

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

30
2ef

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

TESIS DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

VALOR PRONOSTICO DEL ÍNDICE DE GRAVEDAD CLÍNICA PARA PACIENTES CON SIDA

QUE PRESENTA EL DOCTOR

VITALIO MONTUY VIDAL

ASESOR PRINCIPAL

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA HECAINGXI

COASESORES

0271714

DR. JORGE GONZÁLEZ CANUDAS
MEDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA HECAINGXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DPTO MEDICINA INTERNA HECAINGXI

MÉXICO D.F. MARZO DE 1999.

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ELCIENTAD
DE MEDICINA
1999
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
IUI

HOSP. DE ESPECIALIDADES
DEL C. M. N. "SIGLO XXI"
★ MAR. 8 1999 ★
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

wdm

AGRACEDIMIENTOS

A MIS PADRES

Quienes en todo momento han estado a mi lado, enseñándome con su amor y comprensión que no hay limitaciones en lo que uno puede llevar a cabo, excepto por aquellas limitaciones que uno mismo se impone con el pensamiento.

A MIS HERMANOS

Siempre animosos. Impulsando mis grandes Sueños, ya que éstos tienen el poder de mover la mente y el espíritu. Para ello no se necesita ser una persona diferente, sólo necesitas hacer crecer a la persona que ya eres.

A MI ABUELO (FRANCISCO MONTUY LOPEZ)

Por su apoyo incondicional. Así como la enseñanza de que un sentimiento de seguridad y de poder personal es resultado de enfrentar desafíos y salir victorioso.

A MIS SUEGROS

Por su cariño, comprensión y tiempo; Así su enseñanza de que para alcanzar la meta principal se requiere de perseverancia y sacrificio.

A MIS MAESTROS Y AMIGOS

Por la enseñanza de que la clave para el éxito está en que durante toda la vida, se forme uno el hábito de hacer aquellas cosas que teme y tiene que hacer. Por su amistad, tiempo y comprensión

A MI ESPOSA "MARYPAZ"

Por su amor, comprensión, sacrificio y tiempo. Así como el sentimiento de que no hay problema alguno que no pueda solucionar; ni obstáculo que no pueda vencer; ni meta que no pueda alcanzar si tu estas a mi lado.

VALOR PRONOSTICO DEL ÍNDICE DE GRAVEDAD CLÍNICA PARA PACIENTES CON SIDA. Montuy VV, Morales CR, González-Canudas J, Halabe CJ, Nellen HH. Dpto. Medicina Interna HECMN XXI.

INTRODUCCIÓN: La estimación del pronóstico en pacientes con SIDA es particularmente importante para determinar el riesgo de muerte cuando el paciente tiene una cifra de CD4⁺ menor a 200, o debutó con alguna infección oportunista; ya que la sobrevida varía substancialmente de acuerdo al tipo de complicaciones y tratamientos experimentados. El pronóstico se calcula con: la determinación del número de linfocitos CD4⁺ y carga viral. Así el índice de gravedad clínica para pacientes con SIDA estima el pronóstico en pacientes con infección avanzada por el VIH y determina el riesgo de muerte a corto y largo plazo. Basados en diversos meta-análisis y el juicio de un grupo de expertos para analizar y clasificar por orden de gravedad la primera complicación definitiva de SIDA en 3 grupos de padecimientos.

OBJETIVO: Determinar si el índice de gravedad clínica (IGC) para pacientes con SIDA es un indicador pronóstico en la infección por VIH; esto correlacionado con el número de linfocitos CD4⁺ y el número de copias en plasma del VIH mediante PCR.

DISEÑO: Se realizó un estudio prospectivo en una cohorte de 237 pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) definidos de acuerdo a los criterios del CDC, cada paciente con un seguimiento mínimo de 3 meses. El IGC para pacientes con SIDA se construye apartir de 3 categorías de complicaciones elaboradas por un grupo de expertos y ajustadas para el tipo de complicaciones más frecuentemente en nuestro país, de acuerdo a la gravedad de cada complicación. Los pacientes son clasificados en 3 grupos de acuerdo a la complicación definitiva de SIDA y la más severa complicación en los 3 a 6 meses siguientes. Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, para el análisis bivariado T student ($p=0.05$). El análisis estratificado para CD4⁺ mediante la χ^2 de Mantel-Haenszel. El análisis multivariado se realizó mediante la regresión logística múltiple y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se estimó la sobrevida mediante la curva de Kaplan-Meier.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Se realizó seguimiento a un total de 237 pacientes. Media de edad 36.1 y Varianza 10.2. Las variables comparadas entre vivos y muertos que mostraron diferencias significativas en el análisis univariado fueron las siguientes: CD4⁺ diferencia de varianza -170, Cuenta total de linfocitos con diferencia de varianza 12.1%. Albúmina con diferencia de varianza - 1.66, Hemoglobina con diferencia de varianza - 3.9. Así la correlación encontrada de acuerdo a IGC señala predominio de pacientes en estadio terminal y una tendencia de sobrevida menor de acuerdo a el índice de gravedad clínica (IGC: 1 - 31.64% y sobrevida 50.01 meses, 2 - 16.88% y sobrevida 41.6 meses y 3 - 51.48% y sobrevida de 33.6%). El Índice de gravedad clínica para pacientes con SIDA es un marcador pronóstico independiente a los otros marcadores ya conocidos con la particularidad que evalúa solo el aspecto clínico de la enfermedad, censurando un periodo de tiempo, el que aplicado a la práctica diaria llegará a ser un indicador efectivo de respuesta terapéutica, seguimiento, evolución y pronóstico de pacientes con SIDA. Así como su utilidad en áreas donde no se cuentan con estudios especiales.

ÍNDICE

Introducción -----	1-7
Planteamiento del Problema-----	8
Hipótesis-----	8
Objetivos -----	8
Metodología -----	9 - 10
Método Estadístico-----	10
Resultados y Conclusiones-----	11
Tablas-----	12
Gráficos -----	13
Hoja de Captura -----	14 - 20
Cuadro IGC-----	21
Consentimiento Informado -----	22
Aspectos éticos y de Bioseguridad-----	23 - 24
Bibliografía -----	25 - 36

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (*SIDA*) resulta de la infección de varias células del sistema inmune por el HIV. Desde el evento patogénico inicial; La unión del virus de inmunodeficiencia humana (*HIV*) al receptor CD4 en linfocitos y macrófagos, el virus establece una interacción importante con el sistema inmunitario. La consecuencia última de esta interacción es una profunda inmunosupresión ^(1-13, 27, 30-42).

Los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por el HIV son multifacéticos y multifásicos; La naturaleza compleja de la enfermedad incluye varias acciones que se superponen, incluyendo replicación viral persistente, activación, secreción, disregulación de citocinas y finalmente deterioro inmunológico progresivo ^(1-13, 30-42).

