

11227

1
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
Medicina Interna

HIPERGLUCEMIA ASOCIADA A INHIBIDORES
DE PROTEASAS EN PACIENTES MEXICANOS
CON INFECCION POR VIH

TESIS DE ESPECIALIDAD

Que para obtener el Grado de

MEDICO INTERNISTA

p r e s e n t a:

DRA. ELSA ABURTO MEJIA



IMSS

México, D.F.

0276531

1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

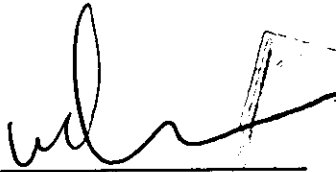


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



Dr. Niels Wachter Rodarte

Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Jefe de Enseñanza e investigación.



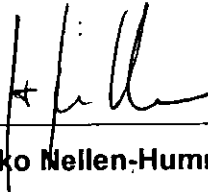
Dr. José Halabe Cherem

Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Jefe de división en Medicina.

Medico titular del curso de Medicina Interna HE C.M.N. Siglo XXI.

Asesor de Tesis.



Dr. Haiko Nellen-Hummel.

Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Jefe de Medicina Interna

Asesor de Tesis.



SUSTENTANTE

Dra. Elsa Aburto-Mejía.

Departamento de Medicina Interna HECMN SXXI Residente 4° año de Medicina Interna.

ASESORES Y COLABORADORES:

Dr. Antonio Palma-Aguirre.

Unidad de investigación Médica en Farmacología HE CMN SXXI.

Dr. José Halabe-Cherem.

Jefe de División en Medicina HE CMN SXXI.

Dr. Haiko Nellen-Hummel.

Departamento de Medicina Interna HE CMN SXXI.

Dr. Enrique Ibarra-Herrera.

Departamento de Medicina Interna HE CMN SXXI.

Dr. Héctor Ponce-Monter.

Unidad de investigación Médica en Farmacología HE CMN SXXI.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEDICATORIAS:

Este trabajo lo dedico con cariño a todas aquellas personas que siempre estuvieron conmigo y tuvieron la difícil tarea de soportar enojos, fatiga y tristezas, a todos aquellos que compartieron mis alegrías y siempre me dieron su apoyo y las palabras justas en el momento justo para ayudarme a levantar de mis errores, para no caer en vanidad y para siempre conducirme con integridad.

Más que a nadie **A MIS PADRES** (Luz Mejía y Maurevert Aburto)

Que me dieron la vida y que su vida misma es ejemplo de amor y lucha por la vida.

A MIS HERMANOS

Maurebert, Susana, Rocío y Alejandro

Porque sin ellos no sería la misma ya que cada uno es un maestro en mi vida.

A MIS MAESTROS

Que con su ejemplo y dedicación me cultivaron el deseo del conocimiento, su aplicación con cautela y el deseo de compartirlo.

A MIS PACIENTES

Que además de permitirme estudiar en ellos, me han dado ejemplo de fortaleza. Sin ellos la teoría es vacía.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

INDICE

1.- RESUMEN..... 6

2.- ABSTRACT..... 7

3.- INTRODUCCIÓN..... 8

4.- MÉTODO..... 9

5.- RESULTADOS.....10

 5.1- Tabla 1.....11

 5.2- Tabla 2.....12

 5.3- Figura 1.....13

6.- DISCUSIÓN.....14

7.- REFERENCIAS.....18

El actual estudio se encuentra publicado en Archives of Medical Research 2000; Volumen 31 Numero 1.

HIPERGLUCEMIA ASOCIADA A INHIBIDORES DE PROTEASAS EN PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR VIH

RESUMEN

El uso de inhibidores de proteasas ha revolucionado el tratamiento de la infección por HIV, son agentes bien tolerados, sin embargo la FDA ha advertido a los médicos que los inhibidores de proteasas podrían precipitar hiperglucemia y diabetes (DM), con base en reportes médicos aislados.

OBJETIVO. Conocer la incidencia de hiperglucemia y desarrollo de DM asociada a inhibidores de proteasas en población mexicana.

