

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I	Introducción	1
II	Definición del Problema	4
III	Justificación	6
IV	Objetivos	9
V	Revisión Bibliográfica	
	A. Aspectos Epidemiológicos del VIH/SIDA en Niños	10
	B. Mecanismos de Transmisión del VIH en Niños	14
	C. Estructura Viral y Patogénesis de la Enfermedad	17
	D. Diagnóstico de Niños Infectados por el VIH	22
	E. Terapia Antirretroviral en Niños con VIH	28
	F. Monitoreo de Niños VIH Positivos	38
	G. Prevención del VIH en Niños	48
VI	Material y Métodos	
	A. Metodología	51
	B. Recursos	61
	C. Consideraciones éticas	61
VII	Presentación de resultados	
	A. Fase Exploratoria	63
	B. Modelamiento de las variaciones observadas en los valores de CD4+	71

VIII	Discusión de resultados	
	A. Niveles de linfocitos CD4+ y CD8+ en función de la edad del paciente	95
	B. Niveles de linfocitos CD4+ en función del sexo del paciente	97
	C. Niveles de linfocitos T y categoría clínica clínica del paciente	97
	D. Niveles de linfocitos CD4+ en función del tratamiento	98
	E. Niveles de linfocitos CD4+ en función del estado nutricional	102
IX	Conclusiones	106
X	Recomendaciones	108
XI	Resumen	110
XII	Referencias Bibliográficas	111
XIII	Anexos	119

I. INTRODUCCIÓN

En otoño de 1980, en Los Angeles, Estados Unidos, Michael Gottlieb, joven inmunólogo de ese entonces, encuentra en su camino uno de los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana; la causa iba a determinarse tres años más tarde tras ser aislado el Virus de Inmunodeficiencia Humana-1 por científicos franceses (30).

Desde entonces, la infección por el VIH ha sido una problemática que se ha ido expandiendo sigilosamente en, prácticamente, todos los países del mundo afectando, principalmente, a aquellos que se encuentran desprotegidos; desprotegidos ante la pobreza, ante la discriminación, ante la carencia de educación, ante la inaccesibilidad a servicios de salud (62).

Por ello, la pandemia del SIDA debe considerarse como un problema prioritario en países en desarrollo, dónde los más desfavorecidos son mujeres y niños. De hecho, a pesar que en Guatemala sólo se han reportado 185 casos de niños con SIDA, según expertos, en nuestro país, cada semana aparecen por lo menos 10 casos nuevos de infección por el VIH en niños (15).

Es largo el camino a recorrer para la solución del problema y son muchos los aspectos que deben tratarse al hablar del VIH y en particular, al hablar de VIH en niños.

En este aspecto, no menospreciamos la labor que se realiza para detener el proceso de expansión de la infección (refiriéndonos con esto a implementar de manera estratégica medidas preventivas), pero tampoco podemos mostrar apatía hacia aquellos niños que en este

momento sufren la infección por el VIH y las consecuencias que con ella trae.

El estudio que a continuación se presenta está basado en diversos datos de 17 niños infectados por el VIH, los cuales, actualmente, se encuentran a cargo del Hospicio San José y tienen edades comprendidas entre los catorce meses y ocho años. Se partió de un estudio observacional descriptivo para luego probar y explicar lo observado.

A estos niños, desde el momento en que fueron acogidos en el Hospicio (la mayoría de ellos desde 1998) se les ha tratado de llevar, con apego a lo descrito por la literatura, el monitoreo de la infección por el VIH; por supuesto el aspecto económico es uno de los mayores obstáculos para cumplir de manera estricta el mismo.

Dentro de los elementos básicos a monitorizar en el paciente infectado por el VIH encontramos el estado clínico, el estado inmunológico y el estado virológico del mismo. De éstos, el estado inmunológico es para nuestro estudio de interés particular. El sistema inmunológico es parte de todo organismo viviente y por ende las variaciones que en él se producen dependen de múltiples fenómenos que suceden fuera o dentro del organismo. En niños infectados por el VIH, mantener un sistema inmunológico que sepa confrontar y resistir el ataque del VIH es de vital importancia para lograr retardar la evolución hacia la enfermedad. Esto, puede lograrse directa o indirectamente, y para quién se encuentra a cargo de los niños pueda contribuir a ello deben primero conocerse cuáles son aquellos factores que influyen en mayor proporción o bien de forma significativa a las variaciones que pueden darse en el mismo.

En virtud de ello, para nuestro estudio, los niveles de linfocitos CD4+ y CD8+ fueron tomados como variables dependientes o variables

respuesta y la edad del niño, el sexo, el estado nutricional del mismo, la categoría clínica del paciente y el tipo de terapia antirretroviral administrada (lo cual incluye número de medicamentos y número de cambios efectuados en la terapéutica) son, por su parte, las variables independientes o variables explicativas. Datos que permitieran medir dichas variables fueron recopilados en los niños desde su ingreso al Hospicio San José hasta mediados del presente año. Aquí queremos enfatizar que los valores de linfocitos T específicos fueron obtenidos por medio de mediciones realizadas en un citómetro de flujo.

A partir de estos datos se elaboró el análisis correspondiente para responder a nuestro principal objetivo: explicar, detalladamente, las relaciones existentes entre variable respuesta y variables explicativas. Esto, partiendo de la suposición que los niveles de linfocitos T, CD4+ y CD8+, en especial los primeros, por ser indicadores del estado en el que se encuentra el paciente infectado por el VIH, presentan variaciones dependientes de los cambios que se producen en otras variables.

Para ello, primero se dividió el estudio en dos fases. Una fase exploratoria en la cual únicamente se observan y deducen las posibles relaciones entre las variables descritas y una segunda fase en la cual se crearon cinco modelos con los que se prueban y explican las relaciones observadas.

Dichos modelos no fueron contruidos usando los elementos de la filosofía de la ciencia Popperiana (*i.e.* usar la falsificación para evaluar una hipótesis mediante un diseño experimental crítico), debido a las dificultades para controlar los aspectos más importantes del sistema y lograr un diseño adecuado (24). Es la filosofía de Lakatos (1979) retomada en los últimos años, la que permite enfrentar las problemáticas experimentales mediante el uso de modelos para evaluar la pregunta de por qué se producen ciertos fenómenos en

términos de su habilidad para explicar los datos y para predecir las consecuencias de dicho fenómeno (22).

La formulación de estos modelos permite ordenar, simplificar y materializar el estado del conocimiento del problema en formas matemáticas específicas, además de identificar parámetros y procesos importantes. Además, el hecho de desarrollar diferentes modelos permite progresar en el entendimiento de los sistemas naturales y generar nuevas interrogantes sencillas que puedan ser puestas a prueba una a una (22). Por último, éstos permiten simular la dinámica del sistema estudiado, contrastar sus predicciones con los datos observados y finalmente escoger aquellos que expliquen mejor lo observado. Todo esto encaja dentro de las nuevas visiones y herramientas matemáticas y estadísticas que se usan para abordar un problema científico (43, 60).

Finalmente, con los datos obtenidos en ambas fases, pudimos establecer consideraciones que deben tomarse en cuenta en un niño infectado por el VIH (en particular en los 17 niños estudiados) para su seguimiento clínico, inmunológico y terapéutico, además de las ya conocidas y descritas por múltiples autores.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia es un trastorno frecuente en el mundo entero, se caracteriza por la presencia del retrovirus en células del sistema inmunológico (53). Cada día, miles de

seres humanos son infectados y entre ellos figura un elevado porcentaje de niños (25, 61).

A pesar que se conocen muchos aspectos de la infección por el VIH, en Guatemala existen deficiencias en el manejo de estos pacientes. Entre ellas se menciona que existen pocos profesionales de salud especialistas en el tema, falta de métodos tecnológicos para el monitoreo de dichos pacientes, limitaciones económicas y posiblemente más.

Por múltiples factores la reacción del organismo ante la infección del VIH es diferente en cada individuo; hay quienes progresan rápidamente hacia la enfermedad, otros lo hacen de manera más lenta y un tercer grupo está conformado por pacientes que no progresan hacia la misma. El progreso o el no progreso puede estimarse con cierta exactitud a partir del seguimiento de pacientes. Uno de los aspectos principales, de dicho seguimiento, es el monitoreo del sistema inmunológico.

La problemática radica en que todo niño reacciona de manera diferente ante la infección y ante la terapia antirretroviral, por ende los casos no pueden tomarse como un conjunto sino de manera individual. No obstante existen ciertos patrones de referencia en la evolución de la infección.

¿Cómo establecer con precisión el estado del paciente infectado por el VIH? Es parte de la tarea que nos propusimos realizar.

Datos obtenidos técnica y científicamente de cada paciente seropositivo, como el análisis cuantitativo de los niveles de linfocitos CD4+ y CD8+ (con el auxilio de la citometría de flujo como una de las técnicas más importantes para la medición de linfocitos), son de vital trascendencia para la determinación del estado del mismo.

Debemos también tomar en cuenta que los valores de estos linfocitos varían por múltiples razones tanto en individuos sanos como en individuos enfermos. ¿Cómo varían y cuales son las principales variables responsables de esto? Es la segunda interrogante planteada, y la resolvemos en parte al observar y probar las relaciones existentes entre los valores de linfocitos CD4+ y los trastornos clínicos (incluyendo trastornos nutricionales) y la terapia antirretroviral (y sus variaciones) en los 17 niños en los cuales está basado el estudio.

III. JUSTIFICACION

El Síndrome de Inmunodeficiencia Humana ha cruzado fronteras, afectando individuos sin discriminación de raza, género o edad; y así ha alcanzado un número estremecedor de personas. Actualmente se estiman más de 34 millones de seres humanos, adultos y niños, viviendo con VIH/SIDA en el mundo entero y más de 16,3 millones de defunciones atribuibles a la enfermedad (61).

Si bien, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana fue reportada en sus inicios como un problema de países desarrollados (aunque en realidad los países africanos sufrieron los primeros casos) y de un grupo social estrictamente definido, la extrema vulnerabilidad de los países pobres ha hecho de ellos los más endebles ante la epidemia y ante las repercusiones que trae consigo.

La pandemia ha dado un giro inesperado a las tasas de morbilidad y mortalidad general de diversas poblaciones y el impacto causado en las mismas repercute en una disminución considerable en la esperanza de vida al nacimiento (hasta de 20 años en algunos países africanos (25)).

Por tales razones, sin la introducción de reformas eficaces en las políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el VIH, el paisaje, para los países en desarrollo (siendo la mayoría de países latinoamericanos parte de ellos) se torna devastador.

Llegando a dos decenios de su existencia y debido a la presencia de millones de personas infectadas en el mundo entero, es de esperar que el avance tecnológico y la búsqueda de medidas drásticas para la erradicación de la enfermedad se dupliquen conforme el paso de los años.

Son incontables los esfuerzos que se han hecho con la finalidad de reducir la pandemia. Grandes adelantos se ponen de manifiesto en los diferentes aspectos de la enfermedad (en prevención, en diagnóstico, en tratamiento y en seguimiento de los pacientes infectados), mejorando considerablemente el estado clínico de aquellos que han sido infectados por el VIH. Por desgracia, la introducción de dichos adelantos (ante todo en los últimos tres aspectos mencionados) en una sociedad determinada demanda la disponibilidad de recursos económicos elevados, y en países como el nuestro, donde existe una disparidad en la distribución de riquezas y en la accesibilidad a los servicios de salud de calidad, los grupos más vulnerables (entre los cuáles figuran los niños) resultan los más desfavorecidos ([25](#), [62](#)).

Las organizaciones que han priorizado acciones en contra de la expansión de la pandemia del SIDA exponen con claridad que la mayor arma con la que cuentan los países pobres para lograr la reducción de las tasas de incidencia de la infección es la educación masiva y la elaboración e introducción eficaz de intervenciones preventivas.

Si bien es cierto que los beneficios de la Medicina Preventiva son sorprendentes y más accesibles para nuestras sociedades, no se puede

pasar por alto que ya existen, a nivel mundial, millones de personas infectadas por el VIH y dentro de ellos miles de niños.

A mediados del año 2000 se estima que, alrededor del mundo, 1,3 millones de niños menores de 15 años tenía el Virus de Inmunodeficiencia Humana (61); en tanto que en 1998 se calcularon alrededor de 1,400 muertes diarias en niños por el SIDA (62).

En Guatemala, el primer caso del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida fue reportado por el Hospital Roosevelt en el año de 1984 (16). Desde esta fecha hasta finales de diciembre del año 2000 el departamento de Vigilancia Epidemiológica ha reportado casi 4 mil casos de SIDA (44); mientras que el programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) reporta, a mediados del 2000, 73 mil adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA. Las cifras del ministerio de Salud Pública y Asistencia Social no parecen tan alarmantes, pero las mismas organizaciones gubernamentales manifiestan que el sub-registro de casos SIDA se encuentra por arriba del 70% y en general, se estima que por cada caso reportado existen cuatro a cinco casos que no lo son (71).

En 1987 aparecen casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana en mujeres heterosexuales en Guatemala y seis años más tarde se notifican los primeros casos en niños producto de la transmisión madre-hijo (44) (en otras partes del mundo los primeros casos en niños fueron reportados a principios de los ochenta (36)). Hasta ahora son 185 los casos de SIDA en niños reportados en Guatemala y un estimado, por parte de ONUSIDA, de 1,600 niños que viven infectados por el virus en este país (44, 61).

Más del 90% de los niños han adquirido el virus en el período perinatal, ya sea *in útero*, durante el trabajo de parto o al momento del parto, o a través de la lactancia materna. Sin embargo un porcentaje

considerable de los mismos se han infectado como víctimas de abuso sexual, de drogadicción y de transfusión de productos sanguíneos contaminados (6, 62).

La evolución hacia la enfermedad y hacia la muerte de niños infectados por el VIH en países pobres es acelerada, siendo una de las principales razones la presencia de un sistema inmunitario en extremo debilitado, esto, producto de la coexistencia de un estado nutricional deficiente y el círculo vicioso de enfermedades que trae consigo (62).

Por otro lado existe un pobre acceso a la terapia antirretroviral y a los métodos inmunológicos y virológicos de seguimiento (conteo de CD4+ y mediciones de cargas virales) que permiten tomar decisiones terapéuticas oportunas que no sólo prolonguen el curso de la enfermedad sino que benefician al niño al promover una mejora considerable en su estado clínico. Freeman Dyson, físico estadounidense, señaló en una conferencia realizada en Vancouver que “la brecha cada vez mayor entre la tecnología y necesidades humanas sólo puede ser llenada por la ética” (61).

En el presente estudio se realizó una serie de observaciones pertinentes sobre el seguimiento y la terapéutica a la cual están sujetos una población de 17 niños guatemaltecos con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana con el objeto de aportar conclusiones y recomendaciones que puedan ser de utilidad para la adopción de políticas de salud adecuadas por aquellos médicos, instituciones y familias que se encuentran ante la necesidad de atender niños con VIH en una sociedad rodeada de pobreza y donde los derechos del niño se ocultan por motivos injustificables.

La magnitud y trascendencia del problema del SIDA que ha surgido en nuestro país, especialmente en los niños, así como la

presencia de un manejo y seguimiento que por razones expuestas anteriormente distan de lo ideal, hacen justificable esta investigación.

“Los niños tienen derecho a disfrutar del más alto nivel posible de salud”.

IV. OBJETIVOS

1. Determinar los niveles de linfocitos CD4+ y CD8+ en pacientes pediátricos, del Hospicio San José, infectados por el virus de inmunodeficiencia humana por medio del uso de citometría de flujo.
2. Explicar la conexión que existe entre los resultados de la medición de los niveles de subpoblaciones de linfocitos T y el estado de la enfermedad en el que se encuentran dichos pacientes (esto incluye el estado clínico y dentro del mismo el estado nutricional del paciente).
3. Explicar la conexión que existe entre los niveles de linfocitos CD4+ y la edad y el sexo del niño.
4. Describir el comportamiento clínico e inmunológico de pacientes pediátricos con VIH sujetos a una terapéutica específica.
5. Determinar la posibilidad de introducir un modelo de tratamiento antirretroviral en estos pacientes a través del conteo de linfocitos CD4+ y CD8+ y de la categorización clínica del paciente.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL VIH/SIDA EN NIÑOS

1. Panorámica mundial:

Desde sus inicios, el VIH/SIDA ha sido una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo entero; ubicándose en los últimos años entre las 10 primeras causas de mortalidad ⁽⁶⁾.

Comentario:

Comentario:

Los primeros casos de VIH en niños aparecieron a finales de los años setenta, pero oficialmente fueron reportados a principios de los años ochenta (en 1983 según refieren algunos autores). La Organización Mundial de la Salud y el ONUSIDA estiman que hasta la fecha han sido infectados por el VIH más de 4 millones de niños menores de 15 años (cifra que aumenta con la nueva definición dada por la Convención de las Naciones Unidas sobre Derechos del Niño en la cual el grupo se extiende a seres humanos menores de 18 años) ⁽⁶²⁾.

Hoy en día, se calculan 1,3 millones de niños menores de 15 años viviendo con VIH/SIDA ⁽⁶¹⁾, lo cual representa alrededor de 4% de la

población total infectada. Y desde el principio de la epidemia hasta finales de 1999 las defunciones por SIDA en niños alcanzan los 3,6 millones (50).

A finales del año 1998, más del 90% de los niños infectados por el VIH vivían en África sub-Sahariana (figura A); las estadísticas no han variado de forma significativa desde entonces y actualmente se estima que el mismo porcentaje de niños infectados viven en países en desarrollo (36, 62).

2. Situación en América Latina y el Caribe:

Hasta febrero del 2000 el ONUSIDA informa 1,062,629 casos de SIDA en las Américas y 1,86% son casos pediátricos (50). La frecuencia de infecciones en mujeres en edad reproductiva ha ido aumentando, por lo que se espera un crecimiento en la incidencia de infección en mujeres embarazadas, y por lo tanto mayor riesgo de infección perinatal en niños (en algunas regiones, se estiman tasas de infección mayores del 5% en mujeres embarazadas, Haití es uno de los principales) (6).

Dentro de los países latinoamericanos más afectados se encuentran Brasil y México. En el caso de Centroamérica, la epidemia está creciendo rápidamente, principalmente en Honduras, Guatemala y Belice. En Guatemala, los primeros casos de SIDA pediátricos, fueron notificados en el año de 1993 y desde entonces, el número de casos ha ido aumentando (16). Actualmente han sido reportados 182 casos de transmisión vertical (cuadros A.2.1 y A.2.2) y un total de 185 casos notificados por el departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social al sumar casos relacionados con otras vías de transmisión (44).

“Actualmente hay más niños que contraen el VIH que antes y no hay ningún indicio que la tasa de infección esté disminuyendo”

Niños viviendo con SIDA

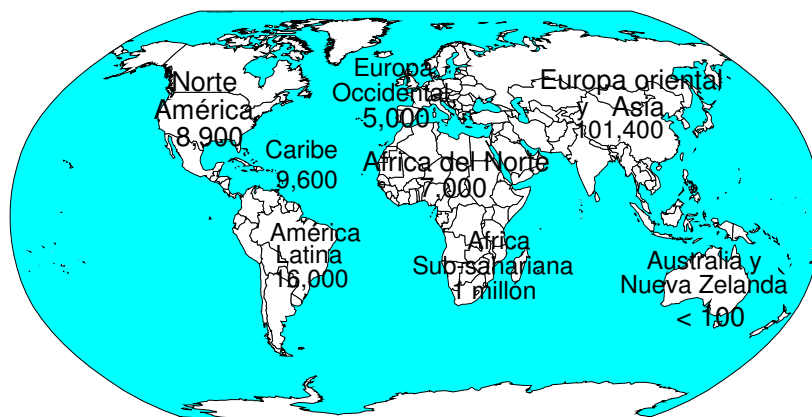


Figura A. Tomado del reporte mundial de ONUSIDA. Junio 1998

En cuanto al total de niños infectados, el informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA, elaborado por ONUSIDA, con datos hasta Junio del año 2000, estima un aproximado de 1,600 niños guatemaltecos menores de 15 años infectados por el virus.

A esto se añaden 5,200 niños huérfanos por el SIDA, constituyéndose así el segundo país de Centroamérica con mayor número de niños infectados y el séptimo en América latina y el Caribe (61).

Cuadro A.2.1.

Casos SIDA por transmisión madre-hijo reportados en Guatemala

	Año de notificación								
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total

Casos SIDA	3	5	5	29	26	28	66	20	182
------------	---	---	---	----	----	----	----	----	-----

Fuente: reporte nacional de notificación de personas con SIDA (44).

Cuadro A.2.2.
Casos SIDA en niños por grupo etáreo

	Grupo etáreo		
	0 - 4 años	5 - 9 años	10 - 14 años
Casos SIDA	148	14	23

Fuente: reporte nacional de notificación de casos SIDA (44).

3. Características de los niños infectados por el VIH y principales modos de transmisión:

Como se observa en la figura A, referente a la distribución mundial de niños con SIDA, los países más afectados por la tragedia son los países en desarrollo. En general, se dice que los niños nacidos en países pobres tienen mayor riesgo de infectarse (62).

Dentro de todas las formas de transmisión del VIH en niños, la transmisión perinatal se considera la principal fuente; más del 90% de los niños infectados han contraído el virus de esta manera (62). En términos porcentuales, la probabilidad de que una mujer seropositiva transmita el virus a su hijo varía de un 25% a un 35% en estos países, mientras que en países industrializados el porcentaje oscila entre 15 y 25%. Esta diferencia se explica por la presencia, frecuente, en países pobres de factores de riesgo tales como inmunosupresión, desnutrición, complicaciones del embarazo y del parto en las madres de estos niños (siendo la más importante la ruptura prolongada de membranas).

Por otra parte, se afirma que la distribución racial y étnica del SIDA y de la infección por el VIH en niños varía dependiendo del modo de transmisión. En los Estados Unidos, por ejemplo, 61% de los

niños con SIDA que han adquirido el virus por vía perinatal son de raza negra, 23% de los mismos son hispanos y 14% caucásicos. Mientras que los niños que adquieren SIDA por medio transfusiones de hemoderivados son, en más del 50%, caucásicos (36).

B. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN NIÑOS

En la página anterior se mencionó, brevemente, algunos de los mecanismos de transmisión del VIH en niños. A continuación se exponen, de forma más específica, los principales.

1. Transmisión perinatal:

a) Transmisión *in útero*:

La transmisión *in útero* se debe al paso transplacentario del VIH. La permeabilidad al paso del virus aumenta en la presencia de una membrana placentaria inflamada. Se define a un niño infectado por esta vía cuando 48 horas después del nacimiento se le toma una muestra de sangre, y ésta resulta positiva a cultivos virales o reacción en cadena de polimerasa (PCR). Se estima que el porcentaje de niños infectados que adquieren el VIH por este mecanismo oscila entre 25% y 40%. Muchos de estos niños adquieren el virus durante el último trimestre del embarazo y se cree que la transmisión temprana del mismo (durante el primer trimestre o segundo trimestre del embarazo) se traduce comúnmente en aborto o en el nacimiento de un niño con un sistema inmunológico en extremo deficiente progresando rápidamente hacia la muerte (15).

b) Transmisión durante el parto:

La transmisión del VIH durante el parto se da básicamente por medio de transfusión sanguínea materno-fetal. Con algunas variantes, se estima que entre 65% y 75% de la transmisión vertical se produce

durante el parto (46), por lo que la mayor parte de medidas preventivas se han dirigido a decrecer este riesgo.

c) Riesgos de transmisión perinatal:

Los estudios para disminuir la transmisión perinatal se basan en factores de riesgo descritos que al no ser controlados incrementan la probabilidad de tener un recién nacido infectado por el VIH. En el cuadro B.1 se exponen dichos riesgos.

Uno de los criterios inmunológicos que mide la severidad de la enfermedad en pacientes con VIH es el conteo de CD4+. La depleción de linfocitos CD4+ en la mayor parte de los casos es indicativo de progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que las madres con conteos linfocitarios bajos tienen mayor probabilidad de contagiar al niño (15); el riesgo puede aumentar hasta cuatro veces cuando el conteo de CD4+ es inferior a 400 células/ μ L (12).

Por otra parte, cuantiosos estudios demuestran que la carga viral materna permite medir el riesgo de transmisión vertical. Según reporta Oriol Coll en un estudio realizado en el Hospital Clínico de Barcelona, cargas virales por arriba de 50,000/mL puede llevar a la transmisión del virus en 73% de los casos, mientras que cargas virales por debajo de esta cifra tienen un riesgo de 11% (12).

Cuadro B.1.

Factores de riesgo para la transmisión perinatal del VIH

Tipo de riesgo	Riesgo
Clínicos	Etapa avanzada de la infección por el VIH en la madre
	Uso ilícito de drogas durante el embarazo
	Parto pretérmino
	Lactancia materna
De laboratorio	Cargas virales elevadas

Obstétrico	Conteo de CD4+ bajo Anemia Bajos niveles de vitamina A Ruptura de membrana > 4 horas Corioamnioitis Hemorragia durante el trabajo de parto Parto sin cesárea
-------------------	--

Fuente: "Update on perinatal HIV transmission"(15).

