

112404



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE SALUD PÚBLICA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

"EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA TRIPLE ZDV-3TC-IDV COMPARADO CON  
ESQUEMA TRIPLE ZDV-3TC-SQV EN PACIENTES CON VIH/SIDA"

## TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. ADRIANA BAUTISTA REYMUENDO

ASESORAS:  
DRA. GABRIELA RODRÍGUEZ ABREGO  
DRA. VERÓNICA GAONA FLORES

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2008

TESIS CON  
FALLA 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.

Bautista-Reymundo Adriana, Rodriguez-Abrego Gabriela, Gaona-Flores Verónica.  
**EFFECTIVIDAD DEL ESQUEMA TRIPLE ZDV-3TC-IDV COMPARADO CON ESQUEMA TRIPLE ZDV-3TC-SQV EN PACIENTES CON VIH/SIDA.**

**INTRODUCCIÓN:** Al aumentar el número de antiretrovirales disponibles, un gran número de diferentes combinaciones se hicieron posibles. Dada la gran diversidad de los esquemas terapéuticos que actualmente se utilizan en el IMSS, existe la necesidad de evaluar dos de los esquemas terapéuticos más utilizados: zidovudina-lamivudina-saquinavir (ZDV-3TC-SQV) y zidovudina-lamivudina-indinavir (ZDV-3TC-IDV)

**OBJETIVO:** Determinar la diferencia entre la efectividad del tratamiento antiretroviral . ZDV-3TC-IDV comparado con el esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA. Medir la incidencia de efectos colaterales en ambos esquemas.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio de cohorte, en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado, que se encontraran en el registro de pacientes del Hospital de Infectología del CMNR, HGZ 25 y HGZ 27 del IMSS durante el periodo comprendido entre Enero de 1996 a Marzo de 2002. Se incluyeron sujetos adultos, de ambos géneros, de cualquier categoría clínica, con al menos 12 semanas de terapia con esquema triple antiretroviral ZDV-3TC-SQV y ZDV-3TC-IDV, que contaran con determinaciones basales de CD4 y carga viral al momento del inicio del esquema específico y con dos determinaciones subsecuentes. La información se obtuvo de los expedientes clínicos y de la aplicación de un cuestionario semiestructurado. Como prueba de hipótesis se utilizó  $\chi^2$  de Pearson o Prueba exacta de Fisher. Como medida de asociación se utilizó razón de tasas de incidencia con intervalos de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>).

**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 247 pacientes, de los cuales el 56.7% recibió el esquema ZDV-3TC-IDV y el 43.3% el ZDV-3TC-SQV. El rango de edad fue de 24 y 65 años y 22 a 71 respectivamente. La mayoría fueron hombres en más del 80% para ambos grupos. Al evaluar la efectividad inmunológica, al primer seguimiento se encontró diferencia estadística (P=0.008), pero en el segundo seguimiento ya no se encontraron diferencias (P=0.61). En cuanto a efectividad virológica no se encontró diferencia estadística ni en el primero (P=0.43) ni en el segundo seguimiento (P=0.15). Al evaluar la efectividad inmunológica y virológica no se encontró asociación con las variables de tratamiento con esquema antiretroviral, tiempo de evolución de enfermedad, tratamiento antiretroviral previo, tipo de tratamiento antiretroviral y adherencia. El vómito fue el efecto colateral más frecuente, con mayor proporción en el grupo del SQV (P=0.031). Las tasas de incidencia con mayores efectos secundarios fueron diarrea y visión borrosa, con una TI de 0.085 para ambos síntomas, que representan 8 casos de diarrea y 8 casos de visión borrosa por cada 100 semanas de seguimiento. Al calcular razones de tasas de efectos colaterales, no se observó asociación entre el efecto al tratamiento cuando esta expuesto a AZT-3TC-IDV con respecto al AZT 3TC SQV.

**CONCLUSIONES:** Aun cuando no es posible concluir que un esquema es mejor que el otro, ambos tratamientos pueden elegirse indistintamente cuando solo se consideran CD4, Carga viral y los efectos colaterales. Es conveniente que las decisiones sean tomadas en función de variables que afecten la disponibilidad del medicamento, la facilidad de la toma, el costo, características clínicas y calidad de vida del paciente.

Vo. Bo.



---

**DRA. GABRIELA RODRÍGUEZ ABREGO**  
**COORDINADOR MEDICO DE PROGRAMAS**  
**COORDINACIÓN DE SALUD PÚBLICA**

Vo. Bo.



---

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**  
**COORDINACIÓN DE SALUD PÚBLICA**



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
**U.N.A.M.**

## CONTENIDO

Antecedentes	4
Planteamiento del Problema	22
Justificación	23
Objetivos	24
Hipótesis	24
Materiales y Métodos	
Tipo de estudio	25
Diseño de estudio .	25
Población de estudio	25
Tamaño mínimo de muestra	25
Técnica de muestreo	26
Criterios de selección	26
Definición operacional de variables	27
Análisis estadístico	30
Descripción general del trabajo	31
Resultados	32
Discusión	48
Conclusiones	51
Bibliografía	52
Cuestionario	56

## ANTECEDENTES

Los virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH- 1, VIH-2) son los agentes causales del SIDA. El SIDA es el final de una etapa de un proceso patogénico en el que el sistema inmune de una persona infectada y su habilidad para controlar la infección o procesos proliferativos malignos es destruida progresivamente.<sup>(1)</sup> El VIH-1 es el más agresivo y responsable de la pandemia de SIDA.<sup>(2)</sup>

El VIH Tipo 1 está asociado con una pérdida profunda y progresiva de la función inmunológica que pone a los individuos en riesgo para infecciones oportunistas, enfermedades malignas y muerte. La correspondiente inmunodeficiencia deriva principalmente de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocidas como células T colaboradoras o inductoras. Las células T colaboradoras se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 que funciona como el principal receptor celular del VIH.<sup>(3)</sup>

Como las células T colaboradoras son importantes para la hipersensibilidad retardada, para la producción de anticuerpos por las células B dependientes de las células T, su destrucción produce una profunda inmunodeficiencia combinada B y T. La infección de los macrófagos disemina el virus por todo el organismo.<sup>(2)</sup>

### CLASIFICACION Y ESTADIFICACION DEL VIH

La clasificación actual (revisada en 1993) combina tres categorías de las cuentas de CD4 con tres categorías de síntomas. El CDC propone que se utilice como guía clínica y terapéutica para el manejo de adolescentes y adultos infectados por el VIH.

LINFOCITOS CD4	A	B	C
Más o igual 500	A1	B1	C1
200 a 499	A2	B2	C2
Menos de 200	A3	B3	C3

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes. La categoría clínica B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades

no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el VIH. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. <sup>(4)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Al final del año 2000 se ha calculado en todo el mundo un total de 36.1 millones de personas con VIH/SIDA de los cuales 34.7 millones son adultos y 1.4 millones son niños menores de 15 años. En el año 2000 se reportaron un total de 5.3 millones de nuevas infecciones por VIH en todo el mundo, y aproximadamente 15,000 infecciones cada día. Más del 95% de estas ocurrieron en países en vías de desarrollo. <sup>(5)</sup>

Considerando el número total de casos de SIDA reportados, México ocupa el tercer lugar en el Continente Americano, después de los Estados Unidos y Brasil; sin embargo, de acuerdo a la tasa de prevalencia en adultos de 15 a 49 años publicado por el ONUSIDA, nuestro país se ubica en el décimo quinto sitio de América Latina y en el lugar 94 a nivel mundial. El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983. Con un crecimiento inicial lento, la epidemia registro un crecimiento exponencial en la segunda mitad de los años ochenta; al inicio de la década de los noventa este crecimiento se amortiguó, mostrando una importante desaceleración a partir de 1994. <sup>(6)</sup>

Las entidades federativas con las mayores tasas acumuladas de SIDA son el Distrito Federal, Jalisco y Morelos y las menores tasas acumuladas son Chiapas, Zacatecas y Guanajuato. <sup>(7)</sup>

En México hasta la semana 26 del año 2000 se han diagnosticado 45,134 casos de SIDA. En el IMSS se han diagnosticado 5,033 seropositivos a VIH y 21,759 casos de SIDA, lo que acumula 26,792 enfermos de 1983 a Septiembre 30 del 2000. En el grupo de 24 a 34 años de edad el SIDA ocupa el primer lugar como causa de muerte desde 1996. <sup>(8)</sup>

El SIDA no solo afecta a los pacientes individuales y sus familias sino a las comunidades enteras, ocasionando un gran impacto en el sector salud y en el ámbito económico y social.

## RETROVIRALES ACTUALMENTE DISPONIBLES

La aparición actualmente en la práctica médica de 2 o 3 nuevos agentes antiretrovirales desde 1985 ha permitido avances sin precedentes en el tratamiento utilizado. La terapia combinada ha demostrado ser la más efectiva para tratar el VIH. De todo el potencial de la terapia combinada con drogas disponibles se ha realizado sólo un número limitado de posibles combinaciones incorporando nuevas drogas que han sido totalmente probadas. La terapia combinada puede aumentar la supresión viral, prevenir la resistencia a los medicamentos, optimizar la exposición a la droga y simplificar la dosis, pero también puede resultar en un antagonismo farmacológico, concentraciones subterapéuticas de las drogas y toxicidad inesperada. <sup>(10)</sup>

Los antiretrovirales se clasifican según su mecanismo de acción en:

Inhibidores de la reverso transcriptasa (IRTNs)

a) Nucleósidos (IRTNs)

Zidovudina (zdv)

Didanosina (ddi)

Zalcitabina (ddc)

Lamivudina (3tc)

Estavudina (d4t)

Abacavir (abc)

b) No nucleósidos (IRTNNs)

- Nevirapina (nvp)

- Delavirdina (dlv)

- Efavirenz (efv)

c) Inhibidores de proteasa (IP)

- Saquinavir (sqv)

- Indinavir (idv)



- Ritonavir (rtv)
- Nelfinavir (nfv)
- Amprenavir (apv)

La acción de estos medicamentos es sobre enzimas fundamentales para la replicación viral como son la transcriptasa inversa y las proteasas, (aunque ya se están desarrollando medicamentos que actúan sobre la enzima integrasa).

Los IRTNs alteran la función de la enzima llamada reverso transcriptasa, que es la que utiliza el VIH para cambiar su mensaje genético a una forma que pueda ser fácilmente insertada dentro del núcleo de la célula infectada. Siendo la encargada de hacer una copia en ADN del ARN viral, de manera que pueda insertarse en el ADN celular mediante la acción de las integrasas y así producir proteínas del VIH necesarias para la autoreproducción viral.

Los IRTNs necesitan ser fosforilados para luego interactuar con un sustrato en el sitio de la unión de la enzima y cuando es incorporado entonces termina la elongación de la cadena de ADN; mientras que los ITRNNs no necesitan ninguna conversión metabólica y bloquean directamente la reacción con la reverso transcriptasa, por una interacción específica con el sitio de unión "sin sustrato" de la reverso transcriptasa del VIH-1.

Los IP son una clase de fármacos con una potente actividad antiviral. La proteasa del VIH es requerida para el clivaje del polipéptido gag-pol en sus partes funcionales y la inhibición de este clivaje trae como consecuencia una disminución en la producción de viriones maduros, o sea, estos medicamentos se parecen a los trozos de la cadena de proteína que la proteasa corta normalmente. Al adherirse a la proteasa, los IP previenen que la proteasa corte las cadenas largas de proteínas y enzimas en trozos más cortos que el virus necesita para reproducirse en nuevas copias de si mismo. Aunque las cadenas largas no hayan sido cortadas en los trocitos correctos, las nuevas copias del VIH aún se construyen y continúan empujando a través de la membrana de la célula infectada. Pero estas nuevas

copias del VIH son “defectuosas” ya que no han sido formadas completamente, por lo tanto no pueden continuar infectando otras células. <sup>(10)</sup>

Los esquemas actualmente disponibles son los siguientes:

IP + 2 ITRNs: Son los más recomendados en el momento actual, conducen a una supresión más fuerte de la replicación viral, reflejado en una rápida y sostenida disminución de los niveles de VIH RNA tanto en sangre periférica como en tejidos linfoides. Se requieren de múltiples mutaciones antes del desarrollo de resistencia. Sus desventajas son que precisan dosis estrictas, requerimientos alimenticios complejos, existe frecuente interacción con otras drogas, presentan resistencia cruzada entre las drogas, disminuyendo así la posibilidad del uso secuencial de estos fármacos, <sup>(8)</sup> además se asocian a numerosas complicaciones a largo plazo, incluyendo hiperlipidemia, resistencia a la insulina y lipodistrofia. <sup>(9)</sup>

El SQV posee una biodisponibilidad oral variable, una comida alta en grasa la incrementa, pero reduce la biodisponibilidad del indinavir. El sqv se encuentra disponible en cápsulas de gel blanda y cápsulas duras. Ambas ocasionan intolerancia gastrointestinal, náusea, diarrea, cefalea, transaminasemia, hiperglucemia, hiperlipidemia y aumento de sangrados en los pacientes hemofílicos.