METODO. Se estudiaron 61 pacientes con infección por VIH, de reciente inicio con inhibidores de proteasas, se tomo una determinación basal de glucosa previa a iniciar con los inhibidores de proteasas y se continuo la toma cada mes durante un periodo de seis.

RESULTADOS. Cuatro pacientes (6.55%) desarrollaron hiperglucemia relacionada a saquinavir. Uno de ellos con historia familiar de DM tipo 2. Estos pacientes se controlaron con dieta y todos eran de origen étnico Hispano-Americano.

CONCLUSIONES. Con base en lo anterior consideramos que el beneficio de la droga supera el riesgo. Y los médicos mexicanos debemos estar atentos a su presentación.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia, inhibidores de proteasas, infección por VIH, población Mexicana.

PROTEASE INHIBITORS-ASSOCIATED HYPERGLYCEMIA IN MEXICAN PATIENT WITH HIV INFECTION

ABSTRACT

The use of protease inhibitors has revolutionized the treatment of HIV infection, these agents are well tolerated, although the FDA has warned doctors that protease inhibitors may precipitate hyperglycemia and diabetes (DM) on the basis of isolated reports from physicians.

METHODS. Sixty-one patients with HIV infection with criterion of non-DM since the onset of protease inhibitor therapy participated in the study. Plasma glucose levels were obtained every month during six months period, with a basal determination before the protease inhibitor therapy.

RESULTS. Four patients (6.55%) developed hyperglycemia related with saquinavir. One of them had family history of DM Type II. These patients were controlled with diet. All the Mexican patients enrolled in this study had the same Hispanic-American ethnic origin.

CONCLUSION. Based on present data we believe the benefits of these drugs to patients suffering HIV infection out-weight the various risk of taking protease inhibitors, physicians that use these drugs have to be on the alert for hyperglycemia in Mexican population. The patients should know the warning symptoms of hyperglycemia and diabetes.

KEY WORDS: Hyperglycemia, protease inhibitors, HIV infection, Mexican population.

HIPERGLUCEMIA ASOCIADA A INHIBIDORES DE PROTEASAS EN PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR VIH

Dr. Antonio Palma-Aguirre.*; Dr. José Halabe-Cherem.**; Dr. Haiko Nellen-Hummel.**; Dr. Enrique Ibarra-Herrera.**; Dr. Héctor Ponce-Monter.*; Dra. Elsa Aburto-Mejía.***

*Unidad de investigación Médica en Farmacología HE CMN SXXI.

**Departamento de Medicina Interna HE CMN SXXI.

*** Departamento de Medicina Interna HECMN SXXI Residente 4° año de Medicina Interna.

El uso de los inhibidores de proteasas ha revolucionado el tratamiento y mejorado el pronóstico de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por su capacidad para la disminución de la carga viral.¹ Estos fármacos son bien tolerados pero con la expansión en su uso se han hecho evidentes efectos adversos no reconocidos previamente.

Con base en reportes médicos, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha prevenido a los médicos que los inhibidores de proteasas VIH-1 (indinavir, saquinavir, ritonavir y nelfinavir) pueden precipitar hiperglucemia y diabetes mellitus.²

La prevalencia de diabetes mellitus en México-Americanos es tres a cinco veces mayor y la incidencia tres veces mayor que en población blanca no Hispanica.⁶

Recientemente se ha observado un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes Mexicanos.⁷

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de hiperglucemia en un grupo de Mexicanos infectados por VIH que reciben inhibidores de proteasas.

METODO

Participaron sesenta y un pacientes con infección por VIH tratados en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México.

Los pacientes incluidos recibían orientación dietética, y se aseguraba una medicación adecuada con la vigilancia en el progreso médico del paciente.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y el paciente otorgó consentimiento informado por escrito, de acuerdo a la declaración de Helsinski.

El estudio fue prospectivo y descriptivo durante un periodo de 6 meses.

El principal criterio de inclusión fue que el paciente estuviera infectado por VIH y que no fuera diabético al inicio del estudio. Los niveles de glucosa fueron obtenidos rutinariamente en todos los pacientes cada mes, contando con una determinación basal previa a la terapia con inhibidores de proteasas.