Durante los últimos meses han ocurrido importantes avances en el entendimiento de la inmunopatología de la infección por HIV; como un resultado de ello se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas; Basados en un mejor entendimiento de la cinética de replicación del HIV a través de todos los estadios de la enfermedad, el desarrollo de técnicas para determinar carga viral, la accesibilidad a nuevos medicamentos efectivos y a la demostración de la terapia combinada es mas efectiva que la monoterapia con zidovudina ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Las recomendaciones actuales de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Internacional Americana de SIDA (*Annals of Internal Medicine, MMWE (suppl) June 1998; 128: 1057-78*), se centran en 11 puntos principales:

- 1.- Replicación viral inicial y daño inmunológico secundario.
- 2.- Carga Viral asociado a la destrucción de células CD4⁺.
- 3.- Índices de progresión (individualizando a cada paciente).
- 4.- Terapia retroviral combinada.
- 5.- Resistencia a tratamiento.
- 6.- Dosificación adecuada.
- 7.- Mecanismos de acción y reacción cruzada.
- 8.- Terapia retroviral en pacientes Grávidas.

- 9.- Inicio de tratamiento retroviral independiente del grupo etareo.
- 10.- Tratamiento retroviral desde la detección inicial.
- 11.- Educación del paciente infectado, independientemente de los índices de progresión.

Estas recomendaciones se basan en los resultados de estudios clínicos bien definidos; en relación al progreso inmunológico, virológico y de la fisiopatología de la infección por el HIV. Reflejando la importancia de la determinación de carga viral mediante HIV-RNA en la predicción de la progresión clínica de la enfermedad.

Con el advenimiento de los análogos de nucleosidos (*zidovudina "AZT"*, *didanosina "ddI"*, *zalcitabina "ddC"* y *lamivudina "3TC"*) que a través de sus derivados trifosfatados inhibe la transcriptasa reversa (*RT*); surge una opción terapéutica, la cual retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia de los pacientes con SIDA. Al inicio la monoterapia con zidovudina ampliamente recomendada como terapia en el tratamiento de infección por HIV-1, a pesar que el beneficio temprano disminuye con el tiempo por la aparición de cepas resistentes (*mutación enzimática*). De aquí que los criterios terapéuticos para la utilización de drogas combinadas incluyen el decremento de la resistencia cruzada, sin llegar a dosis tóxicas y con una mejor respuesta (*sinergismo in vitro*)^(9, 13, 23, 25, 43-55, 71).

La resistencia a AZT se desarrolla dentro de los 6 a 12 meses de la terapia en individuos con enfermedad avanzada, siendo más retardada durante la fase temprana. En contraste con AZT, la monoterapia con 3TC resulta en la rápida aparición de virus altamente resistentes, esta resistencia es dada por una mutación simple en el codón 184 de la RT, la cual resulta de la sustitución de Valina o Isoleucina por Metionina; además de conferir resistencia a 3TC, se suprime la resistencia de AZT en algunas cepas resistentes^(9, 13, 23, 25, 43-55, 71-74).

Más aún el perfil farmacocinético de cada droga, no se modifica por su co-administración, sugiriendo que dicha combinación ofrece un mayor potencial en cuanto a la supresión de la replicación viral que la monoterapia, sin incrementarse la toxicidad^(49,50,75).

Una estrategia para mejorar la terapia retroviral combinada es utilizar agentes que inhiban diferentes pasos en el ciclo del HIV. Siendo los inhibidores de Proteasas una nueva clase de agentes retrovirales que tienen como blanco, un punto diferente en el ciclo del HIV a los nucleósidos o análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa; en donde la Proteasa viral actúa en la última fase del ciclo del virus dentro de la célula y rompe una poliproteína en proteínas estructurales requeridas para el ensamble de los viriones. In vitro los Inhibidores de Proteasas reducen la infectividad de las células crónicamente infectadas (1, 9, 13, 21, 23, 25, 43-44, 49, 50, 55-67, 71, 75)

Existen 4 inhibidores de proteasas en nuestro medio: saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV) y nelfinavir (NFV). Estudios in vitro han mostrado que son potentes inhibidores de la replicación del HIV; elevan las cuentas de CD4⁺ y suprimen la carga viral según se observa por la medición de los niveles de RNA-HIV en plasma, especialmente en combinación con AZT y ddC; Su biodisponibilidad es variable, sin embargo los efectos adversos reportados son de leve y moderada intensidad e incluyen: dolor abdominal, vómito, diarrea, dolor de cabeza, somnolencia, nefrolitiasis (IDV) y ocasionalmente producen elevación de aminotransferasas y Creatinfosfoquinasa (9, 13, 21, 23, 25, 43-44, 49-50, 55, 71, 77-81)

A la vez que mas opciones de tratamiento empiezan a ser accesibles y se recomienda el tratamiento temprano, métodos alternativos para valorar la eficacia antirretroviral son necesarios. Se han desarrollado recientemente, mediciones de la cantidad de ácidos nucleicos virales, todos proporcionan un valor predictivo invaluable en cuanto a los medicamentos o sus combinaciones mas prometedoras. Numerosos estudios han permitido identificar algunos de los cofactores que explican porqué la progresión de la infección por HIV es mas rápida en unos pacientes que en otros. Se han propuesto como factores de progresión: la magnitud del inoculo, la vía de adquisición de la infección, la coinfección con más de una cepa del HIV o con Mycoplasma fermentans (la cual se asocia frecuentemente con la nefropatía por HIV) o Virus herpes tipo 6 (el cual se encuentra presente en más de 83% de las

células de sangre periférica obtenidas de pacientes infectados con HIV) participa en la trasactivación de la región LTR del genoma del HIV, junto con la proteína tat y esto favorece la progresión de la enfermedad, sin embargo, esta hipótesis no ha sido apoyada desde el punto de vista epidemiológico; El HTLV-1 puede transactivar al virus aumentando la velocidad de replicación en cultivos " In vitro " en comparación con cultivos sólo con HIV, otros virus como el virus de Epstein-Barr y el Citomegalovirus también pueden favorecer la progresión de la enfermedad por el mismo mecanismo (5,6, 9, 10,13, 21, 23, 25, 27, 32, 43-44, 50, 82-87, 90)

Desde el inicio de la epidemia se han buscado marcadores que indiquen si el paciente va a progresar hacia SIDA; estos marcadores reflejan, en forma directa o indirecta la acción que ejerce el virus sobre el sistema inmunitario y se han usado en forma independiente o en combinación .

