

11262
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Efecto a corto plazo del tratamiento anti-VIH sobre la
respuesta antiviral no citolítica de células T CD8+ de
pacientes infectados por VIH en etapas intermedia y tardía
de la enfermedad

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
P R E S E N T A :
MARIA FERNANDA GUTIERREZ ESCOLANO

ASESOR: DR. GUSTAVO REYES TERAN



MEXICO D. F.,

ABRIL DEL 2003

CON
ORIGEN

D



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**Tesis para la obtención del Grado
Maestría en Ciencias**

Efecto a corto plazo del tratamiento anti-VIH sobre la respuesta antiviral no citolítica de células T CD8+ de pacientes infectados por VIH en etapas intermedia y tardía de la enfermedad.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recopional.

NOMBRE: MARIA FERNANDA
GUTIERREZ ESCOLANO

FECHA: 16 Abril 2003

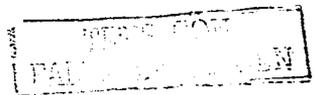
FIRMA: _____

Maria Fernanda Gutiérrez Escolano

Tutor: Dr. Gustavo Reyes Terán

[Firma manuscrita]

B



INER

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

México D.F., 06 de Febrero de 2003

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL PROGRAMA
PRESENTE

Dr. Luis Felipe Abreu:

Esta carta es para notificar que la tesis de la alumna María Fernanda Gutiérrez Escolano, reúne la originalidad y calidad suficiente para ser sometida a consideración del jurado de examen de grado de Maestría en Ciencias Médicas. Quiero informar también que el desempeño global de la alumna ha sido satisfactorio.

Atentamente,



GUSTAVO REYES TERÁN

Tutor,
Investigador titular,
Jefe, Servicio de Infectología, INER
Tel: 5666-4539 x 283 y 5666-7985
E-mail: greyes@snr.conacyt.mx

CALZ. DE TLALPAN 4502

14080 MEXICO, D.F.

C

RECEIVED
FEB 11 2003
SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL DE ENFERMEDADES
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Contenido.

Título

Introducción.

Justificación.

Objetivos.

Hipótesis.

Métodos.

Diseño del estudio.

Tamaño de la muestra.

Población de estudio

Individuos.

Criterios de selección.

Criterios de clasificación.

Criterios de inclusión.

Criterios de exclusión.

Asignación de tratamiento.

Modificación o suspensión del tratamiento.

Criterios de eficacia.

Análisis estadístico.

Evaluación del seguimiento y resultados.

Datos clínicos.

Resultados:

Datos pre-TAVAA

Seguimiento clínico.

Evolución clínica.

Muertes durante el seguimiento.

Abandono y modificaciones del tratamiento anti-vih.

Efectos adversos.

Datos Viroológicos.

Determinaciones de carga viral (CV) en plasma

Resultados:

Datos pre-TAVAA: carga viral en plasma

Seguimiento virológico.: carga viral en plasma

Datos Inmunológicos: células T CD4+

Determinación de concentraciones circulantes de cT CD4+/mL

Resultados:

Datos pre-TAVAA: cT CD4+

Seguimiento : Células T CD4+

D



Datos Inmunológicos: RANC

Determinación de RANC.

Ensayo agudo.

Resultados: RANC

Eficacia de RANC

Comparaciones entre los 2 grupos.

1. Porcentaje de inhibición de la replicación viral : cociente 0,25
2. RANC \geq 90% de la replicación viral: Cociente 0.5
3. Número y porcentaje de pacientes que inhibieron \geq 90% de la replicación viral:
Cociente 0.5

Comparaciones intragrupo

Discusión.

Conclusiones.

Referencias.

Cuadros y figuras

Glosario

Anexos

Carta de consentimiento

Comité de ética

E



Titulo.

Efecto a corto plazo del tratamiento anti-VIH sobre la respuesta antiviral no citolítica de células T CD8+ de pacientes infectados por VIH en etapas intermedia y tardía de la enfermedad.

Introducción.

El uso de la combinación apropiada de fármacos anti-VIH, con diferentes sitios de acción en el ciclo de replicación viral, denominada tratamiento anti-VIH altamente activo (TAVAA), ha cambiado significativamente el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y, en consecuencia, ha modificado el pronóstico de la enfermedad (1-7). El TAVAA induce una disminución rápida e intensa de las concentraciones de VIH en el plasma (carga viral) y en algunos tejidos, lo que se asocia con un incremento de las concentraciones de células T CD4+ (cT CD4+) circulantes y, por tanto, a la disminución en la incidencia de infecciones oportunistas e incremento de la supervivencia de las personas infectadas por VIH (8-11). El TAVAA restablece la respuesta inmune contra diversos agentes infecciosos oportunistas, tales como complejo *Mycobacterium avium-intracellulare(MAI)*, Citomegalovirus y *Pneumocystis carinii*. Sin embargo, la reconstitución de la respuesta inmune específica contra VIH por el TAVAA permanece como uno de los temas más controvertidos y de mayor interés en los últimos años. Se asume, en el presente, que la respuesta específica anti-VIH por células T CD4+ o por cT CD8+, tanto por su efecto citolítico como supresor, no se restablece aun con un tratamiento eficaz desde el punto de vista virológico (reducción >2 logaritmos de las concentraciones plasmáticas de VIH, medidas por RT-PCR) [13-14].

La importancia de la respuesta inmune mediada por células es evidente desde la etapa de infección primaria por VIH. Por ejemplo, las células T CD8+ mediante su actividad citolítica (CTL) y no citolítica o supresora (CNAR o RANC) controlan la viremia característica de la infección primaria. Sin embargo, el control inmunológico del virus se pierde paulatinamente y la enfermedad evoluciona, lo que se expresa con aumento de la carga viral en plasma y coincide con la disminución de las concentraciones circulantes de células T CD4+, que indica la inmunodeficiencia que caracteriza las etapas tardía y avanzada de la enfermedad (15-21).

Recientemente, se ha estudiado el efecto del TAVAA sobre la función de las células del sistema inmunológico que determinan la respuesta inmune mediada por células y que parecen ser las protagonistas en el control o de la pérdida del control viral: CTL, RANC y la respuesta linfoproliferativa de cT CD4 específicas anti-VIH.

Efecto del TAVAA sobre CTL

Bruce Walker y col. han estudiado extensamente el efecto del TAVAA sobre la respuesta inmune mediada por CTL y la específica anti-VIH por cT CD4+. Sus resultados muestran que la magnitud y la duración de la respuesta de CTL son menores en pacientes que reciben tratamiento durante la etapa primaria de la infección que los que se tratan durante la infección crónica (22). Además, sus hallazgos indican que los pacientes tratados antes de la seroconversión tienen una respuesta de CTL menor que los tratados después de la seroconversión.

En otro estudio, Ogg y cols. muestran que la respuesta citolítica tiene variaciones notables en las primeras dos semanas después del comienzo del tratamiento. Después de ese tiempo, la respuesta de CTL disminuye exponencialmente y es proporcional a la disminución de la CV a concentraciones

indetectables. Las causas de este fenómeno permanecen desconocidas, aunque se ha propuesto que podría deberse a la ausencia o la pérdida de un límite o umbral de estimulación antigénica, al disminuir la carga viral plasmática y tisular (23).

Efecto del TAVAA sobre la respuesta linfoproliferativa específica anti VIH de cT CD4+.

El TAVAA induce aumento no sólo en el número sino también en la función de cT CD4+. Los efectos sobre la función de estas células son evidentes al exponerlas a diversos antígenos de VIH y medir la respuesta proliferativa específica (respuesta linfoproliferativa o RLP), durante la supresión prolongada de la replicación viral por el tratamiento. Se ha observado que la RLP disminuye de nuevo durante los periodos en que hay aumento transitorio de la replicación viral, lo que sugiere que la restitución inmune depende de la supresión completa de la CV (24-26).

Otros estudios muestran que los pacientes tratados en la infección primaria desarrollan una eficiente respuesta linfoproliferativa de CT CD4 específica contra el VIH [27]. Sin embargo aún hay considerable controversia respecto al efecto del TAVAA sobre RLP específica contra VIH con el TAVAA en pacientes infectados crónicamente por VIH (25,26,28,29). Por ejemplo, se ha observado un aumento de la respuesta linfoproliferativa de cT CD4 a proteínas del virus en pacientes infectados por VIH, clasificados como de evolución lenta (más de 10 años con la infección, sin tratamiento anti-VIH, concentraciones normales y estables de cT CD4+ y bajas concentraciones de carga viral en plasma) [27]. Por su parte, Blankson [30] no observa, en pacientes con TAVAA y CD4 $\geq 250/\mu\text{L}$, buena respuesta linfoproliferativa a los antígenos específicos de VIH, aunque conservan la respuesta a antígenos como toxoide tetánico, candidina y CMV, lo que sugiere un restablecimiento de la RLP a patógenos oportunistas, pero no la específica anti-VIH. El debate se incrementa, con los resultados en pacientes en etapa tardía (CD4 $\leq 75/\mu\text{L}$) que pueden tener una respuesta linfoproliferativa específica anti-VIH semejante a los LTNP (30) y con los estudios de Angel y cols que muestran restitución de la RLP específica anti-VIH en pacientes con TAVAA y CV indetectable durante varios años [28]. Aún más, otros grupos observan que la respuesta linfoproliferativa de cT CD4 específica anti-VIH es mayor en pacientes con infección crónica no tratados que en aquellos tratados con TAVAA. [30,31] Se desconocen en el presente las causas de los resultados controvertidos en los diferentes estudios descritos, pero se sugiere que la importancia de la RLP en la patogénesis del SIDA podría ser menor que otras respuestas. Además, es importante considerar que varios de los estudios descritos se han realizado en un número limitado de pacientes.

Efecto del TAVAA sobre RANC.

Se acepta generalmente que la respuesta inmune mediada por células es la más importante para el control de la replicación del VIH y, por tanto, del curso de la enfermedad. Las células T CD8+, además de su efecto citolítico sobre células infectadas por VIH, también pueden suprimir la replicación viral por mecanismos no citotóxicos tanto en cT CD4+ como en macrófagos. Este efecto fue descrito por primera vez en 1986 por el grupo de Jay A. Levy, de la Universidad de California en San Francisco(32), y posteriormente se ha demostrado en otros estudios, se reconoce contra cepas diferentes de VIH y aun de SIV, no altera la capacidad de proliferación de las cT CD4+ y se distingue del efecto citolítico en que puede presentarse contra cT CD4+ infectadas por VIH sin que se requiera del reconocimiento de moléculas del sistema principal de histocompatibilidad o del contacto entre células blanco T CD4+ y células efectoras T CD8+. (33-38). La RANC puede prevenir la infección por VIH en personas expuestas al virus, no infectadas [39], controlar la viremia que caracteriza la

infección primaria (40) y la replicación viral durante la etapa asintomática. Además, se ha mostrado que una buena respuesta de RANC se asocia con el estado asintomático o de latencia clínica y en las personas infectadas que tienen evolución lenta de la enfermedad (41,42). Sin embargo, finalmente el control de la replicación viral se pierde y la enfermedad evoluciona a las etapas tardías de la enfermedad (SIDA) (43).

Hay muy pocos estudios que han evaluado los efectos del tratamiento antirretroviral sobre la RANC. En 1996 en un estudio de pacientes tratados con zidovudina, antes del uso rutinario del TAVAA, Mackewicz describe la reconstitución de RANC que se asocia a buena respuesta clínica (44). En 1999, Wilkinson y col. estudian a pacientes infectados por VIH y exposición previa a diversos análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa y sus resultados muestran disminución significativa de RANC en pacientes en quienes el TAVAA reduce la CV a concentraciones indetectables, a pesar de que se observa restablecimiento de la respuesta inmune celular en general [45]. Un estudio reciente del grupo de Jay Levy en personas infectadas por VIH que reciben TAVAA durante la etapa primaria de la infección, muestra disminución significativa de RANC, al compararlos con pacientes infectados, en la misma etapa, sin TAVAA [46].

Sin embargo, no hay estudios que hayan determinado el efecto del TAVAA sobre la actividad anti-VIH de las cT CD8+ supresoras durante las etapas intermedia y tardía de la enfermedad, es decir, en pacientes crónicamente infectados.

Justificación.

Hay evidencias convincentes de que las cT CD8+ juegan un papel central en el control de la enfermedad por VIH y se ha mostrado que la RANC correlaciona con la etapa clínica de la enfermedad. El efecto del TAVAA es predominante sobre los virus libres, tiene diferente eficacia virológica e inmunológica en las distintas etapas de la enfermedad y la vida media de su eficacia virológica es de 2 a 3 años. Los resultados de diversos estudios indican que la respuesta inmune específica anti-VIH declina al disminuir la carga viral a concentraciones indetectables (menor de 50 copias RNA-VIH/mL) por el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, se desconoce el efecto del TAVAA sobre la RANC en pacientes crónicamente infectados por VIH, tanto los que se encuentran en etapa intermedia de la enfermedad, como en la tardía.

Con base en lo anterior, el presente proyecto evalúa y compara la relación entre el control virológico de 3 y 6 meses de tratamiento anti-VIH altamente activo (TAVAA) y la RANC de pacientes en etapas intermedia y tardía de la enfermedad.

Los resultados de este proyecto podrían ayudar a responder varias interrogantes que aún existen con respecto a la reconstitución inmunológica específica anti-VIH por el tratamiento, contribuirían a definir la calidad de reconstitución inmunológica inducida por el TAVAA y podrían aportar información adicional sobre la historia y patogénesis de la enfermedad de los pacientes con tratamiento. Es importante reconocer que aún hay considerable debate con respecto al tiempo óptimo del comienzo del tratamiento anti-VIH. Uno de los factores determinantes de la controversia es la carencia de una reconstitución inmunológica específica anti-VIH post-TAVAA, como ha sido mostrada por diversos estudios. Por tanto, los datos que se obtengan de esta investigación, podrían ser útiles en apoyar las decisiones sobre el tiempo óptimo del principio del TAVAA en las personas infectadas que se encuentran en diversas etapas de la enfermedad.