En cuanto a los riesgos obstétricos mencionados, la ruptura prolongada de membranas y la presencia de corioamnioitis figuran entre los primeros. Otros factores de riesgo que influyen en la transmisión vertical del VIH son la amniocentesis, la amnioscopía y la presencia de enfermedades de transmisión sexual durante el embarazo (66).

2. Lactancia materna y su rol en la transmisión del VIH:

Desafortunadamente el VIH se encuentra en la leche materna y por ende el recién nacido podría contraer el virus al exponer la mucosa oral y gastrointestinal a cargas virales considerables. Estudios revelan que 12 a 14% de los niños que no fueron infectados durante el embarazo o durante el parto tienen el riesgo de infectarse a través de la lactancia materna (15).

A pesar de estos datos, existe aún cierta controversia referente a si el virus puede o no puede ser transmitido por la leche materna.

Se dice que el riesgo podría ser mayor cuando la madre presenta un grado de inmunosupresión elevado, deficiencia de vitamina A o no está sujeta a una terapia antirretroviral adecuada.

3. Otros mecanismos de transmisión:

A pesar de representar un porcentaje bajo en las formas de transmisión del virus, no se puede pasar por alto que existe un número significativo de niños que se infectan a través del uso de hemoderivados contaminados, relaciones sexuales y consumo de drogas. Desde finales de los años ochenta en los países industrializados se han implementado las medidas estratégicas necesarias para eliminar toda fuente de contaminación por medio de hemoderivados, en el resto de países, aún se notifican casos de infección por transfusión de productos sanguíneos contaminados por el virus (62).

Por otra parte, existen, alrededor del mundo miles de niños expuestos a abuso sexual. El primer congreso mundial contra la explotación sexual de menores con fines comerciales realizado en Estocolmo en el año de 1996 estima que más de un millón de niños son involucrados en el comercio sexual cada año, el mayor porcentaje de estos niños son de sexo femenino (62). En efecto las tasas de infección por el VIH en niñas trabajando en prostitución y en niños que viven en la calle son elevadas.

En Guatemala se producen más de 100 casos de abuso sexual en niños de los cuales apenas una cuarta parte son notificados (71). Estas cifras se traducen en una mayor vulnerabilidad en los niños en contraer el VIH.

C. ESTRUCTURA VIRAL Y PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus no oncogénico que pertenece a la subfamilia *Lentiviridae*. Es el agente

etiológico primario del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana y se aisló por primera vez a finales de 1983.

1. Características del VIH:

El virión maduro del VIH es un nucleótido cilíndrico. El retrovirus tiene una cápsula interna formada por diversas proteínas estructurales. La más importante de estas proteínas estructurales se denomina p24. La principal proteína externa del VIH-1 es una glucoproteína pesada, gp120 que se encuentra asociada a una glucoproteína de disposición transmembranosa, gp41E. En la gp120 se encuentra el asa V3 y tiene un lugar específico de unión para la molécula CD4 de los linfocitos T (26).

La cápside del virión contiene dos copias de ARN lineal de tira sencilla y también algunas moléculas de transcriptasa inversa. El genoma de ARN posee tres genes requeridos para su replicación (*gag*, *pol* y *env*), estos genes codifican proteínas estructurales y enzimáticas. Además, contiene seis genes que regulan la expresión viral, dentro de los cuales figuran *tat* y *rev* como los más importantes.

El gen *gag* codifica una proteína precursora, pr53, que posteriormente se segmenta en cuatro proteínas que constituyen la estructura central del virus. El gen *pol* codifica tres enzimas de gran importancia, la proteasa, la integrasa y la transcriptasa inversa (o reversa).

La proteasa permite segmentar proteínas precursoras. Por su parte, la transcriptasa inversa es una enzima ADN polimerasa que permite incorporar los nucleósidos al ADN y utiliza como molde el ARN del virus.

Por último, la integrasa es partícipe de la integración pro-viral en el genoma celular. El gen *env* tiene a su cargo la codificación de las glucoproteínas gp160, gp120 y gp41 que participan en la unión celular, fusión y penetración del virus (53, 69).

Por otro lado, se habla del gen *nef*, algunos estudios indican que éste llega a jugar un rol como inductor de apoptosis. Cuando las células afectadas expresan el gen, se produce una demora en el crecimiento de las mismas y se tornan sensibles a cualquier estímulo apoptótico. Además de ello, se sugiere que la proteína *nef* es capaz, incluso, de unirse a linfocitos CD4+ no infectados (6).

2. Clasificación y variabilidad genética:

La mayor parte de virus son variantes del VIH-1. En cuanto a el VIH-2 su prevalencia es menor y se dice estar confinada a países africanos. En general, se estima que el VIH-2 es menos virulento que el primero y la progresión a la enfermedad es más lenta (53, 69).

Hasta ahora se habían descrito 10 subtipos genéticos del VIH-1. Algunos investigadores lanzan la teoría que muchos de estos subtipos son en realidad virus recombinantes y que la dispersión de estos virus ha acrecentado la epidemia. El subtipo de mayor prevalencia en el mundo es el B (particularmente en América Latina y Norte América). En África, por el contrario, se cree que los subtipos son no-B en un mayor porcentaje. No se ha descrito con exactitud si los subtipos tienen propiedades distintas que repercutan en su capacidad de infección o de ser transmitidos por vías alternas a las que ya se conocen o bien en su habilidad para crear resistencia a medicamentos antirretrovirales (6).

3. Patogénesis viral:

a) Infección de la célula:

Después de entrar a la célula la progresión de la infección es variable. Se estima que en un 10% a 20% de niños la progresión es sumamente rápida y mueren por trastornos relacionados al SIDA a los 4 años de edad. Sin embargo, la mayor parte de niños (80% a 90%) sobreviven 9 a 10 años, aunque mucho de esto depende del seguimiento y terapia a la que están sujetos (39). En otros escritos, se exponen resultados similares; se encuentra que la historia natural de la infección por el VIH tiene dos patrones diferentes. De 15%-20% de los niños desarrollan una inmunodeficiencia severa y fallecen a los tres años de vida y 80% a 85% restante tiene una progresión más lenta de la enfermedad (2, 53).

El receptor celular primario del VIH-1 es la molécula CD4. La unión entre la proteína viral gp120 y la molécula CD4 es el primer paso para que el virus se introduzca a la célula y la infecte. Algunas células que no expresan dicha molécula pueden sorprendentemente infectarse; dentro de ellas se encuentran las células gliales, los timocitos inmaduros y células endoteliales de tejido nervioso. La mayoría de dichas células expresan correceptores denominados CCR-5, CXCR-4 o CCR-2b. De particular interés es el hecho que las células 293/CCR-5+ adyacentes a células con receptor CD4 pueden infectarse. Al encontrarse el virus en las células CD4, la proteína gp120 se transforma, lo que induce afinidad de éste hacia el correceptor celular CCR-5 y finalmente la célula se infecta. Estos hallazgos han cobrado suma importancia durante los últimos años, a tal punto que se considera que estos correceptores son esenciales para la entrada del virus dentro de la célula. Personas homocigotas que presentan el polimorfismo D32 en los alelos del gen que codifica CCR-5 son menos propensos a infectarse después de haber sido expuestos al virus; incluso personas heterocigotas con D32 muestran cierta resistencia y no progresan hacia la enfermedad debido a cambios sustanciales en la fase de fosforilación de la proteína D32-ccr5 que impide ser trasladada hacia la membrana celular (6, 39, 76). En un estudio presentado durante

la XII Conferencia Mundial sobre SIDA se encontró que pacientes con infección por el VIH catalogados como progresores lentos y otro grupo de pacientes, progresores tardíos, presentaron al inicio de la infección, virus con tropismo por células con el correceptor CCR5 y posteriormente tropismo por células con otros correceptores y, en un grupo de no progresores el virus siempre tuvo tropismo hacia las células con el correceptor CCR-5. Este estudio ha permitido esclarecer algunos aspectos referentes a los correceptores celulares y la progresión o no progresión de la enfermedad (6, 76).

Por otra parte, se ha notificado que pacientes que expresan los antígenos mayores de histocompatibilidad A3, B14, B17 o B27, son 49 veces menos propensos a presentar algún síntoma de la enfermedad por inmunodeficiencia y se les ha catalogado dentro del grupo de progresores lentos en el cual pasan como mínimo 10 años antes de presentar la enfermedad (6, 72).

En el individuo infectado, tanto adulto como niño, existen dos tipos principales de células afectadas. En primer lugar, encontramos los linfocitos CD4+, que por lo general, al ser infectados tienen una vida media muy corta, y en segundo lugar están las células con un tiempo de vida media más prolongada, ejemplo de éstas son los macrófagos, las células dendríticas y las células CD4 en infección latente (38) (hecho que debe considerarse en el momento de implementar un tratamiento antirretroviral). Se dice que las células donde permanece latente el virus son de una vida muy larga y que en dichas células el genoma del virus puede despertar e iniciar la infección nuevamente después de terapia altamente potente. Por ello, a la presencia de reservorios virales representados por estas células se le denomina “el caballo de Troya” (10).

Tras adquirir la infección, la carga viral aumenta rápidamente en el niño. En tan solo las primeras semanas las copias alcanzan cifras de

10^5 a 10^7 por mililitro de plasma. A diferencia de los adultos, los niños mantienen una carga viral elevada durante el primer y segundo año de vida y éstas empiezan a descender hasta el tercer año por debajo de 10^5 copias/mL. Una reducción continua de ARN del VIH-1 es observada durante 2 a 3 años más (38,39).

Las razones básicas por las que se produce un incremento prolongado en la carga viral son una respuesta deficiente por parte del hospedero, la cinética de la replicación viral y un número elevado de células CD4 en niños. En efecto, durante la infancia la actividad del timo es pronunciada y en los casos de niños infectados por el VIH, esto sencillamente incrementa el territorio de acción del virus.

b) Inmunidad celular:

Respecto a la respuesta inmunitaria celular del niño podemos decir que macrófagos, células dendríticas, linfocitos T (CD4+ y CD8+) se encuentran en niveles adecuados. Sin embargo, funciones tales como la producción y proliferación de citocinas, y los efectos citotóxicos (dados por los linfocitos CD8+) parecen estar disminuidos en edades tempranas de la niñez (39).

Los mecanismos de defensa de un individuo son tan específicos que al reconocer el VIH-1, el sistema crea linfocitos T citotóxicos específicos para HIV-1 llamados “HIV-1 specific CTLs”. Dichas células juegan un papel trascendental en la progresión lenta de la enfermedad y la aparición de éstas se asocia con un decremento significativo en el número de copias virales. En niños, la producción de CTLs se retrasa y aparece, como mínimo, 6 meses después de haber nacido.

c) Formación de anticuerpos:

Durante la infección por el VIH, se producen anticuerpos. De particular interés son los anticuerpos neutralizantes que tienen un papel clave en la reacción inmunológica contra virus y confieren cierta protección a nivel de las superficies mucosas limitando la replicación viral (45).

El nivel de producción de anticuerpos neutralizantes en niños es poco conocido, pero se cree que es aún más lenta que en adultos y se afirma que cuando se logran identificar dichos anticuerpos, el niño presenta un buen estado clínico.

d) Velocidad de progresión de la enfermedad:

La velocidad de progresión de la enfermedad se ha visto relacionada con el modo de transmisión. En consenso se afirma que los pacientes en los que se produce infección *in útero* tienen una progresión más rápida, falleciendo entre los primeros tres y cuatro años de vida (45, 68).

Por otro lado, algunos estudios revelan que puede existir cierta variabilidad de género en la cinética de la replicación viral. Personas del sexo femenino que no están sujetas a una terapia antirretroviral presentan cargas virales menores que personas del sexo masculino, aunque cabe mencionar que dichos estudios no son totalmente concluyentes (42).

En sí, la progresión de la infección en niños es variable; la forma, la magnitud en como se replica el VIH-1 y las respuestas inmunitarias que pueden o no pueden darse ante la infección nos permite ahondar sobre las bases de acción a tomarse para el diagnóstico y especialmente para el tratamiento.

D. DIAGNÓSTICO DE NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

El diagnóstico del niño infectado por el VIH inicia al identificar mujeres embarazadas con VIH. Durante el embarazo, la búsqueda de anticuerpos contra el VIH es necesaria. En ausencia de control prenatal pueden efectuarse en el recién nacido exámenes para determinar si ha sido o no expuesto al virus o bien éstos pueden realizarse en las embarazadas durante el trabajo de parto. En realidad estas medidas nos permiten identificar si el niño ha sido o no ha sido expuesto al VIH. Si el niño ha sido expuesto al virus la lucha debe encaminarse en determinar si ha contraído o no la infección.

El diagnóstico temprano en los niños es complicado debido a la presencia de inmunoglobulinas G de la madre en la sangre del niño. A excepción de algunos niños, la mayoría contará con la presencia de dichas IgG, la cual puede durar más allá de los primeros 18 meses de vida. Por ende, métodos diagnósticos serológicos estándares como el ELISA y Western Blot son de poca utilidad durante estos primeros meses y se estima que únicamente permiten establecer el diagnóstico en niños mayores de 18 meses (23, 70).

Los estudios virológicos son ahora la principal arma para la detección de niños infectados (66) y permiten el diagnóstico en los primeros 6 meses de vida. La sensibilidad y especificidad de estos tests varía de acuerdo al tiempo y momento de transmisión del virus de la madre hacia el hijo. En general, se estima que al combinarse estudios virológicos la sensibilidad y especificidad puede llegar hasta un 100% en las primeras 6 semanas de vida (48).

Como mencionamos en una de las secciones anteriores, se considera que los niños fueron infectados *in útero* si los resultados de análisis virológicos son positivos en las primeras 48 horas de vida y análisis posteriores resultan también positivos. Por otro lado, si los resultados son negativos en las primeras 48 horas y posteriormente (después de una semana de vida) resultan positivos se considera que la infección se produjo durante el trabajo de parto o durante el parto. Cuando persiste la práctica de amamantar al niño por parte de madres infectadas por el VIH se estima que los análisis virológicos durante los primeros meses de vida son insuficientes y debe efectuarse un monitoreo constante del niño para descartar infección ya que se cree que una buena parte de transmisiones puede darse a través de la lactancia materna (48).

Existen algunos parámetros importantes a mencionar para el diagnóstico temprano de niños infectados por el VIH (48) expuestos a continuación; y en la figura D se expone un algoritmo para el diagnóstico de VIH en niños:

- Se dice que un niño está infectado por el virus de inmunodeficiencia humana cuando se tienen dos resultados positivos de estudios virológicos realizados con el mismo método. Las muestras de sangre tomadas para los estudios deben ser tomadas en tiempos distintos.
- Las pruebas deben realizarse durante las primeras 48 horas de vida, posteriormente deben realizarse al mes y a los dos meses de vida y una última prueba entre los 3 y 6 meses de vida.
- Para confirmar la prueba positiva se debe efectuar un estudio posterior a las dos semanas del último.
- La infección del VIH se descarta en niños mayores de 18 meses que han resultado negativos para pruebas serológicas y virológicas

específicas, además de la ausencia de hipogamaglobulinemia y de síntomas de SIDA.

Debido a que el diagnóstico en niños se realiza ahora por métodos virológicos la presencia de subtipos del VIH-1 y la presencia de virus recombinantes lo dificulta ya que la mayor parte de estudios han sido desarrollados para la detección del subtipo B del VIH-1. Se estima que la sensibilidad y especificidad de estos métodos disminuye en la detección de subtipos no B.

1. Principales métodos diagnósticos:

a) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

El retrovirus, al infectar a la persona transcribe su cadena de ARN en una doble cadena de ADN formando el pro-virus que posteriormente es integrado al genoma celular; por lo tanto infecciones por el VIH pueden detectarse al amplificar las secuencias del genoma.

i. Reacción en cadena de la polimerasa para ADN:

La reacción en cadena de la polimerasa permite amplificar el ADN, proceso que se produce en aproximadamente 30 ciclos. A partir de una molécula se obtienen 10ng de ADN. Para ello, se utiliza la polimerasa, enzima extremadamente estable a temperaturas elevadas, y permite que en cada ciclo el ADN sea desnaturalizado para crear cadenas que irán formando híbridos e iniciando la síntesis de dos nuevas cadenas.

Este método es altamente específico y sensible; aunque la sensibilidad del método puede verse alterada por el subtipo de VIH que se está investigando, obteniendo resultados falsos negativos.

Los resultados falsos positivos pueden observarse en muestras que han sido contaminadas por sangre materna (48).

ii. Reacción en cadena de la polimerasa para ARN:

Este método permite la medición de cargas virales extracelulares y mide los niveles plasmáticos de ARN del VIH.

La sensibilidad y especificidad del método son similares a los de la PCR para ADN. Se han presentado técnicas de PCR que detectan menos de 500 copias de ARN/mL de plasma (6, 48).

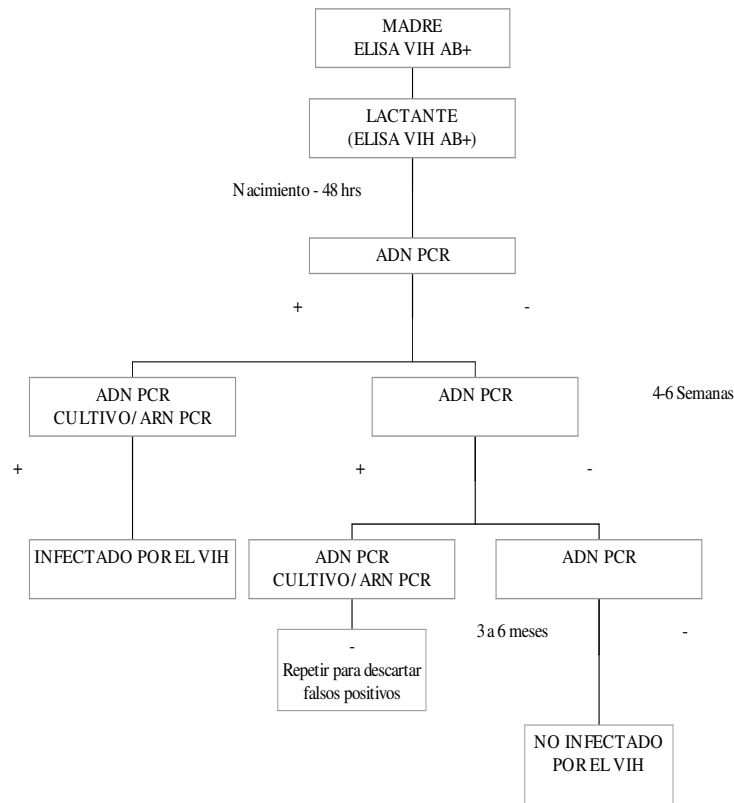
b) Cultivos para VIH:

Los cultivos virales combinados con la PCR permiten un diagnóstico superior al 95% de la infección por el VIH en niños y lactantes (66). A pesar de su alta especificidad y sensibilidad, el cultivo viral para VIH tiene dos grandes desventajas; la primera es el costo elevado y la segunda es que requiere de 2 a 4 semanas para obtener los resultados. El cultivo es testado cada semana para evaluar la producción del antígeno p24 del VIH que sirve en este caso como marcador de replicación viral (48).

c) Detección del antígeno viral p24:

Estos métodos de detección de VIH son, básicamente, inmunoensayos enzimáticos. Las ventajas de estos estudios son su bajo costo y la rapidez con la cual se obtienen los resultados. El ensayo utiliza anticuerpos específicos contra el antígeno p24. Dependiendo del resultado de la prueba, se produce una reacción colorimétrica y la intensidad del color obtenido se relaciona proporcionalmente con los niveles de antígeno p24 presentes en la muestra. Su uso se aconseja en niños que se encuentran por arriba del período neonatal (48).

Figura D.
Algoritmo para el diagnóstico del VIH en niños (48)



d) Métodos serológicos:

Los métodos de diagnóstico serológicos son útiles únicamente después de los 18 meses de vida del niño. Para la detección de anticuerpos IgG contra el VIH se utiliza el ELISA o el "HIV EIA". El resultado negativo descarta la infección por el VIH excepto en casos severos de hipogamaglobulinemia en los cuales el paciente es incapaz de producir anticuerpos contra el virus. Si el resultado es positivo se recomienda su confirmación por medio de Western Blot o ensayos con anticuerpos inmunofluorescentes.

Existen métodos cualitativos para la detección de anticuerpos anti-VIH entre los cuales figuran el test de aglutinación de partículas (PA) y el MEIA (del inglés: *microparticle enzyme immunoassay*). Estos métodos han sido utilizados para la evaluación semicuantitativa de anticuerpos anti-VIH y muestran una alternativa para el diagnóstico de niños con VIH en países donde no se cuenta con medios de cultivo viral o PCR. Los resultados pueden obtenerse antes que otros estudios serológicos y se sugiere realizarlos entre los 6 meses y el primer año de vida (48, 70).

2. Diagnóstico de la infección por el VIH en niños de países en desarrollo:

Existen varios problemas esenciales que dificultan o retrasan el diagnóstico de infección por el VIH en países en desarrollo:

- Pobre detección de mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas seropositivas.
- Ausencia de los métodos tecnológicos más avanzados para el diagnóstico (principalmente cultivos virales y PCR).
- Pocos profesionales en medicina y ciencias biomédicas capacitados para el uso de dicha tecnología.
- Infección por subtipos no-B del VIH en algunos países (países africanos principalmente y algunas regiones del Brasil).

En general, en estos países el diagnóstico es tardío y se realiza cuando el niño ya presenta síntomas de la enfermedad, es decir un curso avanzado de la misma. Sin duda alguna, políticas eficaces deben implementarse en estos países para efectuar el diagnóstico temprano de infección por el VIH en niños ya que de ello depende la

introducción de medidas que retrasen la progresión de la infección (62, 50).

A continuación se exponen algunos lineamientos elaborados por la Academia Americana de Pediatras para la detección temprana de casos en los cuales existe algún riesgo de infección y por ende, casos en los cuales deberán realizarse posteriormente estudios precisos para un diagnóstico certero (65):

- Los servicios de atención materno-infantil deben proveer información sobre la infección del VIH y la necesidad de realizar pruebas para descartar la presencia de la misma.
- Deben formularse programas para la detección de infección por el VIH en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas y evaluar las razones por las cuales muchas mujeres rehúsan las pruebas de detección, a fin de interactuar directa o indirectamente con ellas y obtener un cambio de actitud.
- A mujeres que son evaluadas por profesionales de salud durante el trabajo de parto se recomienda en ese momento efectuar pruebas para la detección del VIH.
- En los recién nacidos en los que no se conoce el estado materno referente a la presencia o ausencia de infección del virus, las unidades de salud encargadas deben proveer la posibilidad de realizar la prueba para determinar si han o no han sido expuestos a riesgo.

E. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS CON VIH

El tratamiento de la infección por el VIH ha cambiado drásticamente en los últimos años con el descubrimiento y el acceso de nuevos y más potentes medicamentos que inhiben la replicación viral (50). Al disminuirse la replicación viral se produce una mejor respuesta inmunitaria y mejores condiciones en el hospedero para combatir las infecciones oportunistas que a la larga son las que causan la muerte de pacientes con VIH (6). El beneficio clínico e inmunológico que reciben los niños con la terapia antirretroviral es indiscutible (78).

1. Indicaciones para el inicio de terapia antirretroviral en niños:

La principal interrogante a la hora de hablar de terapia antirretroviral es en que momento debe iniciarse. Los criterios para recomendar la terapéutica pueden ser clínicos e inmunológicos. A continuación se exponen los principales (52, 56, 78):

- ** Síntomas clínicos asociados a la infección por el VIH
(categorías A, B o C).
- ** Evidencia de supresión inmunológica indicada por el conteo de linfocitos CD4
(categoría inmunológica 2 o 3).

** Edad menor de 12 meses sin importar estado clínico, inmunológico o virológico.

** Para niños asintomáticos mayores de 1 año con estado inmunológico normal se tienen dos opciones:

a. La opción más recomendada

Iniciar tratamiento sin importar la edad o el estado clínico del niño.

b. Opción alternativa

No dar tratamiento cuando el riesgo de progresión hacia la enfermedad clínica es baja, pero bajo un monitoreo estricto del niño, e iniciar tratamiento sí:

Incrementa el número de copias virales de ARN,

decrece el número de linfocitos CD4+

situándose en las categorías 2 o 3,

desarrollo de síntomas clínicos.

El iniciar la terapia antirretroviral en todos los niños mayores de un año permite tratar la infección por el VIH en un período relativamente temprano e intervenir favorablemente antes que se produzca un deterioro inmunológico severo (52).

Además de las indicaciones arriba propuestas, los niveles de carga viral son también importantes para la toma de decisión sobre cuando iniciar el tratamiento. Por regla general, todo niño con cargas de ARN del VIH superiores a 100 000/mL está en un riesgo elevado de morir, por lo que no debe dudarse en dar tratamiento aunque tengan un estado inmunológico o clínico aparentemente favorable (53). Además de esto, a cualquier niño con un incremento sustancial en los

niveles de ARN del VIH (esto es incrementos mayores de $0.7 \log_{10}$ o cinco veces el valor precedente) en estudios repetidos, se le debe ofrecer tratamiento sin importar los estados inmunológico y clínico y sin importar el valor absoluto de la carga viral.

