índices somatométricos muestra las siguientes observaciones; el índice de masa corporal (IMC) al inicio de tratamiento en el brazo A fué de 15.26 y en brazo B de 15.8, después de 6 meses de tratamiento el IMC en brazo A el registro es de 15.93 y en brazo B de 16.36 (cuadro 16).

Los promedios de centiles en el brazo A, al ingreso fueron en peso para edad de 12.7, talla para edad de 9.45 y peso para talla de 40.7 y después de 6 meses de tratamiento fueron peso para edad de 24.07, talla para edad de 11.47 y peso para talla de 54.25. En el brazo B el promedio de centiles en peso para edad fué de 12.8, talla para edad 5.88 y peso para talla de 52.13 y después de 6 meses de tratamiento el promedio de centiles de peso para edad fué de 17.44, talla para edad de 7.07 y peso para talla de 63.5 (cuadro 17).

En cuanto a peso ambos grupos incrementaron 200 gramos/mes en 6 meses de tratamiento, en la talla incrementaron 0.67 cm/mes y 0.6 cm/mes en el brazo A y brazo B respectivamente (cuadro 18).

ESTRATIFICACION DE ACUERDO A EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIRETROVIRALES

Con respecto a el antecedente de tratamientos antivirales, en el brazo B (D4T+ DDI + Hidroxiurea) solo el 38% de los pacientes fueron vírgenes a tratamiento, el resto de los pacientes tenía el antecedente de al menos un esquema previo, en el brazo A el 50% de los pacientes tenía el antecedente de haber recibido al menos algún esquema de tratamiento antiviral (cuadros 19 y 20).

Analizando estos grupos de tratamiento refieren:

Evaluación Inmunológica: En este grupo de pacientes el promedio linfocitos T CD4 al inicio de tratamiento en el brazo A fué 635.7 (11%), y en el brazo B de 167 (9.1%). Después de 6 meses de tratamiento en el brazo A el promedio de linfocitos T CD4 fué de 1191 (20%) y en el brazo B de 609 (17.5%), el incremento en promedio de

linfocitos CD4 en el brazo A fue de 431 (8.1%), y en el brazo B se observó un incremento de CD4 de 428 (6.6%) (cuadro 22).

Evaluación Viroológica: la carga viral al inicio de tratamiento en promedio registra 696,707 copias ($5.3 \log_{10}$), en el brazo A y de 97,997 copias ($4.8 \log_{10}$) en el brazo B. Después de 6 meses de tratamiento antiviral en el brazo A la carga viral fue de 82,574 copias ($3.44 \log_{10}$), con una disminución de $2.1 \log_{10}$ y fue en este brazo donde se presentan los dos pacientes con niveles de carga viral indetectables a 6 meses de tratamiento, mientras que en el brazo B la carga viral fue de 30584 copias ($3.7 \log_{10}$), presentando una disminución de $1.2 \log_{10}$ (cuadro 21).

Evaluación Antropométrica: En el grupo de pacientes vírgenes a tratamiento previo, se observó un incremento de 250 gramos/mes después de 6 meses de tratamiento, además incrementaron 0.87 centímetros/mes en el brazo A y de 0.63 centímetros/mes en el brazo B, el Índice de Masa Corporal al inicio de tratamiento, en el brazo A fué de 14.62 y en el brazo B de 15.44, después de 6 meses de tratamiento el Índice de Masa Corporal (IMC), fué de 15.8 y 16.4 en el brazo A y B respectivamente (cuadro. 23 y 24).

En el grupo de pacientes vírgenes a tratamiento el promedio de centil de peso para edad en el brazo A fué de 3.76 y en el brazo B de 8.48, después de 6 meses de tratamiento éste se incremento en el brazo A en promedio a 7.84 y en el brazo B a 17.02 (cuadro 25).

Cohorte Histórica: Se analizó una cohorte histórica de 112 pacientes, de los cuales ninguno recibió tratamiento tipo HAART o esquemas de tratamiento triple, tuvieron un seguimiento de 2552 meses; el Índice de Masa Corporal al ingreso fué de 14.04 y el último de 14.11. El promedio de percentil al ingreso del peso para edad fué de 12.77, peso para talla de 27.72 y talla para edad de 14.8, el promedio de percentil último, peso para edad fue de 10.37, peso para talla de 34.09 y peso para edad de 10.29, durante el tiempo de observación el peso aumentó 0.08 kg/mes y la talla aumentó 0.50 cm/mes (cuadro 26).

En este grupo de pacientes se observaron 781 eventos de infección, en un seguimiento de 2552 meses/paciente, siendo los más frecuentes diarrea, neumonía y otitis. La tasa de infección fué de 0.3 infecciones/persona/mes, ya comentada previamente (ver cuadro 27).

Costos: Basándose en el peso promedio al inicio de tratamiento que fue de 15 kilos, se realizó el cálculo del costo del tratamiento de ambos esquemas de tratamiento.

El costo del esquema de tratamiento que consiste en AZT + 3TC + Ritonavir por mes fue de \$ 4,227 pesos, este tratamiento sería de \$ 50,724 pesos por año.