Objetivos.

Evaluar y comparar el efecto de 12 y 24 semanas de tratamiento anti-VIH altamente activo sobre la respuesta antiviral no citotóxica de células T CD8+ de pacientes infectados por VIH en etapas intermedia y tardía de la enfermedad.

Hipótesis.

1. El efecto virológico del TAVAA se asociará con un incremento significativo en la RANC de cT CD8+ de pacientes en etapa intermedia y no en los pacientes en etapa tardía.
2. El TAVAA incrementará significativamente la RANC de cT CD8+ de todos los pacientes.

Métodos.

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, prolectivo, que evalúa y compara los efectos virológicos e inmunológicos del TAVAA en pacientes infectados por VIH en diferentes etapas de la enfermedad.

Tamaño de la muestra.

Se calculó mediante la fórmula para diferencia de proporciones, con base en un estudio previo en el que pacientes sin tratamiento tuvieron una diferencia en la actividad anti VIH de las cT CD8+ de 51% mayor en los asintomáticos (etapa temprana) comparados con los del grupo sintomático o con SIDA (etapa tardía) [43] y en otro estudio en el que pacientes tratados con zidovudina tuvieron aumento en la actividad supresora 6.6 veces comparada con una disminución de 6 veces en no tratados respecto al valor basal [44]

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

$$\text{Poder } (1 - \beta) = 80\%$$

$$n = \left\{ Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_c(1-P_c) + P_e(1-P_e)} \right\}^2 / \delta^2$$

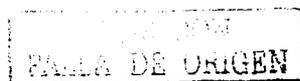
$$\text{Donde } P_c = 0.8$$

$$P_e = 0.4$$

$$P = P_c + P_e$$

$$\delta = P_c - P_e / 2$$

$$n = 10 \text{ en cada grupo}$$



Población de estudio.

Individuos.

Se evaluaron 39 pacientes elegibles, de los que se seleccionaron 31 que cumplieron con los criterios de inclusión y superaron los de exclusión. Este documento presenta el análisis de los resultados de 24 pacientes que han concluido el período de 6 meses de tratamiento.

Participaron 24 pacientes en etapas intermedia y tardía de la enfermedad por VIH, procedentes del Servicio de Infectología para Pacientes Inmunocomprometidos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y de la Clínica de VIH del Hospital General Regional No.72 del IMSS. El período de inclusión de enfermos elegibles a este estudio fue de noviembre de 1999 a diciembre de 2000. Todos tenían infección documentada por VIH sin tratamiento antirretroviral previo. El protocolo fue aprobado por los comités científico y de bioética del INER (11 de Marzo de 1999 código C-1199) y del HGR 72 del IMSS (12 de Noviembre de 1998, código 98-754-68) y todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado.

Criterios de selección.

Para ingresar a este estudio, se consideraron a todos los pacientes con infección documentada por VIH que no hubieran recibido fármacos antirretrovirales, procedentes del INER y del Hospital General Regional No. 72 del IMSS, que se encontraban en etapas intermedia y tardía de la enfermedad.

Criterios de clasificación.

Se formaron dos grupos de estudio, según las concentraciones circulantes de cT CD4+/ μ L:

Grupo 1, formado por pacientes en etapa intermedia de la enfermedad por VIH, asintomáticos, con cT CD4+ circulantes $>200 \leq 500/\mu$ L y/o carga viral en plasma $> 20,000$ copias de RNA-VIH /mL.

Grupo 2, en etapa tardía de la enfermedad; Síntomas relacionados con VIH o condición oportunista que define el SIDA y/o cT CD4+ $\leq 200/\mu$ L, más carga viral en plasma $> 20,000$ copias de RNA-VIH/mL.

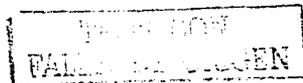
Criterios de inclusión.

Grupo 1: Pacientes en etapa intermedia de la enfermedad.

1. Adultos de 18 a 64 años de edad, con infección por VIH documentada
2. Asintomáticos.
3. cT CD4+ circulantes $>200 \leq 500/\mu$ L y/o carga viral en plasma $>20,000$ copias de RNA-VIH/mL.
4. Consentimiento por escrito

Grupo 2: Pacientes en etapa tardía de la enfermedad.

1. Adultos de 18 a 64 años de edad, con infección por VIH documentada
2. Antecedente de condición oportunista que defina el SIDA.
3. Asintomático (sin evidencia clínica de infección activa)
4. cT CD4+ ≤ 200 /mL
5. Consentimiento por escrito



Criterios de exclusión (para ambos grupos):

1. Tratamiento previo con fármacos anti-VIH.
2. Participación en otro protocolo de tratamiento antirretroviral.
3. Uso de esteroides u otro agente inmunosupresor.
4. Uso de inmunomoduladores (e. g., interleucina 2, talidomida, pentoxifilina, interferón alfa, hidroxiurea, cloroquina).
5. Diagnóstico reciente de tuberculosis (menor de 2 meses)
6. Infección oportunista activa.
7. Linfoma
8. Karnofsky < 50%.
9. Incapacidad de permitir su seguimiento.

Asignación de tratamiento.

Las combinaciones de elección en este estudio fueron: zidovudina (AZT) 500 mg/día (200 mg por la mañana, 100 mg por la tarde y 200 mg por la noche ó 250 mg cada 12 horas ó 300 mg cada 12 horas) o estavudina (d4T) (30 ó 40 mg cada 12 h) más lamivudina (3TC) 300 mg/día (150 mg cada 12 horas) más indinavir 2.4 g /día (800 mg cada 8 horas) o efavirenz (600 mg /día). En algunos casos se utilizó abacavir, un análogo de nucleósido, como el tercer fármaco (300 mg cada 12 horas).

Los criterios que se evaluaron para comparar los grupos y determinar los efectos de 12 y 24 semanas de TAVAA fueron la carga viral en el plasma, la concentración circulante de células T CD4+, la RANC por cT CD8+ y los síntomas relacionados con la infección por VIH o con enfermedades oportunistas.

El tratamiento fue proporcionado por el IMSS (a los pacientes del IMSS) y el INER (a los pacientes del INER), por un programa federal o estatal de tratamiento anti-VIH).

Debe considerarse que todos los pacientes que integran este estudio continúan con el TAVAA de acuerdo con los criterios convencionales de guías internacionales [47].

El apego al tratamiento se evaluó mediante la cuenta de tabletas en cada visita y, adicionalmente, con la determinación de la carga viral subsecuente de la basal. Después de las comparaciones al final de los periodos de 12 y 24 semanas de tratamiento anti-VIH, los pacientes siguen con sus visitas clínicas y estudios de laboratorio ordinarios. Habrá una evaluación clínica, virológica e inmunológica final (post- estudio) a 12, 18 y 24 meses del TAVAA. El análisis de esta evaluación no será considerado para esta tesis.

Los pacientes en etapa tardía recibieron, además del TAVAA, fármacos como profilaxis primaria o secundaria contra infecciones oportunistas, según las guías internacionales de manejo y profilaxis de infecciones oportunistas en los pacientes infectados por VIH [48]

Modificación o suspensión del tratamiento.

El tratamiento fue modificado si las valoraciones médicas durante el seguimiento identificaron efectos tóxicos atribuidos a los fármacos (por ejemplo, anemia grave por zidovudina, reacción grave de

hipersensibilidad inmediata, neuropatía por zidovudina o lamivudina, hepatitis o hiperglucemia grave por indinavir) o por otros efectos adversos graves inesperados que pudieran haber sido ocasionados por el tratamiento, o si hubo algún dato clínico (síntomas o nuevas infecciones/condiciones oportunistas), virológicos (carga viral nuevamente detectada) o inmunológicos (disminución significativa de las concentraciones circulantes de cT CD4+) de falla terapéutica.

Ante tales circunstancias, se empleó una combinación de fármacos con una eficacia antiviral similar (que disminuya la carga viral plasmática a concentraciones indetectables). Cuando los efectos adversos ocurrieron con el (o los) esquema (s) subsiguiente (s), y no fue posible continuar con alguno, o en la situación de que no se logró disminuir la carga viral significativamente (mayor de 2 log₁₀) o a indetectable con cualquier esquema, el paciente no fue considerado en el análisis de este estudio, aunque permanece bajo vigilancia con los mismos procedimientos clínicos, virológicos e inmunológicos. En algunos casos fue necesario suspender el tratamiento por efectos adversos graves.

Criterios de eficacia.

Primario:

Aumento de la respuesta anti-VIH no citotóxica por cT CD8+, inducido por el TAVA, con una diferencia de por lo menos 40% de los pacientes entre ambos grupos.

La RANC (o CNAR) se determina por el ensayo agudo (ver abajo) y los parámetro que definen su eficacia son:

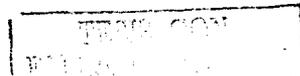
El cociente que en el ensayo agudo muestre una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH (medida por la determinación de las concentraciones de Ag p24 de VIH), comparada con los pozos de control.

Un porcentaje de pacientes con mayor CNAR en uno de los grupos, siempre y cuando la diferencia sea mayor o igual a 40% y en los cocientes 0.25 a 1 (Una cT CD8+ versus 4 cT CD4+) ó 0.5 a 1 (Una cT CD8+ versus 2 cT CD4+) en el ensayo agudo.

Otras variables que se evaluaron fueron la carga viral, la concentración circulante y el grado de aumento de las cT CD4+, la correlación entre el grado de aumento en las cT CD4+ y la RANC y de la carga viral con la RANC, y la ausencia de condiciones oportunistas o de síntomas relacionados con la infección.

Análisis estadístico.

Se realizó mediante prueba t y pruebas no paramétricas (rangos señalados de Wilcoxon y Kruskal Wallis) y X² para comparación de proporciones.



Evaluación del seguimiento y resultados.

Datos clínicos.

Todos los pacientes del estudio fueron sometidos a una evaluación clínica basal y, a partir del comienzo del TAVAA, las evaluaciones fueron hechas mensualmente. En cada visita, se realizaron estudios de laboratorio de rutina (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, colesterol y triglicéridos).

Resultados:

Datos pre-TAVAA

Se evaluaron 39 pacientes elegibles, de los que se seleccionaron 31 que cumplieron con los criterios de inclusión y superaron los de exclusión. En este trabajo de tesis se presenta el análisis de los resultados de 24 individuos, 12 procedentes del IMSS y 12 del INER, que han concluido el periodo de 6 meses de tratamiento.

De los 24 pacientes incluidos, 12 (50%) pertenecen al grupo 1, etapa intermedia, y 12 (50%) al grupo 2, etapa tardía. Del grupo 1, 11/12 (92%) y todos los del grupo 2 son hombres. La edad promedio de los individuos del grupo 1 fue 27.5 ± 4.7 , mientras que la de los del grupo 2 fue 37.25 ± 8 años. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.02$). Como lo definen los criterios de selección, no hubo antecedentes de síntomas definitorios de o asociados con el SIDA en los pacientes de la etapa intermedia. Uno de ellos (8%) tuvo síntomas inespecíficos. En contraste, 9 de los que integraron el grupo 2 (etapa tardía) habían tenido condiciones relacionadas con el SIDA ($p < 0.0001$), y en 3 de ellos hubo síntomas inespecíficos antes de comenzar el tratamiento (Cuadros 1 y 2). La definición de etapa tardía en 2 casos fue con base en las concentraciones circulantes de $cT\ CD4+$ menores de 200/mL. Un paciente (#13), aunque tenía concentraciones circulantes de $CD4$ basales $>200/mL$, fue clasificado en este grupo por datos clínicos; sus determinaciones subsiguientes fueron también menores de 200/mL.

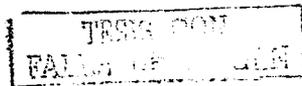
Seguimiento clínico.

Evolución clínica.

Los esquemas de tratamiento asignados se muestran en el cuadro 3

Después de las evaluaciones del estado basal (pre-TAVAA), los pacientes de ambos grupos fueron evaluados clínicamente y mediante estudios de laboratorio en los siguientes intervalos post-tratamiento: semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24. Se hizo especial énfasis en la búsqueda de signos o síntomas de evolución de la enfermedad, de infecciones oportunistas o de efectos adversos del tratamiento.

Ningún paciente del grupo 1 tuvo datos clínicos de evolución del curso de la infección ni de infección oportunista durante el tiempo de tratamiento. En el grupo 2, 3/12 pacientes (25%) tuvieron infecciones oportunistas (paciente 20 candidosis bucal, paciente 16 tuberculosis y paciente 23, herpes zoster) que



requirieron tratamiento específico con fluconazol antituberculosos y aciclovir respectivamente. El paciente con tuberculosis requirió cambio de esquema anti-retroviral, evolucionó satisfactoriamente y no fue eliminado del estudio. ($p=0.07$)

De los pacientes del grupo 2, 3/12 (25%) manifestaron datos sugestivos del síndrome de reconstitución inmunológica, dentro del período de 3 meses de tratamiento, que se resolvieron en 3 a 4 semanas, sin suspender los fármacos anti-VIH y sin requerir de tratamiento adicional ($p=0.07$)
Once de los doce pacientes del grupo 2 se encontraban asintomáticos a los 6 meses de tratamiento. (Cuadro 4)

Muertes durante el seguimiento:

Después de haber concluido un año de TAVA, dos pacientes murieron por evolución de la enfermedad (paciente 17 por síndrome de desgaste y paciente 18 por linfoma).

Abandono y modificaciones del tratamiento anti-vih.

Dos pacientes del grupo 1 (pacientes 6 y 10 de la etapa intermedia) abandonaron el tratamiento a los 3 meses. Uno del grupo 2 (paciente 16) requirió cambio de esquema anti-retroviral por tuberculosis y otro (paciente 17) por, efectos adversos, después de los 6 meses.

Efectos adversos.