La elección del inhibidor de proteasa fue de acuerdo a las Guías de la asociación Británica de HIV.⁸

La dosis de saquinavir (Invirase^R; Roche, Ciudad de México, México) fue de 600 mg tres veces al día en las comidas, y la dosis de Indinavir (Crixivan^R; Merck, Ciudad de México, México) fue de 800 mg tres veces al día con estomago vacío.¹

Recientemente se ha observado un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes Mexicanos.⁷

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de hiperglucemia en un grupo de Mexicanos infectados por VIH que reciben inhibidores de proteasas.

METODO

Participaron sesenta y un pacientes con infección por VIH tratados en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México.

Los pacientes incluidos recibían orientación dietética, y se aseguraba una medicación adecuada con la vigilancia en el progreso médico del paciente.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y el paciente otorgó consentimiento informado por escrito, de acuerdo a la declaración de Helsinki.

El estudio fue prospectivo y descriptivo durante un periodo de 6 meses.

El principal criterio de inclusión fue que el paciente estuviera infectado por VIH y que no fuera diabético al inicio del estudio. Los niveles de glucosa fueron obtenidos rutinariamente en todos los pacientes cada mes, contando con una determinación basal previa a la terapia con inhibidores de proteasas.

La elección del inhibidor de proteasa fue de acuerdo a las Guías de la asociación Británica de HIV.⁸

La dosis de saquinavir (Invirase[®]; Roche, Ciudad de México, México) fue de 600 mg tres veces al día en las comidas, y la dosis de Indinavir (Crixivan[®]; Merck, Ciudad de México, México) fue de 800 mg tres veces al día con estomago vacío.¹

Los criterios de hiperglucemia y de diabetes mellitus se obtuvieron de la clasificación del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus,⁹ de acuerdo a los siguientes parámetros:

Glucosa plasmática de ayuno < 110 mg/dl = normal; glucosa plasmática de ayuno >110 mg/dl y menor de 126 mg/dl = glucosa anormal de ayuno; glucosa >126 mg/dl = diagnóstico provisional de DM.

Se colectaron datos sobre el origen étnico de los pacientes, historia familiar de diabetes mellitus, enfermedades concomitantes, drogas concomitantes y cuenta de células CD4+T.

Se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Los datos demográficos de los pacientes se observan en la *tabla 1*. La edad media de los pacientes fue de 38.15 ± 10.6 años con un peso medio de 60 ± 20 kg.

En la *tabla 2* se reportan cuatro pacientes (6.55%) que desarrollaron hiperglucemia relacionada a inhibidores de proteasas, todos ellos recibían saquinavir, ninguno de ellos había desarrollado infecciones oportunistas previas y ninguno ingería concomitantemente fármacos asociados a hiperglucemia.

De los cuatro pacientes que desarrollaron hiperglucemia, uno tenía historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. Todos eran pacientes mexicanos de origen Hispano-Americanos.

La evolución de los pacientes que desarrollaron hiperglucemia se muestra en la *figura 1* durante un periodo de seis meses.

Se observa claramente que estos pacientes iniciaron el estudio con valores normales de glucosa y después de la terapia con los inhibidores de proteasas desarrollaron la hiperglucemia, antes de los seis meses.

Los criterios de hiperglucemia y de diabetes mellitus se obtuvieron de la clasificación del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus,⁹ de acuerdo a los siguientes parámetros:

Glucosa plasmática de ayuno < 110 mg/dl = normal; glucosa plasmática de ayuno >110 mg/dl y menor de 126 mg/dl = glucosa anormal de ayuno; glucosa >126 mg/dl = diagnóstico provisional de DM.

Se colectaron datos sobre el origen étnico de los pacientes, historia familiar de diabetes mellitus, enfermedades concomitantes, drogas concomitantes y cuenta de células CD4+T.

Se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Los datos demográficos de los pacientes se observan en la *tabla 1*. La edad media de los pacientes fue de 38.15 ± 10.6 años con un peso medio de 60 ± 20 kg.