La dosis recomendada para la presentación blanda es de 1200 mg diarios (6 cápsulas de 200 mg cada 8 horas). Los efectos adversos del IDV son nefrolitiasis, intolerancia gastrointestinal, náusea, bilirrubinemia, mareo, rash, trombocitopenia, hiperglicemia, hiperlipidemia y también aumento de episodios de sangrado en pacientes hemofílicos. La dosificación recomendada es 2400 mg diarios (2 cápsulas de 400 mg cada 8 horas).

IRTNNs + 2 ITRNs: Cuando se administran formando parte de combinaciones con análogos de los nucleósidos, existe evidencia de que son tan efectivos como los que contienen inhibidores de la proteasa. Sus ventajas son la supresión viral prolongada, esquemas cómodos para su toma y el uso subsiguiente de IP. <sup>(8)</sup> Las desventajas

son que se puede presentar una alta resistencia por el desarrollo de una simple mutación<sup>(7)</sup> y al igual que los IP, importantes efectos colaterales.

Esquemas basados en ITRNs: Estudios recientes sugieren que la combinación de abc, zdv y 3tc brinda una efectiva y durable supresión viral. Sin embargo existe la inquietud acerca de su eficacia en pacientes con cargas virales mayores de 10,000 copias/ml y por lo tanto en las guías actuales se considera como esquema alternativo.<sup>(9)</sup>

IP/ITRNNs: Generalmente esta combinación no es usada por su interacción compleja,<sup>(8)</sup> provocando una amplia resistencia cruzada, dejando pocas opciones de tratamiento.

## **EL USO DE LA CARGA VIRAL Y EL CONTEO DE CD4 PARA LAS DECISIONES TERAPEUTICAS**

Las decisiones para considerar el inicio o cambio en la terapia antiretroviral deberán ser guiadas por parámetros de laboratorios de carga viral plasmática y de conteo de células CD4+, así como las condiciones clínicas del paciente. Estos parámetros de laboratorio, proporcionan información importante acerca del estado virológico e inmunológico del paciente, así como su riesgo de progresión a SIDA.<sup>(11)</sup>

### **Carga viral**

La determinación de la carga viral es ahora una parte esencial para evaluar el inicio y la respuesta al tratamiento así como la progresión de la enfermedad.<sup>(12)</sup> La carga viral es el predictor más fuerte de la tasa de progreso, excepto en pacientes con cuentas bajas de CD4. Dado que el proceso de la enfermedad es un continuo, estos dos índices se utilizan para las decisiones terapéuticas.<sup>(4)</sup>

El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio ha permitido conocer con mucha más fidelidad algunos aspectos de la infección por el VIH. Si bien anteriormente se creía que unas semanas o meses después que la persona adquiriera el VIH entraba en

una fase en la que el virus estaba latente y no se multiplicaba, actualmente se sabe que la replicación del virus es constante en todas las fases de la enfermedad. Se sabe, que cada día se producen aproximadamente 10 billones de virus, desde que un virus infecta una célula linfocito T4 (que es la célula que necesita para multiplicarse) y produce nuevos virus, únicamente pasan 2. 6 días.

Una manera de medir la replicación viral es la determinación de la carga viral plasmática. Se ha demostrado que tiene un valor dentro del pronóstico muy importante en cuanto se refiere a la progresión de la infección por el VIH, así como para valorar la respuesta al tratamiento antiretroviral y su eficacia.<sup>(13)</sup> La determinación de la carga viral plasmática en el VIH tiene ciertas características que hacen que su utilización en el manejo de la persona infectada por el VIH sea de gran interés. Entre ellas está su estabilidad en las personas infectadas por el VIH asintomáticas; esto quiere decir, que las fluctuaciones de sus valores son mínimas (generalmente inferiores a 0,5 logaritmo de 10) en aquellas personas que a través del tiempo no presentan síntomas de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

Las cargas virales tienden a ser mayores ( $10^5$ - $10^7$  copias/ml) durante el síndrome retroviral agudo y en la enfermedad avanzada. Los pacientes asintomáticos comúnmente muestran cargas virales menores ( $10^2$ - $10^5$  copias/ml).<sup>(4)</sup>

Por otro lado, las técnicas que permiten la determinación de la CV son muy estables, esto quiere decir, que cambios importantes en los valores de CV no tienen que atribuirse a alteraciones de la técnica utilizada para su determinación, sino a modificaciones de la situación clínica de la persona infectada por el VIH.

Existen diferentes técnicas de laboratorio para determinar la CV plasmática en el VIH y además existe una buena correlación entre sus resultados, es importante utilizar siempre la misma técnica para su determinación en cada paciente. Las técnicas existentes incluyen PCR ARN VIH, la cadena ramificada DNA o bDNA y la secuencia ácido nucleico amplificada. Los umbrales de detección tienen un rango de 200-400 copias/ml para las pruebas estándar a 20-40 copias/ml para pruebas ultrasensibles

Los valores de la CV se pueden expresar de diferentes formas, las más utilizadas son las de número de copias por milímetro de sangre y las de logaritmos de 10 (Log.

10). No todos los cambios de los valores de la CV son importantes o tienen valor. Se han establecido en base a la mínima variación que sus valores experimentan a través del tiempo en personas asintomáticas, únicamente se han de valorar aquellos cambios de valor de la carga viral inferiores o superiores a 0,5 Log 10 de los valores previos (o dicho de otra manera, aumentos o disminuciones tres veces los valores previstos). Cualquier cambio inferior a estas cifras no se tiene que considerar como indicativo de mejora o empeoramiento de la situación en la infección por el VIH.

El ARN viral del plasma es sólo una representación de la auténtica carga viral, dado el significativo secuestro del VIH dentro de los tejidos linfoides y otros lugares, particularmente en los estadios tempranos de la enfermedad. La replicación del VIH dentro de los tejidos linfoides puede ser independiente de aquellos procesos que controlan la replicación del virus circulante.<sup>(4)</sup>

La correlación entre la carga viral plasmática del VIH y el número de linfocitos CD4, no siempre es estrecha, aunque generalmente siguen una relación inversa (a más CD4 menos carga viral y a menos CD4 más carga viral). Existen personas con un número importante de CD4 y carga viral muy alta y a la inversa.

Las causas que pueden modificar los valores de la CV son principalmente: la progresión de la enfermedad; en este caso los aumentos de la CV son persistentes.. El tratamiento antiretroviral; la administración del tratamiento anti-VIH, cuando es efectivo, disminuye los valores de la CV y, cuando deja de ser efectivo por la aparición de resistencias al medicamento, se produce un aumento significativo de sus valores. En estas situaciones los aumentos son transitorios.

Se ha demostrado que la carga viral tiene una importancia en el pronóstico, en lo que se refiere a la progresión de la infección por el VIH. Los estudios en los que se basa esta afirmación son estudios realizados, generalmente, en pacientes seguidos unas semanas o unos meses después de haber adquirido el VIH. Los niveles de la carga viral no son uniformes en todos los estadios de la enfermedad.

Inmediatamente después de haber adquirido la infección, se produce un aumento muy importante pero transitorio de la carga viral; posteriormente, los valores se establecen en unos niveles estables (que son diferentes en cada paciente), mientras

que el paciente esté asintomático; más tarde, cuando el paciente ha adquirido la enfermedad estos aumentan de forma progresiva.<sup>(13)</sup>

Se ha demostrado que es precisamente este valor estable de la carga viral, en pacientes estables, lo que tiene importancia en el pronóstico a largo plazo en la infección por el VIH. La cifra de carga viral que se ha demostrado más óptima para pronosticar una evolución lenta de la infección por el VIH es inferior o igual a 5.000 copias/ml.<sup>(4)</sup>

En este hecho se basa el objetivo del tratamiento antiretroviral. Los valores inferiores a 5.000 copias/ml, han demostrado un mejor pronóstico en la infección por el VIH y que el tratamiento antiretroviral es la única forma de que disminuya la carga viral; se tiene que intentar administrar el tratamiento antiretroviral más aconsejable para conseguir este objetivo. Esto no siempre es posible, ya que en la respuesta al tratamiento anti-VIH intervienen muchos factores que, de momento, no son controlables, y por otro lado, los tratamientos antiretrovirales tienen efectos secundarios que hacen que no puedan ser utilizados por todos los pacientes.

Valoración de la respuesta en el tratamiento anti-VIH: La administración de un tratamiento anti-VIH efectivo tiene que conseguir disminuir la CV previa a la administración del tratamiento anti-VIH, al menos 0,5 Log. Los valores de la CV previa.

Monitorización de los tratamientos: Se recomienda hacer mediciones de carga viral antes de iniciar el tratamiento antiretroviral y de 2 a 8 semanas después de su inicio. Esto permite al clínico evaluar la efectividad inicial de la terapia, dado que en la mayor parte de los pacientes la adherencia a un esquema potente provocará un decremento importante (1.0 log 10) en la carga viral a las 2 a 8 semanas. La carga viral deberá continuar disminuyendo dentro de las siguientes semanas y en la mayoría de los individuos se vuelve indetectable (frecuentemente definida como <50 copias /ml) a las semanas 16 a 20. Si la carga viral permanece detectable en plasma después de 16-20 semanas, se recomienda repetir la prueba para confirmar el resultado y se considerará el cambio de tratamiento.<sup>(11)</sup>

## Recuento de células CD4

Aunque la cuantificación viral se ha convertido en una herramienta indispensable para hacer decisiones en la terapia antiretroviral, el recuento de células CD4 continua siendo esencial en el manejo de pacientes VIH infectados. El recuento de células CD4 se utiliza para estadificar la enfermedad por VIH, para ayudar a establecer el riesgo de complicaciones específicas asociadas al VIH, para determinar la necesidad de profilaxis de infecciones oportunistas, para evaluar la respuesta al tratamiento antiretroviral, y para determinar la necesidad de terapia.

Existen factores que pueden ocasionar variación de los resultados como son: la variación diurna o estacional, el uso de corticosteroides, enfermedades intercurrentes, coinfección con virus linfotrópicos humanos, variación Inter e intra laboratorio y la variación en los componentes de el recuento de la fórmula blanca.<sup>(4)</sup>

Dado que en la mayoría de los laboratorio la cuenta absoluta de CD4 es determinada multiplicando la cuenta de células blancas, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos CD4, la variación en cualquiera de estos componentes puede afectar la cuenta total de CD4. Aunque el porcentaje de CD4 no está sujeto a variación basándose en el recuento de sangre total y diferencial, los ensayos clínicos que son utilizados para guiar la terapia antiretroviral han utilizado consistentemente la cuenta absoluta de CD4 y por lo tanto el porcentaje de CD4 es usado menos frecuentemente en la clínica.<sup>(4)</sup>

Se recomienda hacer mediciones de las cuentas de CD4+ al momento del diagnóstico y después cada 3 a 6 meses. Se considera significativo un decremento >30% de la basal para valores absolutos y un decremento de >3% de la basal en porcentajes de células.<sup>(11)</sup>

Las recomendaciones actuales para iniciar tratamiento antiretroviral pueden concretarse en:

-Mantener la recomendación de iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos independientemente de la cifra de CD4 y carga viral así como para los pacientes asintomáticos con CD4 <200 mm<sup>3</sup> independientemente de la carga viral.