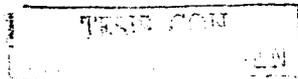
Los datos de los efectos adversos se muestran en los cuadros 4 y 5.

Náusea.

El efecto adverso más frecuente fue la náusea, que se presentó en 8 /12 (67%) de los pacientes del grupo 1 y en 6/12 (50%) del grupo 2, durante los 3 primeros meses de tratamiento ($p= 0.418$) También tuvieron vómito 3/12 pacientes del grupo 1 (25%) y 3/12 del grupo 2 (25%) ($p=0.482$) A todos le les trató con sintomáticos y no hubo necesidad de disminuir la dosis o cambiar el tratamiento. Uno del grupo 2 (paciente 17) continuó con náusea y vómito durante más de 6 meses.

Hiperbilirubinemia.

Tuvieron aumento en la bilirrubina sérica 3/12 pacientes (27%) del grupo 1 antes del comienzo del tratamiento. A las 12 semanas 6/9 (67%) tenían hiperbilirubinemia, 2 de ellos menos del doble de la cifra normal (con base en los valores considerados como normales por el laboratorio) (1X), 3 de ellos de 2 a 3 veces (2X) y 1paciente más de 3 veces el valor normal (3X). A las 24 semanas de tratamiento, 3/8 pacientes (37.5 %) continuaban con bilirrubina alta, 2 de ellos 1X el otro, 2X.
En el grupo 2, 2 /11 (18%) tenían hiperbilirubinemia antes del tratamiento, 1 de ellos 1X y el otro 2X. A las 12 semanas, 2 /7 pacientes(29%) tuvieron aumento de la bilirrubina 3X y a las 24 semanas, 4 /11(36%) persistieron con valores elevados, dos de ellos 2x y otros dos 3x. En ningún caso hubo la necesidad de modificar o suspender los medicamentos. (Diferencia estadística no significativa)



Transaminasemia.

Antes del comienzo del tratamiento, 3 de 10 pacientes del grupo 1 (30%) tenían aumentadas las transaminasas (ALT y AST), 2 de ellos menos del doble (1X) y uno, 2X; a las 12 semanas sólo 1 de 11 tenía aumento en las transaminasas, 1X, y a las 24 semanas las enzimas se normalizaron en todos los casos. En el grupo 2, 4/10 (40%) tenían hipertransaminasemia basal 1X. A las 12 semanas, 1/8 pacientes persistía con transaminasemia leve.

Hiperlipidemia.

En el grupo 1, 2/10 pacientes (20%) tenían los niveles séricos de triglicéridos aumentados 1X antes del tratamiento. A las 12 semanas, 3/8 pacientes (38%) tenían hipertrigliceridemia, todos menos del doble que el valor basal. A las 24 semanas, 4/10 (40%) continuaban con hipertrigliceridemia, en 3 casos 1X y en 1, 2X. Antes del tratamiento, 2/11 pacientes del grupo 2 (18%) tenían niveles basales de triglicéridos aumentados 1X. A las 12 semanas, 2/6 (34%) mostraban hipertrigliceridemia (1X y 2X respectivamente) y a las 24 semanas, 5/11 (45%) la tenían; en 4 pacientes fue leve (1X) y en 1, moderada (2X).

Sólo 1/10 pacientes del grupo 1 (10%) y 2/7 (29%) del grupo 2 tuvieron aumento leve de los niveles séricos de colesterol a las 12 semanas de tratamiento, y 2/11 (18%) del grupo 2 persistieron con aumento leve (1X) a las 24 semanas. Todos los pacientes fueron tratados con dieta y en los casos en que la hiperlipidemia no se corrigió, se trató con hipolipemiantes (bezafibrato o atorvastatina). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Hiperglucemia.

Ningún paciente del grupo 1 tuvo hiperglucemia durante los 6 meses de tratamiento y 1/11 (9%) del grupo 2 la manifestó en forma leve y transitoria, sin haber requerido tratamiento.

Anormalidades urinarias.

Otro efecto adverso, relacionado con el uso de Indinavir, fue la presencia de leuco-eritrocituria en 3/12 pacientes (7, 8 y 9), todos ellos del grupo 1 (25%) ($p=0.025$), antes de 6 meses de tratamiento. Los 3 pacientes tuvieron ultrasonido y gammagrama renales anormales y ninguno de los 3 tuvo aumento de la creatinina sérica. A dos de ellos se les cambió el Indinavir por Efavirenz a los 6 meses de tratamiento, por persistencia en las alteraciones de la función renal. Al año están asintomáticos y las anomalías descritas desaparecieron. Un paciente, también del grupo 1 (# 2) y con el mismo esquema de tratamiento, tuvo cólico renoureteral a las 8 semanas, que se relacionó con ingestión de líquidos baja. No tuvo anomalías en el sedimento urinario ni en el ultrasonido renal. Se trató con aumento en el aporte de líquidos y al año de tratamiento está asintomático, con pruebas de función renal normales.



Datos Viroológicos.

Determinaciones de carga viral (CV) en plasma.

La carga viral plasmática de todos los participantes se midió mediante la técnica de RT-PCR (Amplicor, Roche). Para las muestras basales se usó la técnica estándar (con límite de detección de 400 copias/mL plasma). La técnica ultrasensible (límite de detección de 50 copias/mL plasma) se utilizó para las muestras de las semanas 12 y 24. Las muestras de todos los pacientes fueron congeladas a -80°C en el Laboratorio de VIH/ SIDA del INER y procesadas al mismo tiempo al final del estudio (COBAS Amplicor HIV-1 Monitor versión 1.5)

Resultados:

Datos pre-TAVAA: carga viral en plasma

La carga viral basal en plasma de cada uno de los pacientes de ambos grupos se muestra en el cuadro 1. La media de la carga viral basal del grupo 1 fue $187,230 \pm 199,246$ copias de RNA-VIH/mL plasma ($\log 5.27 \pm 5.30$) y del grupo dos fue $1,070,833 \pm 730,028$ /mL ($\log 6.03 \pm 5.86$). La diferencia fue estadísticamente significativa ($P = 0.001$). La mediana del grupo 1 fue 142,500 (4160/mL - 793,000/mL) y del grupo 2 $1,045,000$ (102,000/mL - 2,810,000/mL). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Seguimiento virológico : carga viral en plasma

La figura 1 y el anexo 1 muestran las cargas virales individuales de ambos grupos, durante el seguimiento.

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes incluidos en el estudio (análisis de intención de tratamiento). La interpretación de los resultados se comenta en la discusión.

A las 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo 1 tenían una CV promedio 4759 ± 8864 copias de RNA -VIH/mL ($\log = 3.68 \pm 3.95$) y los del grupo 2, 60 ± 59 copias ($\log = 1.78 \pm 1.77$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. ($p=0.093$). La mediana del grupo 1 fue 62 copias/ mL (18 - 25,900) y la del grupo 2, 35 copias de RNA -VIH/mL (0 - 189) ($p=0.096$).

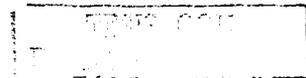
10/12 pacientes (83%) del grupo 1 que continuaban con el tratamiento tenían CV menor de 400 copias y 3/12 (25%) menor de 50. Tuvieron carga viral alta (4 log) 3 pacientes. Dos de ellos (6 y 10) tuvieron desapego y abandonaron el tratamiento durante los 3 primeros meses. El otro (5) fue irregular en sus citas y dejó el tratamiento después de los 6 meses.

Todos los pacientes del grupo 2 (11/11) tuvieron CV menor de 400 copias/ mL (7 de 11 (64%) menor de 50 copias/mL)

A las 24 semanas, el grupo 1 tuvo una media de 1039 ± 3254 copias de RNA/mL ($\log=3.02 \pm 3.51$) y el grupo 2, 952 ± 1819 copias/mL ($\log =2.98 \pm 3.26$). ($p=0.942$)

La mediana de carga viral en el grupo 1 era 5 copias ($\log= 0.7$) de RNA -VIH/mL (0-10,300) y en el grupo 2, 35 copias/mL (0-4200) ($\log= 1.54$) ($p=0.062$) (Cuadros 6 y 7)

Todos los pacientes del grupo 1, excepto los que abandonaron el estudio al concluir los 6 meses de tratamiento, tuvieron CV menor de 50 copias/mL. De los 9 pacientes del grupo 2 a quienes se les determinó la CV a las 24 semanas, 7(78%) tenían menos de 400 copias /mL(5 menos de 50 copias/mL.) La diferencia no fue estadísticamente significativa.



Datos Inmunológicos: células T CD4+

Determinación de concentraciones circulantes de cT CD4+/L

Se realizó mediante citometría de flujo (FACScan, Becton-Dickinson)

Resultados:

Datos pre-TAVAA: cT CD4+

Las concentraciones circulantes de cT CD4+ de cada uno de los participantes en este estudio, en su estado basal, se muestran en el cuadro 1. La media de la concentración basal de cT CD4+ de los pacientes del grupo 1 fue 341 ± 62.72 células /mL y la del grupo 2 fue 83 ± 74 IL ($p < 0.0001$). La mediana fue 330 IL (256-466) en el grupo 1 y 51 IL (27-273) en el grupo 2. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

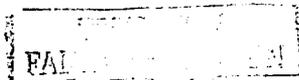
Seguimiento : Células T CD4+

Se analizó el cambio en el número de cT CD4 circulantes en cada uno de los grupos. Para poder comparar la magnitud de cambio, se analizaron también las diferencias entre la determinación basal y de la semana 12 y entre la 12 y la 24 de tratamiento en cada grupo, y se compararon. La figura 2 y el anexo 2 muestran las determinaciones individuales de los niveles de cT CD4 de ambos grupos, durante el seguimiento.

En el grupo 1, la media de la concentración de células CD4 durante el seguimiento fueron, a las 12 y 24 semanas 439 ± 76.6 y 450 ± 109 μ L respectivamente; las medianas del seguimiento fueron 419 (343-598) y 454 (258-611) . En el grupo 2, los promedios de CD4 fueron 153 ± 81.7 y 128 ± 55.94 y las medianas 132 (75-295) y 127(17-240) a las 12 y 24 semanas, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). (Cuadros 8 y 9)

La magnitud del cambio fue, en el grupo 1, 103 células μ L (30%) de incremento a las 12 y 24 semanas de tratamiento, respecto al valor basal. En el grupo 2, la magnitud del aumento fue 81 células (97.5%) y 45 μ L (54%) a las 12 y 24 semanas.

Al comparar la magnitud de aumento, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos



Datos Inmunológicos: RANC

Determinación de RANC.

La RANC se determina por el ensayo agudo (ver abajo) y los parámetros usados para su medición fueron:

- A. El porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (medida por la determinación de las concentraciones de Ag p24 de VIH comparada con los pozos de control) en los diferentes cocientes de cT efectoras: cT blancas:
 - cT CD8+/cT CD4+ 1 : 4 = cociente 0.25
 - cT CD8+/cT CD4+ 1 : 2 = cociente 0,5
 - cT CD8+/cT CD4+ 1 : 1 = cociente 1
- B. El cociente que en el ensayo agudo muestre una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH (medida por la determinación de las concentraciones d Ag p24 de VIH), comparada con los pozos de control.
- C. El número de pacientes que, en cada cociente, logran una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH.

Ensayo agudo.

1. Obtención de células mononucleares en sangre periférica (PBMC). Se tomaron muestras de sangre a los pacientes para obtención de células periféricas mononucleares. La sangre de los donadores sanos fue proporcionada por el banco de sangre del INER. Se obtuvieron las PBMC de los pacientes y de los donadores sanos por gradiente de densidad (técnica de Fycoll Hypaque, SIGMA) (43). Las células fueron congeladas y preservadas en nitrógeno líquido hasta su procesamiento.
2. Separación y purificación de células. Las cT CD4+ de donadores sanos y las cT CD8+ de pacientes infectados fueron separadas de las PBMC descongeladas mediante esferas inmunomagnéticas anti CD4 y anti CD8, respectivamente. (DynaI, Great Neck NY (43), y utilizadas para los ensayos agudos cuando la pureza, determinada por citometría de flujo (FacScan, Becton-Dickinson) fue $\geq 95\%$ (Tri Test TM CD4 FITC/ CD8 PE/ CD3 PerCP, Becton Dickinson)
3. Estimulación e infección de cT CD4. Las células T CD4+ de donadores no infectados por VIH se cultivaron en una concentración de 3×10^6 células/ mL de medio de cultivo [RPMI 1640 con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (30 minutos a 56°C) y 10% de IL-2 natural (Roche-Lakeside), suplementado con 1% de penicilina-estreptomicina (100 Us/mL y 100 μ g/mL respectivamente) (Bio Whitaker), 2mM de glutamina (Bio Whitaker)] con 3 μ g/mL de PHA-P (SIGMA) durante 3 días. Después se infectaron *in vitro* en la forma descrita (43). En breve, las células estimuladas fueron lavadas y tratadas con 2 μ g/mL de polibreno (Sigma) durante 30 minutos a 37°C. lavadas e infectadas con 500 TCID 50/ 10⁶ células de la cepa SF33 de VIH-1, resistente a β quimocinas, durante una hora a 37°C, y resuspendidas a una concentración de 3×10^6 células por mL en el medio de cultivo con 100 unidades/mL de IL2 recombinante humana (Roche- Lakeside). En la mayoría de los casos se destinaron células T CD4+ de un mismo donador sano para los ensayos de cada paciente.
4. Ensayo "agudo" para determinación de la actividad supresora de las cT CD8+. (43). Se hicieron los ensayos basal y de las semanas 2, 4, 8, 12 y 24 al mismo tiempo. Se utilizaron las cT CD4 de



donadores sanos, estimuladas con PHA e infectadas con VIH SF₃₃. Las cT CD8 (obtenidas de las PBMC de los pacientes y previamente estimuladas en la forma descrita durante 3 días) fueron agregadas al cultivo para obtener cocientes de CD8:CD4 de 0:1 (control negativo), 0.25:1, 0.5:1, 1:1 y, cuando las células fueron suficientes, 2:1 y 4:1. Las células se cultivaron por duplicado en placas de 24 pozos con 1mL de medio de cultivo con IL-2 recombinante humana e incubadas durante 14 días a 37°C de temperatura y 85 % de CO₂. Se tomaron 700µL de sobrenadante los días 4, 7 y 10, que se reemplazaron con 800 µL de medio de cultivo fresco. Los sobrenadantes fueron congelados a -80°C y procesados para medir (lector-lavador CODA, BIORAD) las concentraciones de Ag p24 (HIV-1 p24 Ag, cat . 6604 535, Beckman Coulter). Se consideró que hubo supresión cuando se obtuvo reducción de 90% de la cantidad de Ag P24, comparado con las concentraciones de los pozos control.