En la *tabla 2* se reportan cuatro pacientes (6.55%) que desarrollaron hiperglucemia relacionada a inhibidores de proteasas, todos ellos recibían saquinavir, ninguno de ellos había desarrollado infecciones oportunistas previas y ninguno ingería concomitantemente fármacos asociados a hiperglucemia.

De los cuatro pacientes que desarrollaron hiperglucemia, uno tenía historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. Todos eran pacientes mexicanos de origen Hispano-Americanos.

La evolución de los pacientes que desarrollaron hiperglucemia se muestra en la *figura 1* durante un periodo de seis meses.

Se observa claramente que estos pacientes iniciaron el estudio con valores normales de glucosa y después de la terapia con los inhibidores de proteasas desarrollaron la hiperglucemia, antes de los seis meses.

De estos pacientes solo uno (paciente tres) tuvo retinitis por citomegalovirus, y el resto recibían itraconazol, fluconazol y trimetropim-sulfametoxazol en forma profiláctica.

TABLA 1. Características demográficas de pacientes con infección por VIH que recibieron inhibidores de proteasas. (IP).

CARACTERISTICAS	#	%
EDAD (AÑOS)		
21-30	17	27.86
31-40	20	32.78
41-50	14	22.78
>50	10	15.38
GENERO		
MASCULINO	52	85.24
FEMENINO	9	14.75
ESTADIO		
C3	45	69.2
C1	3	4.61
B3	11	16.92
B2	2	3.07
B1	4	6.15
ORIGEN ETNICO		
HISPANO-AMERICANOS (MEXICANOS)	61	100
HISTORIA FAMILIAR DE DM		
SI	26	40
NO	35	57.37
CD4-T ANTES DE IP*		
<50	24	36.92
51-100	13	20
101-150	7	10.76
151-200	3	4.61
>200	10	15.3
DESCONOCIDO	8	13.11
INHIBIDOR DE PROTEASA		
SAQUINAVIR	45	69.23
INDINAVIR	16	24.61

* IP: Inhibidor de proteasa

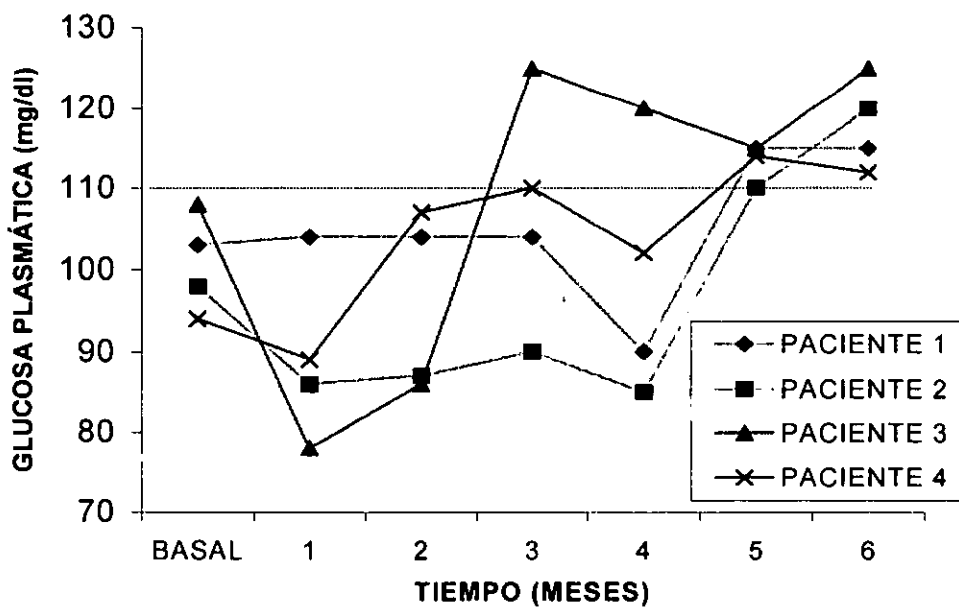
TABLA 2. Pacientes que desarrollaron hiperglucemia relacionada con tratamiento con inhibidores de proteasas (IP).