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes homosexuales. Mediante análisis multivariado se han identificado marcadores biológicos que de manera independiente indican progresión hacia SIDA: < 200 linfocitos totales, niveles séricos de beta-2-microglobulina (> 3 microgramos), presencia de antígeno p24 en suero y hematocrito (< 40%). El descenso de CD4⁺ y la aparición de p24 son predictores de desarrollo de SIDA a 2 años en 67%, con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 31-100%. El número de linfocitos CD4⁺ es uno de los dos mejores marcadores de progresión hasta ahora conocidos; los linfocitos CD4⁺ constituyen el grupo celular que se destruye con mayor frecuencia, efecto causado directamente por el virus, originando la aparición de las enfermedades oportunistas cuando < 200 células/mm³; Durante el periodo sintomático la cuenta de CD4⁺ es relativamente constante y habitualmente se encuentra dentro del rango normal; cuando el paciente progresa a SIDA la cifra de CD4⁺ es variable, y se complica su interpretación. Sin embargo, el número de linfocitos CD4⁺ es el marcador biológico más utilizado, además de que es uno de los indicadores para el inicio de la terapia antiretroviral y el tratamiento profiláctico para algunas de las infecciones oportunistas. Estudios de poblaciones linfocitarias en pacientes homosexuales sin tratamiento han demostrado que la pérdida por año de las células CD4⁺ es de 80 células/mm³; si la pérdida es > 100 células/mm³ al

año se asocia con una progresión más rápida hacia los estadios finales de la infección. Tradicionalmente se estima el pronóstico con la determinación del número de linfocitos CD4⁺ y carga viral. Sin embargo cuando el paciente tiene una cifra < 200 linfocitos CD4⁺, la capacidad de predecir el pronóstico se pierde y la supervivencia varía substancialmente de acuerdo al tipo de complicaciones experimentadas (1, 2, 5-11, 13, 27, 30-33, 55, 71, 90-105).

Nuevos métodos han sido desarrollados para medir directamente la carga viral del HIV en fluidos corporales. Una de estas tecnologías es el bDNA ó método cuantitativo para la medición de RNA viral por una señal amplificada de DNA mensajero (1-13, 27, 30, 31, 109, 110).

A pesar de que es menos sensible que la medición de RNA por PCR (*método semicuantitativo*), el bDNA tiene la ventaja de gran capacidad, velocidad, reproducibilidad y con un formato similar al ensayo de ELISA (110).

No obstante a pesar de que estos métodos son eficientes para muchos propósitos, sólo el desarrollo y optimización de la amplificación del PCR ha demostrado utilidad clínica.

Actualmente la Sociedad Internacional Americana de SIDA (1998) esta de acuerdo en la importancia de las mediciones de carga viral (*HIV-RNA*) para la predicción del riesgo y progresión clínica a SIDA, basados en la demostración reciente de ensayos clínicos de tratamientos combinados en los que se observa reducción de los niveles de HIV-RNA (1-13, 27, 30, 31).

Cabe mencionar que se reporta un efecto paradójico en 30% de los pacientes que se encuentran con terapia antiretroviral en los cuales existe progresión de la enfermedad a pesar de aumentar en número de CD4⁺ y disminuir la carga viral. Así mismo se reporta otro 30% de casos en pacientes aún con inhibidores de proteasas. Por lo que se hace necesario el contar con instrumentos de evaluación accesibles a toda área y población. Una forma de evaluar dicho aspecto es utilizando el índice de gravedad clínica para pacientes con SIDA (*IGC-SIDA*), dicho índice estima el pronóstico en pacientes con infección avanzada por el VIH puede determinar el riesgo de muerte a corto y largo plazo. La utilización de la

información sobre el número y tipo de complicaciones experimentadas por los pacientes con SIDA para estimar el pronóstico es limitada ya que dichas complicaciones son muchas y variadas lo que ha dificultado la conformación de un índice pronóstico (1, 5, 6, 9, 10, 13, 20, 21, 23, 25, 27, 43, 44, 56-67)

El índice de gravedad clínico para pacientes con SIDA se basa en diversos meta-análisis así como el juicio de un grupo de expertos para analizar y ordenar por orden de gravedad la primera complicación definitoria de SIDA en 3 categorías y la evolución de las complicaciones sufridas por los pacientes en los siguientes 3 a 6 meses; la magnitud de dicha complicación determina 3 categorías que conforman el índice de severidad clínica para pacientes con SIDA.

Nosotros recientemente validamos el índice de gravedad clínica para pacientes con SIDA como indicador pronóstico en la infección por VIH avanzada, para esto realizamos un estudio prolectivo en una cohorte de 108 sujetos, con SIDA, definidos de acuerdo con los criterios de CDC, con un seguimiento mínimo de 36 meses.

ÍNDICE DE GRAVEDAD CLÍNICA

El índice de gravedad clínica para pacientes con SIDA (*IGC.SIDA*) tiene 3 categorías y se construye a partir de 3 categorías de complicaciones elaboradas por un grupo de expertos de acuerdo a la gravedad de cada complicación (*Anexo 1*).

Los pacientes son clasificados de acuerdo a la primera condición definitoria de SIDA y la más severa complicación sufrida en los primeros 3 a 6 meses de seguimiento. Con los que se construyen 3 categorías clínicas:

1. Pacientes que reúnen el criterio definitorio de SIDA pero sin complicaciones en los 3 a 6 meses siguientes al diagnóstico; ó la primera condición definitoria de SIDA fué una complicación del grupo 1 y sin complicaciones en los 3 a 6 meses siguientes.

2. La primera condición definitoria de SIDA fué una complicación del grupo 1 ó 2 y con complicaciones en los siguientes 3 a 6 meses del grupo 1 ó 2.

3. La primera condición definitoria de SIDA fué una complicación del grupo 3 y con complicaciones en los siguientes 3 a 6 meses del grupo 2 ó 3.

El IGC-SIDA puede ser usado en forma temprana para predecir el pronostico de los pacientes una vez que desarrollen SIDA, estima el riesgo de muerte de manera independiente a otros marcadores; es útil para evaluar distintos regímenes terapéuticos en pacientes con SIDA en lugares donde no son accesibles otros marcadores pronósticos, que por su costo no son utilizados. Es posible determinar el efecto de diversos tratamientos por ejemplo: sobrevida de los pacientes con tratamiento profiláctico contra diversas enfermedades oportunistas que se incrementa al doble y el tratamiento con AZT incrementa la sobrevida de los pacientes con SIDA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es un marcador pronóstico independiente el índice de gravedad clínico para pacientes con SIDA (*IGC-SIDA*) ?

HIPÓTESIS

El índice de gravedad clínico para pacientes con SIDA (*IGC-SIDA*) es un marcador pronóstico independiente de $CD4^+$ y carga viral.

OBJETIVO

Determinar si el índice de gravedad clínico para pacientes con SIDA (*IGC-SIDA*) es un marcador pronóstico independiente de $CD4^+$ y carga viral.