Resultados: RANC

Las figuras 3,4 y 5 y los anexos 3, 4 y 5 muestran el seguimiento individual de los porcentajes de inhibición de VIH en los diferentes cocientes de todos los pacientes del estudio, divididos por la etapa de la enfermedad.

Las comparaciones se realizaron entre los grupos (intergrupo), tanto en el estado basal como en cada uno de los dos seguimientos, semanas 12 y 24 postratamiento) (cuadros 10 y 11) y dentro de cada grupo (intragrupo) (estado basal vs. cada uno de los seguimientos: semana 12 y semana 24 postratamiento). (Cuadros 12 y 13).

Eficacia de RANC

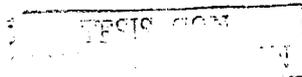
Para la comparación y el análisis de la respuesta anti-VIH no citotóxica por células T CD8+ (RANC) de los 2 grupos, se tomaron en cuenta:

1. Porcentajes de inhibición de la replicación viral para cada cociente de cT efectoras: cT blanco (cT CD8+ : cT CD4+) en cada grupo:
 - cT CD8/cT CD4+ 1 : 4 = cociente 0.25
 - cT CD8/cT CD4+ 1 : 2 = cociente 0.5
 - cT CD8/cT CD4+ 1 : 1 = cociente 1
2. Cociente de inhibición de 90% de la replicación viral.
3. El número de pacientes que, en cada cociente, lograron una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH , para poder comparar la diferencia de respuesta en ambos grupos.

Comparaciones entre los 2 grupos.

1. Porcentaje de inhibición de la replicación viral : cociente 0.25

En este estudio se discuten los resultados del porcentaje de inhibición encontrados con el cociente 0.25, por ser éste el más estricto (el que requiere de menor número células efectoras para inhibir la replicación de mayor número de células blanco infectadas) y, por tanto, el que refleja mayor eficacia



inmunológica. (Cuadro 10) Los valores de los cocientes 0.5 y 1 se muestran en forma individual en los anexos 4 y 5 y en las figuras 4 y 5. Los datos mostrados son las medianas y los percentiles 25% - 75%.

Pre -TAVAA (Basal). En el cociente de 0.25, las medianas de RANC fueron 83% (percentiles 25 - 75 de 62% y 91%, respectivamente) para el grupo 1 y 36% (0.4 - 78.2 , respectivamente) para el grupo 2. La diferencia fue, estadísticamente, de significancia limitrofe (p = 0.05).

En la semana 12 post-TAVAA, las medianas de RANC fueron 81% (71- 93) para el grupo 1 y 61% (40 - 89.5) para el grupo 2. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.3).

En la semana 24 post-TAVAA las medianas de RANC fueron 79% (66 -86) para el grupo 1 y 83% (54 - 94) para el grupo 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa (p = 1.0).

2. RANC \geq 90% de la replicación viral: Cociente 0.5

Antes del tratamiento, la mediana del cociente con el que se logró inhibir 90% de la replicación viral fue 0.5 (0.25-2.0) en el grupo 1 y 2.0 (0.25-4.0) en el grupo 2. La diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.014).

A las 12 semanas, la mediana del cociente de 90% de inhibición continuaba siendo 0.5 para el grupo 1 (0.25-1.0) , mientras que en grupo 2 había disminuido a 0.5 (0.25-2). (p= 0.219)

A las 24 semanas, la mediana del cociente de inhibición para el grupo 1 siguió siendo 0.5 y para el grupo 2 era 0.5 (0.25-4) (p= 0.276) (Cuadro 11)

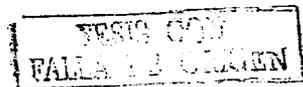
3. Número y porcentaje de pacientes que inhibieron \geq 90% de la replicación viral: Cociente 0.5

En este estudio se discuten y comparan el número de pacientes que lograron 90% de inhibición con el cociente 0.5, porque es con el que se aprecian mejor los resultados que encontramos (cuadro 12).

En el cociente 0.5, el porcentaje de pacientes que inhibió \geq 90% de la replicación de VIH antes del tratamiento (valor basal) fue 73% (8/11) en el grupo 1 y 20% (2/10) en el grupo 2. La diferencia fue estadísticamente significativa (p =0.03).

En la semana 12 postratamiento el porcentaje de pacientes que inhibió \geq 90% de la replicación de VIH fue 80% (8/10) en el grupo 1 y 78% (7/9) en el grupo 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa (p =1.0).

El porcentaje de pacientes que en la semana 24 postratamiento inhibió \geq 90% de la replicación de VIH fue 80% (8/10) en el grupo 1 y 57% (4/7) en el grupo 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa (p =0.6).



Comparaciones intragrupo:

Grupo 1

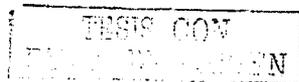
Como puede verse en los cuadros 13 y 14, al analizar el porcentaje de inhibición de la replicación viral se encontró que los cambios entre el valor basal y de la semana 12, semana 12 -24 y basal - semana 24 no fueron estadísticamente significativos con ninguno de los cocientes de inhibición. (Cuadro13)

Al analizar los cocientes de 90% de la inhibición se encontraron resultados semejantes: no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores basales y de la semana 12, semanas 12-24 y basal-semana 24. (Cuadro 14)

Grupo 2.

En el grupo 2, la diferencia en el porcentaje de inhibición entre el valor basal y de la semana 12 fue significativa con los cocientes 0.5 y 1. ($p= 0.03$ y $p= 0.04$ respectivamente). Al comparar los valores entre las semanas 12 - 24, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 3 cocientes, lo que significa que los cambios más importantes ocurrieron en las primeras 12 semanas de tratamiento. (Cuadro 13) (Figura 6)

Nuevamente, encontramos que hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes que lograron 90% de inhibición de la replicación viral durante las 12 primeras semanas de tratamiento (valores basal - semana 12) con los cocientes 0.5 y 1. Tampoco encontramos diferencias al comparar las semanas 12-24 en ninguno de los 3 cocientes. (Cuadro 14)



Discusión.

Se ha mostrado que los beneficios clínicos del TAVAA tienen como factor determinante el control de la replicación de VIH y la consecuente declinación de sus concentraciones en plasma y algunos tejidos, lo que resulta en aumento de las concentraciones circulantes de cT CD4+ y en reconstitución, aun en los pacientes que se encuentran en etapas tardía y avanzada de la enfermedad, de la respuesta linfoproliferativa específica contra diversos patógenos, tales como el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, Citomegalovirus, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis carinii*. El uso apropiado del TAVAA, por tanto, se expresa clínicamente en menor incidencia de enfermedades oportunistas, mejor calidad de vida y mayor supervivencia.

Sin embargo, a pesar del control de la replicación de VIH por el TAVAA, no hay evidencias convincentes de que mejore o por lo menos se mantenga una eficiente respuesta inmune dirigida contra el virus. De hecho, se ha observado en diversos estudios que de manera proporcional al control de la replicación viral por el tratamiento antirretroviral, ocurre una declinación de la respuesta inmune anti-VIH, tales como la respuesta linfoproliferativa de células T CD4+ específicas anti-VIH (26,31), la actividad citolítica por cT CD8+ dirigidas contra epítopes específicos del virus (22) o la respuesta anti-VIH no citotóxica por cT CD8+ (46). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en números limitados de pacientes que se encuentran en etapas muy tempranas de la enfermedad. Por otra parte, se han definido con mejor precisión las limitaciones del TAVAA con respecto a la erradicación del virus y se han descrito sus múltiples efectos tóxicos a corto, mediano y largo plazo, lo que ha dificultado en la actualidad saber con precisión los tiempos óptimos de cuándo empezar el tratamiento antirretroviral o cuándo cambiarlo, como lo muestran los cambios frecuentes en las guías internacionales de tratamiento anti-VIH (47). Por tanto, más que la erradicación del VIH del organismo humano, el objetivo actual de las estrategias de tratamiento anti-VIH es establecer un control a muy largo plazo del virus y en consecuencia del curso de la enfermedad. Para ello, es necesario definir con precisión la dinámica de las diferentes respuestas del sistema inmune contra el VIH, en pacientes en diferentes etapas de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar el efecto de 12 y 24 semanas de un tratamiento anti-VIH potente y eficaz sobre la RANC de pacientes infectados por VIH en etapas intermedia y tardía de la enfermedad, bajo el supuesto que los pacientes en etapa intermedia tendrían mayor reconstitución de la respuesta inmune anti-VIH no citotóxica por cT CD8+. Incluimos solo a los pacientes de ambos grupos que mostraron eficacia virológica al tratamiento, con evidencia de un rápido e intenso control del virus, evaluada por las mediciones repetidas y frecuentes de las concentraciones plasmáticas de VIH, y que mostraron un incremento gradual y relativamente similar de las concentraciones circulantes de células T CD4+.

Se realizó el análisis estadístico en todos los pacientes (análisis de intención de tratamiento) y también sin los pacientes que tuvieron carga viral detectable durante el estudio (Pacientes 5, 6 y 10 del grupo 1) y no encontramos que los valores de las pruebas estadísticas fueran diferentes de las que mostramos en este trabajo.

Nuestros resultados confirman que las variables virológicas e inmunológicas distinguen las etapas de la enfermedad. Fueron evidentes, por ejemplo, las diferencias de concentraciones plasmáticas de VIH

y de linfocitos CD4+ circulantes en los dos grupos. Específicamente, este estudio muestra diferencias estadísticamente significativas en los cocientes de células T CD8+/CD4+ requeridos para inhibir más de 90% de la replicación de VIH entre los pacientes en etapa intermedia de la enfermedad, comparados con los de etapas tardía.

Antes del comienzo del tratamiento, la capacidad de la RANC de los pacientes en etapa intermedia fue significativamente mejor que en los de etapa tardía, aunque para inhibir 90% o más de la replicación de VIH se observó sólo en los cocientes de células T CD8+/CD4+ de 0.5 y 1. Es posible que en cocientes de células T CD8+/CD4+ menores (e. g., 0.25) no se haya observado diferencia estadísticamente significativa debido al número limitado de pacientes en los grupos. Es posible también que la no diferencia en este cociente indique que los pacientes en etapa intermedia de la enfermedad han disminuido la capacidad de la RANC para inhibir la replicación viral. A este respecto, se ha observado un gradiente de respuesta anti-VIH no citotóxica por cT CD8+ en las diferentes etapas de la enfermedad (43). Es decir, existe una correlación entre la RANC y el estado clínico de los pacientes con infección por VIH.

Hasta ahora, no se habían investigado los efectos del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la RANC de pacientes con infección crónica por VIH, en diversas etapas. Este es el primer estudio que compara, además, los efectos del TAVAA sobre la RANC, a corto plazo y en diversos puntos postratamiento. Nuestros resultados sugieren que las diferencias de RANC en el estado basal, se pierden a medida que se logra un control virológico similar entre ambos grupos. Es decir, cuando los pacientes de ambos grupos se sitúan en un mismo punto virológico (menos de 400 ó 500 copias/mL de plasma), lo que se logra rápidamente, la RANC de los pacientes en etapa tardía aumenta y tiende a ser similar a la de los que se encuentran en etapa intermedia de la enfermedad. Más aún, en el análisis intragrupo, es decir en las semanas 12 y 24 postratamiento *versus* el estado basal, la reconstitución de la RANC es evidente solo en los pacientes en etapa tardía de la enfermedad. Aun cuando se toma 90% o más de RANC como parámetro de eficacia, la reconstitución es significativamente mayor solo en los pacientes en etapa tardía de la enfermedad (cocientes cT CD8+/CD4+ 0.5 y 1).

En conjunto, nuestros datos sugieren que los pacientes infectados por VIH en etapa tardía de la enfermedad pueden reconstituir la RANC al controlar eficientemente la replicación de VIH con el tratamiento antirretroviral. Estos resultados podrían ser, de confirmarse en un estudio con un mayor tamaño de muestra, un factor más que apoyaría el retraso del tratamiento antirretroviral en personas infectadas crónicamente por VIH. Nuestro estudio complementa la investigación de los efectos del TAVAA sobre la RANC, pues previamente se ha descrito (46), en pacientes que se encuentran en la etapa primaria de la infección por VIH, que la RANC disminuye al controlar la replicación de VIH con el tratamiento.

Otros estudios (45) han observado que una disminución significativa de RANC, proporcional a la disminución de la carga viral plasmática, en pacientes tratados con inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Sin embargo, este estudio, a diferencia del nuestro, no distingue las etapas de la enfermedad de los pacientes e incluye pacientes con tratamiento previo, variables que podrían explicar las diferencias.

Se han estudiado los efectos del TAVAA sobre otros tipos de respuesta inmune celular, tales como la respuesta linfoproliferativa por cT CD4+ específicas anti-VIH (RLP) (25-31) o la respuesta citotóxica por cT CD8+ (CTL) (22-23). En pacientes en etapa primaria en quienes el TAVAA controla la replicación de VIH, se ha observado una fuerte RLP de cT CD4+ específicas contra Gag de VIH, comparable a la RLP observada por personas infectadas por VIH con evolución lenta o no evolución a



largo plazo de la infección (23a). Concurrente al aumento de RLP, estos sujetos desarrollaron fuerte respuesta antiviral por CTL. Sin embargo, la magnitud de la respuesta de CTL fue menor que en los pacientes con infección crónica (22), probablemente explicada por una respuesta contra una población de *quasispecies* virales más homogénea durante la infección primaria.