PACIENTE	EDAD (años)	Historia familiar de DM*	Glucosa (mg/dl) antes del inicio de IP	Glucosa (mg/dl) después del inicio de IP	Medicamentos simultáneos al tratamiento con IP**
1	53	no	103	115	zidovudina, isoniazida, ganciclovir zalcitabina, TMP-SMX** saquinavir
2	40	no	98	120	zidovudine, isoniazida, fluconazol TMP-SMX**, saquinavir
3	27	no	108	125	zidovudina, isoniazida, ganciclovir saquinavir
4	51	sí	94	112	zidovudina, itraconazol TMP-SMX**, zalcitabina saquinavir

* Diabetes mellitus

** Trimetoprim con sulfametoxazol

FIGURA 1. Evolución de los pacientes que desarrollaron hiperglucemia durante el seguimiento.



La media de la glucosa basal fue de 100.75 ± 6.08 mg/dl y después de los seis meses la media fue de 118.0 ± 5.72 mg/dl y una mediana de 117.5 mg/dl. La diferencia de medias fue de 19.75 ± 6.34 mg/dl entre el inicio y el final del estudio.

DISCUSION

Se estima que más de 100,000 pacientes alrededor del mundo toman inhibidores de proteasas. La FDA (Food and Drug Administration) ha recibido 83 reportes del desarrollo de diabetes mellitus o de su descompensación, (manifestada por hiperglucemia moderada o por cetoacidosis diabética) asociada con el uso de alguno de los inhibidores de proteasa para el tratamiento de la infección por VIH.²

El mecanismo por el cual los inhibidores de proteasas podrían causar hiperglucemia es desconocido.

La hiperglucemia asociada al uso de inhibidores de proteasas podría ser el resultado de una inhibición de la proteasa que transforma la proinsulina a insulina.

El proceso proteolítico de prohormonas de las células neuroendocrinas es necesario para generar péptidos biológicamente activos.¹⁰ Tres familias de proteasas han sido reconocidas, incluyendo una aspartato proteasa, localizada en los gránulos cromafín que procesa las prohormonas.¹¹

El procesamiento humano de proinsulina a partir del péptido-C requiere una serina endopeptidasa PC1/PC3 y PC2.^{10,11}

Una deficiencia genética de endopeptidasas se ha relacionado recientemente como causa de hiperglucemia.¹⁰

La media de la glucosa basal fue de 100.75 ± 6.08 mg/dl y después de los seis meses la media fue de 118.0 ± 5.72 mg/dl y una mediana de 117.5 mg/dl. La diferencia de medias fue de 19.75 ± 6.34 mg/dl entre el inicio y el final del estudio.

DISCUSION

Se estima que más de 100,000 pacientes alrededor del mundo toman inhibidores de proteasas. La FDA (Food and Drug Administration) ha recibido 83 reportes del desarrollo de diabetes mellitus o de su descompensación, (manifestada por hiperglucemia moderada o por cetoacidosis diabética) asociada con el uso de alguno de los inhibidores de proteasa para el tratamiento de la infección por VIH.²

El mecanismo por el cual los inhibidores de proteasas podrían causar hiperglucemia es desconocido.

La hiperglucemia asociada al uso de inhibidores de proteasas podría ser el resultado de una inhibición de la proteasa que transforma la proinsulina a insulina.

El proceso proteolítico de prohormonas de las células neuroendocrinas es necesario para generar péptidos biológicamente activos.¹⁰ Tres familias de proteasas han sido reconocidas, incluyendo una aspartato proteasa, localizada en los gránulos cromafín que procesa las prohormonas.¹¹

El procesamiento humano de proinsulina a partir del péptido-C requiere una serina endopeptidasa PC1/PC3 y PC2.^{10,11}

Una deficiencia genética de endopeptidasas se ha relacionado recientemente como causa de hiperglucemia.¹⁰

En pacientes funcionalmente deficientes en esta endopeptidasa, se ha demostrado que una aspártico proteasa (YAP3p) pueden jugar un papel crítico en el metabolismo de proinsulina y otras prohormonas¹²; lo que puede ser el resultado de la inhibición por nelfinavir, como inhibidor de la aspártico proteasa .