-Los pacientes con >350 CD4 mm<sup>3</sup> podrían posponer el inicio del tratamiento, independientemente de su viremia plasmática. Se debería controlar más estrechamente a aquellos con cargas virales elevadas y dar tratamiento según la evolución de la pendiente de caída de los CD4.

Una aproximación más agresiva, indicaría tratamiento a todos los pacientes con CD4 >350 mm<sup>3</sup> y con carga viral plasmática >55,000 copias/ml dado el riesgo de progresión a SIDA del 30% en tres años. <sup>(14)</sup>

Los primeros fármacos antiretrovirales fueron los inhibidores de la transcriptasa inversa, como el zdv. El primer estudio para demostrar su efecto beneficioso en pacientes con SIDA o con el complejo relacionado con SIDA fue publicado por Fici en 1987. Este estudio doble ciego asignaba aleatoriamente a 282 pacientes (269) varones con SIDA o el Complejo relacionado con el SIDA y recuentos de CD4 menores de 500/ul un tratamiento con zdv o con placebo. La terapia con zdv se asocio con un incremento significativo del número de CD4. Para pacientes con SIDA, la línea basal media de recuento se elevó desde 66/ul hasta 152/ul después de cuatro semanas de terapia. En contraste, los sujetos que tomaban placebo mostraron un progresivo descenso en el recuento de CD4 durante el estudio. El incremento inducido por zdv en el recuento de CD4 parecía disminuir después de 12 semanas, de tal forma que el recuento medio se encontraba en la línea basal a la semana 20. <sup>(15)</sup>



A partir de 1996 las combinaciones de fármacos que incluían a los inhibidores de proteasas se tornaron cada vez más populares en la práctica clínica. A continuación se mostrarán estudios sobre la efectividad y eficacia del sqv e idv cada uno en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos.

Collier y cols (1996, USA) en un ensayo clínico doble ciego evaluaron la eficacia del sqv combinado con uno o dos antiretrovirales nucleósidos comparado con dos nucleósidos solos. Estudiaron a 302 pacientes con VIH con cuentas de CD4 de 50 a 300 células/mm<sup>3</sup> y previo tratamiento con zdv de 27 meses. Se les siguió durante 24 meses. Los esquemas evaluados fueron tres 1) sqv-zdv -d4t 2) zdv-sqv y 3)zdv+ddc. En los tres grupos de tratamiento las cuentas de CD4 aumentaron al principio y posteriormente disminuyeron gradualmente. El área de normalización bajo la curva del conteo de CD4 fue mayor en el esquema triple en comparación con el esquema 1 (p=0.017) y el esquema 2 (p<0.001). En cuanto a la carga viral se encontró una reducción mayor del esquema triple. Los tres tratamientos fueron, igualmente bien tolerados. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 esquemas con respecto a alguna modificación clínica o de laboratorio. Treinta pacientes presentaron enfermedad relacionada con el SIDA o murieron durante las primeras 24 semanas y 4 más lo hicieron durante la extensión del periodo. De estos, 3 estaban en el esquema triple, 8 en el grupo sqv-zdv y 6 en el de zdv-ddc. <sup>(16)</sup>

Hammer y cols (1997) en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado estudiaron a 1156 pacientes con VIH previamente tratados con zdv y con cuentas de CD4 menor o igual a 200 células/mm<sup>3</sup> a los cuales siguieron por 38 semanas. Compararon Indinavir- zdv (o d4t) comparado contra 3TC vs zdv(o d4t) - 3tc. La combinación de Idv- zdv- 3tc redujo la progresión clínica y las muertes en un 50% en comparación con los pacientes tratados con zdv-3tc. El incremento de cuentas de CD4 fue mayor con respecto a la basal en el primer esquema (p=0.001). Los cambios de los niveles basales de carga viral también fue mayor para el grupo de IP a la semana 4, 8 y 24 (p=0.001) y a la semana 40 (p= 0.007). De entre todos, se presentaron 91 eventos relacionados con el SIDA. Sesenta por ciento de estos ocurrieron entre los pacientes asignados a zdv (o d4t) y 3tc en comparación con 31% entre los asignados a idv, zdv(o d4t). Los eventos más comunes fueron infecciones por *P.carinni*,

citomegalovirus y el complejo *Mycobacterium avium* (constituyendo 25%, 20% y 16% de los eventos respectivamente.)<sup>(17)</sup>

Gulick y cols (1997) en un ensayo clínico en EUA estudiaron 97 pacientes con VIH previamente tratados con zdv con CD4 de 50 a 400 células/mm<sup>3</sup> y por lo menos 20,000 copias de Carga viral, con un seguimiento de 52 semanas. Los esquemas a comparar fueron: 1) idv 2) zdv-3tc 3) los tres fármacos. La combinación de idv-zdv-3tc (tercer esquema) redujo la carga viral a niveles indetectables (<500 copias/ml) después de 24 semanas en 90% de los pacientes, el 1er esquema sólo lo redujo en el 43% y 0% el 2do esquema. Se encontró un incremento de CD4 mayor en los dos grupos con Idv en comparación con el segundo esquema sin idv. Los esquemas de tratamiento fueron bien tolerados hasta la semana 50. Elevaciones de bilirrubina y nefrolitiasis clínica fueron más frecuentes en el grupo de idv. No hubieron otras diferencias significativas entre los grupos en la ocurrencia de eventos severos relacionados con el SIDA o alteraciones de laboratorio. Ocurrió un solo episodio definitorio de SIDA (candida esofágica) en un paciente asignado a zdv y 3tc.<sup>(18)</sup>

Pialoux y cols (1998) en un ensayo clínico estudiaron a 378 pacientes con VIH sin tratamiento previo que recibieron 3 meses de terapia de inducción con zdv-3tc-idv. Doscientos setenta y nueve pacientes en quienes la carga viral disminuyó a 500 copias/ml después de 2 meses de triple esquema y que completaron la fase de inducción, fueron asignados aleatoriamente al tercer mes a uno de los siguientes esquemas de mantenimiento: 1) zdv-3tc-idv 2) zdv-3tc 3) zdv-idv. La proporción de pacientes que presentó un incremento en la carga viral a niveles de 500 o más copias/mm<sup>3</sup> fue significativamente mayor en los del esquema 2 (29 de 93 pacientes, p<0.001) o el esquema 3 (21 de 94, p= 0.04) que entre los del esquema 1 (8 de 92).<sup>(19)</sup>

Vella y cols (1999, Italia) en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, estudiaron a 92 pacientes no tratados previamente con antiretrovirales, con cuentas de CD4 de 300 células/mm<sup>3</sup>. Evaluaron la actividad del sqv solo o en combinación con zdv. Fueron cinco los esquemas considerados: 600 mg de sqv; 200 mg de zdv; 75,200 o 600 de sqv en combinación con 200 mg de zdv. El tratamiento primario fue de 16

semanas con extensiones mensuales en pacientes que no mostrarán progresión de la enfermedad o toxicidad. Evaluaron la eficacia a través de los cambios en los niveles de carga viral y CD4. La combinación de 600 mg de sqv en combinación con la zdv provocó una reducción de 0.7 log en la carga viral después de 16 semanas; la cual fue mayor que en los otros cuatro esquemas. Además las cuentas de CD4 también tuvieron una mejor respuesta que las otras combinaciones. Con un cambio de 61 células/mm<sup>3</sup> a la semana 16 (mediana). El sqv fue seguro y bien tolerado, solo o en combinación con zdv. La incidencia de efectos adversos fue mayor en los cuatro grupos que recibieron zdv. Las alteraciones más frecuentes fueron los niveles elevados de aminotransferasa aspartica y alaninotransferasa t anomalías en los niveles de fosfato. <sup>(20)</sup>

Deeks y cols (1999, EUA) en un estudio de cohorte retrospectivo, evaluaron a 337 pacientes con VIH con un tratamiento de por lo menos 16 semanas continuas con un IP (idv, rtv o nfv) y que tuvieran por lo menos 48 semanas de seguimiento. Ciento setenta pacientes (50.2 %) tuvieron un resultado satisfactorio (Carga viral < 500 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento). El incremento (mediana) de las cuentas de CD4 a la semana 48 fue de 153 células/mm<sup>3</sup>. De los 99 pacientes que experimentaron una falla virológica y cambiaron a un esquema de salvamento sólo 22 (22%) alcanzaron carga viral indetectable a la semana 24 después del inicio de la terapia de salvamento. <sup>(21)</sup>

Lucas y cols (1999, EUA) estudiaron una cohorte prospectiva de 273 pacientes con VIH que empezaron con un esquema a base de IP que contenía por lo menos algún otro antiretroviral nuevo a los que los pacientes no hayan sido expuestos como parte de un triple esquema: rtv, idv o nfv + ITRN o ITRNN o sqv. El idv fue el IP más utilizado, los niveles de carga viral fueron indetectables (500 copias/ml) en 42% de los sujetos de 1 a 90 días, en 44% a los 3 a 6 meses y 37% de 7 a 14 meses. En comparación con ensayos clínicos la proporción de pacientes que experimento supresión virológica durante el triple esquema en el contexto clínico fue substancialmente menor. El rtv se asoció con una frecuencia dos veces mayor que el idv o nfv y las mujeres presentaron más efectos adversos que los hombres. <sup>(22)</sup>

Eron y cols (2000) estudiaron a 250 pacientes con niveles basales de CD4 mayores a 200 células/mm<sup>3</sup> y con CV mayor de 10,000 copias/ml. Los participantes se aleatorizaron para la asignación y a sea de estavudina (40 mg dos veces al día) y didanosina (200 mg dos veces al día), o zidovudina (200 mg tres veces al día) y lamivudina (150 mg dos veces al día) cada uno combinado con indinavir (800 mg tres veces al día). Los niveles basales (medianas) de CD4 fue de 422 células/mm<sup>3</sup> y de carga viral de 31,623 copias/ml. Por análisis de intención de tratar, 53% del grupo de estavudina/didanosina y 41% del grupo de zidovudina/lamivudina tuvieron niveles menores a 500 copias/ml a la semana 40 y 48 (p=0.068).

Los incrementos de los niveles de CD4 fueron significativamente mayores en el grupo de estavudina/didanosina comparados con el de zidovudine/lamivudine (214 contra 142 células/mm<sup>3</sup> a la semana 48; p= 0.26), pero no hubo una diferencia significativa entre los grupos en el porcentaje de incremento de CD4. El conteo medio de CD4 en el grupo de zidovudine/lamivudine decreció pero se incremento en el de estavudina/didanosina (p=.001), sugiriendo un posible efecto negativo del tratamiento de zidovudina en la hematopoyesis. Eventos adversos severos se presentaron en 7.8% de los participantes. Ocurrió un caso de acidosis láctica y uno de pancreatitis en el grupo de stavudina/didanosina y un caso de anemia en el grupo de zidovudina. Los dos esquemas proporcionaron resultados similares.<sup>(23)</sup>

Kaufmann y cols (2000, EUA) estudiaron una cohorte prospectiva de 135 sujetos VIH que recibieron IP + 2IRTN y se les siguió durante 2.5 años. Los IP por orden de frecuencia más utilizados fueron saquinavir, indinavir y ritonavir/saquinavir. Los IRTN principalmente consistieron en d4t- 3tc y zdv-3tc. Setenta y tres sujetos (54%) alcanzaron supresión de la carga viral por debajo de niveles indetectables (400 copias/ml) durante el periodo de observación. Las cuentas de CD4 (mediana) se incrementaron de 246 a 463 x 10<sup>6</sup> cel/l, mostrando un incremento de 20x10<sup>6</sup> cel/l por mes en los primeros 6 meses y 7x10<sup>6</sup> cel/l por mes posteriormente. La proporción de pacientes que alcanzaron cuentas de CD4 mayores de 500x10<sup>6</sup> cel/l se incremento de 8% (basal) al 54% a los 2 años.<sup>(24)</sup>