La respuesta citolítica tiene variaciones notables durante las primeras dos semanas después del comienzo del tratamiento (23). Después de ese tiempo, la respuesta de CTL tiende a disminuir en forma proporcional a la disminución de la CV a concentraciones indetectables. Se ha propuesto (23) que la causa de este fenómeno podría ser la ausencia o la pérdida de estimulación antigénica al disminuir la carga viral plasmática y tisular.

De manera paradójica, otros estudios (24,26,27) indican que los pacientes tratados durante la infección primaria desarrollan una eficiente respuesta linfoproliferativa (RLP) de cT CD4 específica contra el VIH, que disminuye de nuevo durante los periodos en que hay aumento transitorio de la replicación viral, lo que sugiere que la restitución inmune podría depender de la supresión completa de la CV.

Durante la etapa crónica, los resultados de los estudios también son contradictorios. Por ejemplo, se ha demostrado una eficiente RLP específica en pacientes infectados por VIH que controlan de manera natural la replicación viral y mantienen una respuesta inmune eficiente durante largo tiempo (mayor a 10 años), denominados supervivientes a largo plazo (27) y se ha observado que esta respuesta es inadecuada en pacientes con $CD4 \geq 250/ \mu L$ tratados (30). En contraste con estos resultados, un estudio muestra algunos pacientes en etapa tardía ($CD4 \leq 75/ \mu L$) pueden tener una respuesta linfoproliferativa específica anti-VIH semejante a los LTNP (30).

Con respecto a la capacidad del tratamiento antirretroviral para reconstituir la respuesta inmune específica anti-VIH, Angel et al muestra restitución de la RLP específica anti-VIH por cT CD4+ en pacientes con TAVAA y CV indetectable durante varios años (28). Por otra parte, se ha observado (30,31) que la respuesta linfoproliferativa de cT CD4 específica anti-VIH es mayor en pacientes con infección crónica no tratados que en aquellos tratados con TAVAA y en un estudio reciente (50) se encontró que la recuperación de la respuesta inmune específica anti-VIH es incompleta después de 3 años de tratamiento, en pacientes con 100-300 cT CD4/ μL , y que ocurre principalmente durante el primer año del tratamiento.

Los hallazgos respecto a la respuesta inmune humoral en pacientes con TAVAA son semejantes. Binley (53) encontró que algunos pacientes tratados con TAVAA en etapa muy temprana de la enfermedad no desarrollaron respuesta por anticuerpos neutralizantes, mientras que otros que habían tenido desapego intermitente al tratamiento desarrollaron títulos altos de anticuerpos neutralizantes que coincidieron con periodos breves de replicación viral.

Kimura y cols. (54) Observaron que éste tipo de respuesta permaneció sin cambios en la mayoría de los pacientes que estudiaron. Un porcentaje bajo de pacientes que habían tenido episodios de replicación viral baja ("blips") mostraron aumento en la actividad por anticuerpos neutralizantes, lo que sugiere que la eficiencia de esta respuesta depende de la estimulación antigénica por el VIH.

Es importante señalar que los datos preliminares de este estudio en el seguimiento a 12 meses postratamiento anti-VIH, sugieren una tendencia a la disminución de RANC en ambos grupos (Datos no mostrados).

En nuestro estudio, la respuesta del tratamiento desde el punto de vista clínico fue la esperada, de acuerdo con los reportes de la literatura. Los efectos adversos más frecuentes (síntomas digestivos) se presentaron, como se esperaba, durante los 3 primeros meses de tratamiento y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Tuvieron infecciones oportunistas 25% y empeoramiento paradójico (síndrome de reconstitución inmunológica) 25% de los pacientes del grupo 2 durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Casi todos los pacientes en nuestro estudio, excepto 3 que después abandonaron el tratamiento, tuvieron carga viral menores de 400 copias a las 12 semanas; todos los del grupo 1 que continuaron con el tratamiento y 7 de 9 del grupo 2 permanecieron con CV menor de 50 copias a las 24 semanas. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En los dos grupos hubo aumento en el número de cT CD4+. La diferencia en el número de CD4 cambió en forma mínima entre las semanas 12 y 24. Esto significa que en este estudio, el aumento máximo de CD4 ocurrió a las 12 semanas de tratamiento.

Es importante señalar que el porcentaje de aumento de cT CD4 fue equivalente (y aún mayor) en el grupo 2 que en el grupo 1.

En los pacientes del grupo 2 los cambios más importantes en la RANC también ocurrieron durante las primeras 12 semanas del tratamiento.

En resumen, nuestros hallazgos muestran reconstitución, al menos temporal, de la respuesta inmune específica contra VIH en los pacientes en etapa tardía de la enfermedad por VIH. Los mecanismos de la reconstitución inmunológica permanecen desconocidos. Un estudio reciente (55) propone que un mecanismo importante en la predicción de la restitución de la respuesta inmune con el TAVAA es la magnitud de inflamación y depósito de colágena en los ganglios linfáticos, semejante a lo que ocurre en la cirrosis hepática. Estos autores observan una correlación inversa entre la magnitud de inflamación y fibrosis del tejido linfoide y la población de cT CD4 en los ganglios linfáticos y en sangre periférica y que, en algunos pacientes, los cambios en la arquitectura linfoide pueden mejorar con el tratamiento. Otros estudios (56,57) indican, por medio de biopsia de timo y estudios de la función tímica, que algunos pacientes con TAVAA pueden recuperar la timopoyesis, lo que contribuiría con la restitución de la respuesta inmunológica observada en algunos enfermos con tratamiento.

Nuestros resultados tienen implicaciones sobre la historia de la enfermedad por VIH en tiempos del tratamiento antirretroviral y podrían tener implicaciones sobre el tiempo óptimo de principio del tratamiento anti-VIH. Es importante reconocer, sin embargo, que se requiere confirmar nuestros datos con un mayor número de sujetos, determinar si los efectos observados se mantienen durante mayor tiempo y comparar los efectos del TAVAA con otras formas de respuesta inmune contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Conclusiones.

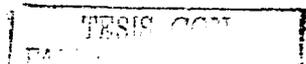
Nuestro estudio muestra que, en pacientes en etapa tardía de la enfermedad por VIH, la eficacia virológica del TAVAA se asocia con reconstitución de RANC.

La RANC de los enfermos en etapa tardía es semejante a la de los pacientes en etapa intermedia.

El tratamiento no mejoró la respuesta de RANC en los pacientes en etapa intermedia.

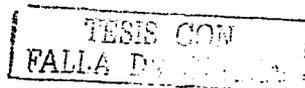
Referencias

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 280: 72-77.
3. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
4. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 168-174.
5. Piana M, Martinez C, Garcia F, Maleno MJ et al. Immunologic reconstitution after 1 year of highly active antiretroviral therapy, with or without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 429-434.
6. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
7. Hammer SM, Squires KE, Huges MD, Grimes JM. 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 Eng J Med* 1997; 337: 725-733.
8. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid Turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-126.
9. Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996;272:1124-1125.
10. Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: Implications for drug development and Therapeutic Strategies. *Ann Intern Med* 1996; 124:984-994.
11. Kalam SA, Walker BD. The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* 1998; 188: 2199-2204.
12. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Dunbar R, Nowak M, McMichael AJ. Quantitation of HIV-1 specific cytotoxic T Lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998; 279: 2103-2106
13. Kalam SA, Goulder PJ, Shea AK, Jones NG, Trocha AK, Ogg G, Walker, BD. Levels of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T-lymphocyte effector and memory responses decline after suppression of viremia with highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 1999; 67:21-6728..
14. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. Second edition. Washington, D. C. SM press. 1998..
15. Reyes-Terán G, Alcocer-Varela J. Patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 113-147
16. Reyes-Terán G. Patogénesis por el virus de la inmunodeficiencia humana. En : Ponce de Leon S, Rangel Frausto S, ed. *El SIDA en México*. Editorial Interamericana. México 1998.
17. Yang OO, Walker BD. CD8+ cells in human immunodeficiency virus type 1 pathogenesis: cytolytic and noncytolytic inhibition of viral replication. *Adv Immunol* 1997; 66: 273-311
18. Ferbas J. Perspectives on the role of CD8+ cell suppresor factors and cytotoxic T Lymphocytes during HIV infection. *AIDS Res Human Retrovirus* 1998; S153-S160.
19. Borrow P, Lewiki H, Hahn B, Shaw GM, Oldstone M. Virus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994; 6:103-6110.
20. Betts MR, Ambrozak DR, douek DC BonhoefferS et al (Picker) Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ and CD8+ T cell responses: relationship to viral load in untreated HIV infection. *J Virol* 2001; 11:983-11991.



21. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Noncytolytic anti-HIV activity of CD8+ cells may be an important immune response in controlling HIV pathogenesis. *Immunol Today* (in press).
22. Artfield M, Rosenberg E, Shankarappa R, Walker B, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001; 193: 169-180.
23. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Moss P, Nowak MA, Monard S et al. Decay kinetics of human immunodeficiency virus-specific effector cytotoxic T lymphocytes after combination antiretroviral therapy. *J Virol* 1999; 797-800
- 23a. Rosenberg ES, Artfield M, Poon SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407:523-526.
24. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
25. Lederman MM, Connick E, Alan Landay A et al. Immunologic Responses Associated with 12 Weeks of Combination Antiretroviral Therapy Consisting of Zidovudine, Lamivudine, and Ritonavir: Results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998; 178: 70-79
26. Rinaldo CR, Liebman JM, Huang XI et al. Prolonged Suppression of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Viremia in Persons with Advanced Disease Results in Enhancement of CD4 T Cell Reactivity to Microbial Antigens but Not to HIV-1 Antigens *J Infect Dis* 1999; 179: 329-336
27. Rosenberg ES, Billigsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447-1450.
28. Angel JB, Parato KG, Kumar A et al. Progressive human immunodeficiency virus-specific immune recovery with prolonged viral suppression. *J Infect Dis* 2001; 183: 546-554.
29. Pontesilli O, Kerkhof-Garde S, Noteramans DW et al. Functional T cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1 specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 76-86.
30. Blankson JN, Gallant JE, Siliciano RF. Proliferative responses to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antigens in HIV-1 infected patients with immune reconstitution. *J Infect Dis* 2001; 183: 657-661.
31. Ghanekar SA, Stranford SA, Ong JC, Walker JM, Maino VC, Levy JA. Decreased HIV-specific CD4 T cell proliferation in long-term HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1885-1906.
32. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 1986; 234:1563-6.
33. Mackewicz CE, Levy JA. CD8+ cell anti-HIV activity: nonlytic suppression of virus replication. *AIDS Res Hum Retrovir* 1992; 8:1039-49.
34. Brinchmann JE, Gaudernack G, Vartdal F. CD8+ cells inhibit replication in naturally infected CD4+ T cells. *Am Assoc Immunol* 1990; 2961-2966.
35. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993;7:1401-10.
36. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Noncytolytic anti-HIV activity of CD8+ cells may be an important immune response in controlling HIV pathogenesis. *Immunol Today* (in press).
37. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of the noncytotoxic anti HIV response of CD8+T cells. *Immunol Today* 1996; 17: 217-224.
38. Barker E. CD8+ Cell-Derived Anti-Human Immunodeficiency Virus Inhibitory Factor. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl 3): S485-8
39. Stranford SA, Skurnik J, Louria D, Levy JA. Lack of infection in HIV-exposed individuals is associated with a strong CD8+ cell noncytotoxic anti HIV-response. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 1030-1035

40. Mackewicz CE, Yang LC, Lifson JD, Levy JA. Non-cytolytic CD4 T-cell anti-HIV responses in primary infection. *Lancet* 1994; 344:1671-3.
41. Barker E, Mackewicz CE, Reyes-Terán G, Sato A, Stranford SA, Fujimura SH, Christopherson C, Chang S-Y, Levy JA. Virological and immunological features of long-term HIV infected individuals who have remained asymptomatic compared to those who have progressed to AIDS. *AIDS* 1998; 9:3105-3114
42. Praxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nature Med* 1996; 2: 412-417.
43. Mackewicz CE, Ortega HW, Levy JA. CD8+ Cell Anti-HIV Activity correlates with the Clinical State of the Infected Individual. *J Clin Inv* 1991; 87: 1462-1466
44. Mackewicz CA, Landay A, Hollander H, Levy JA. Effect of zidovudine therapy on CD8+ T cell anti HIV activity. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 80-87
45. Wilkinson J, Zauders JJ, Carr A, Cooper D. CD8+ anti human immunodeficiency virus suppressor activity (CASA) in response to antiretroviral therapy: loss of CASA is associated with loss of viremia. *J Infect Dis* 1999; 180: 68-75.
46. Stranford SA, Ong JC, Martínez-Mariño B, Busch M, Hecht FM, Kahn J, Levy JA. Reduction in CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV activity in individuals receiving highly active antiretroviral therapy during primary infection. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 597-602.
47. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents – MMWR, May 17, 2002 / 51(RR07):-1
48. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 3; 137(5 Pt 2): 435-78
49. Castro, BA, Weiss CD, Wiviott LD, Levy JA. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2371-2376
50. Valdez H, Connick E, Smith KY et al (Landay). Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002; 16: 1859-1866
51. Pitcher CJ, Quittner C, Peterson DM, Connors M et al. HIV-1 specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection but decline with prolonged viral suppression. *Nature Med* 1999; 5: 518-525.
52. Plana M, Garcia F, Gallart T, Gatell JM. Lack of T cell proliferative response to HIV antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 352: 1194-1195
53. Binley JM, Trkola A, Ketas T, Schiller D et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on binding and neutralizing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000; 182: 945-949.
54. Kimura T, Yoshimura K, Nishihara K et al. Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous human immunodeficiency virus during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002; 185: 53-60
55. Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ et al (Hasse). Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest* 2002; 110: 1133-1139.
56. Sempowsky GD, Haynes BF. Immune reconstitution in patients with HIV infection. *Annu Rev Med* 2002; 53: 269-284.
57. Franco JM, Rubio A, Martínez-Moya M et al. T-cell repopulation and thymic volume in HIV-1 infected adult patients after highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2002; 99: 3702-3706.