METODOLOGÍA

A) PACIENTES:

Se realizó un estudio de cohorte, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. en el D.F. como sede centro del estudio. Se calculó el tamaño de muestra durante la realización de la prueba piloto que se consideró para el estudio con los primeros 50 pacientes que ingresaron al mismo. Se incluyeron pacientes que reunieron el criterio definitorio de SIDA, mayores de 16 años y provenientes de la consulta externa del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco Central de Sangre del mismo centro Médico y de algunos hospitales generales de zona del IMSS, independientemente de su estadio y que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado (*Anexo 2*). Dichos pacientes recibieron tratamiento antiretroviral de acuerdo con el esquema lógico de tratamiento que incluye terapia previa, resistencia cruzada, efectos adversos, carga viral, número de CD4⁺ y complicaciones clínicas. No se incluyeron pacientes que sufran otras inmunodeficiencias distintas al SIDA, así como los pacientes con enfermedades que alteran la inmunidad como Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal crónica, Insuficiencia hepática, aquellos bajo tratamiento con factor estimulante de colonias o pacientes con algún tipo de neoplasia distintas a las relacionadas al SIDA. Se observaron en la consulta externa de medicina interna por 2 médicos internistas cada 30 días por un período mínimo de 36 meses, vigilando la presencia de complicaciones clínicas y efectos adversos al tratamiento utilizado, síntomas debidos a cualesquiera de la infecciones oportunistas características de la infección por HIV; o complicaciones debidas al uso de los medicamentos en estudio. Se realizó recuento de CD4⁺ mediante citometría de flujo y carga viral con PCR (*AMPLICOR ROCHE*), al inicio del estudio y cada 4 meses; Se calculó el índice de Gravedad Clínica (*IGC-SIDA*), al inicio del estudio obteniendo del expediente la primera condición definitoria de SIDA y la complicación más severa en los siguientes 6 meses, con lo que se estimó el pronóstico del paciente y posteriormente cada 4 meses se calculó el IGC-SIDA con la complicación más severa sufrida en dicho período, también se realizaron exámenes generales de laboratorio tales como citología hemática, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y examen general de orina; cuyo

resultado fué evaluado y se prescribió tratamiento pertinente . Se mantuvo registro en las hojas de recolección (*Anexo 3*); Se registraron el número de defunciones así como su causa y complicaciones por el uso del tratamiento.

Dentro de los criterios de inclusión se incluyeron: hemoglobina mayor de 8.5 g/dl, plaquetas mayores de 50,000, creatinina no mayor de 2 veces la cifra normal, aminotransferasas y fosfatasa alcalina no mayores de 5 veces el límite normal, bilirrubinas no mayores de 2.5 veces el límite normal, amilasa no mayor de 1.5 veces la cifra normal, neutrofilos no menores 1000, karnofsky mayor de 80%, CD4⁺ mayores de 50 células, tratamiento previo con zidovudina no menor a 4 meses. Dentro de los de eliminación se incluyeron: no aceptación o que no deseen continuar en el estudio, desarrollo de enfermedades agregadas y/o complicaciones, pacientes que no sobrevivan más de 3 meses.

Los exámenes de laboratorio realizados: determinación de linfocitos CD4⁺ , carga viral PCR (*AMPLICOR ROCHE*), citología hemática, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, examen general de orina, química sanguínea y electrolitos séricos.

B) MÉTODO ESTADÍSTICO:

Se elaboraron tablas de múltiples entradas para anotar los datos demográficos y los resultados de la muestra; para variables de intervalo se calculó promedio y desviación estándar; las variables categóricas se expresaron con proporciones y sus intervalos de confianza al 95% (*IC 95%*) correspondientes.

Las comparaciones entre grupos (*seropositivos vs SIDA y supervivientes vs defunciones*) se realizaron en forma univariada con la prueba de "t" de student y "U" de Mann Whitney según fuera el caso y la prueba de X² o la prueba exacta de Fisher para datos categóricos. Posteriormente , se realizó el análisis multivariado, incluyendo todas las variables en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Y finalmente se realizó un Anova. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de " p " menores de 0.05. Y con el objeto de ejemplificar las relaciones encontradas se construyó un gráfico de sobrevida producto-momento de Kaplan-Meier.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Se realizó seguimiento a un total de 237 pacientes, con media de edad 36.1 con una varianza de 10.2; Las variables comparadas entre vivos y muertos que mostraron diferencias significativas en el análisis univariado fueron (*Tabla 1*):

- Linfocitos CD4⁺ = Diferencia de la Media de - 47.18 y diferencia de varianza de - 170.
- Cuenta total de linfocitos = Diferencia de la Media de 13.07% y diferencia de varianza de 12.1%
- Albumina = Diferencia de la Media de 0.13 y diferencia de varianza de - 1.66 .
- Hemoglobina = Diferencia de la Media de - 0.2 y diferencia de varianza de - 3.9.

Lo anterior indica que entre mayor sea la diferencia hacia la derecha es mejoría y a la izquierda es deterioro o progresión de la enfermedad.

La distribución de la población estudiada de acuerdo con el índice de gravedad clínico y sobrevida (*Tabla 2*) :

- IGC 1 = 31.64 % de la población y mediana de sobrevida 50.01 meses.
- IGC 2 = 16.88 % de la población y mediana de sobrevida 41.6 meses.
- IGC 3 = 51.48 % de la población y mediana de sobrevida 33.6 meses.

El índice de Gravedad clínico para pacientes con SIDA es un marcador pronóstico independiente a los otros marcadores ya conocidos con la particularidad que evalúa solo el aspecto clínico de la enfermedad , censurando un período de tiempo el que aplicado a la practica diaria y en áreas rurales (que no cuentan con los estudios especiales) llegará a ser un indicador efectivo y accesible para la medición de respuesta terapéutica, seguimiento, evolución y pronóstico de pacientes con SIDA.