Gulick y cols (2000) en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado estudiaron a 33 pacientes con VIH previamente tratados con zdv con cargas virales de por lo menos 20,000 copias y CD4 de 50 a 400 células/mm<sup>3</sup>. Describieron el seguimiento de 3 años de pacientes asignados al esquema idv- zdv- 3tc. Después de 3 años de seguimiento: 21 de 31 pacientes (68% con IC<sub>95%</sub>, 49% a 83%) tuvieron cargas virales menores de 500 copias/ml. Veinte de 31 (65% con IC<sub>95%</sub>, 45% a 80%) tuvieron niveles menores de 50 copias/ml. Las cuentas de CD4 tuvieron un incremento (mediana) con respecto de la basal de 230 células/mm<sup>3</sup> (rango intercuartilar )150 a 316 células/mm<sup>3</sup>. Concluyendo que un esquema triple que contiene idv, zdv-3tc suprimió la viremia en dos terceras partes de los pacientes por lo menos en 3 años. Ocurrió nefrolitiasis en 12 de 33 pacientes. <sup>(25)</sup>

Carr y cols (2000, Australia) en un ensayo clínico aleatorizado, estudiaron a 109 adultos con VIH sin tratamiento antiretroviral previo y con cuentas de CD4 <500 x 10<sup>6</sup> células/l o con carga viral > 30,000 copias/ml. A los cuales siguieron por 52 semanas. Los esquemas a evaluar fueron 1) zdv-3tc-idv 2) d4T-3tc-idv 3) d4T-ddi-idv. Sólo el 58% de los pacientes tuvieron <50 copias/ml a los 12 meses con una diferencia no significativa entre los tres esquemas (p=0.34). El porcentaje de pacientes que permanecieron en su terapia asignada con una carga viral <50 copias/ml a la semana 52 fueron: 60% del esquema 1, 53% del esquema 2 y 35% del esquema tres. A la semana 52 el incremento medio de CD4 fue de 200 x 10<sup>6</sup> células/l con un 7% de los pacientes con cuentas menores a la basal, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Los esquemas iniciales que incluyeron idv fallaron en suprimir la carga viral a < 50 copias/ml en > 40% de los pacientes después de sólo 12 meses de terapia, aunque hubo una mejoría global inmunológica y de calidad de vida significativa. <sup>(26)</sup>

Ghani y cols (2001) estudiaron una cohorte retrospectiva, en la cual analizaron tres bases de datos de pacientes con VIH de clínicas en los Estados Unidos con el fin de comparar la efectividad de los esquemas basados en inhibidores de proteasa (como primer esquema) contra los basados en análogos no nucleósidos. La efectividad de la terapia la consideraron como el tiempo transcurrido para alcanzar cargas virales por debajo del límite de detección y el tiempo subsecuente para presentar falla (dos

determinaciones detectables). Los IP más frecuentemente utilizados fueron indinavir y nelfinavir. De los análogos no nucleósidos fue el nelfinavir. Encontrándose que el tipo de esquema no estaba asociado con el tiempo para lograr niveles indetectables en ninguna de las bases de datos. Los esquemas basados en IP resultaron presentar menor probabilidad de falla terapéutica después de alcanzar CV indetectables para dos de las bases de datos (RR 1.7; IC95% 1.3-2.1 ) y (RR 1.6, IC95% 1.0-2.5). No se encontró diferencia entre los esquemas para un incremento  $> 100 \times 10^9$  células/l en las cuentas de CD4. Concluyendo que los esquemas que contienen IP tienen un riesgo menor de falla que los que contienen análogos no nucleósidos.<sup>(27)</sup>

Kirk y cols (2001) en un estudio prospectivo evaluaron las modificaciones de Cd4 y Carga viral del esquema ZDV+3TC+SQV en comparación con el ZDV+3TC+IDV Cd4 y Carga viral, estudiando a 2708 pacientes ( con similares cifras basales de los valores de laboratorio) por un periodo de 30 semanas. Encontraron diferencia estadística en la modificación de CD4 carga viral a favor del indinavir, al igual que para carga viral. (P=0.007 y P=0.001 respectivamente).<sup>(28)</sup>

Cohen y cols (1999) en un estudio aleatorio multicéntrico de 70 pacientes con VIH sin tratamiento previo y con cuentas de células CD4  $< 500 \times 10^6$  y/o  $> 10,000$  copias de ARN de VIH en plasma; compararon la eficacia y tolerabilidad de saquinavir de cápsulas de gelatina suave con indinavir, ambos administrados como parte de un régimen triple con zidovudina y lamivudina. El análisis de intención del tratamiento) en la semana 24 reveló que los niveles de ARN disminuyeron a  $< 50$  copias/ml en el 74.3% de los pacientes en el grupo de SQV y en el 71.4% de los pacientes del grupo de IDV (P=0.78). En el análisis en tratamiento la proporción de pacientes  $< 50$  copias/ml a la semana 24 fue del 88.0% en el grupo de SQV y del 84.6% en el de IDV (P=0.725). Concluyendo que durante las primeras 24 semanas del estudio, no se encontró diferencia en la potencia antiviral entre ambos grupos. Observando una respuesta CD4 significativamente mayor en el grupo de SQV (P=0.001).<sup>(29)</sup>

Como se puede observar, los esquemas basados en inhibidores de proteasa, no ha sido evaluada su efectividad entre ellos mismos, la mayoría comparan los esquemas ZDV+3TC+IDV y ZDV+3TC+SQV o el ZDV+3TC+IDV y ZDV+3TC+IDV contra los otros grupos terapéuticos.

**Falta página**

**N° 21**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde mediados de los años noventa se incremento el uso de las combinaciones de antiretrovirales provocando reducciones dramáticas en las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH/SIDA. Al aumentar el número de antiretrovirales disponibles un gran número de diferentes combinaciones se hicieron posibles.

Actualmente en la práctica médica diaria se usan una gran cantidad de diferentes combinaciones antiretrovirales. Las combinaciones iniciales más utilizadas son dos esquemas triples consistentes en ZDV+3TC+IDV y ZDV+3TC+SQV. La dosis de SQV es de 1200 mg cada 8 horas y la de IDV es 1200 en 24 horas, 2 cada 8 horas; por lo que las tomas del primero se dificultan más para el paciente, ya que son más en número de cápsulas, lo que ocasiona mayor probabilidad de falta de apego al tratamiento.

Destacan dos elementos fundamentales de la revisión de la literatura, uno de ellos es que los esquemas ZDV+3TC+SQV y el ZDV+3TC+IDV solo existen dos estudios que los compararan, uno con diferencias a favor del ZDV+3TC+IDV y el otro sin diferencias estadísticas, por otro lado los ensayos clínicos comparan a cada uno de ellos por separado comparándolos con otros esquemas. Dada la gran diversidad de los esquemas terapéuticos que actualmente se están utilizando en el IMSS, existe la necesidad de evaluar dos de los esquemas terapéuticos más utilizados. Por lo cual surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la efectividad del esquema a base de ZDV+3TC+IDV, comparado con el esquema ZDV+3TC+SQV en los sujetos con VIH/SIDA del IMSS?



## JUSTIFICACIÓN

En México el SIDA es la principal causa de muerte en hombres del grupo etareo de 25 a 44 años y la tercera causa de muerte en mujeres de este mismo grupo de edad. De los 39,214 casos registrados en el Sistema Nacional de Salud el IMSS atiende alrededor del 50%. El SIDA no solo afecta a los pacientes individuales y sus familias sino a las comunidades enteras, ocasionando un gran impacto en el sector salud y en el ámbito económico y social.

Recientemente el manejo de la infección por VIH se ha vuelto cada vez más complicado, por la introducción de diferentes combinaciones posibles de fármacos antiretrovirales. Estas terapias manejadas apropiadamente brindan mejoría significativa a los pacientes, de lo contrario pueden provocar riesgos de fracaso a consecuencia de usar combinaciones subóptimas, lo que hace al manejo antiretroviral un gran reto.

La opción de vacunas contra el virus es todavía muy lejana, por lo que los antiretrovirales son lo único con lo que se cuenta hasta la fecha para el manejo de la pandemia.

En el IMSS se tiene determinado por guías normativas el tratamiento antiretroviral, pero no existe adherencia a la norma, por lo que existe gran número de combinaciones de esquemas.

El presente estudio podrá orientar a una mejor decisión y unificación de uso de dos esquemas terapéuticos más frecuentemente utilizados, de los pacientes que han sido tratados o están siendo tratados desde 1996.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar la diferencia entre la efectividad del tratamiento antiretroviral ZDV-3TC-IDV comparado con esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA

### **ESPECÍFICOS**

Determinar si el mayor tiempo de tratamiento esta asociado a una diferencia en la efectividad del esquema triple ZDV-3TC-IDV comparado con esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA

Determinar si la falta de adherencia esta asociado a una diferencia de la efectividad del esquema triple ZDV-3TC-IDV comparado con esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA

Determinar si el antecedente de tratamiento previo esta asociado a la diferencia de efectividad del esquema triple ZDV-3TC-IDV comparado con esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA

Medir la incidencia de efectos secundarios del esquema triple ZDV-3TC-IDV comparado con esquema ZDV-3TC-SQV en pacientes con VIH/SIDA

### **HIPÓTESIS**

#### **GENERAL**

Existen diferencias entre la efectividad del esquema triple antiretroviral ZDV-3TC-IDV que el esquema ZDV-3TC-SQV.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Cohorte retrospectiva

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado que se encontraban en el registro de pacientes del Hospital de Infectología del CMNR, del Hospital General Regional No. 25 (HGR) y Hospital General de Zona (HGZ) No. 27

### **PERIODO DE ESTUDIO**

Recopilación de la información del 1 de Marzo al 30 de Octubre de 2002

### **DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE**

La cohorte se integró con pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA, registrados en el archivo clínico de los hospitales que se incluyeron en el estudio. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes que tenían el diagnóstico, y de estos se seleccionaron a todos los sujetos que recibieron los esquemas antiretrovirales triple a base de ZDV-3TC-IDV ó ZDV-3TC-SQV, además se consideró que recibieron por lo menos durante 12 semanas el esquema.

Se consideraron como expuestos a los pacientes que recibieron el esquema triple a base de ZDV-3TC-SQV y como no expuestos a los pacientes con el esquema triple ZDV-3TC-IDV.

### **TAMAÑO MÍNIMO DE MUESTRA**

Criterios

Alpha = 0.05

Poder = 0.80

Media de cuentas de CD4 ( $m_1$ ) = 203

Media del incremento esperado de CD4 ( $m_2$ ) = 264

Desviación estándar de  $m_1$  = 193.6

Desviación estándar de  $m_2 = 193.6$

$N_2/n_1 = 1$

Tamaño de muestra estimado por esquema de tratamiento

$N_1 = 159$

$N_2 = 159$

### **TIPO DE MUESTREO**

Se tomó a totalidad de pacientes diagnosticados con VIH/SIDA y que recibieron los dos esquemas triples, que se encontraron en el archivo clínico de cada uno de los hospitales seleccionados.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

C. de Inclusión

- Sujetos de ambos géneros
- De 18 y más años
- Cualquier categoría clínica
- Con al menos 12 semanas continuas de terapia específica: esquema triple a base de zdv-3tc-idv ó zdv-3tc-sqv.
- Que contaban con determinaciones basales de CD4 y carga viral al momento del inicio del esquema antiretroviral específico y por lo menos con una determinación posterior a las 12 semanas de tratamiento.