Cuadro 1
Características generales

Grupo 1 : Etapa intermedia

# pac	Clave	Edad	Sexo	CD4 basal	CV basal	CV log basal	Sintomas previos
1	AOV	25	M	407	142,000	5.15	No
2	CHS	25	M	311	52,600	4.72	No
3	IPH	32	M	346	152,000	5.18	No
4	JHA	22	M	350	119,000	5.08	No
5	JMV	28	M	357	4,160	3.62	No
6	JMVT	33	M	315	134,000	5.13	No
7	MAHM	33	M	416	210,000	5.32	No
8	RSB	31	M	466	164,000	5.21	No
9	EGT	18	M	305	208,000	5.32	LGP
10	MEPP	25	F	310	143,000	5.16	No
11	OACM	28	M	261	793,000	5.90	No
12	RFN	30	M	256	125,000	5.10	No
	Promedio	27.5		341	187,230	5.27	

Grupo 2 : Etapa tardía

13	STC	46	M	273	812,000	5.91	Candidosis oral/ parálisis facial
14	AGG	38	M	48	1,130,000	6.05	TB meningea
15	AMR	39	M	56	2,810,000	6.45	PCP SK Enf GI salival
16	ASC	48	M	44	1,210,000	6.08	TBP
17	ECM	41	M	40	1,730,000	6.24	PCP
18	ELM	39	M	58	102,000	5.01	Herpes zóster
19	FJFD	37	M	47	286,000	5.46	PCP
20	GCH	27	M	145	1,520,000	6.18	TBP
21	JCH	45	M	27	1,040,000	6.02	Candidosis bucal
22	JCRO	25	M	54	1,050,000	6.02	Síndrome de desgaste
23	MPMS	38	M	37	772,000	5.89	TB Linfematogena
34	LCS	24	M	168	388,000	5.59	PCP
	Promedio	37.25		83	1,070,833	6.03	



Cuadro 2
Características generales

	Etapa intermedia	Etapa tardía	p=
No. de pacientes	12/24 (50%)	12/24 (50%)	
Sexo H/M	11/12 (92%)	12/12 (100%)	0.34
Enfermedad previa	1/12 (8%)	12/12 (100%)	<0.0001
Edad (\bar{x} y DE)	27.5 \pm 4.7	37.25 \pm 8	0.02

Cuadro 3
Tratamiento asignado

	Etapa intermedia	Etapa tardía
AZT+3TC+IDV	11/12 (92%)	5/12 (42%)
AZT+3TC+EFA	1/12 (8%)	3/12 (25%)
d4T+3TC+EFA	0	1/12 (8%)
AZT+3TC+ABA	0	3/12 (25%)

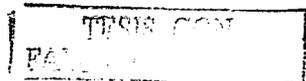
Cuadro 4
Evolución clínica

	Etapa intermedia	Etapa tardía	p
IO*			
Semana 12	0/12	3/12 (25%)	0.070
Semana 24	0/12	0/12	0.148
RI**			
Semana 12	0/12	3/12 (25%)	0.070
Náusea			
Semana 12	8/12 (67%)	6/12 (50%)	0.418
Semana 24	0/12	1/12 (8%)	0.952
Vómito			
Semana 12	3/12 (25%)	3/12 (25%)	1.00
Semana 24	0/12	1/12 (8%)	.482
AU***			
Semana 12	3/12 (25%)	0/12	.070
Semana 24	3/12 (25%)	0/12	.070

* IO= Infecciones oportunistas

** RI= Reconstitución inmunológica

*** AU= Anormalidades urinarias: leuco-eritrocituria, ultrasonido y gammagrama renal anormales



Cuadro 5
Efectos adversos *

		Etapa Intermedia			Etapa Tardia		
		Basal	Sem 12	Sem 24	Basal	Sem 12	Sem 24
Anemia	Leve	0	0	0	3/12 (25%)	0	1/7 (14%)
	Moderada	0	0	0	0	0	0
	Severa	0	0	0	0	0	0
Bilirrubinemia	1X	3/12 (27%)	2/9 (22%)	2/8 (25%)	1/11 (9%)	0	0
	2X	0	3/9 (33%)	1/8 (12.5%)	1/11 (9%)	0	2/11 (18%)
	3X	0	1/9 (12%)	0	0	2/7 (29%)	2/11 (18%)
Transaminemia	1X	2/10 (20%)	1/11 (9%)	0	4/10 (40%)	1/8 (12.5%)	0
	2X	1/10 (10%)	0	0	0	0	0
	3X	0	0	0	0	0	0
Hiperglucemia	1X	0	0	0	1/9 (11%)	0	0
	2X	0	0	0	0	0	0
	3X	0	0	0	0	0	0
Hipertigliceridemia	1X	2/10 (20%)	3/8 (38%)	3/10 (30%)	2/11 (18%)	1/6 (17%)	4/11 (36%)
	2X	0	0	1/10 (10%)	0	1/6 (17%)	1/11 (9%)
	3X	0	0	0	0	0	0
Hipercolesterolemia	1X	0	1/10 (10%)	0	0	2/7 (29%)	2/11 (18%)
	2X	0	0	0	0	0	0
	3X	0	0	0	0	0	0

* Diferencias estadísticamente no significativas

Cuadro 6
Carga viral (CV)

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Copias RNA/mL					
Basal	142,500	4,160 - 793,000	1,045,000	102,000 - 2,810,000	0.001
Semana 12	62	18 - 25,900	35	0 - 189	0.096
Semana 24	5	0 - 10,300	35	0 - 4200	0.062
log10					
Basal	5.15	3.62 - 5.90	6.02	5.01 - 6.45	0.001
Semana 12	1.79	1.26 - 4.41	1.54	0 - 2.28	0.096
Semana 24	0.70	0 - 4.01	1.54	0 - 3.62	0.062

Cuadro 7
Carga viral (CV)

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Copias RNA/mL					
Basal	187,230	199,246	1,070,833	730,028	0.001
Semana 12	4,759	8,864	60	59	0.093
Semana 24	1,039	3,254	952	1,819	0.942
log10					
Basal	5.27	5.30	6.03	5.86	0.001
Semana 12	3.68	3.95	1.78	1.77	0.093
Semana 24	3.02	3.51	2.98	3.26	0.942

TESIS CON
FALLA

Cuadro 8
Células TCD4+/ μ L

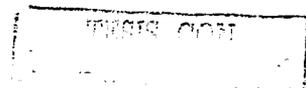
	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Basal	330	256-466	51	27-273	0.0001
Semana 12	419	343-598	132	75-295	0.0001
Semana 24	454	258-611	127	17-240	0.0001

Cuadro 9
Células TCD4+/ μ L

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Basal	341	62.72	83	74.19	0.0001
Semana 12	439	76.60	153	81.70	0.0001
Semana 24	450	108.78	128	55.94	0.0001

Cuadro 10
Actividad antiviral: % de inhibición

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	Mediana	Percentil 25-75	Mediana	Percentil 25-75	
Cociente 0.25					
Basal	82.80	61.9 - 91.3	35.70	-0.4 - 78.2	0.05
Semana 12	81.10	71.2 - 92.8	61.40	40.1 - 89.5	0.3
Semana 24	78.93	66.3 - 86.2	83.00	53.9 - 94.2	1.0
Cociente 0.5					
Basal	95.96	88.88 - 96.99	50.70	38.10 - 88.20	0.02
Semana 12	94.50	92.00 - 97.80	96.50	91.70 - 98.60	0.9
Semana 24	94.70	91.60 - 98.10	96.00	86.40 - 98.80	0.8
Cociente 1					
Basal	99.25	97.95 - 99.88	85.80	69.30 - 94.90	0.03
Semana 12	99.00	97.10 - 99.78	99.50	99.20 - 99.80	0.3
Semana 24	99.46	98.50 - 99.74	99.30	97.60 - 99.70	0.7



Cuadro 11
Actividad antiviral: Cociente de 90% de inhibición

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	Mediana	Min-max	Mediana	Min-max	
Basal	0.50	0.25 - 2.0	2.00	0.25 - 4.0	0.014
Semana 12	0.50	0.25 - 1.0	0.50	0.25 - 2.0	0.219
Semana 24	0.50	0.5 - 1.0	0.50	0.25 - 2.5	0.719

Cuadro 12
Actividad antiviral: Pacientes que inhibieron
90% o más de la replicación de VIH

	Etapa intermedia		Etapa tardía		p
	N	%	N	%	
Cociente 0.25					
Basal	3/12	25	1/10	10	0.6
Semana 12	4/10	40	2/8	25	0.6
Semana 24	0/10	0	2/7	29	0.2
Cociente 0.5					
Basal	8/11	73	2/10	20	0.03
Semana 12	8/10	80	7/9	78	1.0
Semana 24	8/10	80	4/7	57	0.6
Cociente 1					
Basal	11/12	92	3/10	30	0.006
Semana 12	11/11	100	7/8	88	0.4
Semana 24	10/10	100	5/6	83	0.4

TESIS COM

Cuadro 13
Actividad antiviral: % de inhibición
Comparaciones intragrupo

	Grupo 1 p=	Grupo2 p=
Cociente 0.25		
Basal-sem 12	0.6	0.5
Basal-Sem 24	0.4	0.06
Sem 12-24	0.4	0.7
Cociente 0.5		
Basal-sem 12	0.6	0.03
Basal-Sem 24	0.3	0.03
Sem 12-24	0.6	0.5
Cociente 1		
Basal-sem 12	0.7	0.04
Basal-Sem 24	0.2	0.05
Sem 12-24	0.2	0.07

Cuadro 14
RANC \geq 90% de la replicación viral
Comparaciones intragrupo

	Grupo 1 p=	Grupo2 p=
Cociente 0.25		
Basal-sem 12	0.7	0.6
Basal-Sem 24	0.2	0.5
Sem 12-24	0.09	1.0
Cociente 0.5		
Basal-sem 12	1.0	0.02
Basal-Sem 24	1.0	0.2
Sem 12-24	1.0	0.6
Cociente 1		
Basal-sem 12	1.0	0.02
Basal-Sem 24	1.0	0.1
Sem 12-24	1.0	1.0

Figura 1

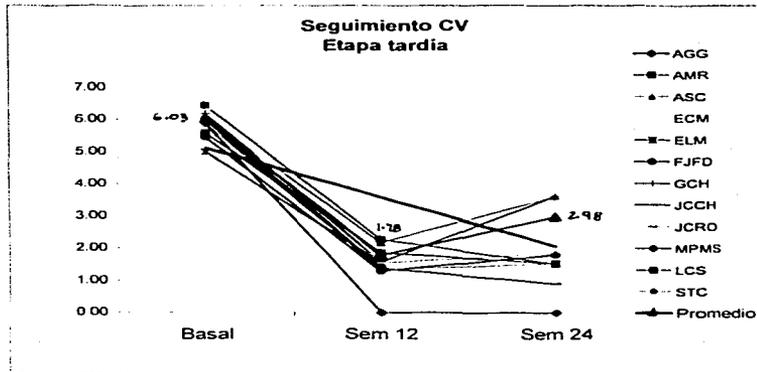
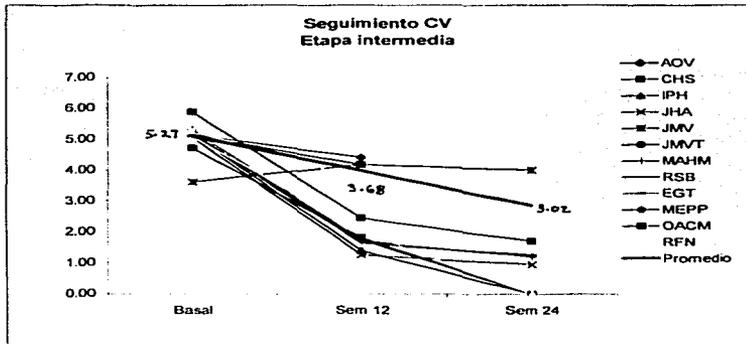


Figura 2

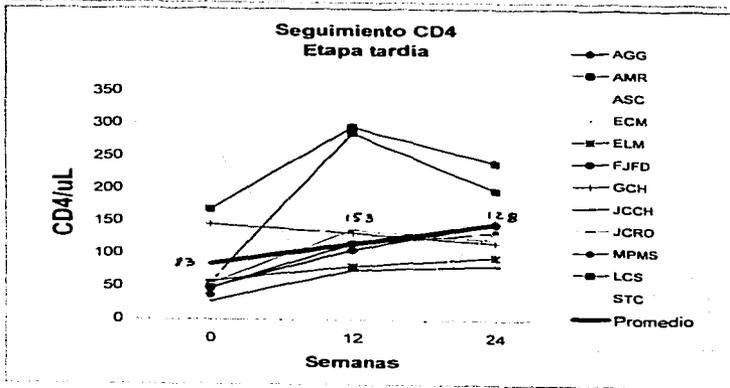
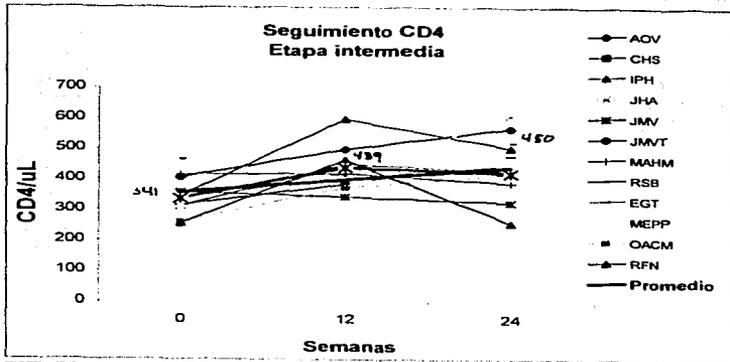