Tabla 1

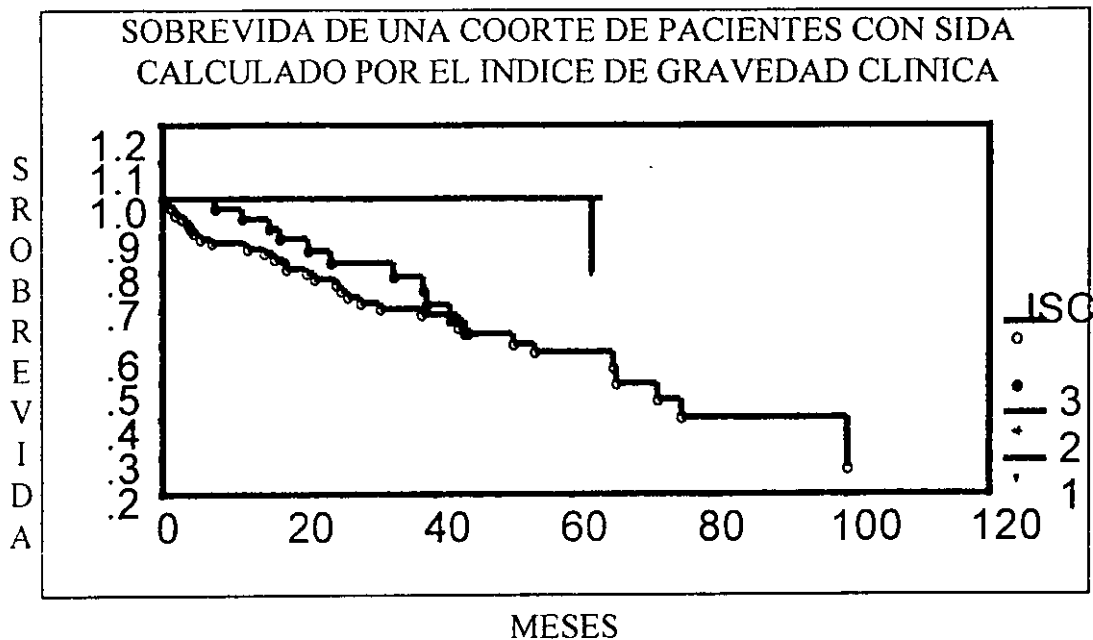
MEDIA Y VARIANZA DE ACUERDO A VARIABLES

VARIABLE	MEDIA	VARIANZA
Edad	36.1	10.2
Albúmina inicial	4	1.76
Albúmina final	4.13	0.10
CD4 ⁺ inicial	211.18	249
CD4 ⁺ final	164	79
Glucosa inicial	98	17
Glucosa final	113	52.9
Hb inicial	13.5	6.4
Hb final	13.3	2.5
Leucocitos iniciales	4957	2052
Leucocitos finales	4509	982
Linfocitos iniciales	31%	12.9%
Linfocitos finales	44.07%	25%

Tabla 2

SOBREVIDA DE PACIENTES DE ACUERDO A ÍNDICE DE GRAVEDAD CLÍNICO

IGC	Frecuencia	Mediana de sobrevida (meses)	Intervalo
1	75	50.01	31.67-61.2
2	40	41.6	18.6-36
3	122	33.6	14.2-18.5



ÍNDICE DE SEVERIDAD CLÍNICA PARA PACIENTES CON SIDA

(Hoja de recolección de datos)

NOMBRE:			
FILIACIÓN:			
EDAD:	SEXO: Femenino	Masculino	TELÉFONO:
DIRECCIÓN:			

DX VIH (Fecha):	ELISA:	W.BLOT:
------------------------	---------------	----------------

Factores Riesgo	Homo- sexual	Promisc sexual	Drogas	Taba co	Alcohol	Transfusión	Otros	VIII	VHC
SI									
NO									

ESTADIO	Basal	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
ESTADIO	Actual	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3

CAUSAS DE DEFUNCIÓN	FECHA:

ENF. CONCOMITANTES:	

Complicación	TX Días	Día	TX Act	Día	Tratamiento	Rec Día	Observaciones
--------------	------------	-----	-----------	-----	-------------	------------	---------------

GRUPO 1.							
Gastroenteritis/Colitis					Dieta		
Fiebre Origen Oscuro							
Candida Mucocutánea					Nistat/Fluco		
Neumonía viral							
Derrame pleural							
Neumotórax							
H.Simpl mucocutaneo					Aciclovir		
TB Pulmonar					Rif/Pira/Éta		
Depresión Mayor					Fluoxetina		
Anemia Aplástica					Inmunoglob		
Trombocitopenia					PDN, Qx		
Enf. Células Blancas					FEC		
Diarrea					Dieta/Loper		
N.Bact/Absceso Pulm					Ampi/Penic		
Neumonitis Intersticia					Esteroides		
Influenza					Ampi/Cefal		
Endo/Miocard A.Bact							
Sx.Nefrou/GMN/REN							
Inst. Hepática/Coma							
Fibrosis/edema/I.Resp							

GRUPO 2.							
Neurosífilis					P.G.Benzat		
H.Zoster n/complicad					Aciclovir		
Esófagitis Cándida					Keto/Fluco		
Isosporidiasis					TMP-SMX		
Criptosporidiasis					Paromomici		
Sepsis por salmonella					Ciprofloxací		
Sepsis x otras bacteria							
Varicel/H.Zoster Com					Aciclovir		

Complicación	TX Bas	Día	TX Act	Día	Tratamiento	Rec Día	Observaciones
GRUPO 2.							
TB Gastrointestinal					R/ISO/P/EI		
Micosis Pulm Oport.					Anfotericina		
TXI ⁺ Pulm/Hepatica					Ganci/TMP		
Cándida Endoc/Distem					Anfotericina		
Aspergilosis Pulmón					Anfo/Fluco		
Nocardia Pulm/Distem							
Coccidiomicosis Pulm					Anfo/Fluco		
TB Jctos Diseminada					R/ISO/P/EI		
GRUPO 3.							
Agranu/PLT/Anemia					FEC/PDN		
Neumonía KPC					TXP/SMX		
Encef/Demencia HIV					Haloperidol		
Kaposi cutáneo					Criots/Elect		
CMV Pulm/CRT/Dia					Ganciclovir		
TXI ⁺ Encef/Diseminad					TXP/SMX		
Criptococosis Disemad					Anfo/Fluco		
H.simple snc/pulm/dis					Aciclovir		
SNC Bacterian, Rickettsia, Leptospirosis							
Meningitis Criptocebe					Anfo/Fluco		
Esotagitis H.simple					Aciclovir		
Insul. Respiratoria							
Insul. Renal							
Sx de Desgaste					Dieta/PDN		
Insul. Suprarenal							
Candidiasis Pulmohar					Anfotericina		
Mening/encefalit TB					R/ISO/P/EI		
Kaposi Dismet/Viscer					Quimioterapia		

Complicación	TX Bas	Día	TX Act	Día	Tratamiento	Rec Día	Observaciones
GRUPO 3.							
Micobacterias atípicas Gastroint/Pulm/Diseminad		"			Amika/Cipro /Rifam/Et		
Insuf. Cardíaca.					Digox/ECA		
Histoplasmosis Pulmonar					Anfo/Itraco		
Mielopatía							
Histoplasmosis Diseminada					Antotercina		
Meningitis Nocardia							
Enf. de Hodgkin					RX-QX TX		
Coccidiomycosis Diseminad					Anfo/Itraco		
Meningitis/Encefalitis viral, parásitos, hongo					Aciclo/Alben dazol/Anfo		
Meningitis Histoplasma					Antotercina		
Cardiomiopatía HIV					PDN, AZA		
Leucoencefalop HIV							
Purpura (PTT).					PDN		
SNC Linf n/Hodgkin					RX-QX TX		
Insuf. Hepática							
EVC							
Otras Enf. Cerebro Vasculares/Coma, etc							