Dubé y colaboradores³ reportaron 7 pacientes (seis recibían ritonavir) quienes desarrollaron hiperglucemia no cetónica relacionada a inhibidores de proteasa, en una población de 1050 pacientes que recibían inhibidores de proteasas reduciendo una proporción menor de 1%. De ese estudio ningún paciente era Caucásico, cuatro eran Hispánicos, uno Asiático y dos Afro-Americanos.

Visnegarwala y colaboradores⁴ reportaron un paciente que estando bien controlado de la diabetes mellitus tipo II presentó descontrol agudo 2 semanas después de iniciar la terapia con inhibidores de proteasas (nelfinavir).

Likewise, Eastone y Decker⁵ reportaron cinco pacientes masculinos que recibían tratamiento con inhibidores de proteasas quienes desarrollaron hiperglucemia. También Walli y Demant²⁵ encontraron alteraciones en la tolerancia a la glucosa en pacientes con infección por VIH y tratamiento con inhibidores de proteasas.

La diabetes es una condición seria, sin embargo nosotros creemos que la hiperglucemia es poco frecuente en pacientes que consumen estos medicamentos.

Y por lo tanto no recomendamos que el paciente abandone el tratamiento.

Ningún paciente desarrollo hiperglucemia complicada, por lo que consideramos que el beneficio de estos fármacos sobre los pacientes infectados por el VIH supera el riesgo.

Los pacientes con infección por VIH en tratamiento con inhibidores de proteasas deben conocer los signos y síntomas de hiperglucemia y diabetes: polidipsia, polifagia y poliuria además de pérdida inexplicable de peso y sequedad de mucosas.

Por otro lado el saquinavir es metabolizado rápidamente a un número de derivados inactivos mono y dihidroxilato por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4,¹³ la misma isoforma CYP que metaboliza a la nifedipina y ciclosporina.^{14, 15, 16}

La existencia de variabilidad inter-étnica en la disposición de nifedipina ha sido demostrada.¹⁷ La biodisponibilidad de la nifedipina es menor en población blanca que en Mexicanos,¹⁸ Sur-Asiáticos,^{19,20} y Nigerianos.²¹

Hay evidencias que sugieren fuertemente que la variabilidad inter-étnica en la disposición de nifedipina es debida a una reducción en el aclaramiento comparando a la población blanca con el resto.^{22, 23}

De la existencia en las diferencias raciales en la biodisponibilidad de múltiples fármacos que son biotransformados por CYP 3A4, nosotros podemos inferir que probablemente en la población Mexicana el saquinavir puede tener el mismo comportamiento en su farmacocinética. Esto aún no ha sido investigado. Es necesario promover estudios para investigar si la farmacocinética del saquinavir también es modificada en sujetos Mexicanos.

La interacción con los alimentos, el metabolismo de CYP 3A4 y la baja biodisponibilidad hace que el saquinavir sea un fármaco con múltiples factores de variabilidad en la respuesta clínica y en la presencia de efectos adversos.

En población Mexicana estos aspectos aún no han sido estudiados. Así mismo, la farmacoeconomía es un aspecto muy importante.

Si analizamos los costos totales del tratamiento completo de los pacientes con SIDA, incluyendo los inhibidores de proteasas a la hiperglucemia adicional y el desarrollo de una posible diabetes, la infección por VIH es una enfermedad de altos costos para las Instituciones Nacionales de Salud.

Como conclusión, muchos factores podrían involucrarse en el riesgo potencial de hiperglucemia asociada a inhibidores de proteasas. Tales aspectos incluyen: incremento en la prevalencia de diabetes en Hispano-Americanos, una baja biodisponibilidad del saquinavir como resultado de una absorción limitada y un primer paso metabólico complejo, la existencia de una reducción en CYP 3A4 en población Mexicana, y la correlación entre saquinavir e hiperglucemia. En este estudio, nosotros identificamos la evidencia de hiperglucemia asociada a inhibidores de proteasas en nuestra población y consideramos que tales factores probablemente etiológicos y/o predisponentes son

necesariamente candidatos de estudio.