C. de eliminación

- Sujetos con información completa en mediciones basales de CD4 y carga viral pero sin otras mediciones subsecuentes

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	CONCEPTO	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA	INDICADOR
Efectividad de tratamiento antiretroviral	Disminución de la carga viral a niveles indetectables o disminución de por lo menos 0.5 log <sub>10</sub> y aumento en las cuentas de CD4 por lo menos 30% con respecto de la basal a las 12 semanas de tratamiento.	Se registrarán los valores de carga viral y CD4 reportados en el expediente clínico (los cuales se realizaron por medio de citometría de flujo y PCR para carga viral)	Razón y transformada a nominal	Efectividad virológica: con una disminución de la carga viral, de por lo menos 0.5 log o niveles indetectables Efectividad inmunológica: con un aumento de por lo menos el 30% de células CD4: células/mm <sup>3</sup>

### VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	CONCEPTO	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA	INDICADOR
Esquema triple antiretroviral	Combinación de antiretrovirales administrada durante la enfermedad por un periodo de al menos 12 semanas	Se obtuvo directamente del expediente clínico	Nominal	Tipo de esquema triple a base de 1. ZDV-3TC-IDV 2. ZDV-3TC-SQV

**OTRAS COVARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>OPERACIONALIZACION</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Los años de vida referidos por el paciente , o los consignados en el expediente clínico	Razón	Años cumplidos
Género	Distinción biológica que clasifica a los individuos en hombres y en mujeres	Se registrará según lo indicado por el paciente	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
Escolaridad	Número de años de asistencia a planteles educativos	Según lo indicado por el paciente	Nominal	No. de años de estudio, según refiera el paciente
Años de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH en años	Se registró lo consignado en el expediente clínico	Razón	Años transcurridos a partir del diagnóstico

VARIABLE	CONCEPTO	OPERACIONALIZACION	ESCALA	INDICADOR
Duración del tratamiento	Tiempo en semanas de recibir tratamiento con el esquema específico	Se registrará lo consignado en el expediente clínico	Razón	Semanas
Efectos secundarios de la terapia antiretroviral	Reacciones adversas provocadas por los fármacos	Lo indicado en el expediente clínico	Nominal	=Presente 2=Ausente
Tipo de efectos secundarios de la terapia antiretroviral	Reacciones adversas provocadas por los fármacos	Lo indicado en el expediente clínico	Nominal	1.Rash 2.Visión Borrosa 3. Nefrolitiasis 4. Náusea 5. Diarrea 6. Gastritis 7. Meteorismo 8. Vómito 9. Distensión 10. Dolor abdominal 11. Lipodistrofia 12. Hiperglucemia 13.Hipercolesterolemia 14. Hipertrigliceridemia
Tiempo de tratamiento	Tiempo en semanas de recibir tratamiento con el esquema específico	Se registrará lo consignado en el expediente clínico	Razón	Semanas
Adherencia	Asistencia de los pacientes a por lo menos el 80% de sus citas	Se registrará lo consignado en el expediente clínico	Nominal	1= Presente 2= Ausente

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis exploratorio de datos de las variables continuas, se obtuvieron frecuencias simples para descripción la población de estudio, distribuciones porcentuales.

Para las variables continuas se analizó el Sesgo y Kurtosis para poder determinar la normalidad de los datos. Se calcularon la media y desviación estándar (DE) para variables que se distribuyeron normalmente, mediana y rango intercuartilar para las variables no distribuidas normalmente .

Se consideró el tiempo persona de observación medido en semanas a partir de la suma del tiempo de tratamiento transcurrido entre el inicio del mismo y el inicio del efecto secundario. Con estos datos se construyeron las tasas de incidencia.

En el análisis bivariado: Se obtuvo un ANOVA de mediciones repetidas con el cálculo de la "t" de Hotteling como medida estadística, para el evaluar el conteo de CD4 y carga viral entre los tratamientos.

Para la diferencia de medianas se utilizó la U de Mann Whitney como prueba no paramétrica para evaluar diferencias de CD4 y carga viral entre los esquemas antiretrovirales estudiados, como prueba de hipótesis se utilizó Ji<sup>2</sup> cuadrada de Pearson o Prueba exacta de Fisher dependiendo del número de esperados.

Como medida de asociación se utilizó la Razón de tasas de Incidencia. También se calculó la estadística circular, que permitió evaluar diferencias en las modificaciones de CD4 y carga viral en tres tiempos (basal y dos seguimientos), y valor alfa al 0.05 e intervalos de confianza al 95%



## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se inició el estudio con la identificación de los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA adscritos al Hospital de Infectología de Centro Médico la Raza, al HGZ 25 y al HGZ 27, de los archivos clínicos de los hospitales elegidos. De esta revisión se seleccionaron a los que cumplieron con los criterios de selección establecidos previamente. Para algunos pacientes, que tenían datos faltantes se acudió a la Consulta externa para solicitar la lista de los pacientes programados un día previo a su cita, para obtener los datos.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Según el reglamento de la Ley General de Salud; en materia de investigación para la salud, este estudio está clasificado en el artículo 17 fracción I, como investigación sin riesgo.

Para garantizar la confidencialidad de los datos, se realizó solo la captura por folio, sin tener la identificación individual de los pacientes, de tal forma que resulta casi imposible que esta información pueda ser utilizada para perjuicio de alguno de los participantes, dado que todos los resultados se muestran en conjunto y no en forma individual.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 1382 expedientes de los cuales 910 (65.84%) no tenían los dos esquemas antiretrovirales de estudio. De los 472 expedientes con los esquemas de tratamiento de interés, se excluyeron 50 (10.6%) por no reunir las 12 semanas de tratamiento. Se excluyeron a 175 pacientes (41.4%) por no contar con determinaciones basales de las variables de laboratorio. La muestra final fue de 247 expedientes.

Se obtuvieron un total de 247 pacientes, de los cuales el 56.7% recibió el esquema ZDV-3TC-IDV y el 43.3% el ZDV-3TC-SQV. El rango de edad fue de 24 y 65 años para los pacientes con el esquema ZDV-3TC-IDV y de 22 a 71 años para ZDV-3TC-SQV, la mayoría fueron hombres en más del 80% para ambos grupos. Los grados escolares con mayor proporción de pacientes fueron bachillerato y licenciatura.

**Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON VIH/SIDA SEGÚN LAS VARIABLES DE ESTUDIO POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

CARACTERÍSTICA	ZDV-3TC-IDV		ZDV-3TC-SQV		Valor de P
	n	%	n	%	
<b>SEXO</b>					
Hombre	117	83.6	92	86	0.60
Mujer	23	16.4	15	14	
<b>ESCOLARIDAD</b>					
Primaria	9	7.1	9	9.2	0.46
Secundaria	29	23	29	29.6	
Bachillerato	48	38.1	26	26.5	
Licenciatura	36	28.6	31	31.6	
Posgrado	4	3.2	3	3.1	

La mayoría de los pacientes en ambos esquemas reporto una alta adherencia (86.4% y 90.7% respectivamente). Recibió tratamiento anterior el 44.3% de los pacientes con el esquema a base de IDV y el 45.8% con el esquema a base de SQV.

El tratamiento previo recibido fue en su mayoría la doble terapia (29.3% y 30%)  
(Cuadro 2)

**Cuadro 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON VIH/SIDA SEGÚN EL ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

CARACTERÍSTICA	ZDV-3TC-IDV		ZDV-3TC-SQV		Valor de P
	n	%	n	%	
<b>ADHERENCIA</b>					
SI	121	86.4	97	90.7	0.307
NO	19	13.6	10	9.3	
<b>TRATAMIENTO ANTERIOR</b>					
SI	62	44.3	49	45.8	0.813
NO	78	55.7	58	54.2	
<b>TIPO DE TRATAMIENTO ANTERIOR</b>					
Monoterapia	8	5.7	12	11.2	0.397
Doble terapia	41	29.3	32	30	
Triple terapia	13	9.3	7	6.5	
No recibió	78	55.7	56	52.3	

La mediana del tiempo de tratamiento para ambos esquemas fue de 80 y 84 semanas . La mediana del diagnóstico de la enfermedad en meses fue de 63 para ambos grupos.

**Cuadro 3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES CONTINUAS DE PACIENTES CON VIH SIDA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

VARIABLE	AZT-3TC-IDV		AZT-3TC-SQV	
	Mediana	RI*	Mediana	RI*
Edad <sub>a</sub>	36	10.25	37	12.75
Semanas de tratamiento con esquema antiretroviral <sub>B</sub>	80	90	84	76
Tiempo de diagnóstico en meses <sub>C</sub>	63	5.14	63	4.39

\*RI=Rango intercuartilar

A. U.Mann-Whitney =6.804 P= 0.217

B. U.Mann-Whitney= 7137.5 P=0.936

C. U. Mann-Whitney =7170.6 P=0.993

### **Distribución según efectos colaterales:**

Los efectos colaterales más frecuentes fueron Nausea en 32.8% (81) y vómito 12.6% (31). Le siguen: dolor abdominal 12.1% (30), distensión 8.1 (20), meteorismo 6.9% (17), nefrolitiasis 4.9% (12), Gastritis 4.9% (12), mareo 4.5% (11), hiperglicemia 3.2% (8), diarrea 2.8% (7), lipodistrofia 2.8% (7), rash 1.6%(4), visión borrosa 1.2% (3) y por ultimo hipercolesterolemia con tan solo 0.8% (2).

El vómito que fue el efecto colateral más frecuente, se presento en mayor proporción en los pacientes con el esquema de ZDV-3TC-SQV con un 61.3% en comparación con un 38.7% en el esquema del ZDV-3TC-SQV. Siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $Ji^2$  de Pearson =4.662; P=0.034)

### **MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL ESQUEMAS TRIPLE ANTIRETROVIRAL**

Al evaluar la efectividad del tratamiento a través de las modificaciones de CD4, se observó que si existe diferencia entre los tratamientos evaluados estadísticamente significativo, pero en el segundo seguimiento ya no se encontraron diferencias en la cuenta de células CD4 en ambos tratamientos.

Al evaluar la efectividad para ambos seguimientos no se observó diferencia estadística significativa, entre los tratamientos antiretrovirales estudiados. (Cuadro 5)

**Cuadro 5. EFECTIVIDAD INMUNOLOGICA SEGUN ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

Efectividad CD4	AZT-3TC-SQV		AZT-3TC-IDV		Ji <sup>2</sup> de Pearson	Valor P
	Efectivo N (%)	No Efectivo N (%)	Efectivo N (%)	No Efectivo N (%)		
Al 1er seguimiento	54 (38.3)	44 (57.1)	87 (61.7)	33 (42.9)	7.147	0.008
Al 2do seguimiento en sujetos con modificación previa	45 (43.7)	44 (47.3)	58 (56.3)	49 (52.7)	0.259	0.61
Efectividad para ambos seguimientos	28 (43.1)	55 (47.8)	37 (59.9)	60 (52.2)	0.377	0.54

Se analizaron las modificaciones de CD4, y Carga viral por tiempos de seguimiento. Se considero como modificación para las Células CD4 un incremento del 30% entre uno y otro seguimiento. En el caso de la carga viral se considero como modificación una disminución de los valores por lo menos de 0.5 log 10 .

La proporción de pacientes tratados a base de AZT-3TC-IDV que presentaron efectividad en la carga viral al primer seguimiento (62%) fue mayor que los tratados con AZT-3TC-SQV (37%), ( P= 0.021)

No se encontró diferencia estadística en la proporción de pacientes con efectividad en la carga viral tanto entre el primero y segundo seguimiento para ambos tratamientos. (Cuadro 6)

**Cuadro 6. EFECTIVIDAD DE LA CARGA VIRAL EN LOGARTIMO<sub>10</sub>**

Carga viral log <sub>10</sub>	AZT-3TC-SQV		AZT-3TC-IDV		Ji <sup>2</sup> de Pearson	Valor P
	Efectivo N (%)	No Efectivo N (%)	Efectivo N (%)	No Efectivo N (%)		
Al 1er seguimiento	59 (88.1)	8 (11.9)	74 (90.2)	8 (9.8)	0.18	0.43
Al 2do seguimiento	46 (80.7)	11 (19.3)	44 (71)	20 (29)	1.58	0.15
Efectividad en ambos seguimientos	11 (53.0)	31 (47.0)	20 (64.5)	31 (47.0)	2.61	0.08

Al evaluar la efectividad inmunológica y virológica no se encontró asociación con las variables tiempo de tratamiento con esquema antiretroviral, tiempo de evolución de enfermedad, tratamiento antiretroviral previo, tipo de tratamiento antiretroviral y adherencia.

### **MEDIDAS DE OCURRENCIA**

Se midieron las tasas de incidencia de efectividad tanto inmunológica como virológica para el seguimiento 1 y el seguimiento 2 según el esquema de tratamiento.