Observaciones

TRATAMIENTO PROFILACTICO

TX.PX	Fecha					
TMP/SMX						
Pentamidina						
HAIX						
Rifampicina						
Pirazinamida						
Fluconazol						
Itraconazol						
Pirimetamina						
Acido folico						
Complejo B						
Sulfato ferroso						
Acido folico						
Aciclovir						
Omeprazol						
Ranitidina						
Leucomax						
Ganciclovir						
Ciprofloxacina						
Ampicilina						
Eritromicina						
Interferon						
AZT						
DDC						
DDI						
JTC						
SQV						
IDV						
RTV						

EXAMENES DE LABORATORIO

LAB.	DIA.					
Hemoglobina						
Hematocrito						
CMHG						
Leucocitos						
Neutrofilos						
Linfocitos						
Basófilos						
Eosinófilos						
Monocitos						
Plaquetas						
TP						
TPT						
Glucosa						
Urea						
Creatinina						
Cloro						
Sodio						
Potasio						
Proteinas Total						
Albumina						
Globulina						
Colesterol						
HDL						
LDL						
VLDL						
Triglicéidos						
Inmunoglobulin						
TGO						
TGP						

ANEXO 1

ÍNDICE DE GRAVEDAD CLÍNICA PARA PACIENTES CON SIDA

LISTA DE COMPLICACIONES SECUNDARIAS
(AJUSTADO PARA POBLACION MEXICANA Y POR GRAVEDAD DE ENTIDAD)

GRUPO 1		GRUPO 2	
- Gastroenteritis	- Neumonía Bacteriana	- Neurosífilis	- Cándida diseminada/ endocarditis.
- Colitis	- Absceso Pulmonar	- H. Zoster no complic.	- Aspergilosis Pulmón
- Anemia	- Neumonitis Interstic.	- Esófagitis cándida	- Nocardia Pulmón / diseminada.
- Fiebre Origen Desc.	- Influenza	- Isosporidiasis	- Coccidioidomicosis Pulmonar.
- Cándida Mucocutane	- Endocarditis A. Bact	- Criptosporidiasis	- Tuberculosis diseminada u otros órganos.
- Neumonía viral	- Miocarditis	- Sepsis Salmonella	
- Derrame Pleural	- Sx Nefrotico	- Sepsis otras bacterias	
- Neumotórax	- Glomerulonefritis	- Varicela- Herpes Zoster complicado	
- H. Simple Mucocutan	- Insuf. Renal	- TB gastrointestinal	
- Tuberculosis Pulmón	- Insuf. Hepática	- Infección pulmonar micótica.	
- Depresión Mayor	- Coma Hepático	- Micosis	
- Anemia Aplastica	- Fibrosis Pulmonar	- TXP Pulmón Hepático	
- Trombocitopenia	- Edema Pulmonar		
- Enf. cél. blancas	- Insuf. Resp Aguda		
- Diarrea			
GRUPO 3			
- Agranulocitosis	Pulmonar, diseminado.	- Inf. Micobacterias atípicas, gastrointestina pulmonar, diseminada.	- Cardiomiopatía xHIV
- Trombocitopenia tx	- Inf. Bacteriana SNC ó leptospira, Rickettsia..	- Insuf. cardiaca.	- Leucoencefalopatía HIV
- Anemia sec a tx.	- Meningitis Criptococo	- Histoplasmosis Pulm.	- PTT.
- Neumonía NPC	- Esófagitis H. simple	- Mielopatía	- Linfoma no Hodgkin a SNC.
- Encefalopatía x HIV.	- Insuf. Respiratoria	- Histoplasmosis Disem	- Insuf Hepática
- Demencia asoc. HIV.	- Insuf. Renal	- Meningitis Nocardia.	- EVC
- Kaposi cutáneo	- Sx de desgaste	- Enf. Hodgkin	- Otras Enf. cerebrovasculares, coma, alt estado de alerta.
- CMV Pulmonar,	- Insuf. Suprarrenal	- Coccidioidomicosis D.	
Retinitis, Diseminado.,	- Candidiasis pulmonar	- Meningitis/encefalitis viral, parásitos, hongos	
Gastrointestinal.	- Meningitis por TB	- Meningitis Histoplasma	
- TXPencefalitis,Disem.	- Encefalitis por TB.		
- Criptococosis Disem..	- Kaposi viscer/ Disem		
- Herpes Simple SNC,			

ANEXO 2

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL S.XXI,

*CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN.*

Declaro que los Dr. MONTUY VIDAL VITALIO me han informado ampliamente sobre el proyecto de investigación titulado "*Valor pronostico del indice de gravedad clinico para pacientes con SIDA*", registrado con el número 135-97 en la Jefatura de Enseñanza e Investigación del Hospital de Especialidades del CMN SXXI. Se me ha comentado los estudios pertinentes y tratamiento óptimo de mi enfermedad.

En pleno uso de mis facultades he entendido lo que se me explicó y otorgo mi consentimiento para someterme a los procedimientos necesarios para el proyecto.

Teniendo siempre en cuenta que conservo el derecho de no participar o se me excluya del estudio en cualquier momento en que yo decida, sin que por ello cambie la calidad de la atención médica que recibí.

Nombre y firma del aceptante

Nombre y firma del testigo

México, D.F. a _____ de 199__.

ANEXO 3

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

ASPECTOS ÉTICOS:

El objetivo general de la investigación en seres humanos es obtener información científica acerca de ellos para desarrollar un cuerpo de conocimientos que permita el manejo racional de la naturaleza en beneficio del hombre, por lo que la investigación se apegó, a los siguientes puntos: a) todos los investigadores conocerán las aplicaciones éticas del estudio y el alcance del mismo de acuerdo a los objetivos planteados, b) A los sujetos que participen en el estudio se les protegerá al máximo de: daño físico, psicológico y social, invasión de su vida privada y se garantizará el carácter confidencial de su participación, c) los sujetos que participen en el estudio decidirán su participación mediante el consentimiento informado y al momento que desee salir del mismo, d) Una vez obtenidos los resultados se les dará un reporte por escrito de los mismos y la información así obtenida será para su beneficio. La investigación se apegará plenamente en las disposiciones para la investigación en seres humanos publicadas en el diario oficial del 25 de enero de 1982 y en las declaraciones de Helsinki, 1964 y Tokio, 1975.

BIOSEGURIDAD:

Durante el estudio se seguirán las precauciones universales para prevenir el contagio accidental de la enfermedad publicadas por la O.M.S. y por el I.M.S.S. en diversos comunicados. En cuanto al análisis de las muestras obtenidas se tomaran los siguientes lineamientos.

1) La sangre y todos los fluidos corporales se consideraran potencialmente infecciosos.

2) Todas las personas que participen en el estudio durante análisis de sangre y suero utilizaran guantes protectores de látex, gafas protectoras cuando exista riesgo de contagio por contacto con mucosas.