Figura 3

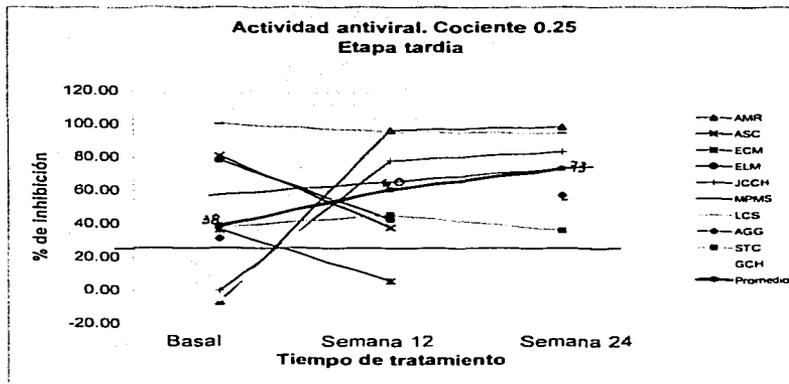
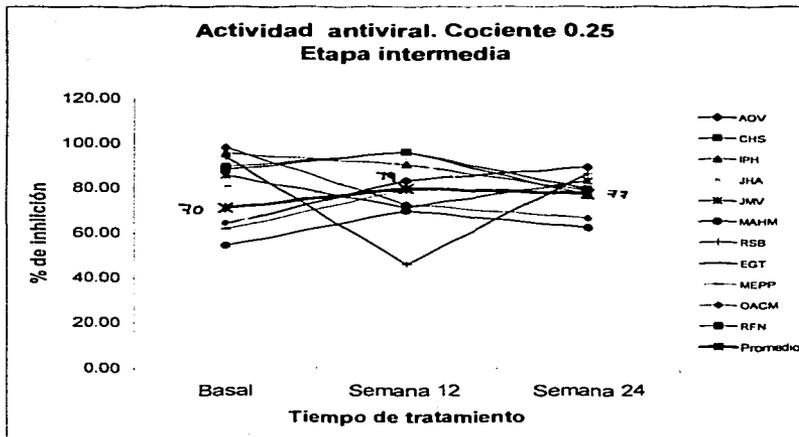


Figura 4

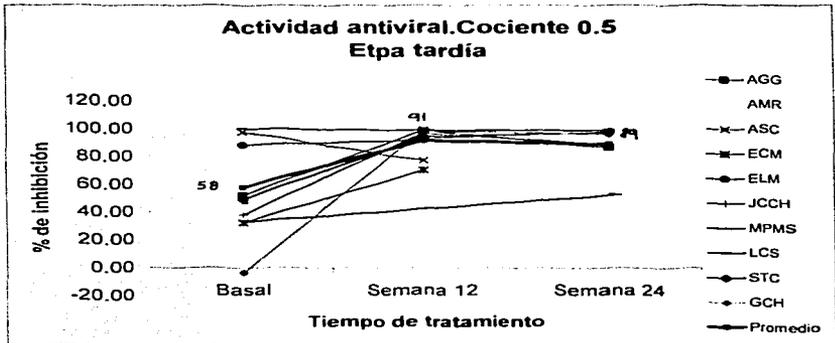
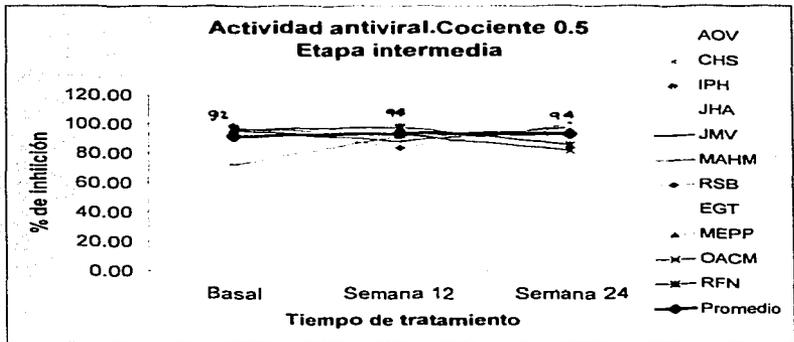


Figura 5

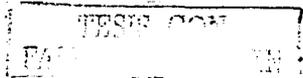
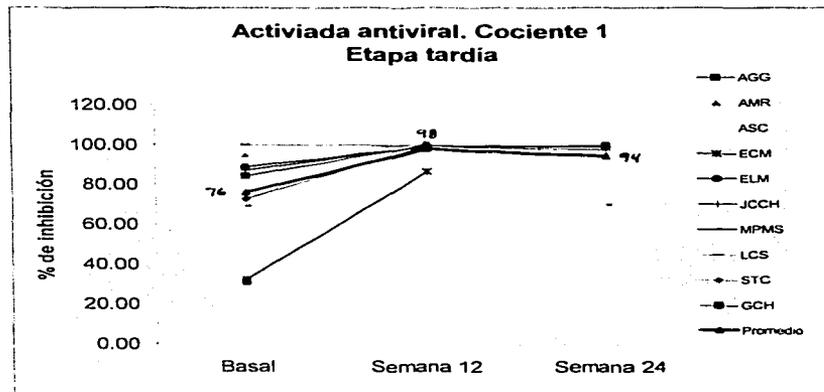
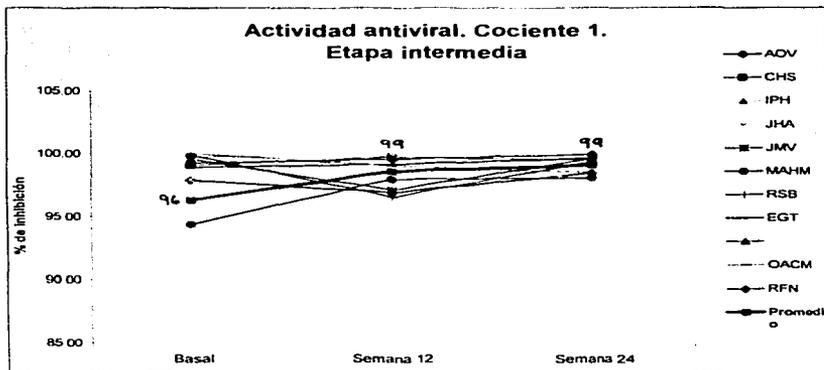
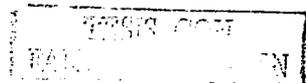
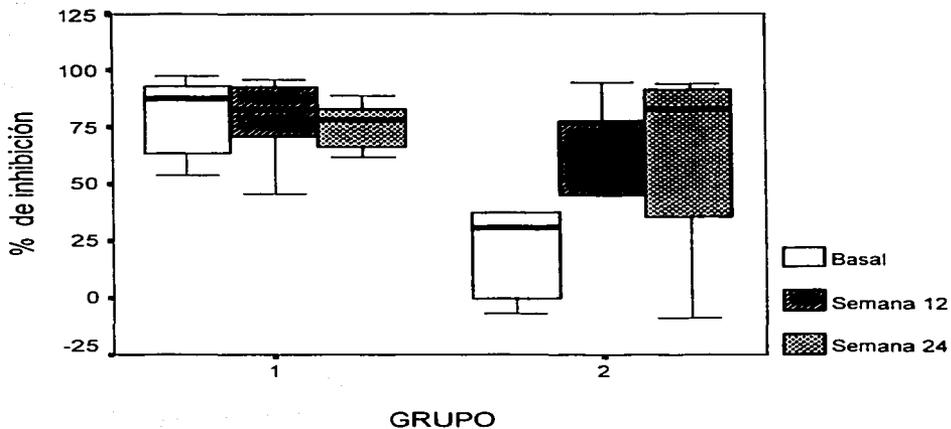
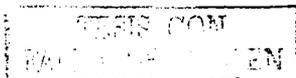


Figura 6
Porcentaje de inhibición
Cociente 0.25



Glosario.

TAVAA	Tratamiento antiviral altamente activo
LTNP	Pogresores lentos a largo plazo (del inglés long term non progressors)
RLP	Respuesta linfoproliferativa de las células T CD4+
CTL	Células T CD8+ citolíticas o citotóxicas
RANC o CNAR	Respuesta antiviral no citolítica (del inglés Celular noncytolytic antiviral response) Producido por cT CD8+
Ensayo Agudo	Ensayo de laboratorio mediante el cual se puede determinar el RANC. Se denomina "agudo" porque las células T CD4 (células blanco) de donadores sanos se infectan in vitro con virus VIH 1 SF33, para después ser puestas en contacto con concentraciones conocidas de CT CD8+ (células efectoras) en diferentes proporciones(Cocientes). La producción de virus se mide por cuantificación de Ag p24 de VIH. La cantidad de virus producida en los pozos de cultivo por las CT CD4 +infectadas en ausencia de Ct CD8+ (pozos control) se compara con la cantidad de virus producida en los pozos que contienen diferentes concentraciones de cT CD8 , lo que determina el porcentaje de inhibición.
Inhibición de la replicación	Cantidad de virus, medida por Ag p24 , producida en los pozos de cultivo con cT CD4 infectadas in vitro (células blanco) más diferentes cantidades de cT CD8 (células efectoras), comparada con la cantidad producida en los pozos control (células CD4 sin CD8)
Criterios de eficacia de la RANC	<p>A. El porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (medida por la determinación de las concentraciones de Ag p24 de VIH comparada con los pozos de control) en los diferentes cocientes de cT efectoras: cT blanco :</p> <ul style="list-style-type: none">- cT CD8+/cT CD4+ 1 : 4 = cociente 0.25- cT CD8+/cT CD4+ 1 : 2 = cociente 0.5- cT CD8+/cT CD4+ 1 : 1 = cociente 1 <p>B. El cociente que en el ensayo agudo muestre una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH (medida por la determinación de las concentraciones d Ag p24 de VIH), comparada con los pozos de control.</p> <p>C. El número de pacientes que, en cada cociente, logran una inhibición $\geq 90\%$ de la replicación del VIH.</p>



Anexo 1
Seguimiento CV
Etapa intermedia

numpac	Clave	Basal	Log	Sem 12	Log	Sem 24	Log
1	AOV	142,000	5.15	59	1.77	1	0.00
2	CHS	52,600	4.72	65	1.81	1	0.00
3	IPH	152,000	5.18	25	1.40	1	0.00
4	JHA	119,000	5.08	18	1.26	9	0.95
5	JMV	4,160	3.62	15,300	4.18	10,300	4.01
6	JMVT	134,000	5.13	15,200	4.18		
7	MAHM	210,000	5.32	52	1.72	16	1.20
8	RSB	164,000	5.21	45	1.65	18	1.26
9	EGT	208,000	5.32	56	1.75	1	0.00
10	MEPP	143,000	5.16	25,900	4.41		
11	OACM	793,000	5.90	285	2.45	51	1.71
12	RFN	125,000	5.10	109	2.04	1	0.00
n=12	Promedio	187,230	5.27	4,760	3.68	1,040	3.02
	Mediana	142,500	5.15	62	1.79	5	0.48

Etapa tardía

numpac	Clave	Basal	Log	Sem 12	Log	Sem 24	Log
13	STC	812,000	5.91	21	1.32	35	1.54
14	AGG	1,130,000	6.05				
15	AMR	2,810,000	6.45	189	2.28	33	1.52
16	ASC	1,210,000	6.08	148	2.17	4,120	3.61
17	ECM	1,730,000	6.24	73	1.86		
18	ELM	102,000	5.01	35	1.54		
19	FJFD	286,000	5.46	20	1.30	64	1.81
20	GCH	1,520,000	6.18	37	1.57	4,200	3.62
21	JCCH	1,040,000	6.02	24	1.38	8	0.90
22	JCRO	1,050,000	6.02	35	1.54	72	1.85
23	MPMS	772,000	5.89	1	0.00	1	0.00
34	LCS	388,000	5.59	73	1.86	34	1.53
n=12	Promedio	1,070,833	6.03	60	1.78	952	2.98
	Mediana	1,045,000	6	35	2	35	2

Anexo 2
Seguimiento CD4
Etapa Intermedia

numpac	Clave	0	12	24
1	AOV	407	498	569
2	CHS	311	450	428
3	IPH	346	598	504
4	JHA	350	418	611
5	JMV	357	343	326
6	JMVT	315	384	
7	MAHM	416	419	389
8	RSB	466	-	522
9	EGT	305	-	479
10	MEPP	310		
11	OACM	261	373	418
12	RFN	256	464	258
	Promedio	341	439	450
	Mediana	330	419	454
Etapa tardía				
numpac	Clave	0	12	24
13	STC	273	-	134
14	AGG	48	106	147
15	AMR	56	286	198
16	ASC	44	151	104
17	ECM	40	-	17
18	ELM	58	81	95
19	FJFD	47	116	133
20	GCH	145	132	117
21	JCCH	27	75	82
22	JCRO	54	137	121
23	MPMS	37	-	145
34	LCS	168	295	240
	Promedio	83	153	128
	Mediana	51	132	127

Anexo 3
% de inhibición, cociente 0.25

Etapa intermedia				
# pac	Clave	Basal	Semana 12	Semana 24
1	AOV	63.70	83.15	89.00
2	CHS	89.05	95.98	76.34
3	IPH	95.14	90.28	78.58
4	JHA	62.40	92.80	62.41
5	JMV	85.32	71.16	82.96
6	JMVT	-21.79		
7	MAHM	54.00	69.65	62.08
8	RSB	93.53	45.85	86.22
9	EGT	80.27		88.75
10	MEPP	61.30	79.13	
11	OACM	97.73	72.56	66.26
12	RFN	87.82	96.00	79.28
	Promedio	70.71	79.66	77.19
	Mediana	82.80	81.14	78.93
Etapa tardía				
13	STC	37.76	45.12	35.69
14	AGG	30.80		57.00
15	AMR	-7.24	96.21	98.00
16	ASC	80.44	37.61	
17	ECM	36.16	5.50	
18	ELM	78.16	42.53	
20	GCH	-5.10	84.00	88.00
21	JCCH	-0.41	77.68	83.04
23	MPMS	35.15		53.93
34	LCS	99.80	94.94	94.18
	Promedio	38.55	60.45	72.83
	Mediana	35.65	61.40	83.04