La tasa de efectividad inmunológica para el primer seguimiento fue de 0.066 semanas<sup>-1</sup> y 0.064 semanas<sup>-1</sup> respectivamente, lo que representa que existen 6 casos de efectividad inmunológica por cada 100 semanas personas en ambos grupos. Para el segundo seguimiento se encontró una incidencia de 0.033 semanas<sup>-1</sup> y 0.028 semanas<sup>-1</sup>, lo que representa 3 casos de efectividad en el esquema a base de SQV y 2 casos en el esquema del IDV por cada 100 semanas de seguimiento.

**Cuadro 7. INCIDENCIA DE EFECTIVIDAD INMUNOLÓGICA SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO.**

**ZDV-3TC -SQV**

<b>Seguimiento</b>	<b>No de casos</b>	<b>Σ Tiempo Persona En semanas</b>	<b>INCIDENCIA Semana/persona ZDV-3TC-SQV</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Primer Seguimiento</b>	54	808	0.066	0.050-0.086
<b>Segundo Seguimiento</b>	45	1344	0.033	0.024-0.044

**ZDV-3TC -IDV**

<b>Seguimiento</b>	<b>No de casos</b>	<b>Σ Tiempo Persona En semanas</b>	<b>INCIDENCIA Semana/persona ZDV-3TC-SQV</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Primer Seguimiento</b>	87	1338	0.064	0.052-0.079
<b>Segundo Seguimiento</b>	58	2001	0.028	0.022-0.037

En el caso de efectividad virológica se encontró una tasa de incidencia para el primer seguimiento de 0.060 (semanas<sup>-1</sup>) para el SQV que representa 6 casos de efectividad por cada 100 semanas de seguimiento y para el IDV una tasa de incidencia de 0.054 (semanas<sup>-1</sup>), es decir 5 casos por cada 100 semanas de seguimiento. Para el segundo seguimiento se observó una tasa de incidencia de 0.027 para el ZDV-3TC-SQV y 0.026 para el ZDV-3TC-IDV. Lo que representa dos casos de efectividad por cada 100 semanas de seguimiento para ambos esquemas

**Cuadro 8. INCIDENCIA DE EFECTIVIDAD VIROLOGICA SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO.**

**ZDV-3TC -SQV**

<b>Seguimiento</b>	<b>No de casos</b>	<b>Σ Tiempo Persona semanas</b>	<b>INCIDENCIA Semana/persona ZDV-3TC-SQV</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Primer Seguimiento</b>	59	978	0.060	0.05-0.08
<b>Segundo Seguimiento</b>	49	1696	0.027	0.02-0.36

**ZDV-3TC -IDV**

<b>Seguimiento</b>	<b>No de casos</b>	<b>Σ Tiempo Persona semanas</b>	<b>INCIDENCIA Semana/persona ZDV-3TC-SQV</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Primer Seguimiento</b>	74	1363	0.054	0.04-0.07
<b>Segundo Seguimiento</b>	49	1849	0.026	0.02-0.34

También se realizó la medición de tasa de incidencia para evaluar los efectos secundarios al tratamiento antiretroviral estudiado comparando AZT-3TC-IDV con AZT-3TC-SQV .

Las tasas de incidencia con mayores efectos secundarios fueron: Diarrea y visión borrosa, con una Tasa de Incidencia de 0.085 semanas<sup>-1</sup> para ambos síntomas, que representan 8 casos de diarrea y 8 casos de visión borrosa secundaria a tratamiento antiretroviral por cada 100 semanas de seguimiento. (Cuadro 9)

A continuación se muestra la tabla, con los síntomas asociados a efectos secundarios que fueron estudiados



**Cuadro 9 .INCIDENCIA DE SINTOMAS SECUNDARIOS ASOCIADOS A AMBOS  
TRATAMIENTOS TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

Efecto secundario	No de casos	$\Sigma$ Tiempo persona semanas	Incidencia Sem/persona	Intervalos de confianza
Rash	4	51	0.0784	0.022-0.19
Visión borrosa	3	36	0.0833	0.018- 0.23
Nefrolitiasis	12	645	0.0186	0.0096- 0.032
Nausea	81	1070	0.0757	0.061- 0.093
Diarrea	7	82	0.0853	0.035- 0.17
Gastritis	12	599	0.0200	0.01-0.03
Meteorismo	17	244	0.0696	0.04-0.10
Vomito	31	398	0.0778	0.53- 0.10
Distensión	20	291	0.0687	0.42-0.10
Dolor abdominal	30	1012	0.0296	0.02- 0.04
Lipodistrofia	7	314	0.0222	0.009-0.045
Hipertrigliceridemia	20	779	0.0256	0.01-0.39
Hiperglicemia	8	328	0.0243	0.01-0.05
Hipercolesterolemia	2	119	0.0168	0.002- 0.059

Se analizaron la nausea y vomito como efectos secundarios más frecuentes para medir su incidencia según sexo, se encontró que el hombre presenta una incidencia de 0.081 semanas<sup>-1</sup>, que representan 8 casos de nausea secundaria a tratamiento antiretroviral por cada 100 semanas de seguimiento, y el vomito presenta una incidencia de 9 casos por cada 100 semanas de seguimiento, lo que indica que es más alta la incidencia en hombres con respecto a las mujeres. (Cuadro 10).

**Cuadro 10. TASAS DE INCIDENCIA DE EFECTOS COLATERALES SEGÚN SEXO**

<b>NAUSEA</b>	<b>núm. de casos</b>	<b>Tasa de Incidencia</b>	<b>Intervalos de Confianza al 95%</b>
<b>HOMBRE</b>	59	0.0819	0.06- 0.10
<b>MUJER</b>	22	0.0628	0.03-0.09
<b>VOMITO</b>			
<b>HOMBRE</b>	24	0.0926	0.06-0.13
<b>MUJER</b>	7	0.0503	0.02-0.10

La mayor tasa de incidencia en los pacientes que no tuvieron adherencia a tratamiento, fue mayor, con una incidencia de nausea ( $0.1268 \text{ semanas}^{-1}$ ) de 12 casos por 100 semanas personas de observación, en comparación con incidencia de nausea ( $0.0724 \text{ semanas}^{-1}$ ) 7 casos por 100 semanas personas de observación en pacientes que mostraron adherencia

No se observan diferencias en la incidencia de vomito con respecto a la adherencia de los pacientes, se encontró ( $0.078 \text{ semanas}^{-1}$ ) que se traduce en 8 casos por cada 100 semanas persona de seguimiento.

Al analizar el antecedente de tratamiento en aquellos pacientes sin tratamiento previo se observó la mayor incidencia ( $0.114 \text{ semanas}^{-1}$ ) que corresponde a 11 casos por 100 semanas persona de seguimiento, en comparación con una incidencia de ( $0.057 \text{ semanas}^{-1}$ ), es decir, 6 casos de nausea por 100 semanas de seguimiento en los pacientes que tenían tratamiento previo. Situación similar en la presencia de vómitos que es mas frecuente en los pacientes sin tratamiento previo.

La incidencia de nausea según tiempo del diagnostico, quienes tenían de 7 a 17 años, mostraron una tasa de incidencia de ( $0.10 \text{ semanas}^{-1}$ ), que representan 10 casos de nausea por 100 semanas persona de observación. También se observa una mayor incidencia de vomito a mayor tiempo del diagnóstico (mayor a 7 años),

con una tasa de incidencia de  $(0.13 \text{ semanas}^{-1})$ , que representan 13 casos de vomito por 100 semanas<sup>-1</sup> persona de observación.

Al evaluar la incidencia de efectos como nausea y vomito relacionada con las semanas de tratamiento antiretroviral se encontró una mayor incidencia en los pacientes con menor tiempo de tratamiento (entre 12 y 58 semanas ) reportando 10 casos por cada 100 semanas persona de observación con respecto a 6 y 4 casos reportados para el tratamiento entre (60 y 126 semanas de tratamiento y de 128 a 240 semanas de tratamiento respectivamente).

### **LAS MEDICIONES BASALES DE CD4 Y CARGA VIRAL.**

Se realizó medición CD4 encontrando una mediana de 193.5 células con un rango de 7 a 982 células. La mediana de la Carga viral basal fue de 87500 copias con un rango de 0 a 2700000 copias y la mediana de la Carga viral en log10 de las copias fue de 4.94 con un rango de 0 a 6.43.

### **MODIFICACIONES DE CD4 Y CARGA VIRAL EN EL SEGUIMIENTO**

En el cuadro 11 se aprecia que hay diferencia significativa entre los valores basales de células CD4 al ingreso a tratamiento en ambos esquemas ( $p = 0.010$ ). Por lo que los pacientes con el esquema AZT-3TC-SQV iniciaron con mejores condiciones inmunológicas. Sin embargo en el seguimiento posterior al inicio de tratamiento (con evaluación de dos estudios subsecuente) no se observo evidencia estadística que mostrará diferencias entre tratamientos ( $Z = -1.927$   $P = 0.054$  y  $z = -0.586$   $P = 0.058$ , respectivamente). En cuanto a las basales de Carga Viral tanto en copias como en transformación logarítmica, no hay diferencias estadísticas. Nótese que en el primer seguimiento la diferencia favorece al esquema 1 ( $P = 0.006$ ) y en el seguimiento 2, favorece al esquema 2 ( $P = 0.028$ )

**Cuadro 11. DIFERENCIA DE MEDIANAS PARA CD4 Y CARGA VIRAL EN  
PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

VARIABLE	MEDIANA		U. Mann Whitney	Valor z	Valor p
	ZDV-3TC- IDV	ZDV-3TC- SQV			
CD4					
CD4 BASAL	151	232	4780	-2.575	0.010
CD4 1	272	295	5966	-1.927	0.054
CD4 2	270	303	4330	-0.586	0.558
CARGA VIRAL copias/ml					
CARGA VIRAL BASAL	221732	208077	4655	-.461	0.645
CARGA VIRAL 1	48366	80680	5096	-2.731	0.006
CARGA VIRAL 2	50122	26880	3626	-1.477	0.140
CARGA VIRAL Log (copias/ml)					
CARGA VIRAL BASAL	4.6	4.8	4750	-.225	0.822
CARGA VIRAL 1	3.4	3.8	3148	-3.179	0.001
CARGA VIRAL 2	3.6	4.1	1936	-2.200	0.028

En el cuadro 12, se muestran los resultados de la aplicación de la ANOVA de mediciones repetidas (basal y dos seguimientos de CD4 y carga viral en copias), que comparan los tres tiempos de seguimiento de las variables de laboratorio, y permiten identificar que no existe diferencia en el efecto esperado de ambos tratamientos, sin embargo no existe suficiente evidencia estadística para asegurar el resultado.