- 3) Todas las muestra se colocarán en contenedores adecuados con un cierre de seguridad, para prevenir derrames, estarán etiquetadas con la leyenda " contaminado ".
- 4) El pipeteado de las muestras se realizará en forma mecánica.
- 5) Las superficies de trabajo en el laboratorio serán descontaminadas con un germicida adecuado siempre que se contaminen con sangre y al terminar el trabajo diario.
- 6) El material contaminado durante el estudio, será descontaminado antes de su reutilización, o colocado en bolsas de plástico debidamente marcadas para su eliminación por incineración.
- 7) Después de completar el trabajo diario en el laboratorio el personal se deberá lavar las manos antes de salir del mismo, así como quitarse el material de protección.

REFERENCIAS

1. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995;373:117-22.
2. Ito DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373:123-6.
3. Embretson J, Zupancic M, Ribas J, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*. 1993;362:359-62.
4. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest J, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*. 1993;362:355-8.
5. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*. 1995;122:573-9.
6. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA*. 1996;276:105-10.
7. Jurriaans S, van Gemen B, Weverling GJ, et al. The natural history of HIV-1 infection: virus load and virus phenotype independent determinants of clinical course? *Virology*. 1994;204:223-33.
8. Saksela K, Stevens CE, Rubenstein P, Taylor PE, Baltimore D. HIV-1 messenger RNA in peripheral blood mononuclear cells as an early marker of risk for progression to AIDS. *Ann Intern Med*. 1995;123:641-8.
9. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med*. 1996;334:426-31.
10. O'Brien TR, Rosenberg PS, Yellin F, Goedert JJ. Longitudinal HIV-1 RNA levels in a cohort of homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; [In press].
11. Enger C, Graham N, Peng Y, et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA*. 1996;275:1329-34.

12. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science*. 1996;271:324-8.
13. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1996;335:1091-8.
14. Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, et al. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis*. 1994;170:1279-84.
15. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1087-91.
16. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis*. 1997;175:1029-38.
17. Dickover RE, Dillon M, Leung KM, et al. Early prognostic indicators in primary perinatal HIV-1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long term outcome. *J Infect Dis*. 1998; [In press].
18. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1997;336:1337-42.
19. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med*. 1996;2:625-9.
20. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271:1582-6.
21. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 1995;267:483-9.
22. Raboud JM, Montaner JS, Rae S, Conway B, Singer J, Schechter MT. Issues in the design of trials of therapies for subjects with human immunodeficiency virus infection that use

- plasma RNA level as an outcome. *J Infect Dis* 1997;175:576-82.
23. Kempf D, Molla A, Sun E, Danner S, Boucher C, Leonard J. The duration of viral suppression is predicted by viral load during protease inhibitor therapy [Abstract]. In: Programs and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22-26, 1997.
 24. DeGruttola V, for the ACTG Cross Protocol Study Group. Prognostic value of CD4 counts and plasma HIV RNA: an ACTG cross protocol analysis. In: Proceedings of the Public Meeting of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection, November 13-14, 1996. Washington, DC: Office of AIDS Research, NIH.
 25. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Correlation of HIV plasma RNA levels with clinical outcome in a large pediatric trial (ACTG 152) [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22-26, 1997.
 26. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis*. 1992;165:352-63.
 27. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54.
 28. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46(RR-12).
 29. El-Sadr W, Oleske JM, Agins BD, et al. Evaluation and management of early HIV infection. Clinical practice guideline no. 7. AHCPR publication no. 94-0572. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; January 1994.
 30. 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally

- exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(RR-4).
31. Deeks SG, Coleman RL, White R, et al. Variance of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA levels measured by branched DNA within and between days. *J Infect Dis.* 1997;176:514-7.
 32. Centers for Disease Control. Update on Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR.* 1982; 31: 507-8.
 33. Centers for Disease Control. Update on Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR.* 1982; 31: 513-4.
 34. Greene WG. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324: 308-17.
 35. Popovic M, Samgadhara MG, Read E, et al. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and preAIDS. *Science* 1984; 225: 497-500.
 36. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N.Engl. J.Med.* 1989; 321: 1626-31.
 37. Fauci AS, et al. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 678-93.
 38. Moos AR, Bacchetti P, et al. Natural history of HIV infection. *AIDS.* 1989; 3:55-61.
 39. Fauci AS, et al. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1998; 239: 617-22.
 40. Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW, et al. The natural history of HIV infection. *J.Infect.Dis* 1988; 158: 1360-7.
 41. Pantaleo GC, Graziosi , Fauci AC, et al. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N.Engl.J.Med.* 1993; 328: 327-35.
 42. Levy JA, et al. Pathogenesis of HIV infection. *Microbiol Rev.* 1993; 57: 183-289
 43. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med.* 1997;337:725-33.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

44. Montaner J, Wainberg M. INCAS study results. In: Proceedings of the Public Meeting of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection, November 13-14, 1996. Washington, DC: Office of AIDS Research, NIH. 4.
45. Koch MA, et al. Toxic effects of zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected individuals with CD4⁺ cell counts of $0.5 \times 10^9/L$ or less. Arch Intern Med. 1992; 152: 2286-92.
46. Fischl MA, Richman DD, Causey DM, et al. Prolonged zidovudine therapy for patients with AIDS-related complex. JAMA. 1989; 262: 2405-10.
47. Pinching AJ, Helbert M, Peddle B, et al. Clinical experience with zidovudine for patients with acquired immune deficiency syndrome and acquired immune deficiency syndrome-related complex. J. Infect. 1989; 18 (suppl): 41-51.
48. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N.Engl.J.Med. 1990; 323: 1009-1014.
49. Fauci AS, et al. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science. 1993; 262: 1001-8.
50. Cohen OJ, Pantaleo G, Holodhiy M, et al. Decreased human immunodeficiency virus type 1 plasma viremia during antiretroviral therapy reflects downregulation of viral replication in lymphoid tissue. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 6017-21.
51. Vella S, Giuliano M, Florida M, et al. Effect of age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine treated symptomatic patients. AIDS. 1995; 9:51-56.
52. Carpenter CJ, Fischl M, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. JAMA. 1996; 276: 146-54.
53. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, Clumeck N, Mallolas J, Staszewski S, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in Antiviral- Naive patients. JAMA 1996; 276 (2): 118-25.