En realidad, lo que se busca con todos los parámetros expuestos con anterioridad, es iniciar el tratamiento precozmente, antes que exista una alteración inmunológica importante (2).

2. Medicamentos antirretrovirales:

Existen alrededor de 30 antirretrovirales distintos disponibles y aprobados por la FDA. En términos generales se habla de tres clases de medicamentos (ver cuadro E.2). Dos de ellas están dirigidas a bloquear o inhibir el efecto de la transcriptasa reversa (los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos y los inhibidores no nucleósidos) y el otro grupo de agentes son los llamados inhibidores de la proteasa (6, 52).

a) Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa:

Como su nombre lo indica, estos agentes inhiben la transcriptasa reversa, enzima esencial para la conversión de ARN a ADN, el cual se integra posteriormente a la célula blanco. Estos medicamentos bloquean, por lo tanto, la infección celular aunque no tienen mayor utilidad en las células ya infectadas. La zidovudina es una de las drogas de elección para el inicio del tratamiento tanto en niños como en adultos. Cuatro a cinco años después de introducirse la zidovudina aparecieron la didanosina y zalcitabina. Y conforme el paso del tiempo se han ido descubriendo el resto de inhibidores nucleósidos siendo el más reciente el abacavir. El mecanismo de acción y el efecto antiviral de dichos agentes es similar, particularmente en los primeros dos en aparecer en el mercado (al darse en monoterapia, la zidovudina y la

didanosina reducen los niveles de ARN viral de 0.3 a 0.8 \log_{10}). La farmacocinética de cada uno de ellos es, básicamente, la que marca la diferencia. Un ejemplo de esto es que la zidovudina y la zalcitabina tienen vidas medias menos prolongadas que la didanosina lo que permite administrar ésta última tan solo una vez por día (52).

Cuadro E.2
Principales agentes antirretrovirales

Nombre genérico	Abreviatura
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	
Zidovudina	<i>AZT o ZDV</i>
Didanosina	<i>DDI</i>
Lamivudina	<i>3TC</i>
Stavudina	<i>d4T</i>
Abacavir	<i>ABC</i>
Zalcitabina	<i>DdC</i>
Adefovir	<i>ADV</i>
Inhibidores no nucleósidos	
Nevirapina	<i>NVP</i>
Efavirenz	<i>EFV</i>
Delavirdina	<i>DLV</i>
Inhibidores de la proteasa	
Ritonavir	<i>RTV</i>
Nelfinavir	<i>NFV</i>
Indinavir	<i>IDV</i>
Saquinavir	<i>SQV</i>
Amprenavir	<i>VX478</i>

Fuente: (17, 20, 52).

Por otro lado, la potencia de la lamivudina, de la stavudina y del abacavir en el proceso de inhibición enzimática es superior a la de medicamentos anteriormente expuestos: tienen una potencia de reducción de copias virales estimada de 1.0 \log_{10} , 0.6 a 0.8 \log_{10} y 1.5 a 2.0 \log_{10} , respectivamente.

Los efectos secundarios que poseen dichos antirretrovirales son diversos, la mayoría de ellos ya se han documentado y por esa razón, algunos de ellos, como la zalcitabina, no han sido aprobados por la FDA para uso pediátrico. La zidovudina puede producir toxicidad hematológica (traducida en anemia y granulocitopenia) y el riesgo de la misma incrementa cuando los niveles de CD4+ son bajos. Otros de sus efectos secundarios son cefalea intensa, afección del aparato gastrointestinal (náusea, vómitos), insomnio y mialgias. Por su parte, la didanosina puede dar origen a cuadros severos de pancreatitis y de neuropatía periférica, sobretodo en etapas avanzadas de la enfermedad. La lamivudina es bien tolerada en adultos, sin embargo estudios reflejan que en un 15% de niños se observan cuadros de pancreatitis y los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en este grupo son cefalea, fatiga, náusea y diarrea. Durante el uso de lamivudina y stavudina se han notificado casos de neuropatía periférica, y en este último úlceras orales. Del abacavir se sabe que sus efectos secundarios más frecuentes son náusea y vómitos de intensidad leve a moderada y en menos de 3% de los pacientes se producen reacciones alérgicas (6, 17, 20).

b) Inhibidores no nucleósidos:

Los inhibidores no nucleósidos son una clase heterogénea de drogas que inhiben de manera selectiva la replicación del VIH-1 al unirse directamente con el sitio enzimático de la transcriptasa reversa. Son una alternativa cuando se produce resistencia contra los inhibidores nucleósidos. El primero en aparecer fue la nevirapina (que en algunos casos ha venido a desplazar el uso de zidovudina), y que ahora se considera uno de los fármacos de primera línea para el inicio de la terapéutica antirretroviral (6, 52).

Del resto de inhibidores no nucleósidos, la delavirdina no se utiliza en casos pediátricos y el efavirenz fue aprobado recientemente.

Las ventajas de este último son su elevada potencia y su capacidad por generar niveles adecuados en el sistema nervioso central (SNC) (52).

De los efectos adversos que se producen con el uso de nevirapina se encuentran rash (37% de pacientes), aumento de los niveles séricos de enzimas hepáticas y hepatitis. Por otro lado, el efavirenz ha demostrado producir teratogénesis (en estudios realizados con primates) por lo que no se utiliza en mujeres embarazadas; y por alcanzar niveles relativamente elevados a nivel del SNC genera mareos, insomnio, somnolencia entre otros síntomas (17, 20, 52, 67).

c) Inhibidores de la proteasa:

Los inhibidores de la proteasa son relativamente nuevos en el campo de la terapia antirretroviral. Estos fármacos tienen estructuras similares al sustrato viral de la proteasa y al unirse con ésta la inhiben de manera efectiva.

Actualmente están considerados como los medicamentos más potentes para el uso en pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, por interactuar con el sistema enzimático del citocromo P-450, las combinaciones con otros medicamentos se traduce en cambios importantes en la farmacocinética de los mismos que pueden dar lugar a problemáticas difíciles de resolver.

Los primeros inhibidores de la proteasa en aparecer fueron ritonavir y nelfinavir; los sucesores son indinavir y saquinavir (poco utilizados en niños), y finalmente, en 1999, es aprobado el uso de amprenavir (solo en niños mayores de 4 años). La vida media de estas drogas varía de forma leve y permite que sean administrados dos (RTV, NFV y VX478) a tres (IDV, SQV) veces diarias (52, 78).

La mayoría de efectos secundarios se notifican con el uso de indonavir y de ritonavir. El ritonavir produce náusea y vómitos frecuentes; en casos poco usuales pueden aparecer diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y acumulo de tejido graso. Asimismo, existe una lista extensa de medicamentos que no se recomiendan utilizar durante el tratamiento con ritonavir. El indonavir, por su parte, ocasiona hematuria y genera cálculos renales al precipitarse a nivel de los túbulos renales. Dentro de sus efectos adversos también figuran hiperbilirrubinemia (síndrome de Gilbert), nefritis intersticial e hiperglicemia y al igual que el ritonavir está contraindicado utilizarse con múltiples medicamentos (17).

3. Combinaciones terapéuticas:

Años atrás, la terapia antirretroviral estaba basada en la monoterapia. Actualmente, con el advenimiento de nuevos y más potentes medicamentos, realizar combinaciones terapéuticas (al menos de dos medicamentos) es lo más recomendado. De esta forma se aumenta la sobrevida de los pacientes, se favorece la respuesta inmunológica hacia el virus y se retrasa la aparición de resistencia a fármacos.

Sólo un porcentaje de medicamentos aprobados para adultos puede darse a los niños; no obstante, el número de combinaciones disponibles para niños ha crecido significativamente en los últimos años (23).

El objetivo de todo tratamiento antirretroviral debe ser la supresión de la replicación viral a niveles indetectables. Para ello, la mayor parte de autores abogan por una terapia antirretroviral inicial agresiva con tres drogas y así poder preservar, con mayor eficacia, el funcionamiento del sistema inmunológico y retrasar la progresión de la enfermedad (78). Terapias iniciales con 4 o 5 antivirales pese a producir

rápidamente supresión de la replicación viral, pueden ser extremadamente tóxicas y su uso se recomienda sólo en casos específicos (7).

Existen diversas alternativas para optimizar el tratamiento de los niños; un gran número de combinaciones pueden ser formuladas. En general, se obtienen buenos resultados con la triple terapia donde se combinan dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa, combinación que recibe el nombre de **Tratamiento Antirretroviral Altamente efectivo (TARAA)** (6, 10, 58). El hecho de incluir un inhibidor de la proteasa es de vital importancia ya que se ha demostrado que combinaciones que incluyen un medicamento de dicha familia tienen un mayor efecto benéfico tanto en niños como en adultos (58). Los inhibidores nucleósidos más combinados son: ZDV + ddI, ZDV + 3TC, d4T + ddI y d4T + 3TC, a éstos se les puede añadir, prácticamente, cualquiera de los inhibidores de proteasa. Los regímenes que incluyen el amprenavir, como inhibidor de la proteasa, disminuyen considerablemente la carga viral; pero se sugiere utilizarlo solo en casos especiales en niños mayores de 3 años ya que no se tienen estudios en lactantes o niños menores (41, 52).

Otras opciones en el tratamiento son el uso de 3 inhibidores nucleósidos y, mejor aún, combinar dos inhibidores nucleósidos con un inhibidor no nucleósido. Estudios recientes de tratamientos con ZDV + 3TC + abacavir evidencian una potencia elevada para inhibir la replicación viral, buena tolerancia y toxicidad mínima en adultos (6); sin embargo, en niños puede causar un síndrome de hipersensibilidad capaz de amenazar la vida del mismo y por lo tanto no es recomendado.

Combinaciones que han mostrado buenos resultados, en niños arriba de los 3 años de edad, son las que se realizan con efavirenz (6, 52, 67, 78).

Otro punto importante a considerar a la hora de escoger el régimen terapéutico es la forma de presentación de los antirretrovirales. De los inhibidores nucleósidos la ZVD, ddI, d4T y ABC tienen presentaciones líquidas. De los inhibidores no nucleósidos sólo la nevirapina tiene presentación líquida ya que la preparación líquida del efavirenz aún está siendo estudiada. Por último, de los inhibidores de la proteasa, amprenavir, ritonavir y nelfinavir cuentan con presentación oral líquida. Los demás antirretrovirales vienen en tabletas o cápsulas. La importancia de este hecho es que no todos los niños son capaces de tomar cápsulas o tabletas por lo que en ellos deben proponerse combinaciones terapéuticas apropiadas (6, 10, 78).

4. Indicaciones para el cambio de terapéutica antirretroviral en niños:

La razón principal para promover un cambio es la presencia de un fracaso terapéutico. Éste puede deberse al incumplimiento del régimen prescrito o bien al desarrollo de cepas virales resistentes. Un apego riguroso a la terapia es necesario para que se mantengan estados virológicos, inmunológicos y clínicos aceptables. Problemas tales como circunstancias sociales desfavorables, número de dosis diarias elevadas, mala tolerancia a la toxicidad producida por los fármacos, mal estado de salud de quienes están a cargo de niños infectados por el VIH, ausencia de una actitud responsable por parte de familiares y por parte del personal de salud son razones suficientes para que exista una prevalencia significativa de niños que no tienen un apego adecuado al tratamiento que se les proporciona. No obstante, existen medidas eficaces que pueden tomarse para su resolución ya que una adherencia

estricta al tratamiento conduce a un retraso en la aparición de cepas resistentes (64).

Antes de efectuar un cambio, deben tomarse en cuenta los tratamientos anteriores del niño, las resistencias virológicas documentadas o sospechadas, los niveles de afección neurológica y otro tipo de medicación que el niño esté recibiendo (2). A la vez, existen consideraciones básicas para decidir un cambio en el tratamiento; éstas se dividen en consideraciones virológicas, consideraciones inmunológicas y consideraciones clínicas (35, 53). A continuación se exponen de manera resumida las principales (fuente: 78):

a) Consideraciones virológicas:

- i. Una respuesta virológica inaceptable después de 8 a 12 semanas de tratamiento. En niños recibiendo TARAA se define como un decremento menor de $1.0 \log_{10}$ de los niveles iniciales de ARN del VIH. Para niños que reciben una terapia antirretroviral menos agresiva (combinación de dos antirretrovirales), se cataloga como una respuesta insuficiente cuando el decremento es menor de $0.7 \log_{10}$ del valor inicial.
- ii. Persistencia de valores detectables de ARN del VIH después de 4 a 6 meses de tratamiento.
- iii. Incremento de los valores de ARN viral en niños que inicialmente tuvieron una respuesta favorable con la terapia al inhibir adecuadamente la replicación viral.
- iv. Incremento reproducible del número de copias de ARN viral. En niños mayores de dos años se define como un incremento tres veces

arriba del valor inicial y en niños de dos años o menores arriba de 5 veces.

b) Consideraciones inmunológicas:

- i. Cambio en la categoría inmunológica del niño.
- ii. Porcentaje de linfocitos CD4+ por debajo del 15% en niños con categoría inmunológica 3 y una disminución persistente del porcentaje de CD4+ del 5 percentil o más.
- iii. Un decremento rápido y sustancial en el conteo absoluto de CD4+ (ejemplo: más del 30% en menos de 6 meses).

c) Consideraciones clínicas:

- i. Deterioro progresivo del desarrollo neurológico.
- ii. Falla de medro.
- iii. Progresión de la enfermedad de una categoría a otra más severa.

5. Otras alternativas terapéuticas:

Por la presencia de fracasos terapéuticos con los antirretrovirales más utilizados, persiste la búsqueda de nuevas drogas que permitan la supresión adecuada y sostenida de la replicación viral y con pocas posibilidades de crear resistencia. Dentro de este proceso se han encontrado diversas sustancias que en unos años serán una opción más para combatir la infección por el VIH.

El micofenolato mofetilo (MMF) es un inhibidor selectivo de la síntesis de *novoo* de los nucleótidos de guanosina, en los linfocitos T y B.

Comúnmente es utilizado para la profilaxis del rechazo agudo de transplante alogénico renal o cardíaco y recientemente se estudia su capacidad para reducir la cantidad del virus de inmunodeficiencia adquirida en los linfocitos CD4 y su capacidad como inhibidor de la replicación viral al depletar los nucleótidos de guanosina de la transcriptasa reversa (11).

Los inhibidores de entrada son fármacos nuevos que aún se encuentran en la fase de investigación. Su nombre surge por su capacidad de inhibir la entrada del virus a la célula al bloquear la unión del virus con los receptores o correceptores de la célula blanco (57).

Otra alternativa interesante es la terapia génica que consiste en insertar un gen en las células del sistema inmune, de pacientes infectados por el VIH, que bloquee la replicación viral. Por medio de avances en la ingeniería genética se ha podido insertar un gen, denominado gen anti-tat, en un retrovirus de ratón y se ha encontrado que dicho gen puede inhibir la activación y replicación viral y además de ello antagonizar la replicación y activación del virus en células mononucleares periféricas (31).

Por otro lado, se ha propuesto el uso de análogos quimiocinas como una alternativa más de tratamiento antiviral ya que se conoce que éstos pueden inhibir la infección de macrófagos al competir con el virus bloqueando la interacción del mismo con el correceptor CCR-5 (6).

Así como estos ejemplos, existen muchos más en diferentes fases de investigación dando nuevas esperanzas para el tratamiento y erradicación de la enfermedad.

F. MONITOREO DE NIÑOS VIH POSITIVOS

El manejo médico del paciente con VIH, en particular, el de pacientes pediátricos infectados no es sencillo; pero un buen manejo es trascendental para mejorar las expectativas de vida y la calidad de vida de los mismos. Con la finalidad de lograr su optimización se han descrito aspectos claves que deben ser monitorizados y estos se resumen en tres: aspectos clínicos, inmunológicos y virológicos (en esta sección hablaremos únicamente de los dos primeros). Estos tres son los que dan la pauta para implementar medidas alternas de

tratamiento y nos dicen con exactitud como está evolucionando el niño.

La clasificación de niños con infección por el VIH está dada esencialmente por categorías clínicas e inmunológicas y se exponen en el cuadro siguiente (cuadro F). Los principales aspectos a monitorizar y el intervalo de tiempo con que debe darse seguimiento están expuestos en el cuadro F.1.

Cuadro F.
Clasificación en niños de la infección por el VIH

Categorización inmunológica	Categorización de síntomas clínicos del VIH			
	Ninguno (N)	Leve (A)	Moderado (B)	Severo (C)
1. Sin inmunosupresión	N-1	A-1	B-1	C-1
2. Inmunosupresión moderada	N-2	A-2	B-2	C-2
3. Inmunosupresión severa	N-3	A-3	B-3	C-3

Fuente: *Medical Management of HIV Disease in Children* (33).

1. Monitoreo clínico:

El monitoreo clínico está básicamente diseñado para la detección precoz de enfermedades oportunistas, así como la detección de riesgos que predisponen a la presencia de las mismas y la identificación de efectos tóxicos de la terapia a la cual está sujeto el paciente. En base a esto, se pueden hacer modificaciones terapéuticas convenientes para el niño.

Idealmente este seguimiento debe ser proporcionado por un médico pediatra con amplios conocimientos en el área. Se habla de este hecho ya que en diversos estudios, incluido uno realizado hace un par de años en México, se observa una baja proporción de médicos con

experiencia en el manejo del paciente con VIH y en el uso de los antirretrovirales, y paradójicamente ellos son los únicos encargados del seguimiento de los seropositivos (40).

El contacto clínico inicial con el paciente permite programar una serie de estudios para clasificarlo dentro de una categoría clínica específica (cuadro F.1.2.). Después de haber dado este paso e iniciado la terapia antirretroviral, según las consideraciones que mencionamos en la sección anterior, se procede a darle un seguimiento al paciente tal y como se resume en el cuadro F.1.1.

2. Monitoreo inmunológico:

a) Principios básicos de inmunidad celular:

El sistema inmunitario mediado por células incluye varios tipos celulares y sus productos; el grupo celular está representado por los linfocitos T.

Las células timocíticas son las precursoras de los linfocitos T bien diferenciados. Cuando se encuentran en el espacio subcortical expresan los grupos de diferenciación o “cluster of differentiation” (CD) 7, 2, 5, 38 y HLA-DR. Al desplazarse hacia la corteza se diferencian en CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y CD38.

El proceso de maduración continua hasta obtener los linfocitos maduros representados principalmente por las dos subpoblaciones siguientes: los linfocitos T colaboradores o CD4+ y los linfocitos T efectores (CD8+) (49).

La mayor parte de linfocitos maduros que se encuentran en la sangre periférica y en órganos linfoides secundarios son CD2+, CD3+ y CD7+.

La clase de linfocitos T CD2+ CD3+ CD7+ está constituida en realidad por subpoblaciones que expresan sus propios marcadores de superficie que los distingue. Estas subpoblaciones son los linfocitos CD4+ y CD8+, mencionados anteriormente. Los linfocitos funcionales y maduros casi siempre expresan una de estas dos proteínas. Los linfocitos que expresan la proteína CD8+ son los que tienen actividad citotóxica y las células CD4+ son llamadas células T cooperadoras que promueven la proliferación, maduración y función inmunitaria de otros tipos celulares.

Cuadro F.1.1
Evaluaciones periódicas de niños infectados por el VIH

Evaluación a realizar	Intervalo en que debe Realizarse
Historia clínica y examen físico completo	cada 3 meses
Revisión de sistemas	cada 3 meses
Inmunizaciones	*****
Crecimiento y desarrollo: <i>niños de 0 a 12 meses</i> <i>niños de 1 a 3 años</i> <i>niños mayores de 3 años</i>	cada 3 meses cada 6 meses Anualmente
TAC cerebral	inicial y posteriormente si está indicada
Radiografía pulmonar	Anualmente
Exámenes de laboratorios: <i>Hematología completa</i> <i>Conteo linfocitario</i> <i>PCR para ARN de VIH</i> <i>Enzimas hepáticas</i> <i>Enzimas pancreáticas</i> <i>Electrolitos, BUN y creatinina</i> <i>Medición cuantitativa de inmunoglobulinas</i>	cada 3 meses cada 3 meses cada 3 meses cada 3 meses cada 3 meses Inicial y posteriormente si está indicado cada 6 meses

<i>Uroanálisis</i>	Anualmente
Exámenes serológicos:	
<i>Citomegalovirus</i>	Inicial y anualmente si es negativo
<i>Epstein-Barr virus</i>	Inicial y anualmente si es negativo
<i>Toxoplasmosis</i>	Inicial y anualmente si es negativo
<i>Rubéola</i>	Inicial
<i>Varicela</i>	Inicial
<i>Herpes simple</i>	Inicial
<i>Hepatitis B y C</i>	Inicial
Prueba de tuberculina	Anualmente
Otros:	
<i>Examen oftalmológico</i>	anualmente o cada 6 meses en inmunosupresos severos
<i>Examen odontológico</i>	Cada 6 meses
<i>Exámenes cardiológicos</i>	Bajo sospechas clínicas
<i>Examen ginecológico</i>	En la pubertad y c/año posterior a ella

**** las inmunizaciones dependen del estado inmunológico del paciente

Fuente: *Medical Management of HIV Disease in Children* (33).

Cuadro F.1.2

Clasificación clínica de pacientes pediátricos infectados por el VIH

Categoría	Estado clínico
Categoría N	Sin síntomas
Categoría A	Levemente sintomático: dos o más de las siguientes condiciones y sin ninguna de las condiciones expuestas en las categorías B o C, Linfadenopatía, ganglios de más de 0.5 cms en dos lugares distintos Hepatomegalia Esplenomegalia Dermatitis Parotiditis Infecciones respiratorias superiores recurrentes
Categoría B	Moderadamente sintomático Anemia(<8g/dl), neutropenia (1000/mm ³), trombocitopenia (100,000/mm ³) por 30 o más días Episodios únicos de meningitis, neumonía o sepsis Candidiasis oral persistente >2 meses en niños > 6 meses de edad.

	Cardiomiopatía Citomegalovirus Diarrea recurrente o crónica Más de 2 episodios de Herpes HSV (Virus del herpes simple), bronquitis, neumonitis o esofagitis en <1 mes de edad LIP (lymphoid interstitial pneumonitis) Nefropatía, nocardiasis, hepatitis Fiebre > 1 mes Toxoplasmosis < 1 mes de vida, complicaciones de varicela
Categoría C	Sintomáticos severos Infecciones bacterianas severas recurrentes o múltiples Candidiasis esofágica o pulmonar, coccidioidomicosis diseminada Encefalopatía, histoplasmosis diseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma Criptosporidiasis o isosporiasis con diarrea persistente > 1mes Enfermedad por Citomegalovirus > 1 mes de edad Tuberculosis diseminada o extrapulmonar Neumonía por pneumocystis carinii Encefalopatía progresiva multifocal Septicemia por salmonella recurrente Toxoplasmosis cerebral > 1 mes de edad Síndrome de desgaste Infección por HSV causando úlceras mucocutáneas, Esofagitis, bronquitis o neumonitis > 1 mes de edad

Fuente: *Medical Management of HIV disease in children* (33).

Dentro de los linfocitos CD4+ se encuentran las células colaboradoras (o cooperadoras) que activan a los linfocitos B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de anticuerpos, las células colaboradoras que promueven la diferenciación funcional de células CD8+, los linfocitos CD4+ que activan a los macrófagos que contienen bacterias intracelulares, y las células efectoras que son esenciales en reacciones de hipersensibilidad.

Por su parte los linfocitos CD8+ están compuestos por células citotóxicas que destruyen células infectadas por virus, tumores o

aloinjertos y las células supresoras que pueden inhibir la producción de anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad retardada (26, 54).

Para ser activadas las células T en reposo necesitan dos señales. Una señal se genera tras la interacción del receptor T con un complejo CMH-antígeno (CMH = complejo mayor de histocompatibilidad; las células CD4 reconocen moléculas CMH tipo II y las células CD8 moléculas CMH tipo I) y conlleva a la activación de la síntesis de ADN y mitosis celular. La segunda señal procede de la interacción de una molécula conocida como B7 y su pareja receptora (CD28) sobre la célula T (26).

b) niveles normales de linfocitos CD4+ en niños:

En niños mayores de 2 años el conteo de linfocitos T es similar al de un adulto, sin embargo en niños menores los niveles linfocitarios son mayores (77, 79). En el cuadro F.2.1 se exponen los valores normales de linfocitos T por grupo etáreo (3).

En general se puede observar que el porcentaje de linfocitos CD4+ es prácticamente el doble del porcentaje de linfocitos CD8+ (una relación de 2:1). Los niveles de linfocitos CD4+ y CD8+ son altos en lactantes y disminuyen paulatinamente hasta los niveles observados en adultos hasta los 6 años de edad (79).

c) Inmunidad celular en la infección por el VIH:

Los linfocitos CD8+ son cruciales en la protección del organismo contra virus por su capacidad de reconocer y destruir células infectadas. Hasta ahora se han descrito células CD8+ con actividad citotóxica y células CD8+ con capacidad para inhibir la replicación denominados linfocitos con “viral suppressor activity” (VSA).