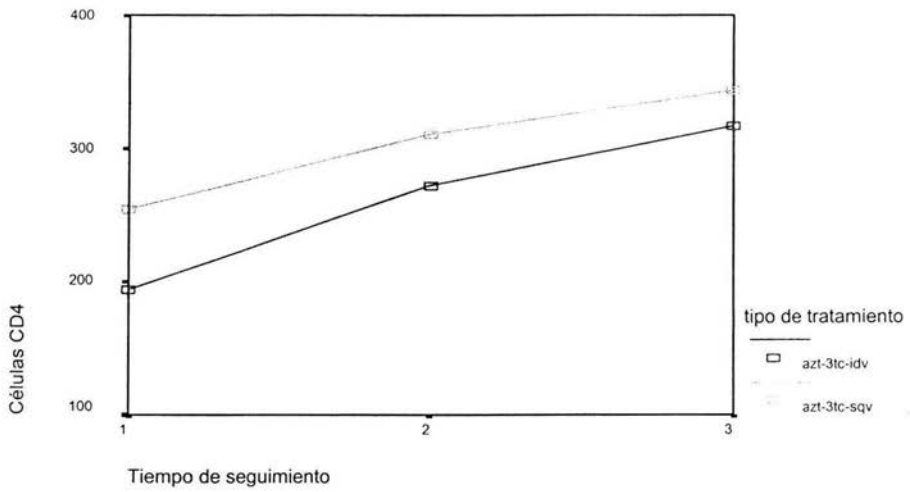
**Cuadro 12. ANÁLISIS DE VARIANZA DE MEDICIONES REPETIDAS**

VARIABLE	T HOTTELING De la Interacción	VALOR P
CD4		
CD4 basal	0.012	0.341
CD4 1		
CD4 2		
CARGA VIRAL (copias/ml)		
Carga viral basal	0.014	0.390
Carga viral 1		
Carga viral 2		

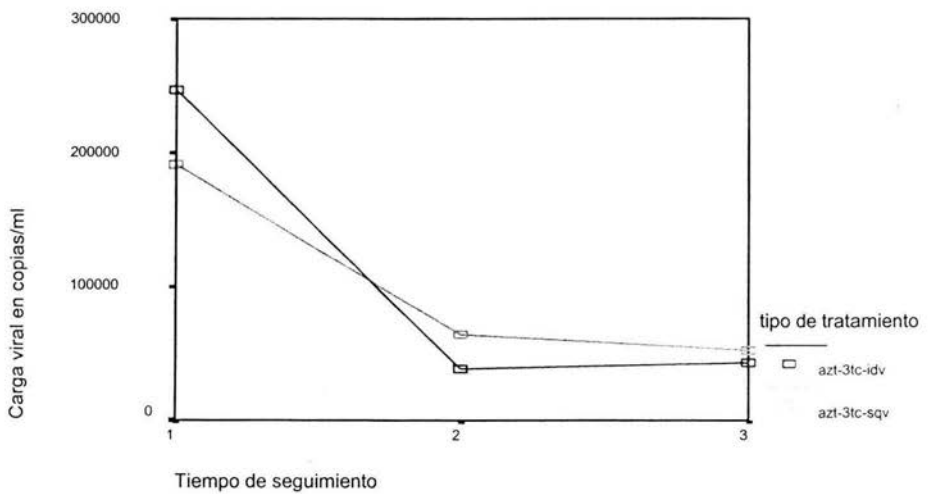
En la gráfica 1 y 2 se presenta el comportamiento de la Modificación de CD4 y carga viral en copias para ambos tratamientos.

Los pacientes del esquema AZT-3TC-SQV al ingresar al estudio presentaban mejores condiciones basales de células CD4 y carga viral en copias, sin embargo ambos parámetros se modifican sin diferencia en sus valores en los seguimientos subsecuentes.

**Gráfica 1. ANOVA DE MEDICIONES REPETIDAS (CÉLULAS CD4)**

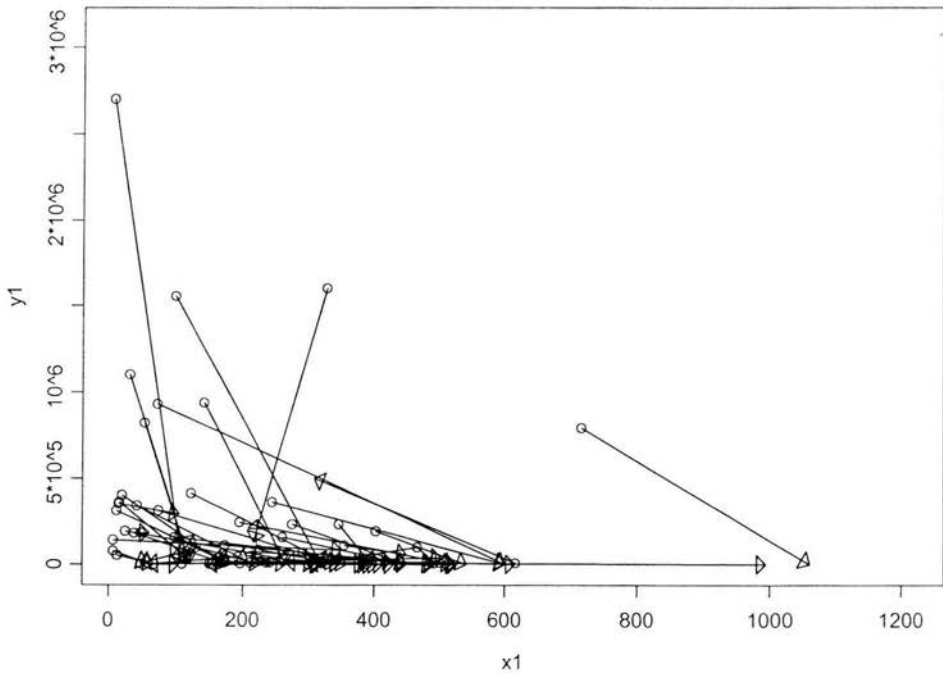


**Gráfica 2. ANOVA DE MEDICIONES REPETIDAS (CARGA VIRAL)**



### Gráfica 3. REPRESENTACIÓN DE CV VS CD4 AL INICIO Y AL FINAL PORMEDIO DE ESTADÍSTICA CIRCULAR

La gráfica muestra los vectores que representan las modificaciones de Carga viral y CD4. El estado inicial de los pacientes está representado por el punto (o inicio del vector) y el estado final por la punta de la flecha. Se observa que la mayoría de los vectores tienen un desplazamiento hacia abajo y a la derecha lo que representa un aumento en las células CD4 (desplazamiento hacia la derecha) y una disminución en

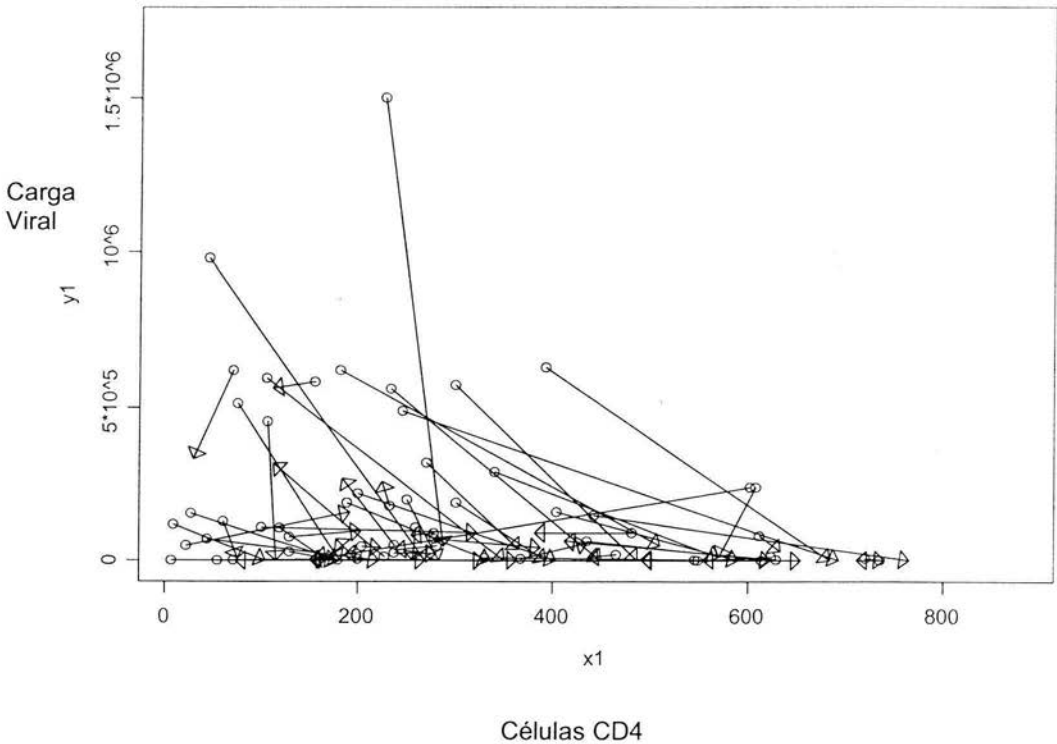


la Carga viral (desplazamiento hacia abajo.) Solo un vector tiene el comportamiento inverso.

#### ESQUEMA 1: AZT-3TC-IDV

El comportamiento en esta gráfica es similar, salvo que hay 5 o más pacientes que tienen cambios en sentido contrario. Lo que podría aparentar que el esquema AZT-3TC-IDV tiene mejor modificación de las variables. Cabe hacer notar que la prueba no paramétrica de Watson para datos circulares como los anteriores, no alcanzo un valor estadístico significativo.

**Gráfica 4. REPRESENTACIÓN DE CV VS CD4 AL INICIO Y AL FINAL POR MEDIO DE ESTADÍSTICA CIRCULAR ESQUEMA 2 AZT-3TC-SQV**





En el Cuadro 13 se muestran las razones de tasas de los efectos colaterales según el esquema de tratamiento con sus correspondientes IC<sub>95%</sub>. No se observa asociación, entre el efecto al tratamiento cuando esta expuesto a AZT 3TC IDV con respecto al AZT 3TC SQV, dado el tamaño de muestra.

**Cuadro 13. RAZONES DE TASAS DE EFECTOS COLATERALES**

SINTOMA	TASAS DE INCIDENCIA		RAZONES DE TASAS	INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%
	Azt-3tc-idv	Azt-3tc-sqv		
RASH	0.769	0.0833	0.9	0.07-48.4
V.BORROSA	0.1	0.0769	1.3	0.02-24.9
NAUSEA	0.0687	0.0871	0.7	0.49, 1.2
DIARREA	0.2857	0.0441	6.4	1.09-44.2
GASTRITIS	0.0457	0.0194	2.3	0.64-9.3
METEORISMO	0.0653	0.0769	0.8	0.29-2.6
VOMITO	0.0701	0.0837	0.8	0.37-1.8
DISTENSIÓN	0.0621	0.0816	0.7	0.28-2.1
D.ABDOMINAL	0.0248	0.0357	0.6	0.31- 1.5
LIPODISTROFIA	0.0287	0.0142	2.0	0.32-21.2
HIPERTRIGLICERIDEMIA	0.0318	0.0238	1.3	0.49-3.5
HIPERGLICEMIA	0.0322	0.0173	1.8	0.36, 11.9

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la efectividad de dos esquemas triples antiretrovirales caracterizados por ser los de uso más frecuente en el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA, en el IMSS. La población de estudio fue una cohorte retrospectiva, en la cual los pacientes ya tenían asignados sus tratamientos. Es muy probable que algunos de estos pacientes hayan pertenecido a ensayos clínicos en los que si quisieron valorar la efectividad, incluyeron a un número pequeño de pacientes.

Es por este motivo que este trabajo fue reconstruir una cohorte de todos los pacientes que desde el año de 1996 al 2002 recibieron estos dos esquemas. De tal forma que todos los pacientes que fueron tratados con dichos esquemas estuvieran incluidos.

De todos los estudios encontrados en la literatura solo ese encuentran dos que comparan en específico los dos esquemas de estudio: AZT-3TC-IDV y AZT-3TC-SQV. El primero, el estudio Cohen <sup>(29)</sup> y el segundo un trabajo de Kirk <sup>(28)</sup> y colaboradores. Los demás trabajos comparan esquemas triples con dobles terapia o monoterapia. O bien estudian en forma global a los inhibidores de proteasa, sin compararlos entre ellos como en el estudio de Kauffman y col.<sup>(24)</sup> o el de Eron.<sup>(23)</sup>

En el presente estudio se evaluó la efectividad inmunológica y virológica tomando en cuenta dos seguimientos en el tiempo, no encontrándose diferencia entre los esquemas evaluados, estadísticamente significativos. Esto coincide con el estudio de CHESSE <sup>(29)</sup>, donde tampoco pudieron encontrar diferencia entre los esquemas, tomando en cuenta estos dos parámetros de laboratorio.

Contrariamente en el estudio de Kirk <sup>(28)</sup> y colaboradores si se encontraron diferencias tanto en carga viral como en CD4, a favor del AZT-3TC-IDV. Lo que se distingue de el presente estudio es el mayor número de sujetos estudiados (2708 pacientes), por lo que si pudieron encontrar diferencias, estadísticamente significativas.

En cuanto a la evaluación de los efectos secundarios el presente estudio a diferencia de los estudios referidos en la literatura, (donde se evalúan los efectos secundarios, mediante comparaciones absolutas) se calcularon los efectos secundarios a través de medidas de ocurrencia (Tasas de incidencia).