REFERENCIAS.

1. McDonald CK, Kuritzkes DR. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med* 1997; 157:951-959.
2. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus. *FDA Public Health Advisory*, June 11, 1997.
3. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycemia. *Lancet* 1997; 350: 713-714.
4. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:948.
5. Escobedo de la Peña J, Arreola F, Castro -Marrinez MG, et al. Diabetes mellitus en México-Americanos. *Rev Med IMSS (Mex)* 1996; 34: 495-499.
6. Escobedo de la Peña J, Arreola F, Castro-Martínez MG, et al. Diabetes mellitus en México-Americanos. *Rev Med IMSS (Mex.)* 1996; 34:495-499.
7. Posadas -Romero C, Yamamoto-Kimura L, Lerman-Garber I, et al. The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factor in Mexico City. *Diabetes Care* 1994; 17:1441-1448.
8. BHIVA Guidelines Coordinating Committee. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349: 1086-1092.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
10. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 1996; 333: 1386-1390.
11. Tezapsidis N, Noctor S, Kannan R, Krieger TJ, Mende-Mueller L, Hook VY. Stimulation of "Prohormone Thiol Protease" (PTP) and [Met] enkephalin by forskolin. *J Biol Chem* 1995; 270: 1385-1390.

12. Cawley NK, Pu LP, Loh YP. Immunological identification and localization of yeast aspartic protease 3-like prohormone-processing enzymes in mammalian brain and pituitary. *Endocrinology* 1996; 137:5135-5143.
13. Noble S, Faulds D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996; 52:93-112.
14. Daly Ak, Cholerton S, Gregory W, Idle JR. Metabolic Polymorphisms. *Pharmacol Ther* 1993; 57: 129-160.
15. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Scmider J, Harmatz JS, Shader RI: metabolism of drugs by cytochrome P450 3^a isoforms. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (suppl 1):33-44.
16. Palma-Aguirre JA, González-Llaven J, Flores Murrieta FJ, Casañeda-Hernández G. Bioavailability of oral cyclosporine in healthy Mexican volunteers: evidence for interethnic variability. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:630-634.
17. Castañeda-Hernandez G, Hoyo Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta FJ. Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:140-145.
18. Hoyo-vadillo C, Castañeda-Hernández G, herrera JE, et al: Pharmacokinetics of nifedipine slow release tablet in Mexican subjects: further evidence for an oxidation polymorphism. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:816-820.
19. Ahsan CH, Renwick AG, Macklin B, Challenor VF, Waller DG, George FJ. Ethnic differences in the pharmacokinetics of oral nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:399-403.
20. Ahsan CH, Renwick AG, Waller DG, Challenor VF, George CF, Amanullah m. The influence of dose and ethnic origins on the pharmacokinetics of nifedipine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:329-338.
21. Sowunmi A, Rashid TJ, Akinyinka O, renwick AG. Ethnic differences in nifedipine kinetics: comparisons between Nigerians, Caucasians

ESTAS TESIS NO DEBE
ENTRAR EN LA BIBLIOTECA
DE SALUD DE LA UNAM

- and South Asians. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:4889-493.
22. Rashid tJ, Martin U, Clarke H, Waller DG, Renwick AG, George CF. Factors affecting the absolute bioavailability of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:51-58.
23. Castañeda-Hernandez G, Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Flores-Murrieta FJ. Interethnic variability in nifedipine disposition: reduce systemic plasma clearance in Mexican subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:433-434.
24. Williams PEO, Sampson AP, Green CP, et al. Disposition and bioavailability of the HIV-proteinase inhibitor, Ro 31-8959, after single doses in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1992 Aug; 34:155P-156P.
25. Walli R, Demant T. Impaired glucose tolerance and protease inhibitors *Ann Intern Med* 1998; 129 (10):837-838.