Cuadro F.2.1
Valores normales de linfocitos T en niños

Linfocitos totales y subgrupos	2-3 meses	4-8 meses	12-23 meses	24-59 meses
Linfocitos totales (mediana) percentiles 5°- 95°	5.68 x 10 ⁹ /L 2.92-8.84	5.99 x 10 ⁹ /L 3.61-8.84	5.16 x 10 ⁹ /L 2.18-8.27	4.06 x 10 ⁹ /L 2.40-5.81
Linfocitos CD3+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	4.03 x 10 ⁹ /L 2.07-6.54	4.27 x 10 ⁹ /L 2.28-6.45	3.33 x 10 ⁹ /L 1.46-5.44	3.04 x 10 ⁹ /L 1.16-4.23
Linfocitos CD8+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	1.41 x 10 ⁹ /L 0.65-2.45	1.45 x 10 ⁹ /L 0.72-2.49	1.32 x 10 ⁹ /L 0.57-2.23	1.18 x 10 ⁹ /L 0.63-1.91
Linfocitos CD4+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	2.83 x 10 ⁹ /L 1.47-5.11	2.95 x 10 ⁹ /L 1.69-4.60	2.07 x 10 ⁹ /L 1.02-3.60	1.80 x 10 ⁹ /L 0.90-2.86
% Linfocitos totales (mediana) Percentiles 5°- 95°	66 55-78	64 45-79	59 44-72	50 38-64
% Linfocitos CD3+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	72 60-87	71 57-84	66 53-81	72 62-80
% Linfocitos CD8+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	25 16-35	24 16-34	25 16-38	30 22-38
% Linfocitos CD4+ (mediana) Percentiles 5°- 95°	52 41-64	49 36-61	43 31-54	42 35-51

Fuente: "Tratado de pediatría de Nelson" (3).

Cuando una persona se infecta con el VIH, la producción de linfocitos citotóxicos se incrementa y la proporción CD4+/CD8+ prácticamente se invierte; hecho del cual no se percata el sistema inmunológico ya que los valores absolutos de CD3 (*i.e.* células CD4+ más células CD8+) están conservados.

En niños mayores y en adultos el valor normal de CD8+ es aproximadamente de 500 células/μl. Durante la infección, este valor incrementa y llega a ser de 1000-2000 células/μl. Mientras tanto, los niveles de CD4+ caen paulatinamente. Se cree que 18 meses antes de iniciarse las manifestaciones clínicas, comienzan a decrecer tanto los

linfocitos CD4+ como los CD8+ (esto se produce en niños que no evolucionan rápidamente hacia la enfermedad).

Varios investigadores argumentan que niveles elevados de linfocitos CD8+ se correlacionan con una destrucción acelerada de células CD4+ y que no sólo destruyen linfocitos infectados sino también linfocitos sanos (18). En realidad, existen dos razones por las cuales se cree que se produce una depleción en los niveles de células CD4+. Algunos autores afirman que se debe, como lo acabamos de mencionar, a una destrucción acelerada de linfocitos T y otros afirman que se debe a la incapacidad del sistema inmunológico afectado para generar nuevas células T maduras (8). Cambios favorables en estos fenómenos pueden observarse con el tratamiento antirretroviral altamente efectivo (27).

Por otra parte, dos antígenos celulares específicos para CD8+ son los más conocidos. El CD38 y el HLA-DR. El CD38 es una proteína trans-membrana que aparece como mediador de varias actividades, entre las cuales podemos mencionar señales de transducción y adhesión celular. El HLA-DR es una molécula de CMH-II y contribuye en la presentación del antígeno a las células CD4+. Se dice que la expresión de CD38 en células CD8+ está asociada a un decremento sustancial de los niveles de CD4+, a cargas virales más elevadas y por lo tanto a una progresión desfavorable de la infección por el VIH. Por el contrario la presencia de HLA-DR en estas células se ha descrito como un marcador favorable y los pacientes que lo expresan parecen progresar lentamente hacia la enfermedad (18).

Además de las células con actividad citotóxica, se ha postulado la presencia de linfocitos CD8+ con capacidad de inhibir la transcripción viral (las llamadas células con VSA). Esta función está dada por la secreción de factores solubles con capacidad antiviral suprimiendo así

la replicación del VIH. La importancia de este hallazgo es de particular interés en niños pequeños, en quienes la producción de CTLs (células citotóxicas) está retrasada. Se ha visto que niños menores de 2 años con células con VSA tienen cargas virales bajas e incrementos sustanciales en linfocitos CD4+ y esto parece ser la causa de una progresión más lenta en el mayor número de niños.

En general, se producen cambios en la producción y muerte de linfocitos T durante la infección por el VIH que se relacionan estrechamente con cambios en los niveles de carga viral y en las manifestaciones clínicas que pueden presentar las personas infectadas. No sólo es importante monitorizar los niveles de CD4+, sino también los niveles de CD8+ por ser ellos quienes tienen el papel principal en el control de la replicación viral. Asimismo, es importante determinar la relación existente entre estos dos grupos celulares y si ésta es similar o no a la descrita por la literatura.

Las células CD4+ y CD8+ se convierten entonces en parámetros definidores de la evolución de los seropositivos (9, 55, 80).

d) Citometría de flujo:

Debido a que las células blanco del VIH pertenecen al sistema inmunológico mediado por células, el monitoreo de este sistema es imprescindible para un buen manejo de los pacientes infectados por dicho virus. Las ventajas del seguimiento preciso del comportamiento de los linfocitos T están bien establecidas hoy en día; la primera de ellas es la oportunidad que da al médico de clasificar el estado de inmunosupresión de su paciente (cuadro F.2.2). Por la gran necesidad existente en realizar conteos linfocitarios precisos, numerosos avances tecnológicos se producen cada año basados en el método principal de medición: la citometría de flujo. Se ha implementado el conteo de CD4+ a través de citometría de flujo con 4 colores (el método estándar

utiliza 2 colores) y conteo celular automático en citometría de flujo entre otros (1, 28). Los principios de la citometría de flujo se exponen a continuación.

Cuadro F.2.2
Categorías inmunológicas de niños infectados por el VIH

Categorías Inmunológicas	< 12 meses		1 a 5 años		> 5 años	
	μl	%	μl	%	μl	%
Ausencia de inmunosupresión	> ó = 1500	> ó = 25	> ó = 1000	> ó = 25	> ó = 500	> ó = 25
Inmunosupresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15/24
Inmunosupresión severa	< 750	< 15	<500	<15	<200	<15

Fuente: *Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection* (26).

La citometría de flujo se inició en los años 30. Los primeros citómetros de flujo fueron elaborados por Moldavan y Kielland, éstos aún no contaban con la capacidad de medir componentes y propiedades de células y partículas biológicas. Diez a veinte años después aparecieron los citómetros con dichas características. Con el transcurso de los años, la técnica utilizada por los citómetros de flujo se ha perfeccionado. Hoy en día permite el análisis cuantitativo de células, núcleos, cromosomas, mitocondrias y otras partículas biológicas en suspensión (49). Para hacer estas mediciones por medio de citometría de flujo, las partículas biológicas son teñidas con fluorocromos (estos fluorocromos se unen de manera específica a un constituyente celular). Posterior a ello, las células son inyectadas en un flujo laminar y pasan una a una por delante de un haz luminoso de alta intensidad (láser). El contacto de las células con el láser producen señales que son llevadas hacia detectores específicos. Estas señales se traducen en características especiales de la célula. En general, se dice que se producen 2 tipos de informaciones: la primera está dada por la dispersión de la luz y la segunda por la emisión de luz por los

fluorocromos que tiñen la célula (49). De esta manera podemos medir algunos parámetros estructurales y funcionales de la célula (cuadro F.2.3).

Cuadro F.2.3
Parámetros mesurables por citometría de flujo

Parámetros estructurales	Parámetros funcionales
Tamaño y forma celular	Estado de Red-Ox
Granularidad del citoplasma	Estudios de membrana
Contenido de pigmentos	Actividad enzimática
Fluorescencia de proteínas	Endocitosis
Contenido de ADN y ARN	Síntesis de ADN
Estructura cromatínica	Receptores
Proteínas totales básicas	Potencial de membrana
Grupos químicos	pH, calcio, carga de superficie
Antígenos	
Azúcares de superficie	
Estructura del citoesqueleto	

Fuente: *Citometría de flujo, principios y aplicaciones* (5).

Como se menciona en el párrafo anterior, se producen dos tipos de fenómenos: dispersión de la luz y fluorescencia. En términos físicos, (en el caso de la dispersión de luz) cuando un haz de luz topa con un átomo hace que éste irradie de nuevo. El campo eléctrico del haz que llega mueve los electrones de un lado a otro hace que éstos irradien debido a sus aceleraciones. Esta radiación dispersada se combina y da lugar a la formación de un haz en la misma dirección del haz original, pero de una fase algo diferente. Cuando un objeto está colocado de manera ordenada la luz reirradiada tiene la misma dirección que el haz original. Sin embargo, cuando están ubicados al azar la intensidad total en cualquier dirección es igual a la suma de intensidades dispersadas por cada átomo (14). Este principio básico es utilizado por la citometría de flujo. En el caso de la célula, el tamaño

celular, la membrana celular, el núcleo y el material granular del interior de la célula son algunas de las características que contribuyen a la dispersión de la luz. La dirección de la luz dispersada nos da los parámetros esenciales para la identificación de ciertas características celulares. Ejemplo: la luz dispersada hacia delante mide el tamaño celular y la luz dispersada en ángulo recto está dada por la densidad y granularidad celular (49).

Por otra parte, en la citometría de flujo, las células son teñidas con fluorocromos (específicos); estos compuestos fluorescentes absorben energía luminosa (la longitud de onda de la energía absorbida es distinta en cada compuesto) y a partir de ello se produce un fenómeno fluorescente que se traduce en datos celulares específicos (5, 49).

Después de generada las señales, éstas llegan a detectores específicos, los cuales a su vez producen pulsos proporcionales a la cantidad de luz dispersada y a la intensidad de la fluorescencia obtenida. Estos pulsos son amplificados y posteriormente convertidos en una señal digital manejable por medio de programas informáticos. Con esta tecnología es posible el estudio cuantitativo y cualitativo de la célula.

El monitoreo adecuado de niños con VIH conlleva una serie de pasos de gran trascendencia. Se deben monitorizar los aspectos clínicos, inmunológicos, virológicos y terapéuticos. Esto se logra por mecanismos complicados pero a la larga permite mejorar las elecciones terapéuticas entre otros beneficiosos (9, 58).

G. PREVENCIÓN DEL VIH EN NIÑOS

Para disminuir el impacto social y económico que está provocando la pandemia del SIDA, las medidas preventivas ofrecen una salida eficaz. Al conocer como se transmite la infección por el VIH y los factores de riesgo que condicionan este proceso, se pueden formular políticas de prevención apropiadas (21).

En las primeras páginas de esta revisión, se habla sobre las principales formas de transmisión del VIH en niños, siendo la principal vía de la madre hacia su hijo. Ahora discutiremos brevemente las principales estrategias de prevención.

1. Prevención del embarazo en mujeres seropositivas:

La primera estrategia que debería implementarse para que más niños se infecten por el VIH es la detección temprana de mujeres y hombres seropositivos en edad fértil. La mayoría de especialistas coinciden que el embarazo en mujeres infectadas no debe estar recomendado. Es deber del personal de salud informar a estas mujeres cuales son los riesgos de un embarazo, así como educarles sobre métodos anticonceptivos eficaces. Por otro lado la detección de hombres con el VIH permite educarle sobre prácticas de sexo seguro para evitar el contagio de su pareja (46, 63).

2. Estrategias en la prevención de la transmisión perinatal:

Se afirma que “la erradicación total del VIH en la transmisión vertical es viable” pero “exige el cumplimiento completo del

tratamiento y medidas profilácticas”. Como principales formas de prevenir la transmisión vertical se han expuesto la planificación familiar, el control prenatal, el control durante el parto y un seguimiento cercano de la paciente y el recién nacido (19).

Una de las primeras medidas para prevenir la transmisión del virus es el uso de terapia antirretroviral profiláctica con zidovudina para reducir la carga viral en las mujeres embarazadas. Dicha medida se ha implementado en diversos países desde 1994 (4, 6) pero para implementarla se debe saber si la madre está o no infectada por el VIH. Autores afirman que el riesgo de transmisión vertical disminuye en un 6% cuando las mujeres están sujetas a terapia antirretroviral, otros afirman que el porcentaje es mayor (19). Se han establecido múltiples tratamientos antirretrovirales durante el período perinatal y el de mayor aplicación hoy en día es el protocolo 076, el cual contiene los siguientes pasos:

- Administrar zidovudina oral cinco veces por día a la mujer embarazada, comenzando en la semana 14 de gestación hasta la semana 34 (100mg /5 veces por día).
- Administración intravenosa de zidovudina a la madre durante el trabajo de parto y el parto (2mg/kg i.v en infusión durante una hora, seguido de 1 mg/kg/hr en infusión).
- Tratamiento postnatal al niño durante 6 semanas (2 mg/kg cuatro veces por día).
- No dar lactancia materna al niño.

A pesar de haber reportado una eficacia considerable con este protocolo uno de sus mayores inconvenientes es la falta de apego al régimen terapéutico debido al período prolongado en que la madre

debe tomar el antiviral y su alto costo (el tratamiento completo cuesta alrededor de 1,000 dólares). En base ha esto, nuevos protocolos se han propuesto y dentro de ellos los que más destacan se basan en estudios realizados en Tailandia y en África. En febrero de 1998, en el ensayo realizado en Tailandia, se propuso un tratamiento breve con zidovudina durante las últimas semanas del embarazo y durante el parto y se concluyó que éste reduce las tasas de transmisión de la madre al niño en un 50%. El protocolo consiste en administrar 300 mg de zidovudina dos veces diarias a la madre a partir de la 36 semana de gestación y 300 mg de zidovudina cada 3 horas en el peri-parto. En África se realizaron dos estudios; uno plantea el beneficio del uso de terapia corta con zidovudina asociado a lamivudina y el otro de una terapia corta con nevirapina obteniendo una eficacia del 50% y 47% respectivamente. La ventaja de estos estudios es que ofrecen una terapia más corta y a la vez reducen el costo de la misma (4, 6).

Otro de los aspectos más estudiados para lograr la reducción de la transmisión vertical del VIH es la realización de cesáreas selectivas. Existe aún cierta controversia sobre este punto. Diversos estudios han demostrado que al realizar una cesárea electiva se puede reducir el riesgo de transmisión en un 50%, comparado con otras formas de parto, y combinado esto con terapia profiláctica la susceptibilidad de transmisión vertical decrece un 87% (29, 32). Por otro lado, otros estudios exponen que el beneficio de la cesárea no es tan grande cuando la paciente está bajo un régimen profiláctico adecuado y que, por lo contrario, someter a la paciente a una cirugía aumenta la morbilidad y mortalidad de madres con VIH (4).

Como la presencia de corioamnionitis y de infecciones de transmisión sexual en la madre pueden incrementar el riesgo de transmisión perinatal del virus, se plantea la necesidad de prevenir y detectar oportunamente dichos trastornos patológicos (4, 19).

Otra de las medidas preventivas de gran importancia es el empleo de sustitutos de la leche materna. Aunque aún se investiga el riesgo de transmitir el virus a través de la lactancia, se cree que la frecuencia de infección del VIH a través de la misma puede ser significativa (15 a 20% según algunos autores), por lo que el uso de leche artificial en lactantes deriva evidentemente en la erradicación total de este riesgo (37, 47).

3. En la búsqueda de una vacuna contra el VIH:

Desde el inicio de la epidemia, numerosos esfuerzos se han centrado en la búsqueda de una vacuna contra el VIH que promueva el desarrollo de un sistema inmunológico adecuado, capaz de luchar contra el virus. Actualmente existen menos de 5 vacunas que han pasado a una segunda fase de pruebas clínicas. Vacunas recombinantes, vacunas con virus vivos atenuados introducidos en vaccinia, vacunas ADN han sido puestas a prueba sin obtener, hasta ahora, una respuesta adecuada (51, 59). Nuevas propuestas surgen cada año ya que según expertos, “la única esperanza realista para parar la epidemia de SIDA es una vacuna accesible, efectiva y segura” (6).

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. METODOLOGÍA:

1. Tipo de estudio:

Se parte de un estudio observacional descriptivo ambispectivo, para luego explicar lo observado.

2. Universo de estudio:

Conformado por pacientes pediátricos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) atendidos en los últimos dos años en el Hospicio San José (ubicado en San Lucas Sacatepéquez).

3. Población a estudio:

Para este trabajo se tomó el Universo de estudio como la población a estudio. Son 17 pacientes comprendidos entre la edad de 0 a 10 años infectados por el VIH.

4. Criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- i. edad: menores de 10 años.
- ii. estado serológico: infectados por el VIH.
- iii. pacientes atendidos en los últimos dos años en el Hospicio San José.
- iv. pacientes que actualmente permanecen con vida.

5. Variables a estudiar: (ver cuadro A.5)

Se tomaron en cuenta edad, sexo, estado clínico, estado nutricional, tipo de terapia antirretroviral (esto incluye número de medicamentos administrados, tiempo de administración del medicamento y número de cambios efectuados en la terapéutica) como variables independientes y estado inmunológico (establecido por

medio de conteo de linfocitos CD4+ y CD8+) como variable dependiente.

6. Instrumentos de recolección de datos:

- a) Boleta de recolección de datos (anexo 1).
- b) Empleo de citometría de flujo para la medición de valores de linfocitos CD4+ y CD8+.

Cuadro A.5
Variables a estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Sexo	Condición orgánica que distingue el hombre de la mujer	Condición orgánica el paciente o por quien está a cargo	Nom.	Masculino o Femenino
Edad	Tiempo transcurrido el nacimiento a la actual en meses o años	Edad en años o meses referida por el paciente o por quien está a cargo	Num.	Meses o Años
Estado clínico del pac.	Manifestaciones relacionadas con la infección por el VIH	Tipo de trastornos clínicos pediátrico con VIH, categorías ya establecidas	Ord.	Categoría N, A, B o C (pág 41)
Estado nutricional	Estado del aporte calórica de una persona relación a la edad y el	Presencia de algún grado aguda, definida como indicador peso/talla, debajo	Ord.	Indicador Peso/Talla
Estado Inmunológico	Presencia o ausencia de inmunosupresión	Niveles de linfocitos CD4+ dato que permite categorías inmunológicas establecidas que varían	Ord.	S.I* I.M I.S (cuadro F.2.2)
Terapia Antirretroviral	Tratamiento a pacientes infectados para combatir la	Terapéutica utilizada por personal médico y el paciente	Nom.	I.N** I.NN I.P
Niveles de linfocitos T	Valores hematológicos linfocitos T	Valores de subpoblaciones T en la sangre de citometría de flujo	Num.	U/L o células/ul

Nom: nominal, Num: numérica, Ord: ordinal

*S.I: sin inmunosupresión, I.M: inmunosupresión moderada, I.S: inmunosupresión severa.

** I.N: inhibidores nucleósidos, I.N.N: inhibidores no nucleósidos, I.P: inhibidores de la proteasa.

7. Ejecución de la investigación:

- a) Lugar donde se realizó la investigación: el estudio se llevó a cabo en el Hospicio San José con 17 niños infectados por el VIH. El Hospicio San José está situado en Residenciales los Alpes, San Lucas Sacatepéquez. Las instalaciones constan de una casa de un piso en la cual se encuentran las habitaciones de los niños y adultos que habitan en ella. Inicialmente el hogar albergaba 20 adultos y 10 niños. Actualmente es mayor el número de niños y menor el de los adultos. La casa cuenta con una clínica dónde son evaluados los pacientes periódicamente por un voluntario de médicos sin fronteras. Esta clínica fue utilizada para el examen físico de los pacientes en estudio, y las fichas que se llevan a cada uno de los niños para la recopilación de antecedentes de importancia. El hospicio cuenta también con cocina, comedor, sala de estar, un jardín con espacio para juegos, así como una oficina y un salón de usos múltiples. El personal del Hospicio es en su mayor parte personal voluntario. Enfermeras de turno están a cargo de la atención del niño en los momentos en que se requiera. La directora del Hospicio está a cargo de todo los aspectos administrativos del mismo.
- b) El estudio fue realizado por la estudiante de Medicina que presenta este informe, bajo la asesoría del Dr. Rodolfo Lorenzana y la revisión del Dr. Mario Pinto Mancilla.
- c) Plan de recopilación de datos:
- i. Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes a estudio (obtenidas en el lugar donde se ejecutó la investigación).
 - ii. Para determinar el estadio clínico, el estado nutricional y el estado inmunológico anterior del niño y para conocer

la terapia antirretroviral que ha recibido se utilizó la boleta ante descrita en el anexo 1. Estos datos se obtuvieron a partir de las fichas clínicas.

- iii. Para conocer el estado actual del paciente se efectuó un examen físico, el cual proporcionó datos que permitió clasificarlo dentro de las categorías clínicas descritas en la revisión bibliográfica y determinar el valor del indicador peso/talla para evaluar el estado nutricional del niño.
- iv. Se realizó medición de los valores de linfocitos CD4+ y CD8+ a niños por medio de citometría de flujo para determinar su estado inmunológico. Las muestras fueron tomadas por la persona que realizó el estudio.

d) Tiempo de recopilación de datos:

- i. Tiempo necesario para la recopilación de antecedentes: 10 días (dos pacientes diarios).
- ii. Tiempo necesario para la recopilación de datos actuales:
 - 20 días para la clasificación del estadio clínico y determinar la terapia a la cual están sujetos.
 - 10 días para la toma de muestra sanguínea y la clasificación del estado inmunológico.

e) En el anexo 2. se presenta el diagrama de GANTT con las etapas del estudio en función del tiempo.

8. Plan de análisis de datos:

- a) La información se presentó por medio de cuadros y gráficas.**

- b) Se clasificaron los estadios clínicos e inmunológicos (niveles de linfocitos CD4+) de los pacientes en estudio, a través del tiempo y se graficaron en barras de distribución de frecuencia.
- c) Se compararon los estadios clínicos e inmunológicos de los pacientes en función de la terapia que han recibido y que reciben actualmente por medio de barras de distribución de frecuencia.
- d) Con estos datos se realizaron observaciones para evaluar la correlación que existe entre variable dependiente-variable independiente.
- e) Posteriormente, se formularon modelos de predicción de los valores de CD4+ (como indicadores del estado inmunológico del paciente) en función de las demás variables con el fin de explicar lo observado.
- f) Los aspectos teóricos sobre el uso y la creación de modelos de predicción, también llamados modelos explicativos, se exponen a continuación.

i. El modelo lineal (lm) y el GLM:

A continuación, se resumen las explicaciones de Mathsoft (43), Zuleta (81), Fewster *et. al.* (13), Venables & Ripley (75), Lebreton *et. al.* (34). Los casos del modelo de regresión lineal simple y múltiple son casos especiales del GLM, y consiste en estimar los valores de una variable de respuesta Y de acuerdo a una función lineal de los valores $x_1, x_2, x_3 \dots x_p$, de un set de variables predictoras $X_1, X_2, X_3 \dots X_p$ con coeficientes β_i . Esto se puede expresar en la siguiente ecuación:

$$E(Y|x) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i \quad (\text{ec.1})$$

En este modelo, la varianza de Y se asume constante : $\text{var}(Y) = \sigma^2 = \text{cte}$. En el caso del GLM, en cambio, se supone que la media de Y cambia de forma lineal, derribando así las restricciones impuestas por la suposición que los datos provienen de una misma distribución con una media y varianza constantes. Entonces, la función lineal de la media se escribe de la siguiente manera:

$$g(E(Y|x)) = g(\mu) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i = \eta(x) \quad (\text{ec.2})$$

dónde $\eta(x)$ es el predictor lineal, y $g(\mu)$ es la función de enlace, llamada así porque el uso de GLM supone que las observaciones son independientes y provienen de un mismo tipo de distribución de alguna de las funciones de la familia exponencial (e.g. la Normal, Poisson, Binomial, Gama), con la forma general:

$$f(y|\theta) = e^{a(y)b(\theta)+c(\theta)+d(y)} \quad (\text{ec.3})$$

dónde y es la variable de respuesta y θ un parámetro de la función. La media o esperanza matemática de $f(y|\theta)$ es μ , y:

$$\mu = \frac{-c'(\theta)}{b'(\theta)} \quad (\text{ec.4})$$

para un conjunto de observaciones la función de log-verosimilitud de las mismas y de su media se expresan como:

$$l(\theta, y_i) = \sum y_i \cdot b(\theta_i) + \sum c(\theta_i) + \sum d(\theta_i) \quad (\text{ec.5})$$

$$E(y_i) = \mu_i = \frac{-c'(\theta_i)}{b'(\theta_i)} \quad (\text{ec.6})$$

Si $a(y) = y$ en la ec. 3, $b(\theta_i)$ se denomina parámetro natural de $f(y|\theta)$. Por lo tanto, dada la (ec.4), μ_i puede expresarse

también en función del parámetro natural. Por ejemplo, para el caso de observaciones provenientes de una distribución binomial, $b(\theta) = \ln\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)$ y $g(\mu) = \ln\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)$

(ec.7)

Entonces, considerando la (ec.2), puede escribirse que:

$$g(\mu) = \ln\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = \beta_o + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i = \eta(x) \quad (\text{ec.8})$$

Por otro lado, la máxima verosimilitud de las observaciones se obtiene cuando $\frac{\partial \ell(\theta_i, y_i)}{\partial \theta_i} = 0$ y además $\frac{\partial^2 \ell(\theta | y)}{\partial \theta_j \partial \theta_k} < 0$. Entonces, en este tipo de regresión, lo que interesa es maximizar $\ell(\theta | y_i)$ no en función de θ , sino que con respecto de los parámetros β_i , o sea que se busca:

$$\frac{\partial \ell}{\partial \beta_j} = U_j = 0 \Leftrightarrow \frac{\partial \ell}{\partial \beta} = \sum \frac{\partial \ell_i}{\partial \mu_i} \frac{\partial \mu_i}{\partial \theta_i} \frac{\partial \theta_i}{\partial \eta_i} \frac{\partial \eta_i}{\partial \beta_j} \quad (\text{ec.9})$$

A partir de esto se obtiene una expresión del Estimador de Máxima Verosimilitud (EMV) de los parámetros b^m y luego, por mínimos cuadrados ponderados iterados (IRLS, por sus siglas en inglés) se

$$(\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{(m-1)} \mathbf{b}^m = (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{z})^{(m-1)}$$

resuelve una ecuación equivalente a esta expresión. Esta ecuación es la siguiente (ec.10):

Dónde \mathbf{X} y \mathbf{X}^T son la matriz de diseño y su transpuesta y

$$w_{ii} = \frac{1}{\text{var}(Y_i)} \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \eta_i} \right) \quad z_i = \sum_k x_{ik} b_k^{(m-1)} + (y_i - \mu_i) \left(\frac{\partial \eta_i}{\partial \mu_i} \right) \quad (81)$$

ii. Modelo gam:

Los GAM's son una extensión de los GLM y ajustan funciones suavizadas no paramétricas (polinomios de tercer grado: *smoothing splines*) para estimar las relaciones entre la variable de respuesta y los predictores (los factores y/o covariables). Entonces, a diferencia de los GLM, se supone que existe un predictor *aditivo* de la media $\eta(x)$, tal que:

$$g(E(y|x)) = g(\mu) = \alpha + \sum_{i=1}^p f_i(x_i) = \eta(x) \quad (\text{ec.11})$$

El predictor aditivo también puede escribirse como:

$$g(\mu) = \alpha_i + s(x) \quad (\text{ec.12})$$

dónde la notación $s(x)$ simplemente denota una función suavizante de x . En ambos extremos del grado de suavización, dónde el GAM es equivalente a un GLM, es posible especificar s en una forma paramétrica (13). Existen varias opciones para suavizar (75), y la que se usó aquí fue usando los polinomios cúbicos (*smoothing splines*). Estos se escogen de manera que se satisfaga un criterio penalizador de mínimos cuadrados, que optimiza el ajuste al mismo tiempo que penaliza la rugosidad y flexibilidad hasta cierto punto. El grado con el cual esta rugosidad y flexibilidad es penalizada se calibra con una cantidad conocida como *grados de libertad* (g.l., d.f. en inglés). Cuando los g.l. aumentan, la función s gana flexibilidad ya que se acomodan más puntos de cambio (13).