54. Staszewski S, Loveday C, Picazo J, Dellamonica P, Skinhoj P, Johnson M, et al. Safety and Efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in Zidovudine-experienced patients. *JAMA* 1996; 276 (2) : 111-17.
55. Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997;278:1291-4.
56. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.
57. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med*. 1996;335:1621-9.
58. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47(RR-2).
59. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1996;124:1019-30.
60. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. CAESAR Coordinating Committee. *Lancet*. 1997;349:1413-21.
61. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. *JAMA*. 1996;276:111-7.
62. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA*. 1996;276:118-25.
63. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4⁺ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1995;333:1662-9.
64. Van Leeuwen R, Katlama C, Kitchen V, et al. Evaluation of 3TC (lamivudine) in patients with

- asymptomatic or mildly symptomatic human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis.* 1995;171:1166-71.
65. **Havlic DV, Eastman S, Gamst A, Richman DD.** Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol.* 1996;70:7894-9.
 66. **Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO.** HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA.* 1997;277:145-53.
 67. **McDonald CK, Kuritzkes DR.** Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med.* 1997;157:951-9.
 68. **Minkoff H, Augenbraun M.** Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:478-89.
 69. **Cao Y, Krogstad P, Korber BT, et al.** Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med.* 1997;3:549-52.
 70. **Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al.** Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1997;336:1343-9.
 71. **Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al.** Vigorous HIV-1 specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science.* 1997;278:1447-50.
 72. **Craig JC, Duncan IB, Hooley D, Grief C, Roberts NA, Mills JS, et al.** Antiviral properties of Ro 31-8959, and inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. *Antiviral Res* 1991; 116: 295-305.
 73. **Larder B, Kemp S, Harrigan R, et al.** Potential Mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269(4): 696-99.
 74. **Ingrand D, Weber J, Boucher Ch, Loveday C, Robert C, Hills A, et al.** Phase I/II study of 3TC (lamivudine) in HIV⁺, asymptomatic or mild AIDS-related complex patients: sustained reduction viral markers. *AIDS* 1995; 9: 1323-9.
 75. **Buchbinder S, Hessel N, O'Malley P, et al.** HIV progression and the impact of prophylactic therapies in the San Francisco City clinic cohort: A 13 year follow-up. VII International Conference on AIDS. Firenze 1991, abstract WC 42.

76. Luo K, Law M, Kaldor JM, McDonald AM, Cooper D. The role of initial AIDS defining illness in survival following AIDS. *AIDS* 1995; 9: 57-63.
77. Meek TD, Lambert DM, Dreyer GB, Carr TJ, Tomaszek TA Jr, Moore ML, et al. Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues. *Nature* 1990; 343: 90-2.
78. McQuade TJ, Tomasselli AG, Liu L, Karacostas V, Moss B, Sawyer TK, et al. Synthetic HIV-1 protease inhibitor with antiviral activity arrests HIV like particulate maturation. *Science* 1990; 247: 454-6.
79. Lambert DM, Petteway SR Jr, McDonald CE, Hart TK, Laery JJ, Dreter GB, et al. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor irreversibly block infectivity of purified virions from chronically infected cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 982-8.
80. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, Broadhurst AV, Craig JC, Duncan IB, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990; 248: 358.
81. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, Lane EA, Duncan IB, Burchhardt J, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1996; 345: 952-5.
82. Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 225: 497-500.
83. Lazo P, Tsihchlis P, et al. Biology and pathogenesis of retroviruses. *Semin Oncol* 1990; 17: 269-94.
84. Weiss RA, et al. How does HIV cause AIDS. *Science* 1993; 260: 1273-79.
85. Green WC, et al. Regulation of HIV-1 gene expression. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 453-75.
86. Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, Vittinghoff E, Winkelstein W, et al. The characteristics of non-progressors long term HIV-1 infection with stable CD4⁺ T-cells levels. *AIDS* 1993; 7: 1159-66.
87. Harrigan R, et al. Measuring viral load in the clinical setting. *Acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*. S 34 - S40C. 1995. Lippincott. Raven Publishers Philadelphia.

88. Piatak M, Saag Ms Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259: 1749-54.
89. Saksela K, Stecens CE, Rubinstein P, Taylor PE, Baltimore D, et al. HIV- 1 messenger RNA in peripheral blood mononuclear cells as early marker of risk for progression to AIDS. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 641-48.
90. Ho DD, Moudgil T, Alam M, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1621-5.
91. Davey R, Lane HC, et al. Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with HIV type 1. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 912-30.
92. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men: An 11 year follow-up study. *Br Med J* 1990; 301: 1183-8.
93. Lifson AR, Buchbinder SP , et al . Long term HIV infection in asymptomatic homosexual and bisexual men whit normal CD4 + lymphocyte counts: Immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis* 1991; 163:959-65.
94. Fernández-Cruz E, Desco M, Gracia M, Longo N ,et al. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV infected drug users. *AIDS* 1990;4:987-94.
95. Miró JM, et al. Prognostic value of Beta-2-microglobulin and neopterin in HIV infected drug users. VII international conference on AIDS. Firenze 1991. Abstract MC 3172.
96. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanraksa S, Kaslow R, Visscher B , et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med.* 1987;316:61-6.
97. Phillips AN, Lee CA, Elford J, Janosy G, Timms A, Bofill M, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and developmen of AIDS. *Lancet* 1991;337:389-92.
98. Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Elford J, Timms A, Bofill M, et al. Beta 2 microglobulin as a predictor of prognosis in HIV-infected men whit hemophilia proposed strategy for use clinical care. *Br J Haematol.* 1994;86:366-71.

99. Vasudevachari MB, Salzman NP, Woll DR, Mast C, Uffelman KW, et al. Clinical utility of an enhanced human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen capture. *J Clin Immunol.*1993;13:185-92.
100. Connor RI, Mohri H, Cao Y, Ho DD, et al. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4⁺ T lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1 infected individuals. *J Virol* 1993;67:1772-7.
101. O'Brien WA, Hartigan PM, Pharm DM, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
102. Tsoukas CM, Bernard NF, et al. Marker predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:14-28.
103. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hoffman B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection in human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322:166-72.
104. Allain JP, Laurian Y, Paul DA, Verroust F, Leuther M, Gazengal C, et al. Long-term evaluation of HIV antigen and antibodies to p24 and gp41 in patients with hemophilia . Potential clinical importance. *N Engl J Med* 1987; 317:114-21.
105. De wolf, Goudsmith J, Paul DA, Lange JM, Hooijkaas C, Schellekens P, et al. Risk of AIDS related complex and AIDS in homosexual men with persistent HIV antigenemia. *Br Med J* 1987;295:681-8.
106. Stein DS, Korkovic JA, Vermund SH, et al. CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease a review. *J Infect Dis* 1992;165:352-63.
107. Hoover DR, Graham NM, Chen B, Taylor JM, Phair j, Zhou SY, et al. Effect of CD4⁺ cell count measurement variability on staging HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992 ;794-802.
108. Koot M, Keet LP, Vos HA, De Goede RE, Roos MT, Coutinho RA, et al. Prognostic value of HIV-1 phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993;118:681-8.

- 109. Cooper DA, MacLean P, Finlayson R, et al.** Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion, *Lancet* 1985;1:537-40.
- 110. Pachl C, Todd JA, Kem DG, Sheridan J, Fong SJ, Stempic M, et al.** Rapid and precise quantitation of HIV-1 RNA in plasma using a Branched DNA (bDNA) signal amplification assay. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1995. In Press.
- 111. Buehler JW, Ward JW, et al.** A new definition for AIDS surveillance. *Ann Intern Med* 1993;118:390-92.
- 112. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC, et al.** The walter reed staining classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med.* 1986;314:131-32.