Es importante señalar que una limitante del estudio, es que dado que se basó en expedientes clínicos, la calidad del llenado es muy mala. A pesar de que esta normado que cada paciente cuente con una determinación inmunológica y virológica basal así como mediciones subsecuentes por lo menos cada 6 meses, como una forma de monitoreo del tratamiento, precisamente para documentar efectividad, esto no coincide con lo documentado en los registros clínicos.

Una gran proporción de pacientes no cuentan con estudio basal y en caso de contar con seguimientos subsecuentes no esta dentro del tiempo establecido. Otro dato faltante es el seguimiento clínico, ya que en una gran proporción de los expedientes no cuentan con información de la categoría clínica a la cual pertenecen los pacientes, lo que afecta el conocimiento de la evolución y de la posible respuesta del paciente al tratamiento. Esto último era muy importante ya se requería estratificar a los pacientes según su condición clínica, para una evaluación más completa

En cuanto a las tasas de incidencia de efectividad inmunológica y virológica, dan la falsa impresión de que los casos que mostraron efectividad disminuyen en el segundo seguimiento, sin embargo, hay que tomar en cuenta que las determinaciones en el segundo seguimiento fueron menores, debido a la falta de control del seguimiento de los pacientes en las variables de laboratorio, esta condición ocasionó pérdidas de información valiosa para el seguimiento, lo que se manifiesta con un subestimación de la verdadera incidencia de efectividad del tratamiento antiretroviral.

Situación contraria a lo observado en la modificación de parámetros de laboratorio como CD4 y carga viral, en los cuales si se observa un incremento de ambas variables a partir del primer seguimiento.

Si partimos del hecho, de que al registrar la información relacionada con los efectos secundarios, estos no fueron registrados en el expediente en forma constante, o que algunos individuos debido a los efectos no hayan regresado a consulta, entonces es probable que puede estar subestimada la verdadera incidencia de efectos secundarios.

Una limitante del diseño, es que no se puede identificar si la selección del tratamiento fue basado en los parámetros de laboratorio o si fue una selección aleatoria ya que al analizar esto, se encontró que estas condiciones eran diferentes entre los pacientes según el esquema antiretroviral, los que recibieron zdv-3tc-sqv, tuvieron mejores condiciones basales tanto inmunológicas como virológicas que el otro esquema estudiado.

Tomando en cuenta que a pesar de encontrar diferencias entre los tratamientos, aunque no estadísticamente significativas, el esquema zdv-3tc-idv, mejoró más que el otro esquema, tomando en cuenta que sus basales estaban por debajo. Hay que destacar también, que tanto el costo, como en la dificultad del paciente para tomar el medicamento (18 tabletas), hace pensar que el esquema zdv-3tc-idv resulta mejor.

## CONCLUSIONES

La infección por VIH/SIDA en la actualidad es de la mayor relevancia, principalmente en el ámbito de la infectología, salud pública, administración y economía de la salud, debido a las repercusiones sociales y económicas y sanitarias que tiene.

Es evidente que los esfuerzos en probar nuevas terapias antiretrovirales existen, pero también es necesario reconocer que los recursos económicos son escasos y que los tratamientos tienen un alto costo, de ahí la importancia de evaluar clínicamente los efectos de las terapias, tanto en síntomas secundarios, como en efectividad basados en modificaciones de células CD4 y carga viral.

La efectividad tanto inmunológica como virológica del esquema triple antiretroviral zdv-3tc-sqv en comparación con el zdv-3tc-idv no mostró diferencia estadística al tomar en cuenta los dos seguimientos. El zdv-3tc-idv solo mostró ser más efectivo inmunológicamente en el primer seguimiento.

No se encontró asociación entre las variables de adherencia, tiempo de evolución a partir del diagnóstico, tiempo de tratamiento con el esquema, y antecedente de tratamiento previo. Una explicación es el tamaño muestral.

Por otra parte las variables relacionadas con una mayor frecuencia de efectos secundarios, no mostraron diferencias entre los tratamientos evaluados, aun cuando si se observo evidencia estadística que demostró que la selección de pacientes al ingreso al tratamiento mostraban mejores condiciones inmunológicas (CD4 ) y virológica (carga viral) para el esquema AZT 3TC SQV.

Aun cuando no es posible concluir que un esquema es mejor que otro debido a la imprecisión de los datos, ambos tratamientos pueden elegirse indistintamente, cuando solo se considera las variables de laboratorio y los efectos colaterales. Pero es conveniente que las decisiones sean tomadas en función de otras variables que afecten la disponibilidad de los medicamentos, el costo, las características clínicas de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Principles and Practice of Infectious Disease. Mandell, Douglas and Bennett's. Ed. Churchill Livingstone. Fifth Edition 2000.
- 2) Microbiología Médica. Murray. Edit Harcourt Brace. 2ª edición 1999
- 3) Lederman ME, Connick E, Landay A, et al. Immunologic Response associated with 12 weeks of combination Antiretroviral therapy Consisting of Zidovudina, Lamivudine, and Ritonavir: Results of AIDS Clinical Trial Groups Protocol 315. J Infect Dis 1998;70-78
- 4) Gatell JM. Historia Natural, Clasificación y Pronóstico de la Infección por El VIH-1. Medicine 1998 7(83); 1698-1706.
- 5) Impact of The HIV/AIDS Epidemic. [www.hivatis.org](http://www.hivatis.org)
- 6) Programa de Acción para la prevención y control del VIH/SIDA e ITS 2001-2006 [www.ssa.gob.mx/conasida](http://www.ssa.gob.mx/conasida)
- 7) El SIDA en México en el año 2000. [www.ssa.gob.mx/conasida](http://www.ssa.gob.mx/conasida)
- 8) Recomendaciones y Experiencia Institucional para la atención integral del paciente con VIH/SIDA Tomo1. IMSS
- 9) Weidle PJ, Holmberg SD, DeCock. Changes in HIV and AIDS epidemiology from new generation antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13(suppl A): S61-S68
- 10) Tarinas A, Tápanes RD, Pérez LJ. Terapia antiviral para VIH-SIDA. Rev Cubana Farm 2000;34(3):207-18
- 11) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection. 2001

12) Barriga G, Castillo NP. Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Interpretación de la prueba de carga viral. Patología Clínica 1999; 46(4):201-208

13) Carga viral en el VIH. [www.hemofiliacat.org](http://www.hemofiliacat.org)

14) Reunión de Gesida. X Congreso de la SEIMC. Sevilla, Marzo de 2002. Tratamiento antiretroviral inicial. [www.gesidaseimc.com](http://www.gesidaseimc.com)

15) Fischl. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. N Engl J Med 1995;317

16) Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. N Engl J Med 1996;334(16):1011-1017

17) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM 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(11):725-733

18) Gulick, RM, Mellors JW, Havlir D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997; 337(11): 734-739

19) Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F et al. A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with zidovudine, Lamivudine and Indinavir in Previously Untrated HIV-1-Infected Patients. Ann Intern Med 1998;339:1269-1276

20) Vella S, Lazzarin A, Carosi G et al. A randomized controlled trial of a protease inhibitor (saquinavir) in combination with zidovudine in previously untrated patients with advanced HIV infection. Antivir Ther 1999;4(2):117-21.

21) Deeks SG, Hecht FM, Swanson M et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999;13:F35-F43

22) Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly Active Antiretroviral Therapy in a Large Urban Clinic: Risk Factors for Virologic Failure and Adverse Drug Reactions. *Ann Intern Med* 1999;131(2):81-87

23) Eron JJ, Murphy RL, Peterson D et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000;14:1601-1610

24) Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ et al. Long term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:959-969

25) Gulick RM, Mellors JH, Havlir D et al. Year Supression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-39

26) Carr A, Chuah J, Hudson J et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo 1 study. *AIDS* 2000;14:1171-1180

27) Ghani AC, Henley WE, Donnelly CA et al. Comparison of the effectiveness of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing and protease inhibitor-containing regimens using observational databases. *AIDS* 2001;15:1133-1142



28) Kirk O, Pradier C, Bruun JN. Clinical outcome among HIV infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15:999-1008

29) Cohen WT, Schurman Rob. Ensayo aleatorio de comparación de saquinavir en cápsulas de gelatina suave con indinavir como parte de la terapia triple. (estudio CHEESE). AIDS 1999,13: F53-F58



22. Esquemas otorgados previamente \_\_\_\_\_

23. Complicaciones	Presencia		CD4
<b>Categoría A</b>			
Infección asintomática	Si _____	No _____	
Linfadenopatía generalizada persistente	Si _____	No _____	
Infección aguda	Si _____	No _____	
<b>Categoría B</b>			
Candidiasis	Si _____	No _____	
Displasia cervical/ca in situ	Si _____	No _____	
Síntomas consuntivos	Si _____	No _____	
Leucoplasia vellosa oral	Si _____	No _____	
Herpes zóster	Si _____	No _____	
Purpura trombocitopénica idiopática	Si _____	No _____	
Enfermedad inflamatoria pélvica	Si _____	No _____	
Neuropatía periférica	Si _____	No _____	
Otras			
<b>CATEGORÍA C</b>			
<b>Presencia</b>			
Candidiasis pulmonar	Si _____	No _____	
Candidiasis esofágica	Si _____	No _____	
Cáncer cervical invasor	Si _____	No _____	
Coccidioidomicosis	Si _____	No _____	
Criptococosis	Si _____	No _____	
Criptosporidiosis	Si _____	No _____	
Citomegalovirus	Si _____	No _____	
Encefalopatía	Si _____	No _____	
Herpes simple	Si _____	No _____	
Histoplasmosis	Si _____	No _____	
Isosporiasis	Si _____	No _____	
Sarcoma de Kaposi	Si _____	No _____	
Linfoma	Si _____	No _____	
Mycobacterium tuberculosis	Si _____	No _____	
Neumonía por Pneumocystis carinii	Si _____	No _____	
Toxoplasmosis cerebral	Si _____	No _____	
Síndrome de emaciación	Si _____	No _____	
Otras			

24. A que categoría clínica corresponde (basal)

- 1)A1                      4)B1                      7)C1  
 2)A2                      5)B2                      8)C2  
 3)A3                      6)B3                      9)C3

24.

25. Categoría clínica al término del tratamiento.

- 1)A1                      4)B1                      7)C1  
 2)A2                      5)B2                      8)C2  
 3)A3                      6)B3                      9)C3

25.

26) Adherencia al tratamiento  
1) Si 2) No

26.

27. Efectos secundarios del tratamiento en estudio.  
1) Si 2) No

27.

28. EFECTOS SECUNDARIOS	Fecha de presentación	Tiempo Transcurrido entre inicio de trat y efecto sec
28) Rash	1) si 2) no	
29) Visión Borrosa	1) si 2) no	
30) Nefrolitiasis	1) si 2) no	
31) Náusea	1) si 2) no	
32) Meteorismo	1) si 2) no	
33) Vómito	1) si 2) no	
34) Distensión	1) si 2) no	
35) Dolor abdominal	1) si 2) no	
36) Lipodistrofia	1) si 2) no	
37) Hiperpertrigliceridemia	1) si 2) no	
38) Hiperglicemia	1) si 2) no	
39) Hipercolesterolemia	1) si 2) no	
40) Otros	1) si 2) no	

**V. DETERMINACIONES BASALES**

- 41) CD4
- 42) Carga Viral (copias)
- 43) Carga Viral (log)
- 44) Glucosa
- 45) Triglicéridos
- 46) Colesterol

41.

42.

43.

44.

45.

46.

**VI. DETERMINACIONES SUBSECUENTES**

**Seguimiento 1**

- 47) CD4
- 48) Carga Viral (copias)
- 49) Carga Viral (log)
- 50) Glucosa
- 51) Triglicéridos
- 52) Colesterol

47.

48.

49.

50.

51.

52.

**Seguimiento 2**

- 53) CD4
- 54) Carga Viral (copias)
- 55) Carga Viral (log)
- 56) Glucosa
- 57) Triglicéridos
- 58) Colesterol

53.

54.

55.

56.

57.

58.