La elección de los g.l. es una parte importante del proceso de modelamiento y aunque se puede hacer una selección automática de estos usando el Criterio de Información de Akaike (1974), lo que realmente cuenta es que se logre distinguir el punto en el cual una señal pueda ser considerada como una fluctuación en lugar de una tendencia. No existe una definición clara de cómo llegar a

reconocer este punto, y superar este problema depende de los requerimientos propios del modelo (13).

iii. Inferencias y criterios de evaluación de los GAM y GLM:

Finalmente, para evaluar la calidad de ambos modelos y hacer inferencias, la principal herramienta son los residuales del ajuste. La desvianza (*Deviance*, en inglés) está relacionada con la diferencia del valor de la log-verosimilitud entre el modelo corriente y el saturado (81, 13) y la desvianza residual para la observación y_i es la raíz cuadrada de la contribución hecha por y_i a la desvianza total (ec.12). Es positiva si y_i es mayor que su valor ajustado μ_i y negativo si y_i es menor que μ_i . Para observaciones con errores distribuidos como Poisson, la desvianza residual es igual a:

$$r^D = \text{sign}(y_i - \mu_i) \sqrt{\left(2 \cdot \log\left(\frac{y_i}{\mu_i}\right) - (y_i - \mu_i) \right)}$$

(ec.13) y la desvianza $D = \sum_i (r_i^D)^2$

(ec.14)

Una gráfica de diagnóstico satisfactoria tiene los valores de desvianza residuales repartidos de forma pareja arriba y debajo de la curva ajustada, y las bandas de Error Estándar (S.E.) son consistentemente angostas (13). Las secciones del gráfico donde las bandas del S.E. son particularmente anchas, o donde los residuales se encuentren sólo de un lado de la curva ajustada, o donde ocurra algún otro patrón evidente, sugiere que hay problemas con el ajuste. Ajustes pobres pueden ser causados muy probablemente por datos demasiado esparcidos o por la elección de g.l. muy bajos para dar una representación adecuada de la tendencia real (13).

Para terminar, el estadístico de dícima de hipótesis está dado por la diferencia D entre la desviación del modelo nulo D_0 (donde las variaciones de las observaciones se deben únicamente a los procesos de error) y del modelo corriente D_1 : $D = D_0 - D_1$. Esta diferencia se aproxima a una χ^2 con grados de libertad g.l. iguales a la diferencia entre grados de libertad de ambos modelos. Dicho de otro modo, si N es el número de observaciones y p el número de parámetros estimados en el modelo corriente y la hipótesis nula y alterna se definen como

$$H_0 = \beta = [\beta_1, \dots, \beta_q]^T = \beta_0$$

$$H_1 = \beta = [\beta_1, \dots, \beta_p]^T = \beta_1 \quad \text{tal que } q < p < N; \quad \text{entonces se tiene que:}$$

$$D_0 \sim \chi^2_{N-q}, \quad D_1 \sim \chi^2_{N-p}, \quad \text{y } D \sim \chi^2_{p-q}$$

Si $D > \chi^2_{p-q}$ al $100\alpha\%$ se rechaza H_0 a favor de H_1 (81).

La última herramienta útil para seleccionar modelos que es necesario mencionar es el criterio conocido como el Criterio de Información de Akaike (A.I.C.), y el criterio de Mallows (C_p), definidos como:

$AIC = D + 2p$ y $C_p = D + 2p\phi$, donde D = desviación del modelo, p = número de parámetros estimados en el modelo y ϕ = parámetro de escala de la forma canónica de la función de distribución de las observaciones que puede acompañar a las funciones $c(\theta)$, $d(\theta)$ ó $b(\theta)$ (ec.3). Estos criterios se usan en una selección paso a paso automática definida como la función *step* en *SPLUS*: esta calcula el valor de este criterio al sumar cada uno de los parámetros al modelo nulo, uno a uno. Si se trata de un buen predictor, se espera que el valor de estos criterios suba al sacarlo (y baje al ponerlo, ya que esta función automática hace la regresión partiendo del modelo nulo en adelante y también partiendo del modelo saturado y sacando los términos uno a uno (81, 43), véase también Lebreton *et. al.* (34).

iv. *Thin plate splines*: tps

Tps es una de las funciones creadas en el proyecto FUNFITS. Este es un paquete de rutinas con soporte en FORTRAN para el programa S-PLUS (43), que fue desarrollado con el interés de desarrollar métodos de ajuste de curvas y de superficies que proveyeran una representación global de las funciones estimadas. Esto es complementario a los métodos locales de gam y loess ya implementados en S-PLUS. Por “método local” se entiende que la función tiene una formula específica (de forma cerrada) que depende de un set de parámetros. Por ejemplo:

$$\hat{f}(x) = \sum_{k=1}^M c_k \psi_k(x) \quad (\text{ec. 15})$$

dónde $\{\psi_k\}$ es un set de funciones básicas y $\{c_k\}$ son parámetros estimados. Al hacer esta estimación no paramétrica (*i.e.* no se supone ninguna distribución de probabilidad *a priori* para los datos), M tiene un valor cercano al número de datos de tal manera que el ajuste hecho al estimar estos parámetros resulta suavizado. Estos métodos globales son especialmente útiles para muestras pequeñas o aplicaciones donde se requiere de cierta inferencia.

Las funciones llamadas *splines*, usualmente se definen como funciones que resuelven el problema de minimización de una suma de cuadrados penalizada. Esta es la suma de cuadrados de las desviaciones entre los datos y los valores predichos por la función f a estimar. La penalización se agrega para mantener la función con un nivel de complejidad bajo y evitar así la acumulación del

error por estimación de parámetros. El estimador de f se escribe entonces así:

$$S_{\lambda}(f) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i))^2 + \lambda J_m(f) \quad (\text{ec.16})$$

El primer término de esta ecuación se refiere entonces a la suma de cuadrados, y el segundo a la función de penalización J_m de f multiplicada por un parámetro de suavización $\lambda > 0$. La minimización de S_{λ} resulta en una función que rastrea los datos pero que también está restringida a ser suavizada. El parámetro λ por lo general, no es conocido. Para casi todas las aplicaciones, es importante explorar las estimaciones de este parámetro derivadas de los datos. Una vía estandarizada para determinar su valor es por la función de validación generalizada cruzada GCV (*Generalized Cross-Validation function*). Esta función provee además un criterio de inferencia sobre la calidad del ajuste realizado. Así, los buenos modelos tienden a tener valores pequeños de la función GCV. Al graficar el valor de esta función vs. el número de parámetros estimado para S_{λ} , se puede notar que los modelos que tienen un número efectivo de parámetros grande, o equivalentemente un valor del parámetro λ pequeño, no son muy buenos para predecir. Es por eso que, con el fin de diagnosticar la calidad del modelo hecho, se incluyen en resultados este tipo de gráficos junto con dos de los gráficos de diagnóstico usados antes para otros modelos: primero, el de los valores observados vs. los valores predichos junto con el valor del R^2 y la recta de pendiente 1 e intercepto 0 que representa un ajuste perfecto. Segundo, el gráfico del valor de los residuales en función de los valores predichos por el modelo para verificar si es que tienen una distribución sesgada. Esto implicaría subestimación o sobreestimación

del modelo y que la función usada para predecir no tiene los parámetros adecuados (74).

B. RECURSOS:

1. Físicos:

- a) Hospicio San José con el espacio adecuado para la evaluación clínica de pacientes.
- b) Vehículo de transporte para llegar al lugar de estudio.
- c) Material de oficina: hojas, lapiceros, corrector, portaminas, folders, etc...
- d) Citómetro de flujo.
- e) Computadora, Pentium III.
- f) Impresora.

2. Económicos:

Proporcionados por el investigador

3. Humanos:

- a) Personal del Hospicio San José.
- b) Personal del laboratorio clínico.
- c) Pacientes pediátricos infectados por el VIH

C. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La conducta observada en la presente investigación tuvo como referente el postulado doctrinario de la medicina "*primum non nosere*" y lo que para el efecto señalan las normas morales y de comportamiento de investigadores de la declaración de Helsinki, que asume una idea de bien como obligante en toda investigación científica.

En función de esa conducta, para desarrollar esta investigación, y con el objeto de proteger la salud y seguridad de las personas, tanto de los enfermos, familiares y personal de salud se tomaron las siguientes medidas:

1. Información a niños, familiares y personal de salud encargados acerca de la investigación. A las personas a cargo de los niños y a los niños más grandes, se les explicó los objetivos del estudio y se les informó en que consiste la investigación. Para la realización del trabajo de campo la Directora del Hospicio San José estuvo de acuerdo con el mismo.
2. Confidencialidad: no se revelaron datos personales que identifican a los niños (*e.g.* nombre). Se respetó el derecho del niño a la confidencialidad e intimidad con respecto a su condición de seropositividad.
3. Respeto a la integridad: no se les sometió a estudios o exámenes perjudiciales para su salud, ni se introdujo, por parte del investigador, cambios en la terapéutica que reciben actualmente; como se expone en la declaración de Helsinki "se respetó el derecho a la integridad del ser humano sujeto a la investigación y se adoptaron toda clase de precauciones para resguardar la intimidad del individuo y reducir al mínimo el efecto de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad".

4. Los niños no sufrieron ningún tipo de discriminación por parte del investigador por causa de su condición con respecto al VIH en las actividades que se realizaron con ellos.

Este estudio pretende, por el contrario, aportar datos de beneficio para el manejo adecuado de los niños infectados por VIH.

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados que a continuación se presentan están ordenados se acuerdo a las fases de análisis realizadas en este estudio.

A. FASE EXPLORATORIA:

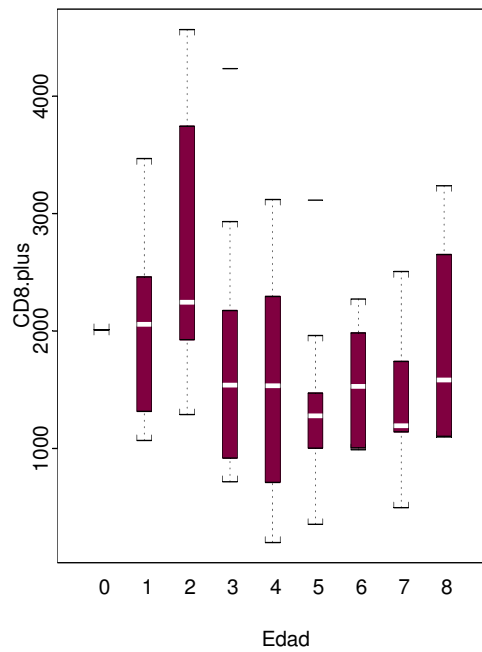
En esta fase, se crearon gráficas descriptivas, por medio de las cuales se puede analizar los cambios que se presentan en la variables dependientes (o de respuesta), que en este caso son los valores de linfocitos CD4+ y CD8+, en función de todas las variables independientes (o explicativas).

La gráfica a.1.2, de la figura A.1, representa los valores de linfocitos CD4+ (células/ μ l, expresadas por CD4.plus) en función de la edad (en años) de pacientes pediátricos infectados por el VIH. Como se observa, no existe variabilidad significativa en las medias de los

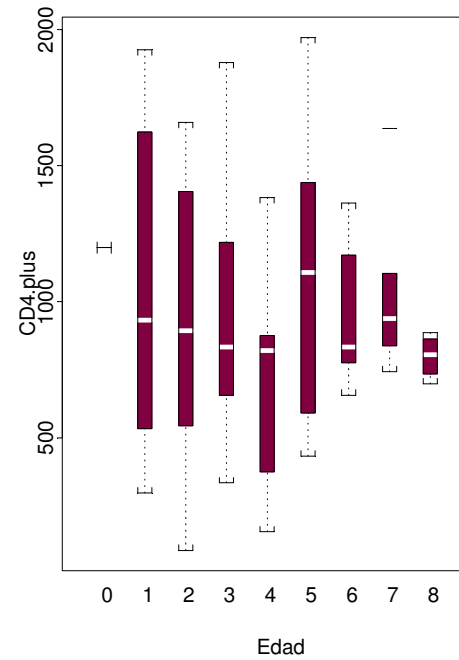
valores de linfocitos CD4+/ μ l conforme la edad de los niños (representada por la porción blanca de cada barra). Sin embargo, un hecho importante a recalcar es que durante los primeros 4 años de edad, la media de los valores de linfocitos CD4+ en estos niños es inferior a 1000 células/ μ l, lo cual los clasifica en un estado de inmunosupresión moderado o severo según el caso (33), ver cuadro F.2.2 pág45. Por el contrario, en mayores de 5 años la media se encuentra por encima de 500 células/ μ l, encontrándose por ende, en un estado de no inmunosupresión, esto es debido a la disminución normal de los niveles de linfocitos CD4+ al aumentar la edad del paciente pediátrico (33). A la vez, las variaciones de los niveles de linfocitos CD4+ en casos de la misma edad (en casos de niños mayores de 5 años) son leves (*e.g.* edad de 8 años, los valores de referencia indican una media aproximada de 1700 células/ μ l con variaciones de +/- 100 a 200 células/ μ l. En el caso de linfocitos CD8+ (CD8.plus) se produce un fenómeno contrario. Los valores medios descienden conforme avanza la edad del niños (gráfica a.1.1), pero en general se encuentran por arriba de los niveles normales esperados en un niño sano (18).

Por otra parte, en la gráfica de la derecha se expone la distribución de los valores de linfocitos CD4+ según el sexo del paciente; obteniendo diferencias mínimas en la media de los valores de dichos linfocitos entre ambos sexos.

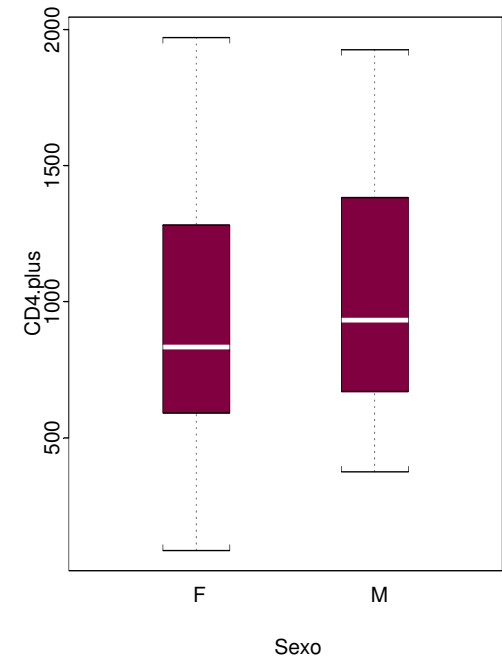
Figura A.1
Valores de linfocitos CD4+ en función de la edad y sexo de los
pacientes en estudio



a.1.1



a.1.2



a.1.3

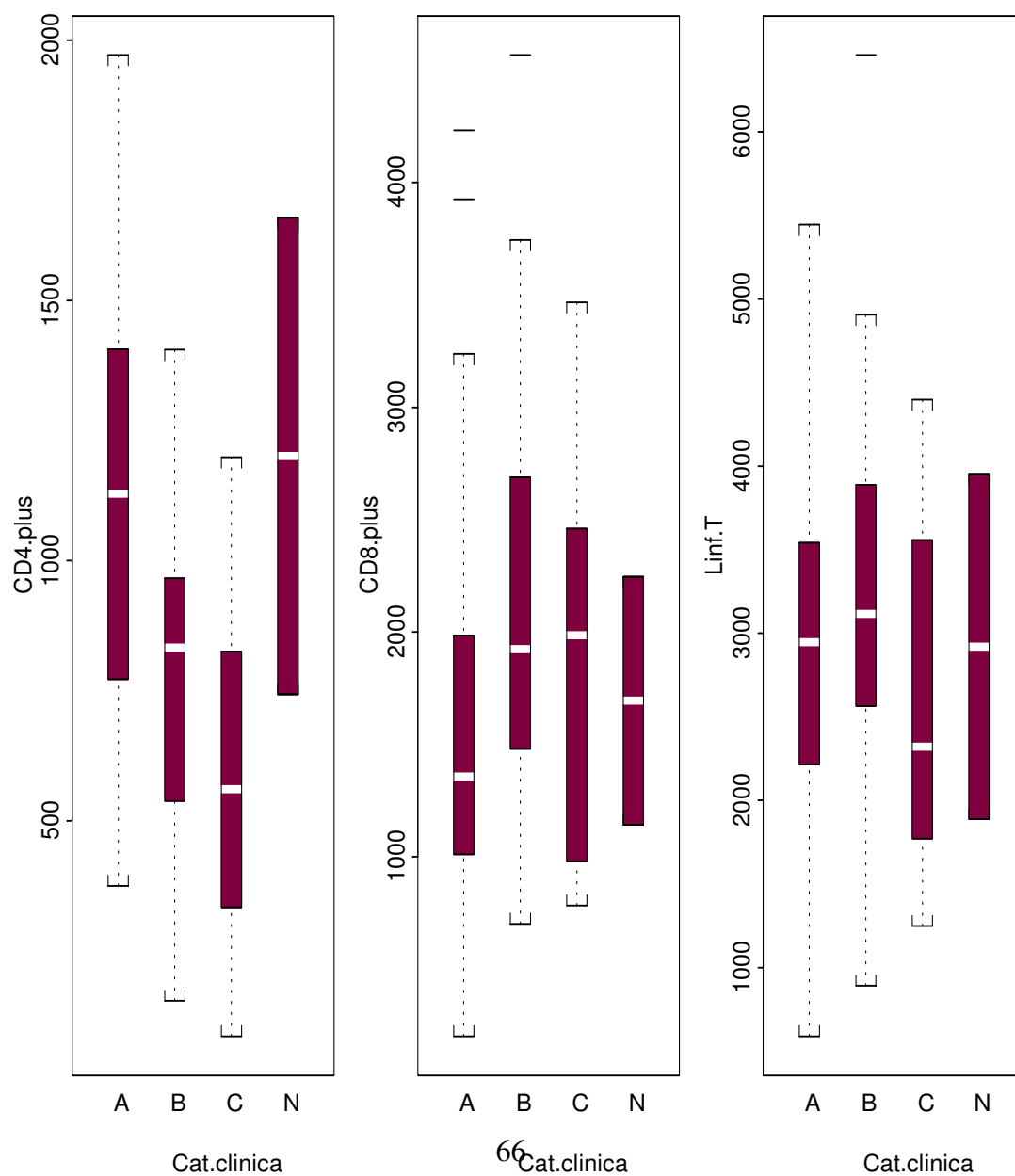
En la figura A.2 se presentan 3 gráficas que corresponden, de izquierda a derecha, a los valores de linfocitos CD4+, linfocitos CD8+ y linfocitos T totales (células/ μ l) en función de la categoría clínica. Las categorías A, B, C y N representan, respectivamente, pacientes levemente sintomáticos, moderadamente sintomáticos, severamente sintomáticos y no sintomáticos. En la gráfica a.2.1 se muestra como los incrementos en los niveles de linfocitos CD4+ se correlacionan positivamente con un cambio en el estadio clínico, niveles altos de linfocitos CD4+ se encuentran en pacientes con categorías clínicas N o A y niveles bajos de linfocitos CD4+ se tienen en pacientes situados en las categorías B o C. Caso contrario ocurre, nuevamente, en la gráfica a.2.2, en la cual se observa como los incrementos en los niveles de CD8+ tienen una correlación negativa con la mejora en la categoría clínica. Por último, observamos que no existe un patrón fijo en los cambios registrados en los niveles de linfocitos T totales en función de la categoría clínica en la cual se encuentra el niño (gráfica a.2.3).

En la siguiente Figura (A.3) se presentan 4 gráficas, en las que se exponen, sucesivamente, los valores de linfocitos CD4+ en correlación con el tipo de tratamiento antirretroviral que reciben los niños (tratamiento), el tiempo que llevan de tratamiento (tiempo), el número de medicamentos antirretrovirales recibidos (num.med) y el número de cambios terapéuticos a los que han sido expuestos (prog.trat).

La primera gráfica (a.3.1) relaciona los niveles de CD4+ con el tratamiento que recibe el paciente en el momento que fue tomada la muestra. En el eje horizontal, cada letra representa un tipo de tratamiento específico (ver tabla A.1). De los 15 tratamientos registrados, 9 fueron administrados por más de un cuatrimestre. De estos nueve, los que están representados por las letras K, N y D se correlacionan con medias de valores de linfocitos CD4+ mayores de 1000 células/ μ l. El primero de ellos es una combinación entre un inhibidor de la proteasa (NFV: nelfinavir) y dos inhibidores

nucleósidos de la transcriptasa reversa (d4T: stavudina y 3TC: lamivudina).

Figura A.2
Valores de linfocitos T, de linfocitos CD4+, y de linfocitos CD8+ en función de la categoría inmunológica del paciente



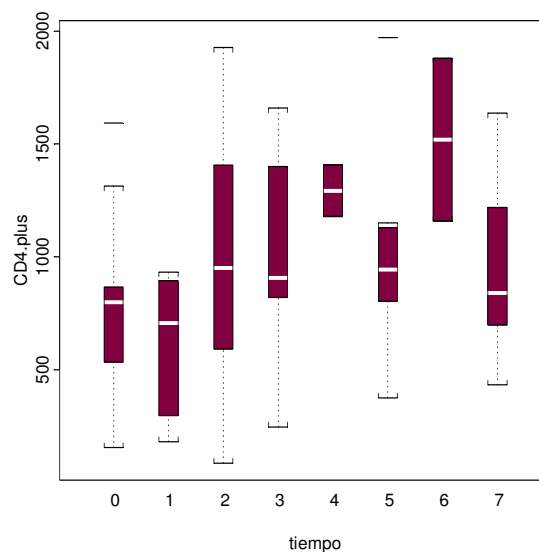
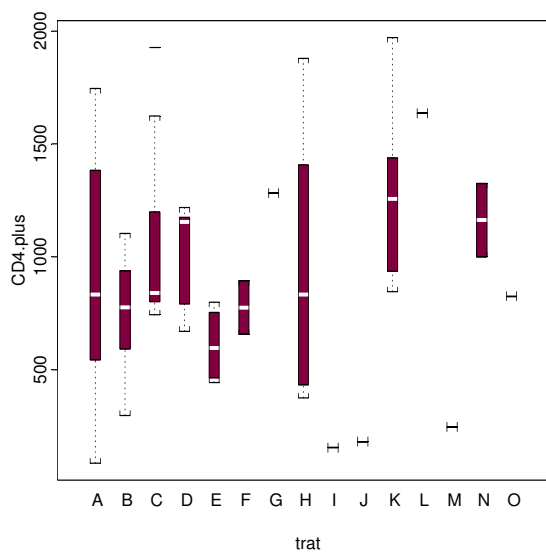
a.2.1

a.2.2

a.2.3

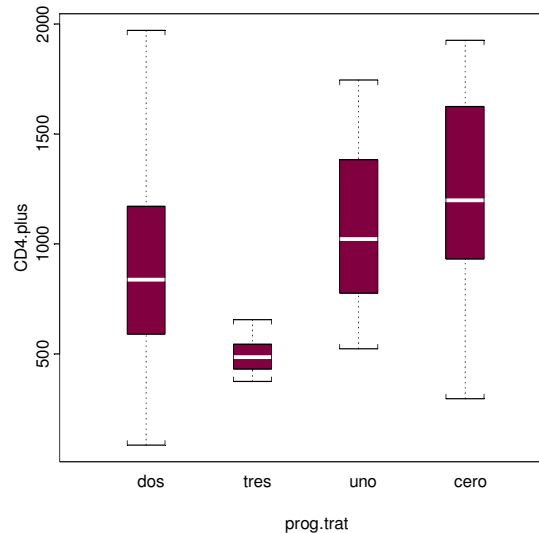
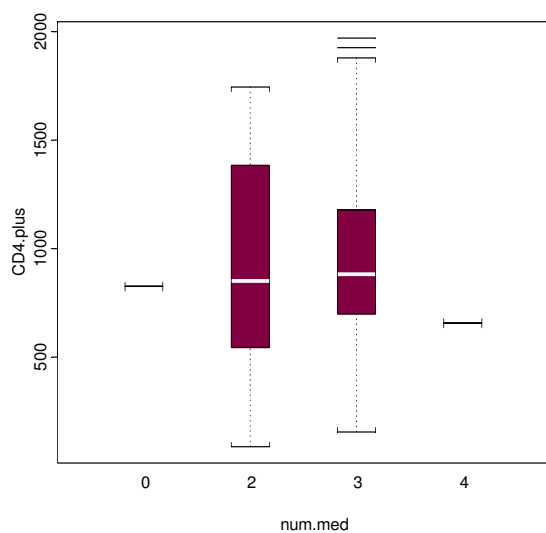
Figura A.3

Valores de linfocitos CD4+ en función del tratamiento, tiempo de tratamiento, número de medicamentos recibidos y número de cambios en la terapéutica



a.3.1

a.3.2



a.3.3

a.3.4

El segundo es una combinación entre un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (ddC: zalcitabina), un inhibidor no nucleósido (EFV: efavirenz) y un inhibidor de la proteasa (NFV).

Y el tercero, una combinación entre un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (EFV) y dos inhibidores nucleósidos (3TC y d4T). Los tratamientos relacionados con niveles de CD4+ por debajo de 500 células/ μ l son tratamientos que solamente fueron administrados durante un cuatrimestre (en ocasiones pudo ser un período de tiempo aún más corto).

En la gráfica a.3.2 están representadas las variaciones en los niveles de CD4+ respecto al tiempo. El tiempo fue dividido en ocho cuatrimestres (del primer cuatrimestre del año 1998 hasta el segundo del año 2001). El tiempo 0 equivale al primer cuatrimestre de tratamiento, el tiempo 1 al segundo y así sucesivamente, hasta llegar al octavo (de los 17 casos estudiados 7 no han llegado aún a 7 cuatrimestres de tratamiento; 3 de ellos por ser niños menores de 2 años y 4 por haber iniciado el tratamiento a mediados del año 1998). Importante a remarcar es una tendencia ascendente, significativa, en los valores medios de CD4+ conforme avanza el tiempo en la administración de tratamiento. Sin embargo, existen ciertas caídas en la media de dichos valores en los cuatrimestres pares (2, 4, 6 y 8: representados por 1, 3, 5 y 7 respectivamente).

Las últimas 2 gráficas de la Figura A.3 exponen los niveles de CD4+ en función del número de medicamentos recibidos por el paciente y el número de cambios efectuados en la terapéutica. La primera de estas gráficas (a.3.3) no evidencia cambios sustanciales en los valores de linfocitos CD4+ cuando el paciente recibe uno o dos

medicamentos antirretrovirales. Por otro lado, la gráfica a.3.4 nos expone con claridad que cuando se producen más cambios en la terapéutica antirretroviral de un niño, la correlación con el número de linfocitos CD4/ μ l es negativa (en otras palabras, el número de CD4+ desciende).

Por otra parte, uno de los parámetros que nos permite determinar el estado clínico de un paciente pediátrico infectado por el VIH es el estado nutricional del mismo. Como está explícito en el anexo I, en el presente estudio, se recolectaron el peso y talla de cada niño en períodos específicos de tiempo.

Son varios los indicadores que conocemos para establecer con cierta precisión si un niño se encuentra o no en estado de desnutrición. Uno de los más aplicados en nuestro medio es el Peso del niño en función del Peso ideal para la Talla; lo cual nos provee información si el niño presenta o no en ese momento algún grado de desnutrición. Basándonos en esto, elaboramos el indicador Peso/Talla correspondiente al período de tiempo en el cual fueron tomadas las muestras de sangre para la obtención de niveles de linfocitos (para cada caso).

Finalmente, nos tomamos la libertad de elaborar con estos datos una gráfica (Figura A.4) que nos permite observar si existe o no alguna correlación entre los niveles de linfocitos CD4+ y el estado nutricional del niño.

Tabla A.1

Abreviaturas de los tratamientos antirretrovirales administrados a los niños incluidos en el estudio

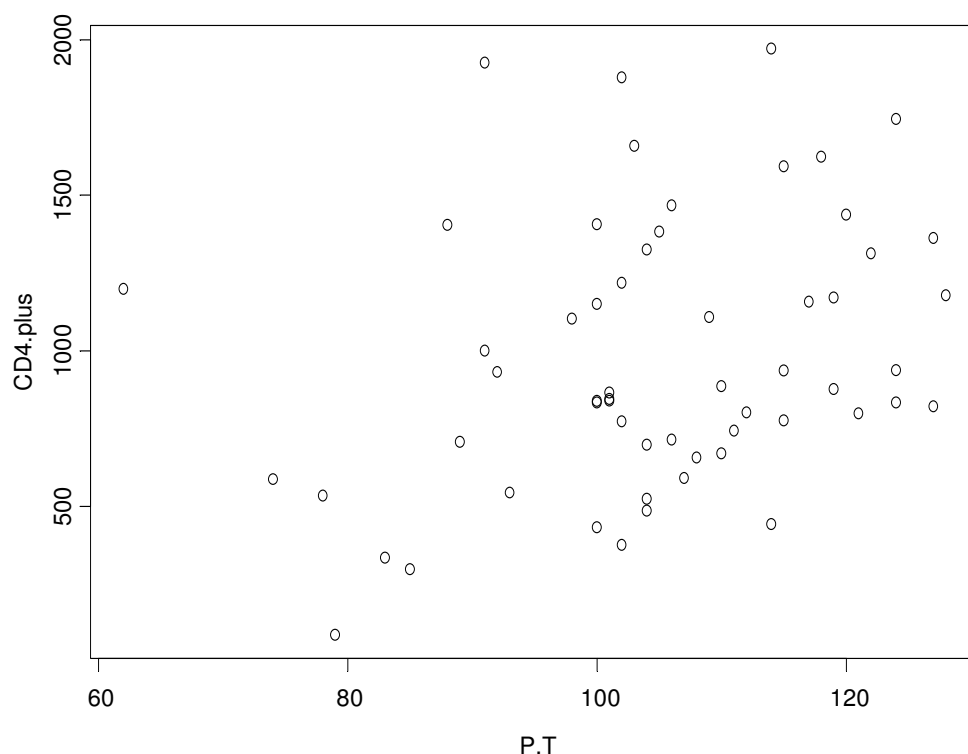
	Tratamiento recibido
A	AZT-ddI
B	AZT-ddI-NFV
C	AZT-NFV-3TC
D	EFV-3TC-d4T
E	AZT-ddI-RTV
F	AZT-ddI-RTV-3TC
G	AZT-3TC
H	AZT-RTV-3TC
I	AZT-ddI-d4T
J	DdI-d4T-3TC
K	NFV-d4T-3TC
L	RTV-3TC-d4T
M	ABC-3TC-d4T
N	EFV-ddC-NFV
O	SIN TRATAMIENTO

Existe cierta dispersión en los datos representados en la gráfica de la Figura A.4, pero, al realizar una observación detenida es posible constatar que cuando el porcentaje Peso/Talla es próximo o superior a 100, el número de linfocitos CD4+/ μ l es próximo o superior a los valores normales para niños.

Con esta última gráfica se concluye la fase exploratoria por medio de la cual se pudo constatar que los valores CD4+ se correlacionan positivamente con las siguientes variables: clasificación clínica del niño, tiempo de tratamiento con medicamentos antirretrovirales, peso/talla (como indicador del estado nutricional del niño); y que se correlacionan de forma negativa con la variable: progreso del tratamiento (prog.trat.: número de cambios efectuados en la terapéutica).

Por otra parte se tiene que para las siguientes variables: sexo y número de medicamentos administrados al niño, las variaciones de los niveles de linfocitos CD4+ no siguen un patrón específico.

Figura A.4
Valores de linfocitos CD4+ en función del indicador
del estado nutricional: peso / talla



B. MODELAMIENTO DE LAS VARIACIONES OBSERVADAS EN LOS VALORES DE CD4+:

Con la finalidad de crear modelos que expliquen y verifiquen las variaciones en los valores de CD4+ en función de las distintas variables independientes medidas, se elaboró una nueva base de datos. En esta nueva base de datos se eliminaron aquellos casos en los cuales no existe una base de comparación (casos únicos, ejemplo: casos con

tratamientos antirretrovirales que solo aparecen una sola vez en el tiempo estudiado, etc...).

Debido a que las variables Edad y Peso/Talla pueden estar relacionadas con otras variables del estudio (Sexo, Tiempo), estas se incluyeron dentro de los modelos especificadas como covariables, mientras que el Progreso del tratamiento, el Sexo, el Tiempo y el Tratamiento se especificaron como factores (= tratamientos).

Fueron cinco los modelos creados, dos modelos lineales múltiples, dos modelos gam y un modelo tps. Los lineamientos matemáticos básicos de dichos modelos se explican en las últimas páginas de la sección “Material y métodos” del presente estudio. Cabe mencionar que estos modelos fueron elaborados para poder cumplir con los objetivos propuestos, con los cuales se pretende no sólo describir sino también comprobar y explicar lo observado (*i.e.* explicar las conexiones que existen entre los niveles de subpoblaciones de linfocitos T y las variables independientes incluidas en el estudio). Los principales factores por los cuales se optó por el modelamiento como herramienta clave para la explicación y verificación de los datos obtenidos en nuestro estudio son los siguientes:

- Se cuenta con una base de datos pequeña.
- Tiempo relativamente corto para realizar el estudio.
- Motivos económicos.

A continuación se presenta cada uno de los modelos explicativos con sus respectivos gráficos y/o análisis estadísticos. Existe una serie de valores estadísticos que se presentan en los cuadros o gráficas sobre los cuales no vale la pena profundizar para fines del presente trabajo. Sin embargo los hallazgos más relevantes provistos por cada modelo se explican con detalle antes o después de cada gráfico o análisis estadístico presentado y se discuten ampliamente en la sección posterior.

1. Modelo de regresión lineal múltiple:

En el modelo de regresión múltiple, se supone que existe una relación lineal entre la variable respuesta o de predicción (niveles de CD4+) y las variables explicativas de este estudio. Se creó el modelo *sida.lm*, en donde se estima que los valores de CD4+ dependen de las siguientes variables: edad, número de medicamentos recibidos por el paciente, peso / talla, progreso del tratamiento y tiempo ($CD4.plus \sim Prog.trat + P.T + Tiempo + Edad + Num.med - 1$). En este modelo se eliminó el intercepto. Los coeficientes encontrados se muestran en la tabla B.1.1 y el análisis de varianza de dichos coeficientes se presentan en la tabla B.1.2.

Tabla B.1.1
Valor de los coeficientes, SE y test de t del valor de los coeficientes del modelo *sida.lm*

<i>Término</i>	<i>Coficiente</i>	<i>S.E</i>	<i>Valor de t</i>	<i>Pr(> t)</i>
Edad	-65.2645	32.0653	-2.0354	0.0479
Num.med	-69.2378	82.2525	-0.8418	0.4045
P/T	9.6943	4.4145	2.196	0.0334
Prog.trat.cero	772.3932	454.6936	1.6987	0.0964
Prog.trat.uno	360.8059	487.1021	0.7407	0.4628
Prog.trat.dos	255.792	443.3035	0.577	0.5669
Prog.trat.tres	-213.3343	477.2443	-0.447	0.6571
Tiempo1	-173.5822	137.8486	-1.2592	0.2146
Tiempo2	134.1432	56.0223	2.3945	0.021
Tiempo3	82.8443	40.7253	2.0342	0.048
Tiempo4	94.9122	57.3412	1.6552	0.105

Tiempo5	55.7979	55.7979	1.9798	0.054
Tiempo6	89.5154	89.5154	2.2936	0.0266
Tiempo 7	5.6107	5.6107	0.2848	0.7771

Tabla B.1.2
Análisis de varianza de los coeficientes calculados

<i>Término</i>	<i>G.L</i>	<i>SC</i>	<i>Media SC</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pr (F)</i>
Edad	1	728864	728864	5.5698	0.022772
Num.med	1	92724	92724	0.7086	0.404468
Peso/Talla	1	915471	915471	6.9959	0.011285
Prog. Trat	4	57133888	57133888	109.152	0
Tiempo	7	1705112	243587	1.8614	0.099343
Residuales	44	5757797	130859		

El R cuadrado múltiple es igual a 0.9132, el estadístico de F = 33.07, con 14 y 44 grados de libertad, y la Pr. (F) = 0.

Esto significa que los factores incluidos en la regresión (edad, número de medicamentos administrados, estado nutricional (indicador peso/talla), número de cambios realizados en la terapéutica establecida, tiempo del tratamiento) explican alrededor de un 91 % de las variaciones observadas en los valores de la variable de respuesta: CD4+.

El estadístico de F no es más que la razón de la media de los cuadrados de los valores de la regresión sobre la varianza estimada. Si no existiera una relación entre las variables explicativas y la variable de respuesta, esta razón tendría una distribución F, con 14 grados de libertad en el numerador y 44 en el denominador (n° de observaciones – n° de variables del modelo = $58 - 14 = 44$). El valor de la F en este caso es de 33.07, por lo que la probabilidad de que pertenezca a la función de distribución de dicha F es mucho más pequeña que 0.05 (de hecho es igual a 0). Esto indica que lo más probable es que uno o más

de los valores de los coeficientes (o pendientes) de este modelo no son iguales a 0, *i.e.*, la regresión es significativa.

Para determinar cuál o cuales de estos valores de los coeficientes son realmente distintos de 0, se hizo un test de F para cada uno de ellos. El resultado de este test se muestra en la página anterior (ver tabla B.1.2)

El resultado del análisis de varianza de los coeficientes pone en evidencia que de los coeficientes obtenidos en el modelo, sólo los de las variables: edad, peso/talla y progreso del tratamiento son distintos de 0 ($\Pr(F) = 0.022772, 0.011285$ y 0, respectivamente).

Tabla B.1.3

Resultados de términos adicionados secuencialmente

Modelo CD 4.plus~1, adiciones una a una

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguno>			10724696	11101001
Edad	1	149103	10575593	11328204
Núm.med	1	6521	10718176	11470786
Peso/ Talla (P.T)	1	878669	9846028	10598638
Progreso del tratamie	3	1524728	9199968	10705189
Tiempo	7	1698987	9025709	12036150

Paso: AIC = 10598638, modelo: CD 4.plus~P.T, sustracciones, una a una

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			9846028	10598638
Peso/ Talla	1	878668.6	10724696	11101001

Adiciones una a una, modelo: CD 4.plus~P.T

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			9846028	10598638
Edad	1	848925	8997103	10126018
Núm.med	1	2768	9843259	10972175
Progreso del tratamie	3	1561530	8284497	10166023
Tiempo	7	1108094	8737933	12124679

Paso: AIC = 10126018, modelo: CD 4.plus~P.T+Edad, sustracciones, una a una

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			8997103	10126018
Edad	1	848925	9846028	10598638
Peso/ Talla	1	1578491	10575593	11328204

Adiciones una a una, modelo: CD 4.plus~P.T+Edad

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			8997103	10126018
Núm.med	1	75471	8921631	10426852
Progreso del tratamie	3	1244184	7752919	10010749
Tiempo	7	1326268	7670835	11433886

Paso: AIC = 10010749, modelo: CD 4.plus~P.T+Edad+Prog.trat, sustracciones, una a una

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			7752919	10010749
Edad	1	531579	8284497	10166023
Peso/ Talla	1	1290334	9043252	10924778
Prog.trat 3 1244184	3	1244184	8997103	10126018

Adiciones una a una, modelo: CD 4.plus~P.t+Edad+Prog.trat

<i>Término</i>	<i>G.L.</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>Cp</i>
<ninguna>			7752919	10010749
Núm.med	1	74492	7678427	10312563
Tiempo	7	1902397	5850521	10742488

A fin de perfeccionar el modelo (basados en los resultados del análisis de varianza de los coeficientes) se realizó una regresión paso a paso de los términos.

Como se observa en la tabla B.1.3, al hacer la adición de los términos: edad, número de medicamentos y tiempo, el coeficiente de Mallows (C_p) aumenta su valor y al agregar los términos: peso/talla y progreso del tratamiento el valor de dicho coeficiente decrece. Al realizar la sustracción de peso/talla el coeficiente aumenta por lo que el modelo final incluye esta variable. La regresión paso a paso continua hasta obtener el modelo siguiente: sida.step2 ($CD4.plus \sim edad + peso.talla + progreso\ del\ tratamiento$); con el cual la distancia o desviación entre el modelo saturado ("ideal") y el modelo corriente (el modelo "propuesto") es menor. Tras la regresión paso a paso se confirma que dentro de las variables explicativas significativas se encuentran edad, peso / talla y progreso del tratamiento. Basados en esto, se crea un nuevo modelo, llamado "sida.step2", en el cual se elimina el intercepto. Los coeficientes de este modelo se mencionan en la tabla B.1.4.

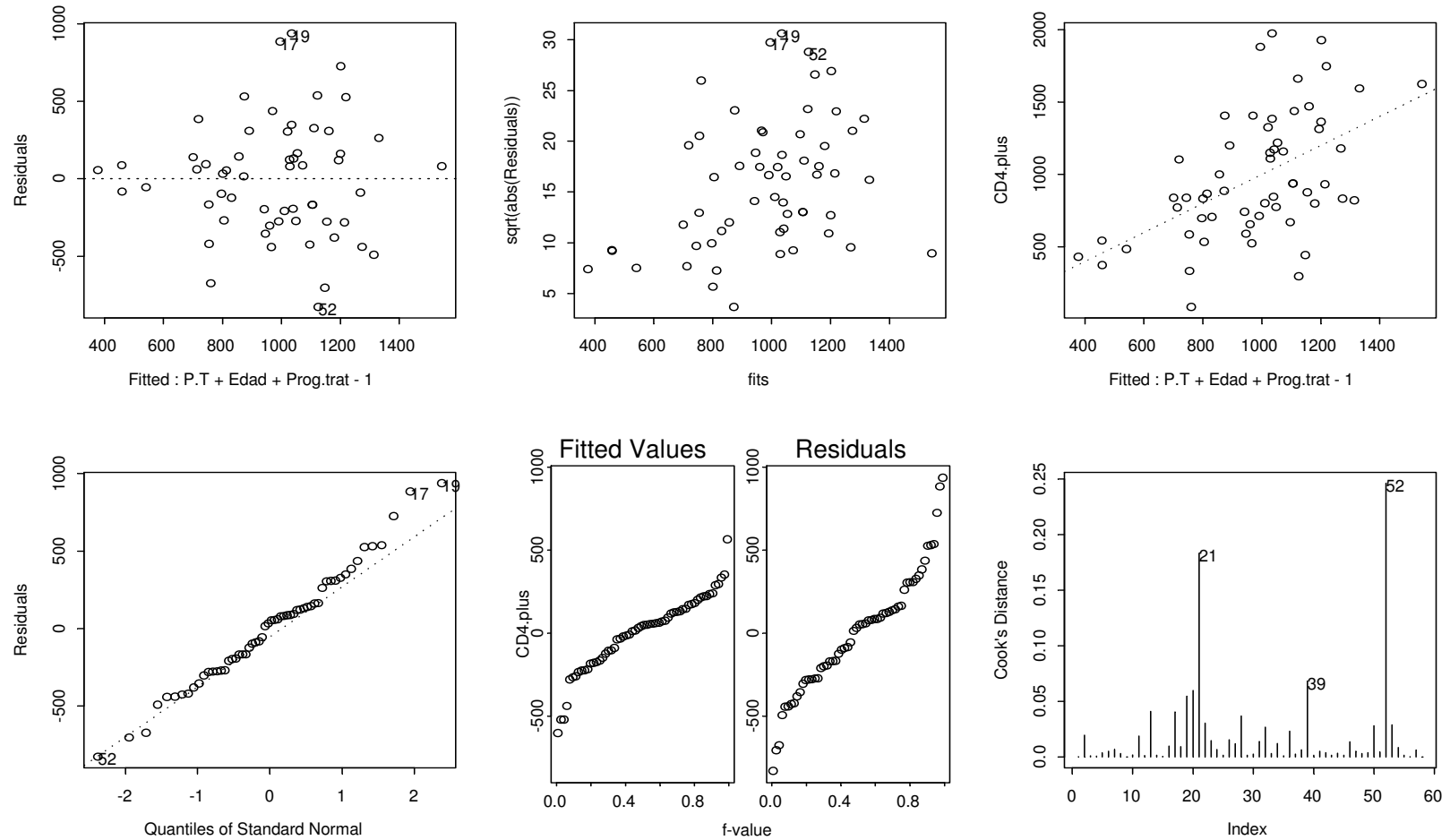
El R cuadrado múltiple del modelo sida.step2 es igual a 0.8831, el estadístico de $F = 65.49$, con 6 y 52 grados de libertad, y la $Pr. (F) = 0$. Esto significa que las covariables, los factores incluidos en la regresión explican alrededor de un 88 % de las variaciones observadas en los valores de la variable de respuesta: niveles de $CD4+$. El valor de la F en este caso es de 33.07, por lo que la probabilidad de que pertenezca a la función de distribución de dicha F es mucho más pequeña que 0.05. Esto indica, que lo más probable es que uno o más de los valores de los coeficientes de este modelo no son iguales a 0, por lo que la esta regresión también es significativa.

Tabla B.1.4

Coeficientes del modelo sida.step2

<i>Término</i>	<i>Coeficiente</i>	<i>S.E</i>	<i>Valor de t</i>	<i>Pr(> t)</i>
Edad	-56.5017	29.9233	-1.8882	0.0646
P / T	12.6655	4.3053	2.9418	0.0049
Prog.trat.cer	105.9762	416.4865	0.2545	0.8001
Prog.trat.uno	-68.5471	465.459	-0.1473	0.8835
Prog.trat.dos	-126.5532	428.0402	-0.2957	0.7687
Prog.trat.tre	-606.6237	452.4739	-1.3407	0.1859

Figura B.1.1
Gráficas del modelo explicativo: sida.step2



En la figura B.1.1, se encuentran las gráficas del modelo de regresión lineal múltiple, sida.step2.

La primera gráfica (a la izquierda), de la fila superior muestra la distribución del valor de los residuales. Como puede observarse, la distribución de dichos valores es homogénea con respecto al cero (línea punteada horizontal).

La tercera gráfica (derecha, fila superior) relaciona los valores reales (observados) con los valores predichos de CD4+ por el modelo sida.step2 y muestra una recta punteada con intercepto 0 y pendiente 1, la cual representa el modelo perfecto. Existe cierta desviación en el modelo, evidenciada por los puntos extremos en la gráfica de residuales; pero en general este sigue una tendencia similar al del patrón perfecto.

En la gráfica del extremo inferior izquierdo se presenta la distribución del valor de los residuales con respecto del valor normal del cuantil estándar. La línea punteada es una recta con intercepto 0 y pendiente 1. Con algunos puntos fuera de lugar, se observa que existe cierta correlación en ambos valores.

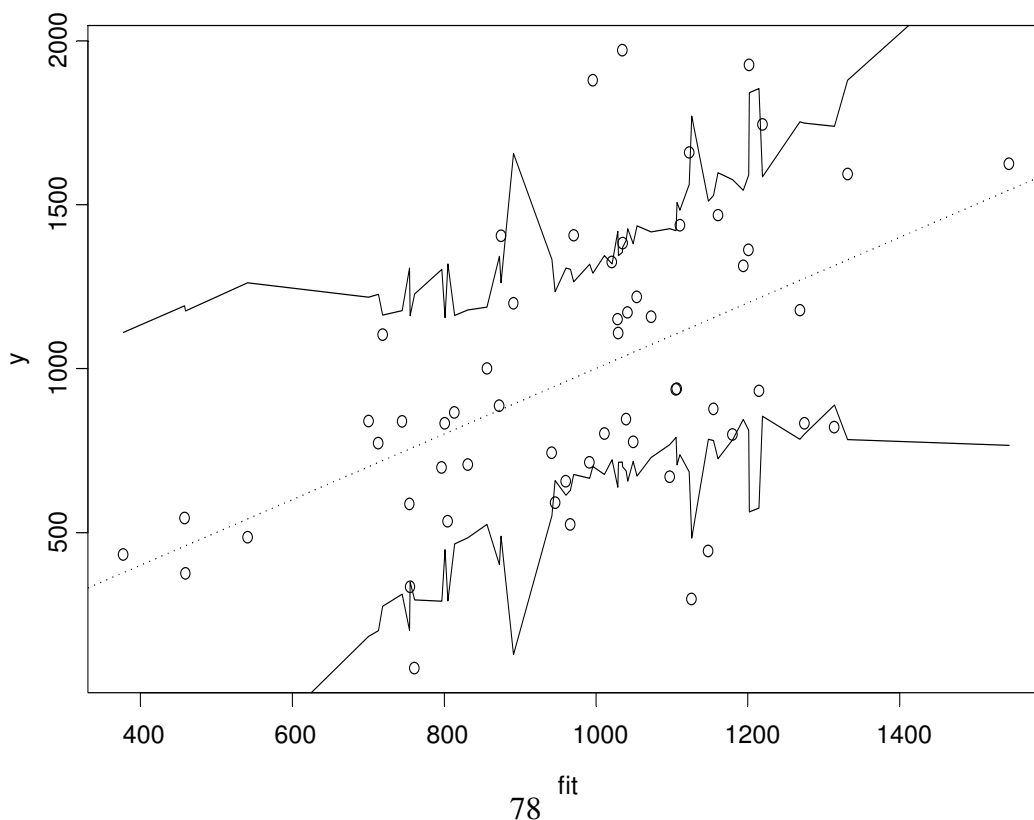
La segunda gráfica de la fila inferior compara los valores ajustados con los valores de los residuales. En un modelo robusto se espera que los valores de los residuales estén más condensados que los valores ajustados. En nuestro modelo, a no ser por los puntos más alejados (“the outliers”) encontraríamos una dispersión en los valores de los residuales menor a la que se observa en la gráfica adyacente.

La última gráfica, que se encuentra en el extremo inferior derecho, identifica los puntos que contribuyen en mayor magnitud a la desviación del modelo propuesto. Son los puntos 21, 39 y 52 que representan 3 casos distintos. El primero de ellos un paciente masculino en su segundo cuatrimestre de tratamiento con valores en

extremo elevados de CD4+ y los dos siguientes pacientes son de sexo femenino en su segundo y primer cuatrimestre de tratamiento antirretroviral, respectivamente, con niveles de CD4+ menores a 300 células/ μ l.

En la figura B.1.2 se muestran los valores observados con respecto a los valores predichos por el modelo y las curvas de intervalos de confianza de las predicciones al 95%. Además, esta gráfica incluye la recta de con intercepto 0 y pendiente 1 representando al modelo perfecto. Con esta gráfica se puede constatar nuevamente, con excepciones de puntos fuera de lugar, que el modelo explica en un buen porcentaje los datos observados.

Figura B.1.2
Valores observados de CD4.plus (y) vs. valores predichos del
modelo
sida.step2 y los intervalos de confianza
de las predicciones al 95%



Después de realizado el modelo de regresión lineal múltiple, se procedió a hacer un muestreo aleatorio con reemplazo de los coeficientes del mismo debido a que los casos con los que se cuentan en la base de datos son pocos. Este muestreo fue realizado mil veces. Los resultados obtenidos en este procedimiento se muestran en la tabla B.1.5.

Tabla B.1.5
Resultados del muestreo aleatorio con reemplazo

<i>Término</i>	<i>Observado</i>	<i>Sesgo</i>	<i>Media</i>	<i>SE</i>
Edad	-57.45	-0.21593	-57.67	22.909
Peso/ Talla	10.7	0.02354	10.72	1.597
Prog.trat	46.15	-1.21448	44.93	53.014
<i>Percentiles empíricos</i>				
<i>Término</i>	<i>2.50%</i>	<i>5%</i>	<i>95%</i>	<i>97.50%</i>
Edad	-103.428	-95.806	-20.03	-11.61
Peso/ Talla	7.783	8.162	13.36	13.98
Prog.trat	-62.771	-40.988	128.39	139.34
<i>Correcciones aceleradas de los intervalos de confianza del bootstrap</i>				
<i>Término</i>	<i>2.50%</i>	<i>5%</i>	<i>95%</i>	<i>97.50%</i>
Edad	-103.061	-95.42	-19.99	-11.55
Peso/ Talla	7.773	8.139	13.31	13.85
Prog.trat	-57.59	-38.105	131.65	146.62

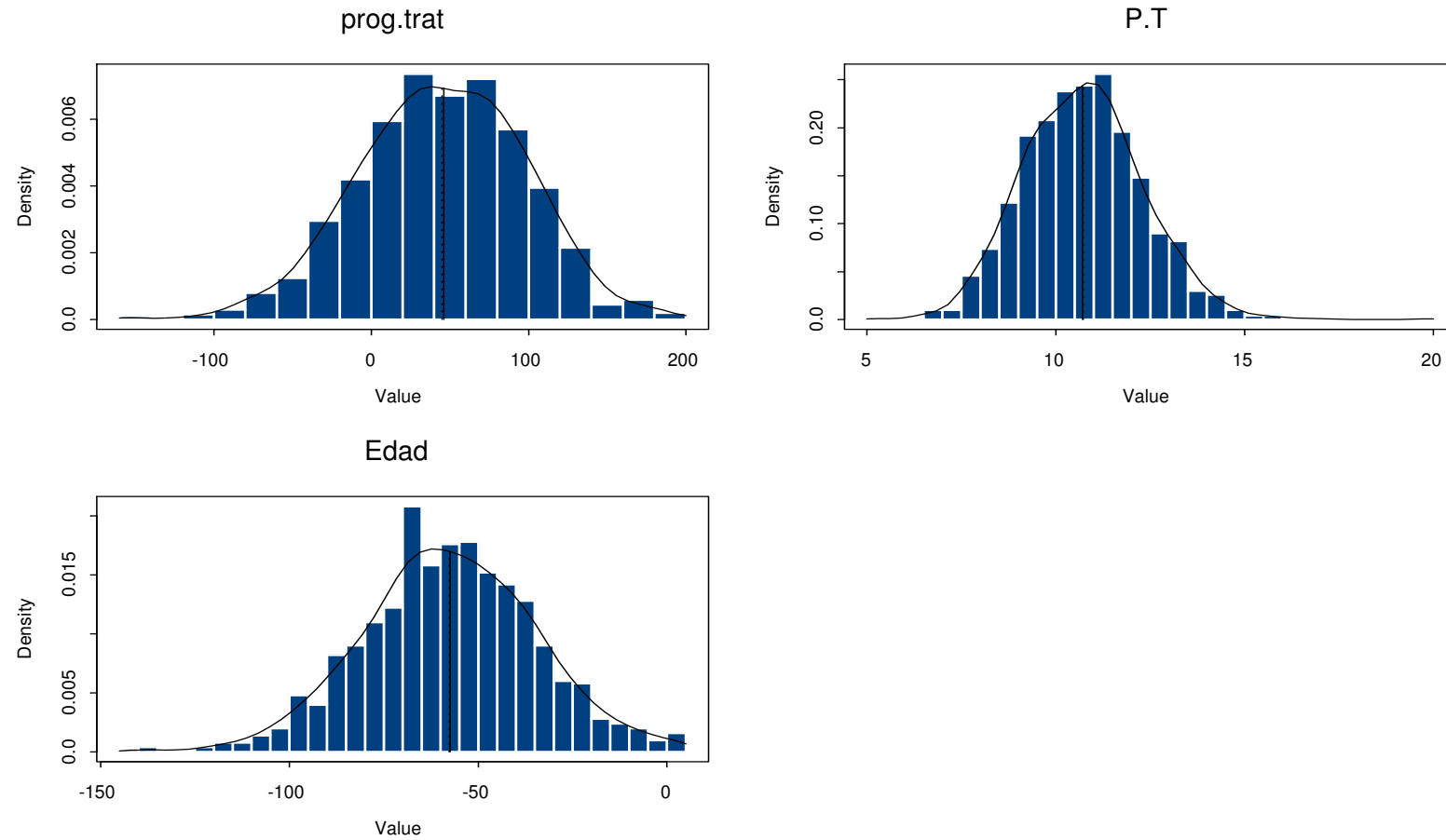
En la primera columna de la sección superior de la tabla se muestran los coeficientes observados en el modelo propuesto para cada término y en la tercera columna el valor de la media de los coeficientes calculados en el muestreo aleatorio. Si se comparan los valores de ambas columnas se constata que la diferencia que existe entre estos es mínima. En la tercera sección de la tabla se expone la distribución de los valores de los coeficientes realizados en el muestreo. En esta 3era sección, se observa que la distribución de dichos coeficientes para los términos edad y peso/talla es distinta de cero, no así para el último término (número de cambios efectuados en la terapéutica).

Esta idea nos queda más clara al analizar las gráficas de la figura B.1.3 en la que se encuentra la distribución de frecuencia de los coeficientes obtenidos por el bootstrap. La distribución de los coeficientes edad y peso/ talla son distintos de cero por lo tanto pueden incluirse en el modelo de regresión. Sin embargo para la tercera variable tomada en cuenta en la elaboración del modelo, encontramos, por medio del remuestreo, que el valor del coeficiente pasa por 0. En otras palabras el coeficiente no es distinto de cero y el valor de la variable se elimina en el cálculo de la ecuación del modelo propuesto.

Con estos procedimientos podemos decir que las variables peso/talla y edad explican las variaciones del CD4+ en el modelo de regresión lineal simple y que dicho modelo es absolutamente perfectible.

Figura B.1.3

Histograma de frecuencia de los 1000 valores de los coeficientes de las regresiones obtenidos por el remuestreo aleatorio con reemplazo (bootstrap)



2. Modelo generalizado aditivo (GAM):

Se crea un modelo generalizado aditivo debido a que la media de las observaciones obtenidas puede tener variaciones que no sean forzosamente de forma lineal. Las variaciones podrían ser no lineales.

El modelo es llamado *sida.gam*, en el cual se propone una relación no lineal entre CD4+ (variable respuesta) y edad + peso/talla + progreso del tratamiento como variables explicativas. Se encuentra una desviación nula (del modelo nulo en el cual se espera que las variaciones en los niveles de linfocitos CD4+ dependen únicamente del error) de 10724696 con 57 grados de libertad y una desviación residual (del modelo *gam* propuesto) de 4158624 con 26.07582 grados de libertad. Encontramos, por lo tanto, que la diferencia entre estas dos desviaciones es prácticamente de 6 millones.

Los valores de los coeficientes del modelo se presentan en la tabla B.2.1. Como se observa en la tabla, la descripción del modelo incluye los grados de libertad, $s(\text{variable}, df = z)$ expresa el ajuste suavizado de polinomios de tercer grado o menor (*smoothing splines*), donde z representa los grados de libertad del ajuste.

Tabla B.2.1
*Valores de los coeficientes del modelo *sida.gam**

<i>Término</i>	<i>valor del coeficiente</i>
(intercepto)	-263.0016
Prog.trat1	-351.1913
Prog.trat2	97.51672
Prog.trat3	4.484799
$s(\text{Peso/ Talla}, df = 20)$	14.37213
$s(\text{Edad}, df = 20)$	-102.3698

Luego se procedió a realizar una adición progresiva de términos del modelo, partiendo del modelo nulo. En la tabla siguiente (tabla B.2.2) se exponen los resultados obtenidos.

Estos resultados sugieren sacar al término Edad del modelo, pero aún así, la diferencia entre la desvianza del modelo corriente y el modelo nulo es aproximadamente, de 6 millones y el cálculo de la probabilidad de que el modelo pueda ser falso es = 0. Por otro lado, podría ser que al sacarle Edad, la (desvianza nula - desvianza corriente) sea mayor.

Tabla B.2.2
Adición progresiva de términos en el modelo sida.gam

<i>Término</i>	<i>G.L</i>	<i>SC</i>	<i>SCR</i>	<i>CP</i>
<ninguno>			10724696	11101001
Prog.trat	3	1524728	9199968	10705189
s(Peso/ Talla, df=20)	1	878669	9846028	10598638
s(Edad, df=20)	1	149103	10575593	11328204

Por lo tanto la diferencia entre el modelo saturado y el modelo corriente se minimiza, mejorando así el modelo.

Sin embargo, se considera que con el modelo propuesto pueden explicarse, con un buen grado de confiabilidad, los cambios en la variable de respuesta (niveles de CD4+).

En la figura B.2.1 se muestran graficados los valores de los residuales parciales con respecto a cada término incluido en el mismo (estas son las gráficas de la fila superior). Se observa que la distribución de dichos residuales con respecto al cero es homogénea, excepto por algunos de los términos incluidos en prog.trat (particularmente para prog.trat 0, 1 y 3).

En cada una de las gráficas de la fila inferior se expone el error estándar (SE) para cada uno de los ajustes. Las curvas de SE son bastante angostas y los residuales están distribuidos de forma homogénea para cada ajuste.

Nuevamente se observan excepciones en el término prog.trat en donde la variabilidad del error estándar es amplia para prog.trat 0 y prog.trat 3.

En la gráfica de la distribución de los valores de residuales totales del modelo (ver Figura B.2.2) sí se observa una distribución homogénea de los mismos con respecto al cero.

Figura B.2.1
Residuales Parciales del modelo sida.gam y el SE de los ajustes parciales

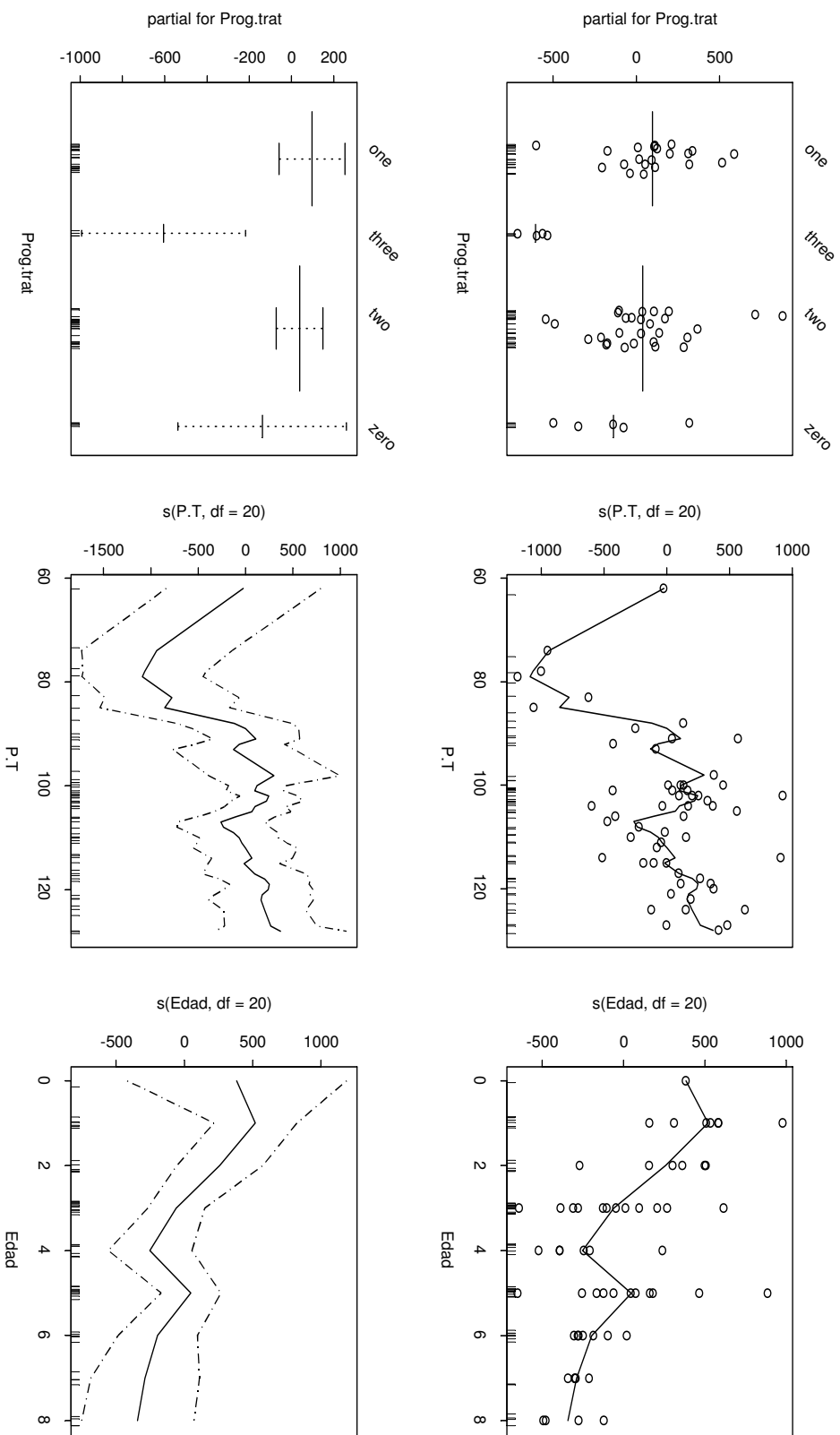
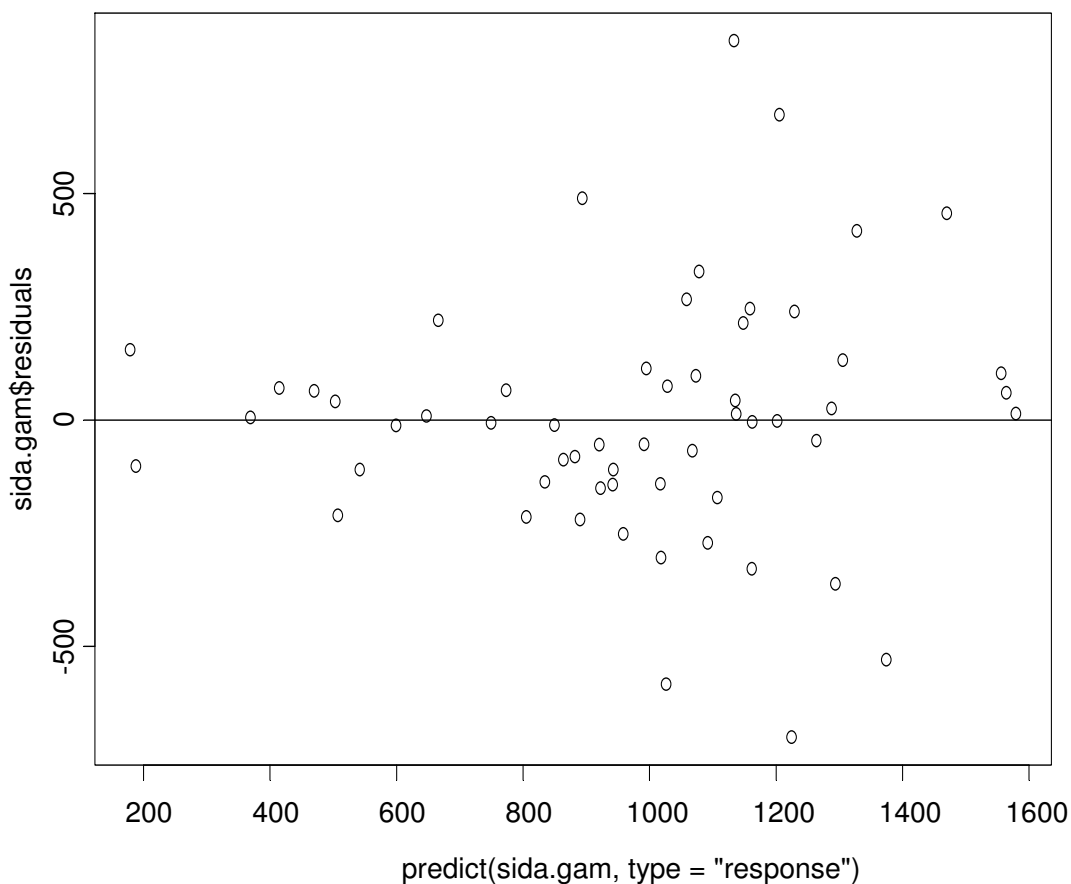


Figura B.2.2
Residuales totales del modelo sida.gam

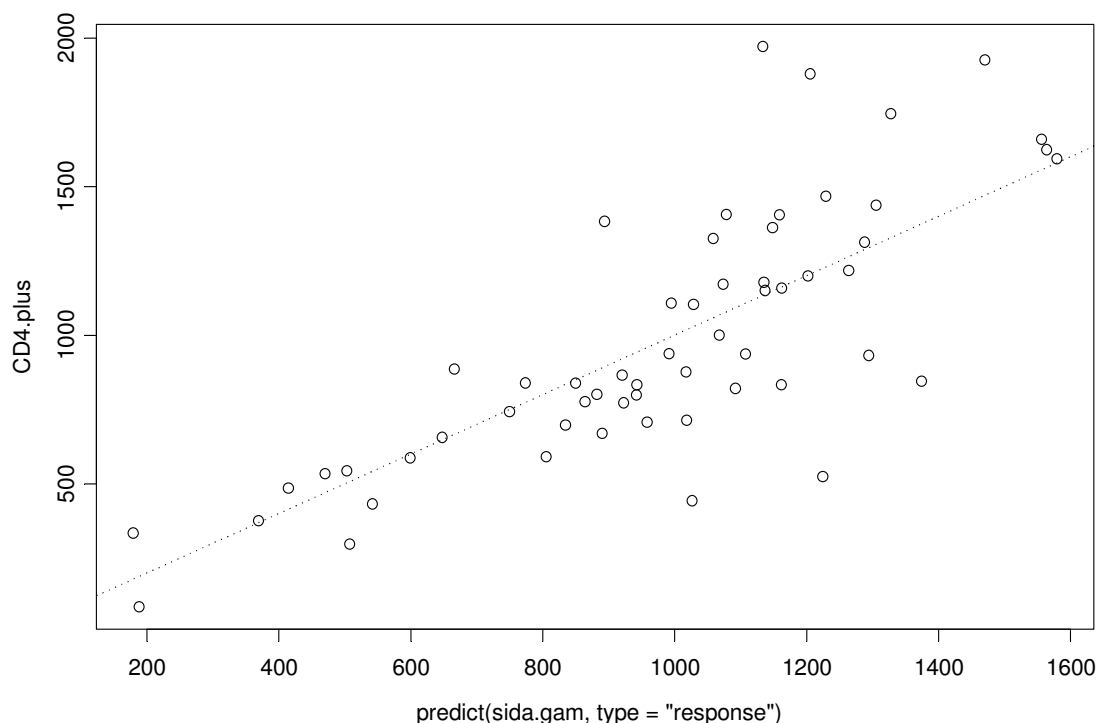


En la Figura B.2.3 se encuentran graficados los datos observados vs los datos predichos por el modelo propuesto en esta sección. La línea punteada es una recta de intercepto 0 y pendiente 1, que representa una predicción perfecta. Con esta gráfica, podemos verificar como el modelo sida.gam sigue bien una tendencia similar a la de la recta y que las predicciones se sitúan efectivamente de forma homogénea a ambos lados de la misma.

Con esto podemos decir que es probable que las tres variables propuestas en este modelo explican significativamente las variaciones

de CD4+ (este dato se aceptará o verificará dependiendo del procedimiento que a continuación se describe).

Figura B.2.3



Valores predichos por el modelo sida.gam vs. valores observados

Antes de eso, se calculó la probabilidad de que el modelo fuera falso. Como resultado de dicho procedimiento se obtuvo una probabilidad = 0.

Como nuestra base de datos incluye un número pequeño de casos, procedimos, con este nuevo modelo (sida.gam), a realizar un remuestreo aleatorio con reemplazo de los coeficientes o “bootstrap” (ver tabla B.2.3).

En la tabla y en los gráficos de distribución de frecuencia de los coeficientes para cada término (estos gráficos no fueron incluidos)

podemos percatarnos que los coeficientes de prog.trat y del intercepto cambian de signo negativo a positivo, por lo que no son significativamente distintos de 0 y esto conlleva a la anulación de las variables explicativas que representan, lo cual nos explica con mayor claridad la presencia de una distribución no homogénea en algunos de los términos incluidos en prog.trat y las amplias variaciones del error estándar descritas con anterioridad.

Tabla B.2.3

Muestreo aleatorio con reemplazo de los coeficientes del modelo sida.gam

<i>Término</i>	<i>Observado</i>	<i>Sesgo</i>	<i>Media</i>	<i>SE</i>
Intercepto	-217.53	-41.8594	-259.39	430.697
Edad	-60.29	-1.1386	-61.43	23.896
Peso/ Talla	12.77	0.4931	13.27	4.481
Progreso del tratamiento	50.16	-2.6243	47.53	53.184

Correcciones aceleradas de los intervalos de confianza del bootstrap

<i>Término</i>	<i>2.50%</i>	<i>5%</i>	<i>95%</i>	<i>97.50%</i>
Intercepto	-971.371	-849.947	559.67	689.79
Edad	-109.453	-101.573	-24.15	-12.94
Peso/ Talla	4.296	5.732	20.02	21.46
Progreso del tratamiento	-56.574	-37.249	135.34	148.39

Por esta razón, creamos un nuevo modelo gam en el cual eliminamos, tanto el intercepto como la variable prog.trat.

Con este modelo tenemos una desviación nula de 66333856 con 57 grados de libertad y una desviación residual de 5207931 con 30.07582 grados de libertad. Obteniendo un valor de (desviación nula - desviación del modelo corriente) aún mayor que la obtenida para el modelo sida.gam.

Los coeficientes de este modelo son: $s(\text{peso.talla}, df = 20) = 12.0973$ y $s(\text{edad}, df = 20) = -70.12907$.

En la figura B.2.4 se presentan en la fila superior 2 gráficas, cada una de ellas contiene los valores de los residuales parciales para cada término del modelo `sida.gam2`; los cuales tienen una distribución homogénea con respecto a la curva de referencia. Esto expresa una buena correlación entre los datos predichos y los observados.

La Figura siguiente (B.2.5) expresa los valores residuales totales del modelo propuesto los cuales, lógicamente tienen también una distribución adecuada.

Figura B.2.4
Residuales parciales del modelo sida.gam2

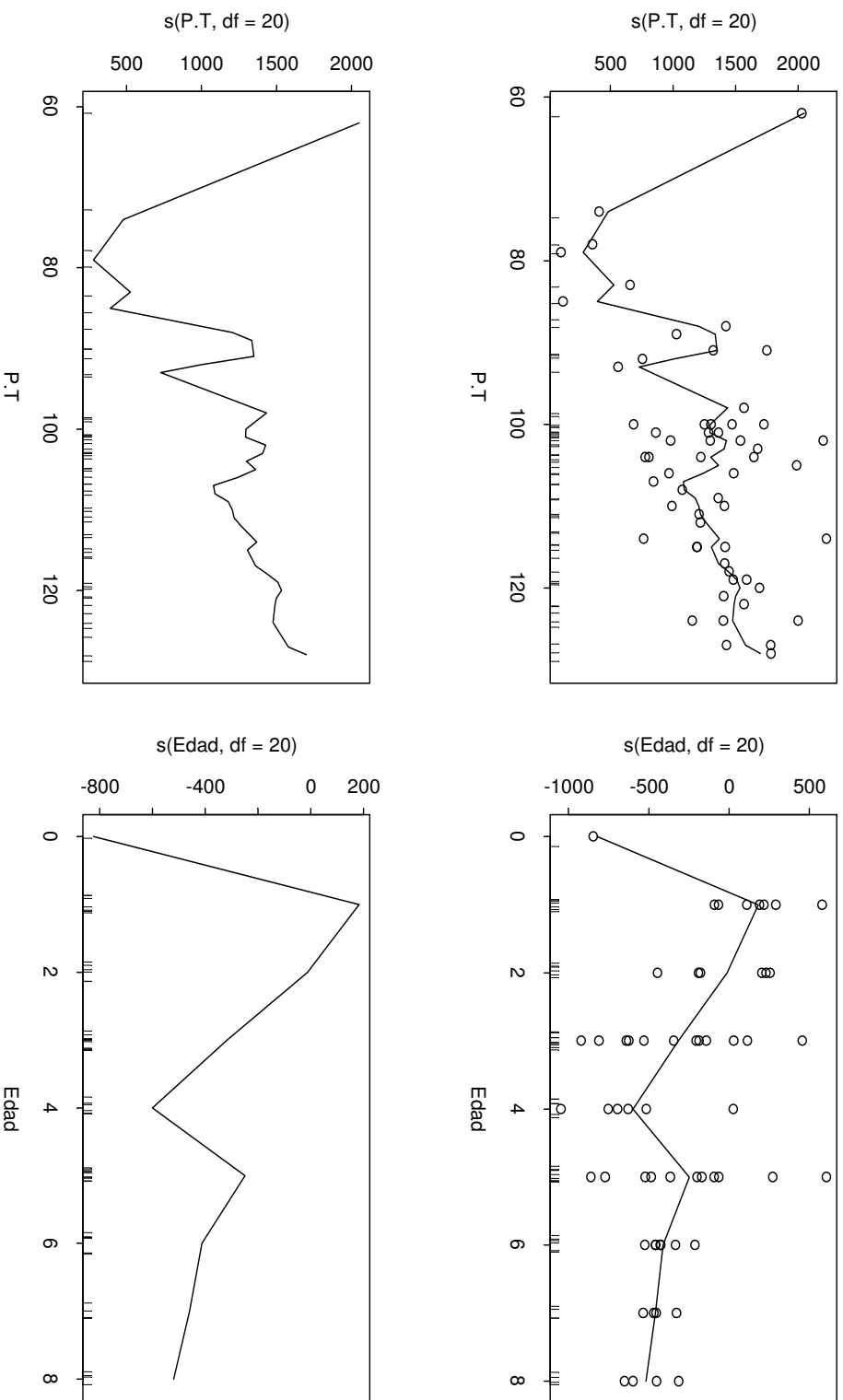


Figura B.2.5
Residuales totales y error estándar del modelo sida.gam2

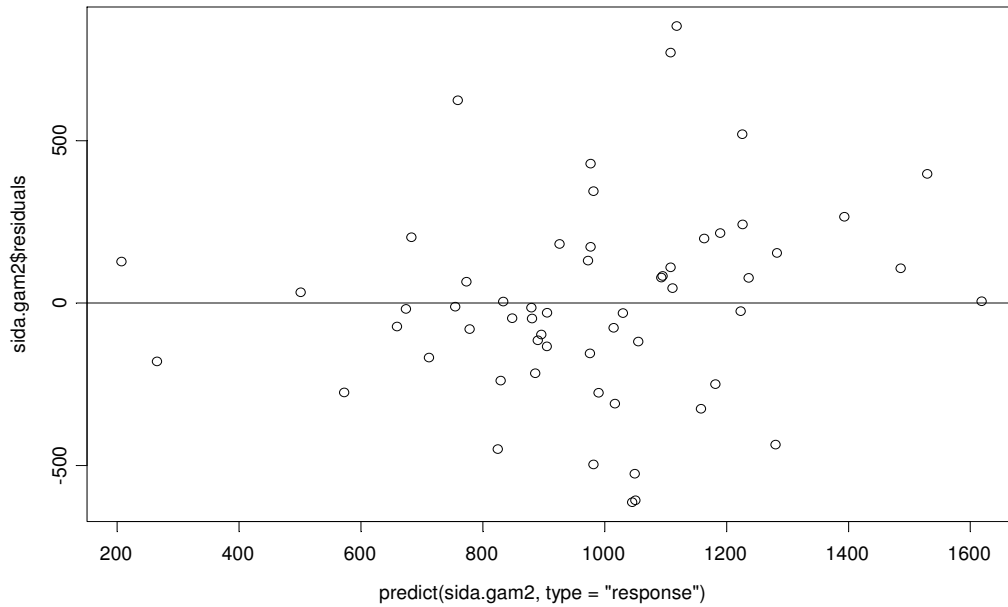
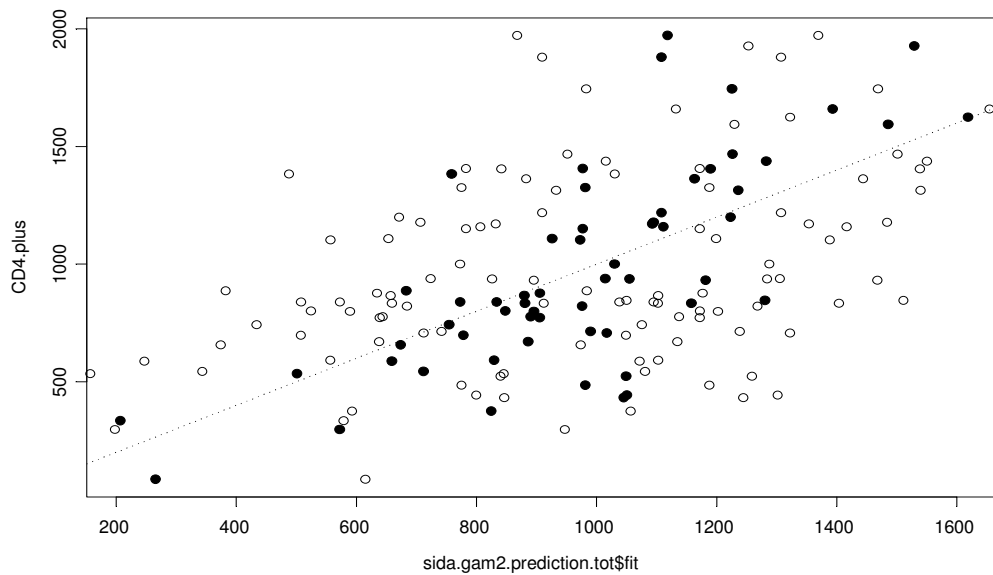


Figura B.2.6
Valores observados vs valores predichos por el modelo sida.gam2 y el



SE

Por otra parte, en la Figura B.2.6 se encuentran los valores de CD4+ observados en el estudio, en función de los valores predichos por el modelo. Estos puntos están representados por los círculos negros. La línea punteada representa el modelo perfecto (recta con intercepto 0 y pendiente 1). Y los círculos blancos indican el error estándar del modelo sida.gam2. Con esta gráfica se constata que la predicción del modelo es buena ya que los puntos graficados siguen con cierta precisión la tendencia de la recta y por otro lado, la mayor parte de ellos se distribuyen entre los límites del error estándar.

Por último, tenemos la Figura B.2.7, una representación en tercera dimensión del modelo. Esto es, los valores predichos de CD4+ en función de los valores de las variables explicativas: peso/talla y edad. En los primeros 2 años de vida y con valores de peso/talla inferiores a 80%, encontramos valores inferiores a 500 células/ μ l. Conforme aumenta el índice peso/talla incrementan dichos valores. Este incremento no es totalmente homogéneo (ver depresiones en la Figura) pero no puede eliminarse la significancia de su presencia. En edades posteriores también puede observarse que cuando el índice peso/talla es superior a 80% inicia un incremento paulatino de los niveles linfocitarios. Dentro de estas edades existe un decremento en los niveles de CD4+, los cuales, posteriormente mantienen valores estables.

3. TPS (por sus siglas en inglés: "*thin plate splines*):

Como último punto tenemos la propuesta de otro modelo aditivo, en el cual se expresan los valores de CD4+ en función de las tres variables consideradas como significativas: edad, peso/talla y prog.trat. El resumen de este modelo (llamado sida.tps) está expresado en la tabla B.3.1

Dentro de los resultados obtenidos, los más importantes son los valores de la SCR (suma de R-cuadrado), del número efectivo de parámetros ($27+1 = 28$), del GCV (del inglés “*generalized cross validation function*”) y de lambda. El primero de estos (SRC) expresa el porcentaje con que las variables independientes propuestas explican las variaciones en los valores de CD4+ (en este caso es de 82.985). El número de parámetros identifica el número de parámetros del modelo, y a partir de este dato se puede determinar el GCV. A la vez, con las variaciones del GCV se establece lambda (definido por punto en el que el GCV es bajo).

Figura B.2.7
***Modelo sida.gam2: valores de CD4+ en función del
 indicador Peso / talla y de la variable edad***

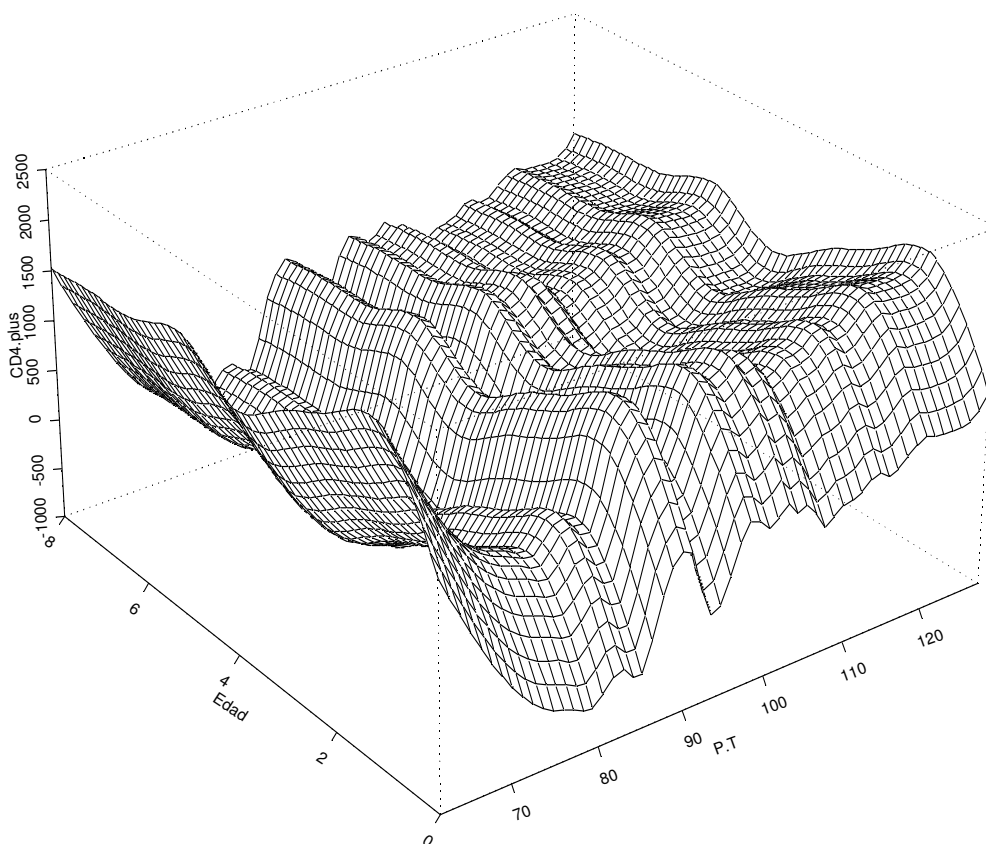


Tabla B.3.1
Resumen del modelo sida.tps

<i>N</i> número de observaciones	58
<i>G</i> rados de polinomio del espacio nulo (<i>modelo base</i>)	1
<i>N</i> número de parámetros en el espacio nulo	4
<i>G</i> rados de libertad efectivos	27
<i>G</i> rados de libertad de residuales	31
<i>Raíz cuadrada del error medio</i>	283.9
<i>G C V</i> (<i>error de la predicción</i>)	150700
<i>SRC</i>	0.8298
<i>RC ajustado</i>	0.5715
<i>Q C</i>	0.148
<i>Log10 (lambda)</i>	-0.1735
<i>m, potencia, d, costo</i>	2,1,4,1

En la tabla B.3.2 encontramos la distribución de los residuales del modelo sida.tps

Tabla B.3.2
Distribución de los residuales del modelo sida.tps

<i>mínimo</i>	<i>1er cuartil</i>	<i>mediana</i>	<i>3er cuartil</i>	<i>máximo</i>
-432.3	-110.1	-20.27	79.04	640.5

En la figura B.3.1 tenemos las gráficas del modelo tps. La primera de la fila superior, expresa los valores observados comparándolos con los valores predichos por el modelo. En comparación a los otros modelos que hasta ahora se han expuesto, se puede observar que la tendencia de dichos valores está aún más cercana a la tendencia del modelo perfecto (representado por la recta punteada). A la vez, por medio de la segunda gráfica de la fila superior, determinamos que existe una distribución homogénea de los residuales, lo cual se confirma con los valores siguientes que expresan las variaciones de los mismos (ver la similitud entre los valores mínimo - máximo y los valores de 1er cuartil – 3er cuartil).

En la última Figura (B.3.2 parte I y parte II) tenemos las predicciones del modelo tps para cada término de la variable prog.trat

(es decir para prog.trat 0, prog.trat 1, prog.trat 2 y prog.trat 3 que representan respectivamente 0, 1, 2 o 3 cambios en la terapéutica antirretroviral.

En las cuatro gráficas se observa como al incrementarse el índice peso/talla los niveles de CD4+ también aumentan. Este fenómeno es más evidente y constante cuando el número de cambios efectuados en la terapéutica antirretroviral es próximo o igual a cero (ver gráficas en tercera dimensión para prog.trat 0 y prog.trat 1); sin embargo también se observa para prog.trat 2 y prog.trat 3.

Figura B.3.1
Gráficas del modelo sida.tps

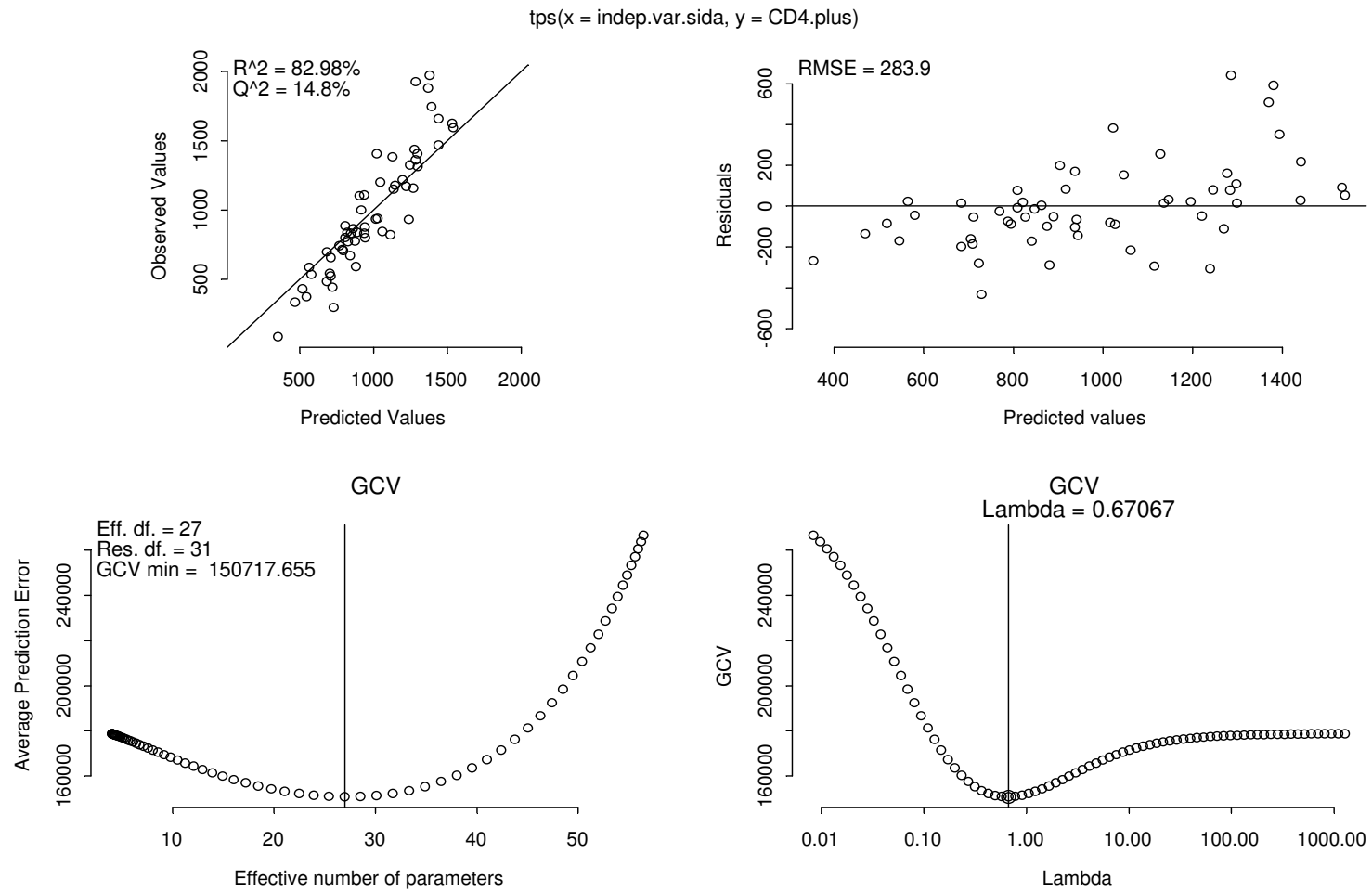


Figura B.2.3 (parte I)
Predicciones del modelo sida.tps para cada término de la variable
(prog.trat 0, prog.trat 1 y prog.trat 3)

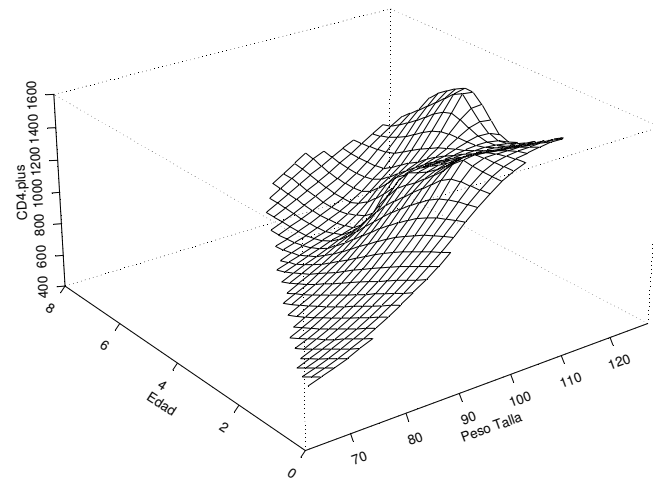
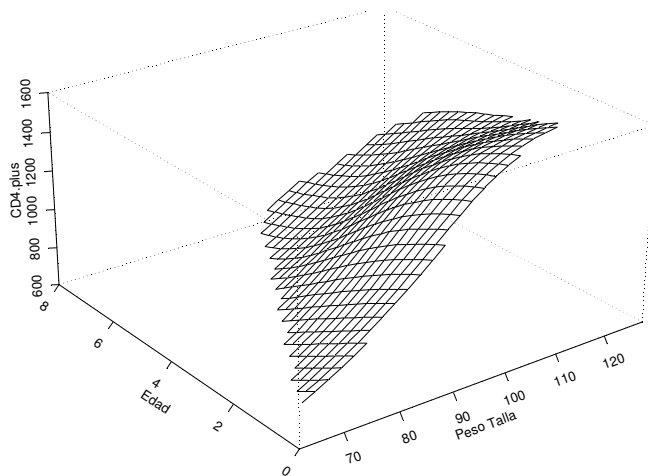
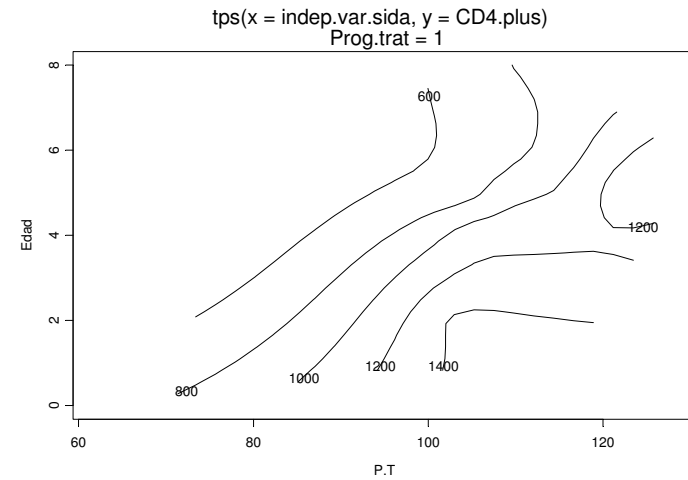
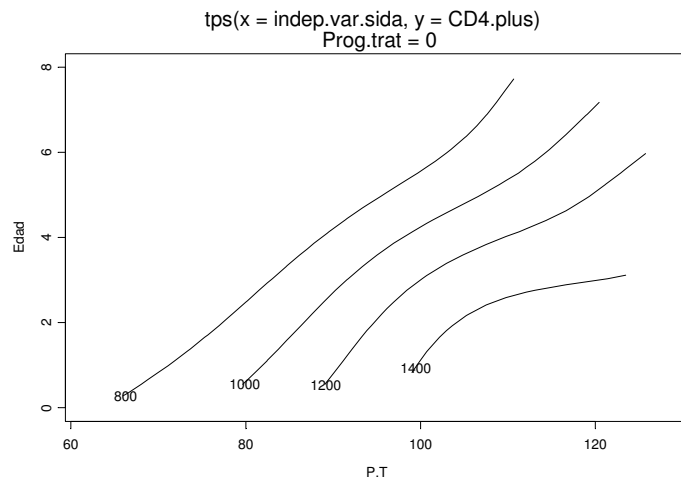


Figura B.3.2 (parte II)

*Predicciones del modelo sida.tps para cada término de la variable prog.trat
(prog.trat 0, prog.trat 1 y prog.trat 2 y prog.trat 3)*