El costo del esquema de tratamiento que consiste en la combinación de D4T+ DDI + Hidroxiurera fue de \$ 2,730 pesos por mes y de \$ 32,760 pesos por año, lo que representa un 36% de menor costo (cuadro 28).

.CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes pediátricos con infección por VIH en nuestra serie fueron diagnosticados en estadio clínico avanzado. Más del 60% fueron clasificados en estadio C y el 70% presentó inmunosupresión severa con porcentaje de CD4 menor al 15%. Estos hallazgos indican que hay un importante retardo en el diagnóstico de infección por VIH en niños.
- Al momento de ingresar, más del 50% de los niños infectados por VIH tenían el antecedente de haber recibido algún esquema de tratamiento antiviral, esto es debido a que nuestra clínica es de referencia y recibe pacientes de difícil manejo.
- En la evaluación inicial, el 80% de los niños presentaron talla para la edad por debajo de la centil 5 y desnutrición (peso para edad por debajo de la centil 5) en más del 50%; sin embargo, la mayoría de los pacientes eran armónicos ya que el 90% tenían un peso adecuado para la talla.
- En el análisis de "intento de tratamiento" en niños; en ambos brazos tuvieron un incremento de linfocitos CD4 promedio de 200 células (4%) después de 6 meses de tratamiento. En adultos tratados con Hidroxiurea se ha publicado que los CD4 no incrementan, sin embargo nosotros si observamos este incremento (24, 27, 28).
- En este mismo análisis la carga viral disminuyó en 0.9 log₁₀ en el grupo de DDI+D4T+hidroxiurea y en 1.2 log₁₀ en el grupo tratado con ritonavir + AZT+3TC.
- El tratamiento basado en DDI + D4T + Hidroxiurea es una buena elección; sin embargo, la disminución de la carga viral y el incremento de los linfocitos CD4 es mas lento que en grupo tratado con Ritonavir + AZT + 3TC.

- Los niños con infección por VIH en el análisis de “intento de tratamiento” incrementaron su peso en 180 gramos por mes, y su talla en 6 milímetros por mes, durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- El peso para la edad se incrementó en promedio de la centil 14 a la centil 21 en el grupo con tratamiento a base de ritonavir + AZT + 3TC, mientras que hubo un incremento de la centil 12 a la centil 16 en el grupo tratado con DDI + D4T + Hidroxiurea durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- El tratamiento con ritonavir + AZT + 3TC es una adecuada elección; sin embargo tuvo el inconveniente de que la mitad de los niños que lo recibieron presentaron náuseas y vómito. En estos niños fue necesario cambiar el esquema antiviral en la mitad de los casos.
- El tratamiento basado en DDI + D4T + Hidroxiurea prácticamente no presentó problemas de reacciones adversas como náuseas, vómitos, ó intolerancia gástrica lo cual aumenta su adherencia.
- No se observaron efectos colaterales en la función renal en ambos grupos de tratamiento. La elevación de las transaminasas que se observó en ambos grupos de tratamiento es transitoria y no ameritó cambio o suspensión de este.
- El tratamiento basado en ritonavir + AZT + 3TC presentó anemia que requirió transfusión en el 7% de los casos.
- En el grupo de tratamiento basado en DDI + D4T + hidroxiurea se observó leucopenia y neutropenia en el 19%, linfopenia en el 5%, plaquetopenia en el 10% siendo estas transitorias.

- La tasa de infecciones fue similar en ambos brazos de tratamiento con una tasa de incidencia de 0.1 infecciones/paciente/mes, lo que significa una reducción del 66% al compararlo con los pacientes de una cohorte histórica que no recibieron el tratamiento de tipo antirretroviral altamente activo con una tasa de 0.3 infecciones/paciente/mes.
- No se observaron eventos de infecciones oportunistas por *Pneumocistis carinii*, CMV, infecciones por *mycobacterias* del complejo avium, candidiasis invasiva, presentándose solo casos de candida oral en menos del 10%. Esto podría deberse a la elevación observada en los niveles de linfocitos CD4 en ambos grupos.
- En el análisis de pacientes en " Tratamiento" se observó que ambos grupos tuvieron una elevación promedio de 200 linfocitos T CD4. La carga viral se redujo 1.4 log₁₀, en el grupo tratado con ritonavir + AZT + 3TC y disminuyó 0.9 log₁₀ en el grupo tratado con DDI + D4T + hidroxiurea, después de 6 meses de tratamiento.
- El peso para la edad se incrementó en promedio del centil 12 al centil 24 en el grupo tratado con ritonavir + AZT + 3TC y en el grupo tratado con DDI + D4T + hidroxiurea se elevó del centil 12 al centil 17.
- En este análisis se observó un incremento en peso de 200 gramos y de talla de 6 milímetros por mes durante los primeros 6 meses.
- Cuando analizamos los "pacientes sin antecedente de tratamiento antiviral" observamos que la carga viral disminuyó 2.1 log₁₀ en el grupo tratado con ritonavir + AZT + 3TC y 1.2 log₁₀ en el grupo tratado con DDI + D4T + hidroxiurea, los linfocitos CD4 se elevaron en promedio 400 células en ambos grupos después de 6 meses de tratamiento.

- En aquellos pacientes vírgenes a tratamiento antirretroviral el incremento mensual de peso fue de 250 gramos por mes y de talla de 8 milímetros por mes, durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- El tratamiento triple antirretroviral incluyendo un inhibidor de proteasa mostró ser muy potente para reducir la carga viral en pacientes sin exposición previa a estos fármacos; sin embargo presentó un importante número de reacciones adversas.
- Ambos esquemas mostraron ser igualmente efectivos al aumentar significativamente la cuenta de CD4, mejorar el crecimiento expresado en peso y talla y reducir la incidencia de infecciones
- El tratamiento con dos análogos de nucleósidos asociados a hidroxiurea, si bien tiene menos efectividad en reducir la carga viral, se asocia con menor número de eventos adversos y su costo es un 36% más bajo.

.BIBLIOGRAFIA

1. Mofenson LM. Human retroviruses En Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD. Saunders Co. Fourth edition.1998: 2169-2226.
2. White DO. Retroviridae chapter 35 En Medical Virology. White David. Fourth edition 1996:532-563.
3. Magis RC, Bravo GE, López LA, Uribe ZP. La situación del DIDA en México a finales de 1998. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 1998;18:236-244.
4. Ho DD, Roger J, Kaplan J. Pathogenesis of infection with Human Immunodeficiency virus. N Eng J Med 1987;317:278-286.
5. Richmann DD. Resistance of clinical isolates of human immunodeficiency virus to antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1207-13.
6. Steven GD et al. HIV-1 Protease Inhibitors A review for clinicians. JAMA 1997; 277: 145-53.
7. Flexner Ch. HIV-protease inhibitors. N Engl J Med 1998; 338: 1281-1292
8. McKinney RE. Antiretroviral therapy: Evaluating the new era in HIV treatment. Advances Ped Infect Dis 1997; 12: 297-323
9. Montaner G, Martin SH, Charles C. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. JAMA 1997; 277: 1962-69.
10. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D et al. Rational design of peptide- based HIV proteinase inhibitors. Science 1990; 248: 358-61
11. Back D, Mulchay F, Barry M and Gibbons S. Protease inhibitor in patient with HIV disease. Clin Pharmacokinet 1997;32:194-209.
12. Kelleher AD, Carr A, Saunders J and Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus- infected subjects treat with zidovudine. J Infect Dis 1996;173:321-9

13. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism?. JAMA 1998;280:72-77
14. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1-2 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. J Infect Dis 1999; 179:859-70.
15. Deeks SG, Smith M, Holodiny M, Kanh JO. Hiv-1 Protease inhibitors (Review). JAMA 1997; 227: 145-153.
16. CDC: Update trends in AIDS incidence and prevalence- United States. MMWR 1996;46(8):165-73.
17. Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:833-860.
18. 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.
19. 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.
20. Perelson AS. HIV-1 Dynamics in vivo: virion clearance rate. Science 1996; 271: 1582-1586.
21. Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. Clin Pharmacokinet 1998; 34:347-358.
22. Johns DG, Gao WY. Selective depletion of DNA precursors: An evolving strategy for potentiation of dideoxynucleoside activity against human immunodeficiency virus. Biochemical pharmacology 1998;55:1551-1556.
23. Lori F, Gallo RC. Hydroxyurea and AIDS: An old drug finds a new application? AIDS Research and human retroviruses 1995;11:1149-1151.

24. Montaner JSG, Zala C, Conway B et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus disease receiving chronic didanosine therapy: Canadian HIV trial network protocol 080. *J Infect Dis* 1997; 175: 801-806.
25. Lori F, Malykh AG, Foli A Et al. Combination of a drug targeting the cell with a drug targeting the virus controls human immunodeficiency virus type 1 resistance. *AIDS Research and human retroviruses* 1997; 13:1403-1409.
26. Giacca M, Zanussi S, Comar M, Simonelli C, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with hydroxyurea: Virologic and clinical evaluation. *J Infect Dis* 1996;174:204-209.
27. Biron F, Lucht F, Peyramond D et al. Anti-HIV activity of the combination of didanosine and hydroxyurea in HIV-1 infected individuals. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:36-40.
28. Cadden JJ, Dube MP. Hydroxyurea plus didanosine as salvage therapy in HIV. Abstract from the proceeding of the 38th interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, september 1998. Abstract I-102.
29. Rutchmann OT, Opravil M, Iten A et al. A placebo- controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection *AIDS* 1998;12: 71-77.
30. Lori F, Gallo RC. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Science* 1994; 266: 801-5
31. Sherman DS, Douglas N. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection. *AIDS Reader* 1999; 9:18-24.
32. Anna DA. Mutations in the pol gene of human immunodeficiency virus type 1 in infected patients receiving DDI and Hydroxyurea combination therapy. *The J. Inf Dis* 1997; 176: 899-903.
33. ST Clair MH et al. Resistance to DDI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1991; 253: 1557-9.
34. Spotswood IS. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with Zidovudine in HIV- infected. *Ann Intern Med* 1997 ; 126: 355-363.

35. Angela MC. Combination therapy for infections due to human immunodeficiency virus type-1. *Clin Inf Dis* 1994; 18: 516-24.
36. CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR Recommendations and reports* 1998;47 (RR-4):1-38.
37. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry* 1991; 30: 7661-7666.
38. Jackson AL, Warner NL. Preparation, staining, and analysis by flow cytometry of peripheral blood leukocytes In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd edition Washinton, DC: American Society for Microbiology; 1986: 226-235.

.CUADROS

Cuadro 1

CATEGORÍA CLÍNICA AL INGRESO

Categoría clínica	Global n=47 (%)	Brazo A n=26(%)	Brazo B n=21(%)
B: Síntomas moderado	29(61%)	13(50 %)	16(76%)
C: Síntomas severos	10(21%)	7(26%)	3(14%)
A: Síntomas leves	4(8.5 %)	3(11.5%)	1(5%)
N: Asintomático	4(8.5 %)	3(11.5%)	1(5%)

Cuadro 2

CATEGORÍA INMUNOLÓGICA AL INGRESO

Categoría Inmunológica	Global (n=47) %	Brazo A (n=26) %	Brazo B (n=21) %
1: Sin inmunosupresión	7 15 %	5 20 %	2 10 %
2: Inmunosupresión moderada	7 15 %	4 15 %	3 14 %
3: Inmunosupresión severa	33 70 %	17 65 %	16 76 %

Cuadro 3

LINFOCITOS CD4 (promedio) Intento de Tratamiento

Linfocitos T CD4	Global		Brazo A		Brazo B	
CD4 basal	448.17	n=47	492.8	n=26	392.9	n=21
%	15.19 %		15.38 %		14.95 %	
CD4 a 3 Meses	612.2	n=44	648.29	n=24	568.9	n=20
%	18.72 %		18.58 %		18.9 %	
CD4 a 6 meses	701.8	n=40	778.09	n=21	617.63	n=19
%	20.05 %		20.09 %		20 %	
CD4 a 9 meses	594.8	n=33	573.15	n=19	624.2	n=14
%	19.4 %		18.78 %		20.3 %	
Incremento de CD4 en 6 meses de tratamiento	+219.7	n=40	+240.6	n=21	+196.68	n=19
%	+4.3 %		+5.04 %		+3.84 %	
Incremento de CD4 en 9 meses de tratamiento	+93	n=33	+68.4	n=19	+126.7	n=14
%	+4.24 %		+4.68 %		+3.64 %	

Cuadro 4**CARGA VIRAL (promedio) Intento de tratamiento**

Carga viral	Global	Brazo A	Brazo B
Carga basal promedio	301910.9	437375.5	128906.95
Mediana	101575	109512	99776
Logaritmo *	4.98 n=47	4.99 n=26	4.90 n=21
Carga 3 meses promedio	39228.4	34274	45172.9
Mediana	13909	8197.5	19337
Logaritmo	3.98 n=44	3.79 n=24	4.11 n=20
Carga 6 meses promedio	58035.4	69474.5	44687.7
Mediana	14499	9619	17551
Logaritmo	3.90 n=39	3.82 n=21	4.003 n=18
Carga 9 meses promedio	45406.09	59771.8	25909.7
Logaritmo	3.90 n=33	3.93 n=19	3.85 n=14
Disminución en la carga viral después de 6 meses	273079.718	422149.7	99164.6
Logaritmo	1.10 n=39	1.21 n=21	0.96 n=18
Disminución en la carga viral después de 9 meses	325840.9	481588.57	114469.07
Logaritmo	1.14 n=33	1.18 n=19	1.09 n=14

*El logaritmo es de base 10

Cuadro 5

Porcentaje de pacientes por debajo de la centil 5, al inicio de tratamiento y 6 meses después de inicio

	Global	%	Brazo A	%	Brazo B	%
Talla para edad al ingreso	72		70		81	
Peso para talla al ingreso	8		14		4	
Peso para edad al ingreso	45		52		61	
Talla para edad a 6 meses	65		78		64	
Peso para talla a 6 meses	5		5		4	
Peso para edad a 6 meses	45		50		40	

Cuadro 6

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) (promedio)

IMC	Global		Brazo A		Brazo B	
IMC Basal	15.72	n=47	15.29	n=26	15.83	n=21
IMC a 3Meses	15.71	n=45	15.59	n=23	15.84	n=21
IMC a 6 meses	15.96	n=40	15.7	n=22	16.28	n=18
IMC a 9 meses	16.19	n=27	16.45	n=17	15.59	n=10

Cuadro 7

INCREMENTO DE PESO (kg) Y TALLA (cm) POR MES (promedio)

	Global		Brazo A		Brazo B	
Incremento de peso /mes/kg en 6 meses	0.185	n=40	0.183	n=22	0.18	n=18
Incremento de peso /mes (kg) en 9 meses	0.156	n=27	0.185	n=17	0.105	n=10
Incremento de talla /mes/cm en 6 meses	0.655	n=40	0.70	n=22	0.59	n=18
Incremento de talla /mes (kg) en 9 meses	0.67	n=27	0.72	n=17	0.59	n=10

Cuadro 8

PERCENTILES TALLA PARA EDAD, PESO PARA TALLA Y PESO PARA EDAD

Centiles	Global		Brazo A		Brazo B	
Talla para edad inicial	8.99	n=47	11.07	n=26	5.6	n=21
Peso para talla inicial	48.68		40.89		54.4	
Peso para edad inicial	13.95		14.05		12.33	
Talla para edad 3 meses	8.77	n=45	10.68	n=24	6.19	n=21
Peso para talla 3 meses	52.3		46.10		59.62	
Peso para edad 3 meses	15.15		16.19		13.61	
Talla para edad 6 meses	9.98	n=40	12.67	n=22	6.68	n=18
Peso para talla 6 meses	56.5		49.07		65.59	
Peso para edad 6 meses	19.5		21.98		16.49	

Cuadro 9**EVENTOS INFECCIOSOS QUE PRESENTARON LOS PACIENTES DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

Infecciones	Global n=47	%	Brazo A n=26	%	Brazo B n=21	%
Neumonía	12	20	12	20	0	0
Diarrea	13	21	11	18	2	3.2
Sinusitis	2	3.3	1	1.6	1	1.6
Candida oral	3	5	3	5	0	0
Otitis	13	22	4	6.6	9	15
Faringitis	6	10	3	5	3	5
Varicela	3	5	1	1.6	2	3.3
Parotiditis	1	1.6	1	1.6	0	0
Condilomas	3	5	2	3.2	1	1.6
Meningitis	1	1.6	0	0	1	1.6
Celulitis periorbitaria	1	1.6	0	0	1	1.6
Onicomycosis	1	1.6	0	0	1	1.6
Adenitis	1	1.6	0	0	1	1.6
Total	60	100	38	63	22	37
Meses seguimiento	506		292		214	
Tasa incidencia de infecciones	0.11 infecciones/persona/mes		0.13 infecciones/persona/mes		0.10 infecciones/persona/mes	
Tasa de incidencia de infecciones	1.42 infecciones/paciente/año		1.56 infecciones/paciente/año		1.23 infecciones/paciente/año	

Con base en una muestra de pacientes histórica n=112, los cuales no recibieron esquemas HAART y algunos sólo recibieron esquemas con monoterapia o doble terapia antiviral en forma irregular la tasa de infecciones fué:

Incidencia: 779

2552= 0.30/infecciones/persona/mes

3.67 infecciones/persona/año.

Cuadro 10**EVENTOS ADVERSOS CLÍNICOS**

Eventos adversos	Global n=47	%	Brazo A n=26	%	Brazo B n=21	%
Nauseas	13	27	13	50	0	0
Vómitos	12	25	12	46	0	0
Insomnio	2	4	2	7	0	0
Dolor abdominal	2	4	1	3.8	1	4.7
Cefalea	1	2	1	3.8	0	0
Coloración de uñas negras	1	2	0	0	1	4.7

Cuadro 11
EVENTOS ADVERSOS EN LABORATORIO

	Global n=47	%	Brazo A n=26	%	Brazo B n=21	%
Leucopenia <4000/mm ³	8	17	4	15	4	19
Linfopenia <1500/mm ³	3	6	2	7.6	1	5
Plaquetopenia <100,000/mm ³	2	4.2	0	0	2	9.5
Neutropenia <1000/mm ³	6	12.7	2	7.6	4	19
Anemia <8gr/dl	2	4.2	2	7.6	0	0
Transaminasemia >4 veces valor normal	2	4.2	2	7.6	0	0

Cuadro 12
CAMBIO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL POR EFECTOS COLATERALES O MALA EVOLUCIÓN

Motivo de cambio de tratamiento	Brazo A n=26	%	Brazo B n=21	%
Náusea y vómito	6	23	0	0
Falla terapéutica	0	0	1	5
Total 7/47	6	23	1	5

Cuadro 13
CARGA VIRAL INDETECTABLE A 6 MESES Y 9 MESES

	Global	Brazo A	Brazo B
Niveles de carga viral no detectables a 6 meses de tratamiento	2 n=39	2 n=21	0 n=18
Niveles de carga viral no detectables a 9 meses de tratamiento	3 n=33	2 n=19	1 n=14

- Límite de detección 50 copias

Cuadro 14
CARGA VIRAL (PROMEDIO) PACIENTES EN "TRATAMIENTO"

	Brazo A	Brazo B
Carga basal	465530.7	111394.3
Logaritmo	5.03 n=20	4.86 n=20
Carga a 3 meses	22363.3	33372.2
Logaritmo	3.71 n=18	4.04 n=19
Carga a 6 meses	31685.8	47142.1
Logaritmo	3.62 n=15	4.03 n=17
Carga a 9 meses	24522.2	26798.5
Logaritmo	3.53 n=13	3.83 n=13
Disminución de carga viral después de 6 meses de tratamiento	530747.13	76988.5
Logaritmo	1.4 n=15	0.89 n=17
Disminución de carga viral después de 9 meses de tratamiento	621495.5	87520.2
Logaritmo	1.61 n=13	1.05 n=13

En este grupo se eliminaron los pacientes en quienes hubo necesidad de cambiar esquema antiviral

Logaritmo base 10

Cuadro 15
LINFOCITOS CD4 (PROMEDIO) DE PACIENTES EN "TRATAMIENTO"

	Brazo A	Brazo B
CD4 basal	535.2	408.55
%	16.9 n=20	15.35 n=20
CD4 3 meses	605.58	595.36
%	18.05 n=18	19.68 n=19
CD4 6 meses	825.53	647.33
%	20.6 n=15	20.77 n=18
CD4 9 meses	667.38	668.9
%	19.92 n=13	21.38 n=13
Incremento de CD4 después de 6 meses de tratamiento	+213.73	+207.44
%	+3.66 n=15	+4.11 n=18
Incremento de CD4 después de 9 meses de tratamiento	+83	+139.38
%	+4.07 n=13	+3.92 n=13

En este grupo se eliminaron los pacientes en quienes hubo necesidad de cambiar esquema antiviral

CUADRO 16

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Promedio De Pacientes En "TRATAMIENTO

	Brazo A		Brazo B	
IMC basal	15.26	n=20	15.83	n=20
IMC 3 meses	15.95	n=18	15.84	n=20
IMC 6 meses	15.93	n=16	16.36	n=17
IMC 9 meses	15.91	n=11	15.64	n=9

En este grupo se excluyeron los pacientes en quienes hubo necesidad de cambio en manejo antiviral

Cuadro 17

PERCENTILES EN TALLA Y PESO PARA EDAD, PESO PARA TALLA DE PACIENTES EN "TRATAMIENTO

	Brazo A		Brazo B	
Talla para edad inicial	9.45	n=20	5.88	n=20
Peso para talla inicial	40.78		52.13	
Peso para edad inicial	12.71		12.83	
Talla para edad 3 meses	8.9	n=18	6.50	n=20
Peso para talla 3 meses	51.26		57.61	
Peso para edad 3 meses	16.54		14.19	
Talla para edad 6 meses	11.47	n=16	7.07	n=17
Peso para talla 6 meses	54.25		63.58	
Peso para edad 6 meses	24.07		17.44	

Cuadro 18

INCREMENTO DE PESO (KG.) Y TALLA (CM) POR MES DE PACIENTES EN "TRATAMIENTO"

	Brazo A		Brazo B	
Incremento por mes en Kg. en 6 meses	0.20 kg	n=16	0.20	n=17
Incremento por mes en Kg. en 9 meses	0.21 kg	n=11	0.12	n=9
Incremento de talla por meses en cm. en 6 meses	0.67 cm	n=16	0.60	n=17
Incremento de talla por mes en cm. en 9 meses	0.70 cm	n=11	0.63	n=9

En este grupo se eliminaron los pacientes en quienes hubo necesidad de cambiar esquema antiviral

Cuadro 19**ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVIOS**

	Brazo A n=26 Pacientes	%	Brazo B n=21 Pacientes	%
Virgenes tratamiento	13	50%	8	38%
Tratamiento previo	13	50%	13	62%
AZT	4	15%	3	15%
DDI	1	3.8%	6	30%
AZT-DDC	1	3.8%	1	5%
AZT-DDI	8	30%	9	42.8%
AZT-3TC	7	26%	2	9.5%
D4T-DDI	0	0	10	47.6%
AZT-3TC-Saquinavir	1	3.8%	0	0
AZT-3TC-Ritonavir	0	0	1	5%

Cuadro 20**NÚMERO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVIO**

	Brazo A n=26 Pacientes	%	Brazo B n=21 Pacientes	%
1 esquema	6	23	2	9.5
2 esquemas	6	23	5	23
3 esquemas	0	0	4	19
4 esquemas	1	4	2	9.5

Cuadro 21**CARGA VIRAL DE PACIENTES SIN HISTORIA DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREVIO**

	Brazo A	Brazo B
Basal	696707	97997.6
Log	5.37	n=13 4.8 n=8
Carga 3 meses	34110	18897
Log	3.66	n=11 3.67 n=7
Carga 6 meses	82574	30584
Log	3.44	n=8 3.7 n=5
Carga 9 meses	72658	13750
Log	3.85	n=8 3.94 n=3
Disminución de carga viral después de 6 meses.	940039	102679
Log	2.1	n=8 1.2 n=7
Disminución de carga viral después de 9 meses	950225.3	54090.6
Log	1.7	n=8 0.8 n=3

A 6 meses, 2 pacientes presentaban carga indetectable en el brazo A.

Cuadro 22**CD4 DE PACIENTES SIN HISTORIA DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREVIO**

	Brazo A	Brazo B
Basal	635.7	167.625
%	11.2 n=13	9 n=8
CD4 3 meses	849.7	305.7
%	18.54 n=11	13.2 n=7
CD4 6 meses	1191.8	609.5
%	20.75 n=8	17.5 n=6
CD4 9 meses	798.5	291.3
%	22.5 n=8	10.66 n=3
Diferencia a 6 meses	+431.7	+428.16
%	+8.1 n=8	+6.6 n=6
Diferencia a 9 meses	+38	+107
%	+9.8 n=8	+3.3 n=3

Cuadro 23**INCREMENTO DE PESO Y TALLA EN PACIENTES SIN PREVIO TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

	Brazo A	Brazo B
Peso a 6 meses	0.25 kg. n=9	0.25 kg. n=5
Talla 6 meses	0.87 cm n=9	0.63 n=5

Cuadro 24**INDICE DE MASA CORPORAL EN PACIENTES SIN PREVIO TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

	Brazo A	Brazo B
IMC al inicio de tratamiento	14.62 n=13	15.44 n=8
IMC a 3 meses	15.23 n=11	15.64 n=8
IMC a 6 meses	15.8 n=9	16.4 n=5

Cuadro 25**INDICES SOMATOMÉTRICOS EN PACIENTES SIN PREVIO TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

Centiles	Brazo A	n	Brazo B	n
Talla para edad al inicio	3.1	n=13	2.17	n=8
Peso para talla al inicio	26.4		42.7	
Peso para edad al inicio	3.76		8.48	
Talla para edad a 3 meses	2.93	n=11	1.62	n=8
Peso para talla a 3 meses	33.5		44.3	
Peso para edad a 3 meses	5.68		8.8	
Talla para edad a 6 meses	2.03	n=9	3.38	n=5
Peso para talla a 6 meses	46.15		56.59	
Peso para edad a 6 meses	7.84		17.02	

Se analizó una cohorte histórica de 111 pacientes que no recibieron esquemas HAART y que los tratamientos que recibieron fueron monoterapia o doble terapia antiviral, algunos en forma irregular

Cuadro 26**INDICES SOMATOMÉTRICOS en pacientes de una cohorte histórica de 122 pacientes, centiles talla para edad, peso para talla, peso para edad e Índice de masa corporal (IMC)**

Indices somatométricos	Al ingreso	Última cita
IMC	14.04	14.11
Centil talla para edad	14.80	10.29
Centil peso para talla	27.72	34.09
Centil peso para edad	12.77	10.37

El seguimiento de esta cohorte de pacientes fué de 2552 meses/paciente.

Eventos de infección en pacientes de cohorte histórica: 781 eventos infecciosos

Pacientes: 112 niños

Tasa de incidencia de infecciones: 0.3 infecciones/niño/mes

Tasa de infecciones: 3.67 infecciones/paciente/año

CUADRO 27

EVENTOS INFECCIOSOS EN PACIENTES DE LA COHORTE HISTÓRICA

Evento infeccioso	Número de eventos	%	Evento infeccioso	Número de eventos	%
Diarrea	175	22.4%	Fungemia	5	0.6%
Neumonía	128	16.3%	Histoplasmosis	3	0.3%
Otitis	83	10%	Mucor	1	0.1%
Sinusitis	37	4.7%	Neumocistosis	15	1.9%
IVU	26	3.3%	Varicela	17	2.1%
Sepsis	26	3.3%	Herpes-zoster	14	1.7%
Tuberculosis	27	3.4%	Herpes oral	11	1.4%
Abscesos	14	1.7%	Epstein-Barr	2	0.2%
Conjuntivitis	11	1.4%	Sarampión	3	0.3%
Otomastoiditis	5	0.6%	Encefalitis	1	0.1%
Cándida oral	100	12.8%	Hepatitis	4	0.5%
Cándida esófago	13	1.6%	Rubéola	4	0.5%
Cándida en área perianal	4	0.5%	CMV	7	0.8%
Candida en orina	5	0.6%	Meningitis	4	0.5%
Virus Sincitial	1	0.1%	Artritis	2	
Salmonelosis	2	0.2%	Vulvovaginitis	2	0.2%
Gingivitis	2	0.2%	Parvovirus	2	0.2%
Neutropenia y fiebre	2	0.2%	Condiloma	1	0.1%

CUADRO 28

COSTOS DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL POR MES Y AÑO (septiembre 1999)

Medicamento	Costo/mes en pesos	Costo por año en pesos	Medicamento	Costo/mes en pesos	Costo por año en pesos
AZT	\$ 1,321.00	\$ 15,852.00	D4T	\$ 1,813.00	\$ 21,756.00
3TC	\$ 699.00	\$ 8,388.00	DDI	\$ 589.3.00	\$ 7,071.6.00
Ritonavir	\$ 2,207.00	\$ 26,484.00	Hidroxiurea	\$ 328.00	\$ 3,936.00
Total	\$ 4,227.00	\$ 50,724.00	Total	\$ 2,730.00	\$ 32,760.00

ANEXO 1

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO:

Ensayo clínico abierto para evaluar dos esquemas de terapia antiretroviral (AZT + 3TC+ RITONAVIR vs DDI + D4T + HIDROXIUREA) en el tratamiento de la infección por VIH en niños.

INTRODUCCION

Se le ha pedido que participe en un estudio de investigación con una duración de 52 semanas, en el que se compara AZT(Zidovudina)+ 3TC (Lamivudina)+ Ritonavir, contra otro esquema compuesto por Hidroxiurea + D4T (stavudina) + DDI(didanosina), *para el tratamiento de niños infectados por el virus HIV .*

PROPOSITO DEL ESTUDIO

Evaluar la eficacia de dos esquemas antivirales en la infección HIV de pacientes del CLINDI

BENEFICIOS

Estudios realizados previamente han demostrado que con el uso de tres medicamentos antivirales en el tratamiento de infección por VIH, disminuye la carga viral a valores *muy bajos, y secundariamente evita progresión de la enfermedad.* También se ha observado aumento en las células CD4 y a su vez disminución en la aparición de enfermedades oportunistas.

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

MALESTARES Y RIESGOS

Pueden presentarse ciertos efectos colaterales asociados al uso de medicamentos antivirales para la infección por HIV. El AZT puede provocar mielosupresión, esto es anemia y/o neutropenia, también se ha reportado cefalea, náuseas, vómitos, mialgias. Con el uso de DDI se ha descrito neuropatía periférica, pancreatitis y elevación en las pruebas de función hepática. El ritonavir puede ocasionar náuseas, vómitos, trastornos del gusto, elevación de transaminasas. El 3TC (Lamivudina) puede ocasionar diarrea, náuseas y fiebre. El uso de hidroxiurea puede ocasionar disminución en los neutrófilos.

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 de duración de éste, 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 la investigación, puede dirigir las a la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México o al teléfono 5887781.

Confirmando que he sido informado sobre los aspectos del estudio por el médico responsable Dr. Carlos Avila Figueroa, Dr. Miguel Cashat, Dr. José Juan Morales, Enfermera Ramona Macías y la Trabajadora Social Imelda Guerrero Luciano, y entiendo sus explicaciones. Mis preguntas han sido contestadas, considero voluntariamente participar. Se me dará copia de éste consentimiento.

Firma del testigo _____ FECHA _____

Nombre del Paciente _____

Firma del tutor _____

ANEXO 2

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 PREVIOS ANTIVIRALES 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 TRIPLE ESQUEMA ANTIVIRAL _____

MECANISMO DE TRASMISION

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

CLASIFICACION CLINICA E INMUNOLOGICA AL INGRESO

FECHA _____ CLASIFICACION _____

HISTORIAL DE INFECCIONES

INFECCIONES OPORTUNISTAS:

CANDIDIASIS: SI ___ NO ___

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

NEUMONIAS:

FECHA _____	TX _____

OTITIS

FECHA _____	TX _____

MENINGITIS:

FECHA _____	TX _____

SINUSITIS

FECHA _____	TX _____

OTOMASTOIDITIS :

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

NEUMONIA por *Pneumocystis carinii*

FECHA _____	TX _____

TUBERCULOSIS

FECHA Y SITIO _____	TX _____
TRATAMIENTO _____	TX _____

GASTROENTERITIS:

FECHA _____	TX _____

VALORACION NUTRICIONAL:

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES	18 MESES
FECHA							
PESO							
PERCENTIL							
TALLA							
PERCENTIL							
PERIMETRO CEFALICO							
PERCENTIL							
GRADO DE DESNUTRICION							

ADENOPATIAS

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES	18 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 _____

TRATAMIENTO _____

CMTS	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
PERIMETRO CEFALICO						

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
FECHA						
CD4						
CARGA VIRAL						

EFFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
FECHA						
NAUSEAS						
VOMITOS						
CEFALEAS						
PARESTESIAS						
DOLOR ABDOMINAL						
ADINAMIA						
ICTERICIA						
PRURITO						
EXANTEMAS						
HEMATURIA						
TRASTORNOS DEL GUSTO						
ADINAMIA						
NEUROPATIA PERIFERICA						
MIOSITIS						
PANCREATITIS						
OSCURECIMIENTO DE UÑAS						

BIOMETRIA

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
HB						
HTO						
LEUCOCITOS						
NEUTROFILOS						
LMFOCITOS						
PLAQUETAS						
ANEMIA						

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
BILIS IND						
BILIS DIR						
ALBUMINA						
GLOBULINA						
PROTS. TOT.						
DHL						
FA						
TGD						
TGP						
AMILASA						
CPK						

PRUEBAS DE FUNCION RENAL

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	15 MESES
SODIO						
CLORO						
CALCIO						
FOSFORO						
MAGNESIO						
POTASIO						
ACIDO URICO						
CREATININA						
UREA						

DEFUNCION

FECHA: _____

CAUSA: _____

AUTOPSIA: _____