Anexo 4

% de inhibición: cociente 0.5
Etapa intermedia

# pac	Clave	Basal	Semana 12	Semana 24
1	AOV	90.86	94.01	91.61
2	CHS	96.30	98.46	96.56
3	IPH	99.48	99.29	99.41
4	JHA	80.64	96.72	92.85
5	JMV	95.96	88.38	97.90
7	MAHM	72.47	92.01	92.09
8	RSB	98.15	84.08	99.74
9	EGT	88.88		98.07
10	MEPP	93.98		
11	OACM	96.99	92.58	82.25
12	RFN	96.40	97.77	86.14
	Promedio	91.83	93.70	93.66
	Mediana	95.96	94.01	94.70
Etapa tardía				
13	STC	49.35	93.74	97.29
14	AGG	52.13	98.61	86.36
15	AMR	76.05	99.23	99.67
16	ASC	97.50	76.93	
17	ECM	32.56	69.89	
18	ELM	88.23	91.73	
20	GCH	-3.40	98.00	96.00
21	JCCH	38.09	96.52	88.62
23	MPMS	46.63		53.03
34	LCS	99.95	98.70	98.84
	Promedio	57.71	91.48	88.54
	Mediana	50.74	96.52	96.00

Anexo 5

% de inhibición: cociente 1 Etapa intermedia

# pac	Clave	Basal	Semana 12	Semana 24
1	AOV	97.87	96.91	98.47
2	CHS	99.09	99.75	99.53
3	IPH	99.75	99.87	99.92
4	JHA	97.95	99.91	97.90
5	JMV	99.57	97.10	99.64
6	JMVT	69.34		
7	MAHM	94.38	97.98	98.11
8	RSB	99.88	96.55	99.40
9	EGT	98.93	99.17	99.68
10	MEPP	99.88	98.92	
11	OACM	100.00	99.03	98.53
12	RFN	99.25	99.57	99.99
	Promedio	96.32	98.61	99.12
	Mediana	99.20	99.00	99.50
Etapa tardía				
13	STC	72.94	99.47	98.97
14	AGG	84.32	99.89	
15	AMR	94.96	99.99	99.85
16	ASC	99.78	99.58	
17	ECM	32.67	86.62	
18	ELM	88.92	99.07	
20	GCH	31.28		99.70
21	JCCH	87.27	99.32	97.61
23	MPMS	69.25		70.05
34	LCS	100.00	99.79	99.58
	Promedio	76.14	97.97	94.29
	Mediana	85.80	99.53	99.28

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION EN EL ESTUDIO:

Efecto de seis meses de tratamiento anti-VIH altamente activo sobre la actividad anti VIH de las células T CD8+ de pacientes en etapas intermedia y tardía de la enfermedad

Instituciones: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Calzada de Tlalpan # 4502, Tlalpan, México D.F. Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional # 72. Ave. Gustavo Baz y Filiberto Gómez S/N, Tlalnepantla, Edo de México.

Estoy enterado que tengo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) y que necesito recibir tratamiento.

Se me ha informado que todos los medicamentos que se podrían utilizar en este estudio, tales como zidovudina, lamivudina, stavudina, indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o abacavir, han sido estudiados en animales y en humanos, y han sido aprobados por instituciones internacionales para su uso en la infección por el VIH. Como la mayoría, o todos los fármacos, el uso de estos medicamentos puede producir efectos adversos. Los que se han reconocido son los siguientes: náusea, vómito, malestar abdominal (todos ellos), anemia, dolor de cabeza, fatiga (zidovudina), pancreatitis, aumento de la glucosa en sangre, neuropatía periférica o dolor y "hormigueo" en las piernas y pies, (didanosina), cálculos o piedras en las vías urinarias, anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático (indinavir). También se me informó que mientras esté en tratamiento con estos medicamentos no debo tomar otros medicamentos que no estén indicados por mi médico, en especial astemizol, cisaprida, ketoconazol, triazolam, midazolam, terfenadina y rifampicina, porque aumentan el riesgo de efectos tóxicos.

Es de mi conocimiento que el periodo de estudio será de 6 meses, tiempo durante el cual tomaré una combinación de 3 fármacos antirretrovirales, que debo tomarlos todos en los horarios indicados por mi médico y no debo suspenderlos en ningún momento, a menos que se me indique. También se me ha informado que después de haber terminado el estudio tomaré los medicamentos por tiempo indefinido o hasta que mi médico me lo indique. Durante este periodo, acudiré a la consulta externa, donde me realizarán un interrogatorio y un examen físico completos, por médicos de la clínica de VIH del Hospital Regional 72 del IMSS o del INER. Me harán estudios de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y, después, cada 4 semanas (o antes si se requiere), para vigilar y reconocer efectos adversos de los medicamentos. Por tanto, será necesario que extraigan aproximadamente 10 mL de mi sangre. Además, se me ha explicado que en 3 o 4 ocasiones (una antes de iniciar el tratamiento, otra a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de comenzado y una final a los 6 meses del tratamiento) me harán exámenes especiales para saber si los medicamentos mejoran e incrementan la respuesta de mi sistema de defensa. Para estos estudios, en particular, extraerán unos 80 mL de mi sangre.

Se me ha proporcionado amplia información sobre el tratamiento y los procedimientos que a lo largo del estudio servirán de control, así como de los posibles riesgos, molestias y beneficios del estudio.

En caso de que ocurriera una reacción adversa debida a la administración de los medicamentos, se me cambiarán y se me dará el tratamiento médico necesario, sin costo alguno.

Cualquier pregunta o duda que tenga sobre mi enfermedad y tratamiento, puede ser contestada en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General Regional 72 del IMSS por la Dra. Fernanda Gutiérrez Escolano y la Dra. María Pueblito Pizano (Tel. 565-92-10 extensiones 275, 276 o 267, y radio localizador 6 -29-98-00 clave 234363) o por el Dr. Gustavo Reyes Terán en el INER (Teléfono 666-45-39 extensión 272, ó al 666-7985 ó a su radio localizador 6-29-98-00 clave 990 1258).

Toda la información que se obtenga con este estudio, permanecerá confidencial y se registrará en el expediente correspondiente. No seré identificado en ninguna publicación o presentación que resulte de este estudio.

Mi participación en este estudio es voluntaria. Puedo negarme a participar o puedo suspender mi participación en cualquier momento, si lo decido. En caso de que lo haga, la atención que como paciente recibo de la Institución, no se verá afectada.

He leído la información anterior y comprendido los propósitos del protocolo, así como los beneficios y riesgos potenciales de mi participación en el estudio. He tenido oportunidad para preguntar mis dudas y todas mis preguntas y dudas han sido aclaradas. Por tanto, doy mi consentimiento informado y libre, para ser participante de este estudio. Me he quedado con una copia de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del paciente

Investigador

Fecha _____

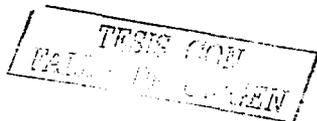
Fecha _____

Testigo _____

Testigo _____

Fecha _____

Fecha _____





INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION EN EL ESTUDIO:

Efecto de seis meses de tratamiento anti-VIH altamente activo sobre la actividad anti VIH de las células T CD8+ de pacientes en etapas intermedia y tardía de la enfermedad

Instituciones: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Calzada de Tlalpan #. 4502, Tlalpan, México D.F. Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional # 72. Ave. Gustavo Baz y Filiberto Gómez S/N, Tlalnepantla, Edo de México.

Estoy enterado que tengo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) y que necesito recibir tratamiento.

Se me ha informado que todos los medicamentos que se podrían utilizar en este estudio, tales como zidovudina, lamivudina, stavudina, indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o abacavir, han sido estudiados en animales y en humanos, y han sido aprobados por instituciones internacionales para su uso en la infección por el VIH. Como la mayoría, o todos los fármacos, el uso de estos medicamentos puede producir efectos adversos. Los que se han reconocido son los siguientes: náusea, vómito, malestar abdominal (todos ellos), anemia, dolor de cabeza, fatiga (zidovudina), pancreatitis, aumento de la glucosa en sangre, neuropatía periférica o dolor y "hormigueo" en las piernas y pies, (didanosina), cálculos o piedras en las vías urinarias, anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático (indinavir). También se me informó que mientras esté en tratamiento con estos medicamentos no debo tomar otros medicamentos que no estén indicados por mi médico, en especial astemizol, cisaprida, ketoconazol, triazolam, midazolam, terfenadina y rifampicina, porque aumentan el riesgo de efectos tóxicos.

Es de mi conocimiento que el periodo de estudio será de 6 meses, tiempo durante el cual tomaré una combinación de 3 fármacos antirretrovirales, que debo tomarlos todos en los horarios indicados por mi médico y no debo suspenderlos en ningún momento, a menos que se me indique. También se me ha informado que después de haber terminado el estudio tomaré los medicamentos por tiempo indefinido o hasta que mi médico me lo indique. Durante este periodo, acudiré a la consulta externa, donde me realizarán un interrogatorio y un examen físico completos, por médicos de la clínica de VIH del Hospital Regional 72 del IMSS o del INER. Me harán estudios de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y, después, cada 4 semanas (o antes si se requiere), para vigilar y reconocer efectos adversos de los medicamentos. Por tanto, será necesario que extraigan aproximadamente 10 mL de mi sangre. Además, se me ha explicado que en 3 ó 4 ocasiones (una antes de iniciar el tratamiento, otra a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de comenzado y una final a los 6 meses del tratamiento) me harán exámenes especiales para saber si los medicamentos mejoran e incrementan la respuesta de mi sistema de defensa. Para éstos estudios, en particular, extraerán unos 80 mL de mi sangre.

CALZ. DE TLALPAN 4502

14080 MEXICO, D. F.



Se me ha proporcionado amplia información sobre el tratamiento y los procedimientos que a lo largo del estudio servirán de control, así como de los posibles riesgos, molestias y beneficios del estudio.

En caso de que ocurriera una reacción adversa debida a la administración de los medicamentos, se me cambiarán y se me dará el tratamiento médico necesario, sin costo alguno.

Cualquier pregunta o duda que tenga sobre mi enfermedad y tratamiento, puede ser contestada en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General Regional 72 del IMSS por la Dra. Fernanda Gutiérrez Escolano y la Dra. María Pueblito Pizano (Tel. 565-92-10 extensiones 275, 276 o 267, y radio localizador 6 -29-98-00 clave 234363) o por el Dr. Gustavo Reyes Terán en el INER (Teléfono 666-45-39 extensión 272, ó al 666-7985 ó a su radio localizador 6-29-98-00 clave 990 1258).

Toda la información que se obtenga con este estudio, permanecerá confidencial y se registrará en el expediente correspondiente. No seré identificado en ninguna publicación o presentación que resulte de este estudio.

Mi participación en este estudio es voluntaria. Puedo negarme a participar o puedo suspender mi participación en cualquier momento, si lo decido. En caso de que lo haga, la atención que como paciente recibo de la Institución, no se verá afectada.

He leído la información anterior y comprendido los propósitos del protocolo, así como los beneficios y riesgos potenciales de mi participación en el estudio. He tenido oportunidad para preguntar mis dudas y todas mis preguntas y dudas han sido aclaradas. Por tanto, doy mi consentimiento informado y libre, para ser participante de este estudio. Me he quedado con una copia de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del paciente

Investigador

Fecha _____

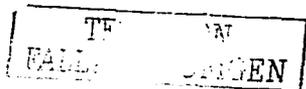
Fecha _____

Testigo _____

Testigo _____

Fecha _____

Fecha _____





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION DEL ESTADO DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.72
"LIC. VICENTE SANTOS GUAJARDO"
EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION

MEMORANDUM

PARA: DRA. MA. FERNANDA GUTIERREZ ESCOLANO
INVESTIGADOR

12 de Noviembre de 1998.

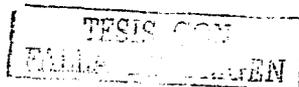
DE: DR. JOSE RAMÍREZ GRACIA
SECRETARIO COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Hago de su conocimiento que su Protocolo de Investigación con título: EFECTO SUPRESOR DEL VIH POR LAS CELULAS TCD8+ EN PACIENTES EN ETAPA INTERMEDIA Y TARDIA DE LA ENFERMEDAD POR VIH, DESPUES DE 6 MESES DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL ALTAMENTE ACTIVO (TAVA), ha sido aceptado por el Comité Local de Investigación quedando registrado con el Núm. 98-754-68, pudiendo iniciar en estos momentos con dicha investigación.

ATENTAMENTE,
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"

DR. JOSÉ RAMÍREZ GARCÍA
SECRETARIO COMITÉ DE INVESTIGACION

JRG'mew





INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION
COMITE CIENTIFICO

México, D.F. a 11 de Marzo de 1999.

Dr. Gustavo Reyes Terán,
Departamento de Invest. en Microbiología,
Presente.

Su protocolo: "Efecto de seis meses de tratamiento antiviral altamente activo sobre la actividad anti VIH de las células T CD8+ de pacientes en etapas intermedia y tardía de la enfermedad", fue revisado por los Comités Científico y Bioético y ha sido:

APROBADO

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente,


Dr. Moisés Selman Lama,
Subdirector General de Investigación.

c.p. Comité Bioético
CALZ. DE TLALPAN 4502

14080 MEXICO, D. F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN