

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**“EXPERIENCIA MEXICANA CON  
LOPINAVIR/RITONAVIR COMO ESQUEMA  
DE RESCATE EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN POR VIH EN UN CENTRO  
HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL”  
ESTUDIO DESCRIPTIVO**

**TESIS DE ESPECIALIDAD**

PARA OBTENER EL GRADO DE :

**MÉDICO INTERNISTA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS**

ASESORA:  
DRA. LETICIA M. PÉREZ SALEME





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

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

NOMBRE: \_\_\_\_\_

Contreras

FECHA: \_\_\_\_\_

10/06/04

FIRMA: \_\_\_\_\_

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL S XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL S XXI

DRA. LETICIA M. PÉREZ SALEME  
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL S XXI

RECEPCION 3 SUR OESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
-8 JUN 2004  
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
Gráfica 1. Mecanismos de falla a tratamiento ARV.....	7
JUSTIFICACIÓN .....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODO.....	11
Diseño del estudio .....	11
Variables en estudio .....	12
Población objetivo .....	12
RESULTADOS.....	14
Gráfica 2. Distribución por género.....	15
Gráfica 3. Distribución por grupo de edad y género.....	15
Gráfica 4. Distribución por estadio de la enfermedad.....	16
Gráfica 5. Promedio de esquemas previos.....	16
Tabla 1. Respuesta terapéutica en base a carga viral y CD4 a lo largo del seguimiento .....	21
Gráfica 6. Efectos adversos .....	22
Gráfica 7. Alteración en los exámenes de laboratorio .....	23
Gráfica 8. Carga viral y linfocitos CD4+ a lo largo del seguimiento .....	23
Gráfica 9. Carga viral a lo largo del seguimiento .....	24
Gráfica 10. CD4+ a lo largo del seguimiento .....	25
Hoja de recolección de datos .....	30
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	27

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde el reconocimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como entidad clínica en 1981 y la identificación subsecuente de su agente causal el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se inició una investigación extensa a nivel mundial encaminada al conocimiento de la patogenia de este nuevo retrovirus, así como una intensa búsqueda en el área de farmacología con el fin de conseguir un agente antirretroviral (ARV) para su tratamiento. Esto último fue logrado por primera vez en 1985 con la zidovudina. En 1995 mayores conocimientos sobre la patogénesis y resistencia del VIH permitieron crear nuevos fármacos como los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN), que usados en combinación mostraron superioridad sobre la monoterapia. El primer inhibidor de proteasas (IP), el saquinavir, fue aprobado a finales de 1995. La adición de nuevos IP y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRANN) conformaron la denominada "Terapia antirretroviral altamente activa" (TARAA). Este nuevo tipo de esquema ha marcado un parteaguas en la atención de los pacientes con VIH/SIDA, logrando un incremento significativo en la sobrevida y calidad de vida de estos enfermos mediante la inhibición de la replicación viral en forma duradera y sostenida.<sup>1,2,3</sup>

Actualmente se aceptan como esquemas alternativos TARAA, dependiendo del estadio clínico del paciente, los denominados "esquemas ahorradores de IP" que son aquellos que contienen dos ITRAN y un ITRANN, o bien un esquema conformado por tres análogos nucleósidos (zidovudina, lamivudina o abacavir). El primer tipo de esquema ha mostrado igualdad o superioridad en diversos estudios clínicos al compararse con esquemas basados en IP no reforzados (Nelfinavir vs EFV, Atazanavir vs EFV, etc). Los esquemas basados en triple nucleósido (ITRAN) han mostrado menor eficacia y un alto grado de falla terapéutica en fechas recientes, con generación rápida de mutaciones de resistencia en estudios de tan sólo doce semanas, motivo por el cual, en la actualidad no son recomendados para inicio de tratamiento.<sup>4-14</sup>

El tratamiento antirretroviral idóneo debe diseñarse en base a la revisión de los datos sobre el historial farmacológico, de resistencia y adherencia que ha tenido el paciente a lo largo de su tratamiento antirretroviral, así como de los posibles efectos colaterales atribuidos al mismo y las preferencias del paciente en cuanto a posología, número de tabletas, facilidad de administración y efectos colaterales a corto y largo plazo. Sin embargo los beneficios de los esquemas antirretrovirales no siempre se alcanzan. La durabilidad y eficacia del tratamiento se determina por las interacciones entre paciente-fármacos-virus. Incluso una proporción de pacientes nunca alcanza una supresión viral óptima (<400 ó <50 copias/ml) o puede experimentar rebote viral en un período corto de tiempo (<6 meses de tratamiento) a lo que llamamos "fallas clínicas, virológicas o inmunológicas" dependiendo del caso y que requieren regímenes más potentes y duraderos.<sup>15,16</sup>

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES.

### a) PACIENTE.

La adherencia es un punto crucial para mantener la supresión virológica completa y sostenida en  $<400$  ó  $<50$  copias/ml dependiendo del ensayo utilizado. A diferencia de otras enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus o la Hipertensión Arterial, donde se considera adherencia adecuada el cumplimiento de al menos el 80% de las tomas prescritas, los pacientes con infección por VIH deben cumplir con el 90-95% de las tomas para conseguir supresión virológica.<sup>17,18,19</sup>

Existen estudios clínicos donde se reporta que hasta un 49% de los pacientes suspende su tratamiento durante el primer año de haberlo iniciado y un 30% tiene un patrón de adherencia incompleto.<sup>20</sup> Entre las causas podemos encontrar efectos adversos de los fármacos que condicionan baja tolerabilidad, complejidad en la dosificación, pobre biodisponibilidad, alteraciones en la absorción, requerimientos dietarios estrictos, interacción con otros fármacos, un estadio avanzado de la enfermedad, cargas virales elevadas y CD4 bajos.<sup>21,22</sup>

### b) FÁRMACO.

La potencia y durabilidad del tratamiento antirretroviral depende del mantenimiento de concentraciones séricas adecuadas del fármaco en los periodos interdosis, de esta forma se logra mantener suprimida la replicación viral y se disminuye al máximo la aparición de mutantes resistentes a los fármacos.

El cociente inhibitorio (CI), es una medición de la capacidad del fármaco para suprimir al VIH y se considera como la relación entre el nadir de los niveles séricos del fármaco y el nivel sérico necesario para mantener inhibida a una cepa salvaje. Se calcula con el cociente de la concentración plasmática del fármaco inmediatamente antes de la siguiente dosis ( $C_{\text{valle}}$ ) y la concentración inhibitoria viral efectiva para suprimir el 50% del inóculo viral in vitro ( $IC_{50}$ ). Cuanto más altos sean los valores del cociente inhibitorio es más probable que la replicación viral se suprima en mayor grado y por más tiempo ( $C_{\text{valle}}/IC_{50}$ ).

Hay que tomar en cuenta que in vivo la unión a proteínas plasmáticas (albúmina, alfa-acidoglicoproteína, enzimas del citocromo P450) disminuye la concentración del fármaco libre para distribuirse en las células infectadas, por lo que los valores de concentración efectiva deben considerar el efecto de la unión a las proteínas, lo que se consigue realizando mediciones en presencia de suero humano. Un CI alto minimiza el efecto de la variabilidad

farmacocinética, la falta de adherencia e incluso la heterogeneidad de las poblaciones virales.<sup>23</sup>

El CI se puede optimizar aumentando los niveles séricos y la potencia del fármaco, y aunque esta última es una característica intrínseca de la molécula, los niveles séricos sí se pueden aumentar con un mayor número de dosis o coadministrándose con otros fármacos que inhiban el metabolismo del compuesto con poder antirretroviral, como se logra al potencializar los IP con dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg por día).

La barrera genética se define como el número de mutaciones requeridas para mostrar resistencia fenotípica a un fármaco antirretroviral, es decir para traducir pérdida de la susceptibilidad a dicho fármaco.

Los efectos adversos, el número de tabletas y tomas por día, la restricción alimentaria y el grado de toxicidad de los fármacos afectan también de manera directa en la adherencia al tratamiento y en consecuencia a la efectividad del tratamiento, así pues, todos estos factores tienen un impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes infectados por el VIH que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral.

### c) VIRUS.

Se ha estimado que en los pacientes crónicamente infectados y sin tratamiento antirretroviral se producen entre  $10^{10}$  y  $10^{11}$  partículas virales por día, por lo que se trata de un virus con una capacidad de replicación muy elevada. Debido a una tasa elevada de error durante la transcripción reversa de RNA a DNA viral, mediado por la enzima "Transcriptasa Reversa" del VIH, puede ocurrir una mutación  $10^4$  veces por día, generando una población viral muy heterogénea en un mismo paciente (quasiespecies). Si es posible que la replicación viral persista durante la terapia antirretroviral (régimen no supresor), las cepas mutantes minoritarias se replicarán más fácilmente que el virus salvaje bajo la presión selectiva del fármaco, y serán dichas quasiespecies las que se verán reflejadas en ese momento al realizar un estudio de resistencia a fármacos antirretrovirales.

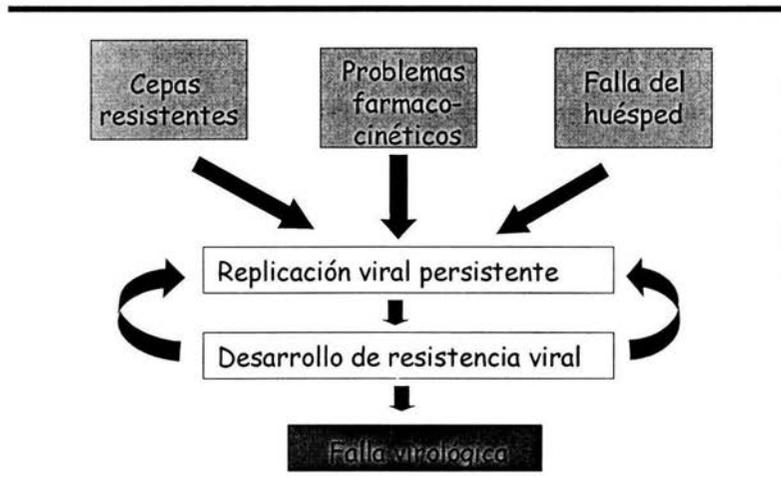
La existencia de quasiespecies y la capacidad de conservar el material genético del virus incorporado al genoma del huésped por tiempo indefinido en forma de provirus, permite que haya mutantes con valores de  $IC_{50}$  muy elevados, es decir resistentes a ciertos antirretrovirales aún antes de iniciar tratamiento. Se requiere que los fármacos tengan un alto CI para lograr suprimir las cepas preexistentes y disminuir el progreso de virus resistentes.<sup>24</sup> (Ver Gráfica 1.)

El desarrollo de cepas resistentes es un problema creciente y preocupante en nuestro medio, considerando que la resistencia cruzada se presenta en mayor

o menor grado en todos los grupos de antirretrovirales conocidos en la actualidad.

Debido a la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica a determinados fármacos y al carácter de "santuario inmunológico" del sistema nervioso central, éste podría constituir un reservorio de gran importancia en cuanto a replicación viral residual, diversificación antigénica y generación de variantes resistentes a fármacos. Es posible que otros compartimientos celulares como el sistema reproductor o especialmente los órganos linfoides sean un reservorio de la infección debido a una baja biodisponibilidad farmacológica o a la escasa accesibilidad de los anticuerpos a estos sitios.<sup>25</sup>

Gráfica 1.  
Mecanismos de falla a Tx. ARV.



## ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Actualmente el tratamiento antirretroviral incluye los siguientes objetivos:<sup>13</sup>

- evitar la progresión clínica (desarrollo de enfermedades definitorias de SIDA).
- alcanzar y mantener una supresión virológica máxima y duradera (reducción de al menos 1 logaritmo a las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento o tener carga viral no detectable a los 4-6 meses), para evitar la aparición de mutantes resistentes a los fármacos.
- recuperación o mantenimiento de la función inmunológica (medido a través de la cuantificación de células CD4)

- mantener mejor calidad de vida (evitar limitaciones en las actividades de la vida diaria como consecuencia de la adherencia al régimen antirretroviral o situaciones de morbilidad relacionadas con efectos adversos o toxicidad).

Por otra parte, el uso juicioso de los antirretrovirales para preservar opciones terapéuticas a futuro, la estabilidad emocional, la pertenencia a redes de apoyo social, la simplificación en los esquemas terapéuticos (número de pastillas, frecuencia de dosificación), así como la información y educación a los pacientes sobre su padecimiento, son también objetivos a alcanzar.<sup>26</sup>

Aún a pesar de todo lo anteriormente expuesto, en la práctica clínica todo paciente bajo TARAA terminará por presentar fracaso terapéutico en algún momento de su tratamiento, puesto que las opciones farmacológicas actuales no son suficientes para contrarrestar los mecanismos de escape del VIH, lograr una supresión virológica total (0 replicación) y porque existen "santuarios inmunológicos" donde sus concentraciones no pueden ejercer poder antirretroviral.<sup>27</sup>

La falla terapéutica en la práctica clínica se presenta en promedio en el 50% de los enfermos en el primero o segundo año después de haber iniciado por primera vez el tratamiento antirretroviral. El éxito de los esquemas antirretrovirales se ve comprometido en forma directamente proporcional al número de fracasos terapéuticos previos.<sup>28, 29</sup>

La falla terapéutica se define como un rebote de la carga viral por arriba de 500 copias/ml, cuando previamente se había logrado una supresión virológica máxima (menos de 50 copias/ml) en un paciente que inicia tratamiento antirretroviral. Para aquellos pacientes multitratados, falla virológica se define como una elevación de 1 log sobre la carga viral basal al inicio del esquema antirretroviral actual.

Desde el punto de vista terapéutico podemos hacer dos distinciones en cuanto al tratamiento antirretroviral: aquel que se inicia en pacientes vírgenes a tratamiento antirretroviral, o bien tratamientos de rescate. Los tratamientos de rescate son aquellos que se introducen después de al menos un fracaso terapéutico y cuya intención es conseguir una máxima respuesta clínica, virológica, inmunológica y de calidad de vida de acuerdo al contexto médico y psicosocial del paciente. Cuando el paciente ha presentado falla a dos o más esquemas previos se considera satisfactorio una disminución de la carga viral en más de 1 logaritmo en los primeros 6 meses de tratamiento, aumento de los CD4 en más de 50 células por mililitro y retraso en la progresión clínica.<sup>26</sup> Desde el punto de vista inmunológico, en el paciente multitratado es difícil lograr una recuperación inmunológica, como se logra en el paciente virgen al tratamiento, particularmente en aquellos con cifras de CD4 inferiores a 50 células/ml.<sup>30, 31</sup>

Hasta hace algunos años, el cambio de fármacos de un esquema antirretroviral se basaba únicamente en la experiencia del médico, se intentaba tomar en cuenta el historial farmacológico, de resistencia, adherencia y el estadio de la enfermedad, sin embargo desde finales de los noventas se comenzaron a utilizar dentro de la práctica clínica pruebas de laboratorio que miden el nivel de resistencia a los fármacos, encontrándose sumamente útiles para seleccionar el régimen antirretroviral más efectivo en tratamientos de rescate.

Los ensayos de genotipo, detectan la presencia de mutaciones específicas en la composición genética del VIH que se reconocen como causantes de una menor susceptibilidad ante ciertos fármacos. Los ensayos de fenotipo ofrecen un análisis de la cantidad de fármaco necesaria para detener la replicación viral, en ese paciente en particular. Los resultados derivan de un cultivo viral de células sanguíneas con diferentes antirretrovirales.<sup>32</sup>

Algunas de las estrategias propuestas para mejorar los resultados clínicos ante la necesidad de cambios de tratamiento son el uso secuencial de IP y de ITRAN, uso de fármacos de familias de antirretrovirales hasta ese momento no prescritos, dosis altas para superar resistencia, intensificar el tratamiento con nuevos fármacos o con el uso de boosters (potenciadores), reforzar la adherencia terapéutica, y por último utilizar fármacos en investigación, sin embargo la experiencia nos ha enseñado que el disponer de únicamente un fármaco nuevo o con actividad parcial, no permite alcanzar un beneficio terapéutico real y duradero.

En pacientes con múltiples fracasos, se espera encontrar resistencia acumulada y pocas probabilidades de éxito independientemente del esquema a iniciar por lo que además de las antes descritas se han propuesto: Interrupción controlada de tratamiento ("vacaciones terapéuticas"), que en teoría pudieran permitir una disminución de la población viral resistente e incremento del virus salvaje, pero que en la práctica ha provocado descensos significativos en los CD4, y progresión de la enfermedad en el período libre de tratamiento y luego de la reexposición al fármaco, un incremento de las quasiespecies resistentes por lo que no son recomendadas en la actualidad. Los denominados tratamientos Mega TARA, mediante regímenes complejos en donde se administran 5 o más fármacos antirretrovirales, en los estudios disponibles hasta el momento se han encontrado disminuciones muy importantes en la carga viral durante los primeros meses, sin embargo ésta se pierde al poco tiempo por dificultad en la adhesión y por alta toxicidad.<sup>26</sup>

## LOPINAVIR/RITONAVIR COMO FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL.

El Lopinavir/ritonavir fue introducido en nuestro país a finales del año 2000; es la combinación de 2 inhibidores de proteasa en una sola tableta (Lopinavir 133 mg/ Ritonavir 33 mg) y representa un opción terapéutica para aquellos

pacientes con falla a esquemas previos con IP de "primera generación" (Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir). Tiene beneficios por su farmacocinética, barrera genética elevada, buena tolerabilidad y facilidad en administración.

El Lopinavir es un potente inhibidor de proteasa de VIH-1 y VIH-2, que impide la división de la poliproteína gag-pol dando como resultado la producción de virus inmaduros no infectantes. Se metaboliza específicamente por las enzimas CYP3A del citocromo P450, como el resto de los IPs.

El Ritonavir, interacciona con el citocromo P450, provoca disminución en la actividad oxidativa y catalítica de este grupo enzimático. Cuando se le coformula a dosis bajas no actúa como antiviral pero si permite la elevación sérica de otros IP que se metabolizan por las enzimas del citocromo P450, es decir funciona como un "booster" o potenciador.

Se ha demostrado que los efectos del Ritonavir son más pronunciados cuando se coformula con Lopinavir y no con otros IP. El resultado de la medición de los niveles terapéuticos del área bajo la curva de Lopinavir vs Lopinavir/Ritonavir muestran ser 100 veces mayores; logrando aumentar la exposición al fármaco y en forma secundaria un CI elevado.<sup>33,34</sup>

El Lopinavir mantiene una concentración mínima 75 veces mayor que la IC<sub>50</sub> ajustada con unión a proteínas por lo que incluso cuando el paciente olvida algunas dosis, se mantienen niveles séricos adecuados sin asociarse a mayor presentación de efectos adversos. Gracias a las concentraciones séricas que mantiene, tiene una barrera genética alta; el virus requiere entre 6-8 mutaciones para traducir resistencia al fármaco.<sup>35</sup>

La discontinuación del tratamiento por causa del fármaco es poco frecuente, variando entre 4-6%. Entre los efectos adversos moderados más comunes están la diarrea (12-16%), lipodistrofia (10%), astenia (4-11%), náusea (4-7%), dolor abdominal (4%), vómito (2%), cefalea (2%). En cuanto a alteraciones en pruebas de laboratorio, se ha documentado elevación en los lípidos (hipertrigliceridemia 4-9% e hipercolesterolemia 9%), aunque generalmente es solo al inicio del tratamiento y no hay progresión con el paso del tiempo.<sup>36-40</sup> Sin embargo desconocemos el comportamiento de lípidos en la población mexicana.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con una cohorte activa de aproximadamente 400 pacientes infectados con el VIH, que reciben tratamiento ambulatorio. Más del 80% de los pacientes han sido enviados a este centro luego de que en sus unidades médicas de segundo nivel de atención han recibido más de 3-4 esquemas antirretrovirales previos y presentan falla terapéutica y/o enfermedades concomitantes que hacen difícil su manejo.

Este estudio describe la primera experiencia clínica en México de la utilización de la combinación Lopinavir/ritonavir, como parte de un programa de "acceso expandido" enfocado a tratamientos de rescate, uso compasivo e intolerancia a tratamientos previos, para demostrar el beneficio versus el riesgo de tratar pacientes en estas condiciones con este nuevo fármaco.

### 3. OBJETIVOS

Valorar el grado de eficacia, tolerabilidad y seguridad de Lopinavir/ritonavir en tratamientos de rescate, uso compasivo e intolerancia a tratamientos previos en pacientes infectados por el VIH en base a:

- Disminución de la carga viral (CV)
- Incremento en la cuantificación de los linfocitos CD4.
- Incidencia de efectos adversos durante el tratamiento de rescate con esquemas basados en Lopinavir/ritonavir.
- Valorar el efecto de Lopinavir/ritonavir sobre el perfil de lípidos.

### 4. MATERIAL Y MÉTODO

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, basado en una serie de casos de los pacientes de la consulta de VIH/SIDA del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI en los que se incluyó Lopinavir/ritonavir como parte de su tratamiento antirretroviral de rescate, ya sea por falla terapéutica, efectos adversos al tratamiento antirretroviral previo o uso compasivo del mismo. Describe la eficacia, tolerabilidad y seguridad en el uso de este fármaco.

La información que se reporta es la consignada en los expedientes clínicos desde el inicio de toma del medicamento (aproximadamente mayo-agosto 2001) y hasta el día 15 de enero del 2003.

Durante el seguimiento se realizaron 3 cortes para análisis estadístico de las variables, la primera a los 6 meses de iniciado el tratamiento, la segunda a los 12 y por último a los 16 meses.

La conformación del esquema de rescate fue elegido por el médico tratante, en base a la exposición previa de fármacos antirretrovirales, tolerabilidad a esquemas anteriores, adherencia y disponibilidad de fármacos en el hospital.

El apego al tratamiento se verificó con la entrega, por parte de los pacientes, de los empaques vacíos de Lopinavir/ritonavir así como una evaluación subjetiva por parte del médico tratante.

Cabe hacer mención que al momento de iniciar el seguimiento de la cohorte no se contaba con acceso a ningún tipo de pruebas de resistencia ya sea genotípicas o fenotípicas.

La información obtenida fue sometida a análisis estadístico descriptivo mediante el programa de computación SPSS versión 10. En un inicio se planeó utilizar regresión de Cox y ANOVA para medidas repetidas sin embargo el número de pacientes que pudieron continuar en seguimiento es pequeño imposibilitando el uso de otro tipo de estadística.

## VARIABLES EN ESTUDIO

Las variables estudiadas fueron: demográficas, estadio clínico, número de esquemas antirretrovirales previos (TARAA y no TARAA) y efectos adversos. Las variables de carga viral, el conteo de células CD4 y el perfil de lípidos fueron consignadas antes de iniciar el tratamiento con Lopinavir/ritonavir (datos basales) y luego a través de las diferentes visitas a la consulta de Infectología, dependiendo del estado clínico de cada paciente y a solicitud del médico tratante.

Los datos que se consideraron para el análisis estadístico fueron los más cercanos a los cortes de 6, 12 y 16 meses posteriores al inicio del tratamiento. En el corte a 6 meses los valores se incluyeron con el método de intención de tratamiento en el que los pacientes que no contaron con datos para análisis, se consideraron como con falla al tratamiento.

## POBLACIÓN OBJETIVO

### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que acudían a la consulta de Infectología de Centro Médico Nacional S. XXI y que requerían tratamiento antirretroviral de rescate por:

- falla terapéutica
- efectos adversos con el tratamiento previo
- uso compasivo

y que su médico tratante decidió incluir Lopinavir/ritonavir como parte de su nuevo esquema de tratamiento antirretroviral.

### Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes que por “decisión propia” o bien por alguna razón médica debían suspender el uso de Lopinavir/ritonavir dentro de su esquema antirretroviral por:

- no presentar datos de eficacia a los 6 meses de uso del fármaco pese a cumplir con adherencia
- presentar cualquier evento adverso clínico, anormalidad de laboratorio o enfermedad intercurrente que, en opinión del médico tratante, indicara que continuar con el tratamiento con Lopinavir/ritonavir no traía beneficios o era riesgoso para el paciente.
- no contar con datos de laboratorio que permitan incluirlos en el análisis de eficacia y seguridad

#### DEFINICIONES OPERACIONALES:

Tratamiento eficaz:

- Disminución de la carga viral 1 logaritmo por debajo de la basal a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral basado en LPV/r.
- Supresión virológica: < de 400 copias/ml entre el 4-6to mes de tratamiento.
- Supresión virológica máxima: < 50 copias/ml al 6to mes de iniciado el esquema de rescate con LPV/r

Falla terapéutica:

- Imposibilidad de lograr una disminución de al menos 1 logaritmo por debajo de la carga viral basal a los 6 meses de iniciado el tratamiento.
- Rebote: Aumento de la carga viral en más de 1 logaritmo posterior a la supresión inicial o un incremento de 3x del nadir.

Evento adverso:

- Cualquier evento, signo, síntoma o enfermedad que se asocia en tiempo con el uso de Lopinavir/ritonavir, independientemente de que se considere o no tenga relación con el producto en estudio.
- Se clasificará a los eventos adversos dependiendo de la severidad del caso en la siguiente forma

Leve: El efecto es transitorio y fácilmente tolerado por el paciente.

Moderado: El efecto causa incomodidad e interrumpe las actividades normales del paciente.

Severo: El evento causa severa interferencia con las actividades del paciente y puede ser incapacitante o poner en riesgo la vida.

- Evento adverso serio (toxicidad grado 3-4)  
Los pacientes que desarrollen este grado de toxicidad deberán suspender el uso del medicamento hasta que se resuelva el evento adverso o cuando el resultado del estudio de laboratorio alcance la normalidad o al menos el nivel que tenía el paciente previo al uso del fármaco.

Clasificación de la Toxicidad de acuerdo a parámetros de laboratorio clínico:

AST/SGOT Toxicidad 3/4: 5.1-10 veces por arriba del límite superior normal.

ALT/ SGPT Toxicidad 3/4: 5.1-10 veces por arriba del límite superior normal.

GGT Toxicidad 3/4: 5.1-10 veces por arriba del límite superior normal.

FA Toxicidad 3/4: 5.1-10 veces por arriba del límite superior normal.

Amilasa pancreática Toxicidad 3: 2.1-5 veces por arriba del límite superior normal.

Toxicidad 4: > 5.1 veces por arriba del límite superior normal.

Triglicéridos Toxicidad 3: 751-1200mg/dl

Toxicidad 4: >1200mg/dl

Colesterol Toxicidad 3: 301-400mg/dl

Toxicidad 4: > 400mg/dl

## 5. RESULTADOS

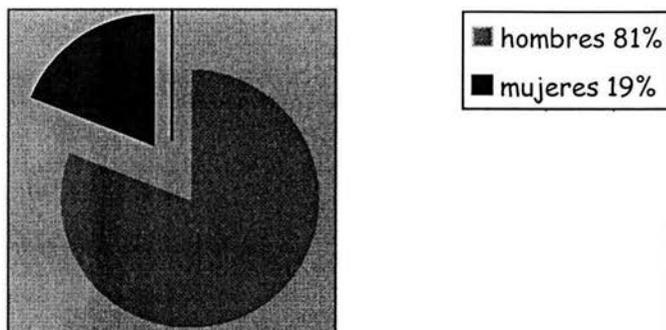
Se incluyeron 22 pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Hospital de Especialidades CMN SXXI, que requerían tratamiento antirretroviral de rescate.

Dieciocho (81%) de sexo masculino y cuatro (19%) de sexo femenino. (Ver GRÁFICA No. 2)

La edad promedio fue de 39 años, incluyendo pacientes desde 28 años y hasta 49 años. La distribución por grupo de edad y género se muestra en la GRÁFICA No. 3.

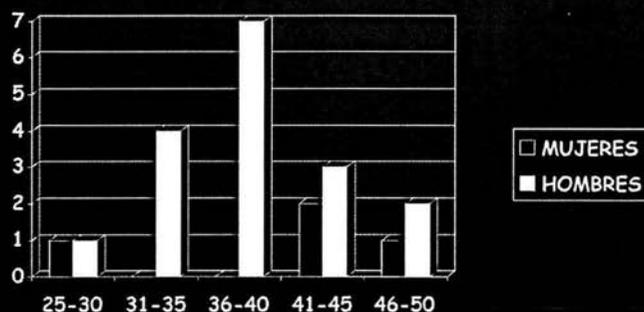
El tiempo promedio de evolución desde el diagnóstico de VIH/SIDA y hasta el inicio de seguimiento fue de 7.8 años, con un rango de 4 a 15 años.

Gráfica 2.  
Distribución por género.

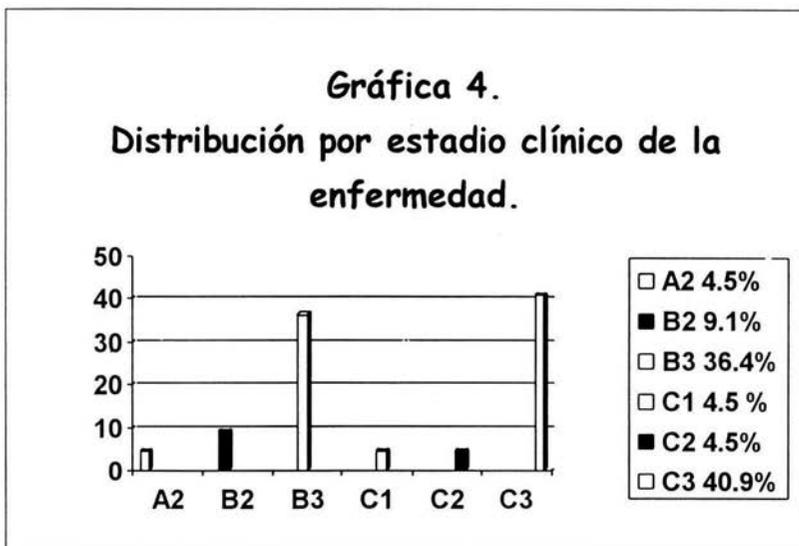


El número promedio de esquemas antirretrovirales previos al esquema de rescate con Lopinavir/ritonavir, independientemente de la duración de éstos fue de 5 aunque hubo pacientes que tenían tan solo 3 esquemas previos y otros con 12 esquemas previos. Para fines del análisis estadístico se consideró como número de esquemas previos activos, únicamente a aquellos con una duración mayor a 6 meses, siendo entonces en promedio 4. De éstos, 3 (75%) fueron TARAA y 2.5 se basaron en un IP (62%). (Ver Gráfica No. 5)

Gráfica 3  
Distribución por grupo de edad y género.

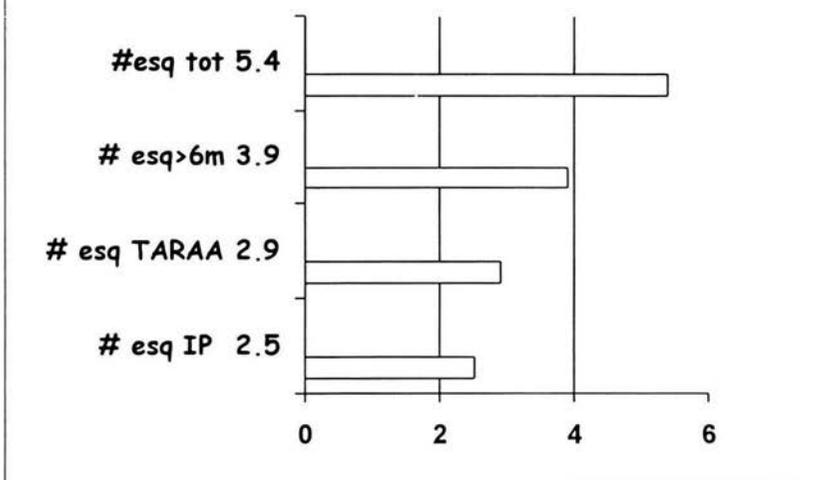


La distribución de acuerdo al estadio de la enfermedad se muestra en la GRÁFICA No. 4 Destaca el hecho de que el 86.3% de los pacientes se encontraba en un estadio muy avanzado de la enfermedad, catalogados como SIDA según la clasificación del CDC de 1993.



**Gráfica 5.**

**Promedio de esquemas antirretrovirales previos.**



El número promedio de esquemas antirretrovirales previos al esquema de rescate con Lopinavir/ritonavir, independientemente de la duración de éstos fue de 5 aunque hubo pacientes que tenían tan solo 3 esquemas previos y otros con 12 esquemas previos. Para fines del análisis estadístico se consideró como número de esquemas previos activos, únicamente a aquellos con una duración mayor a 6 meses, siendo entonces en promedio 4. De éstos, 3 (75%) fueron TARAA y 2.5 se basaron en un IP (62%). (Ver Gráfica No. 5)

Durante el seguimiento fallecieron tres pacientes por complicaciones del VIH. Dos de estos pacientes habían sido incluidos en el esquema con Lopinavir/ritonavir como tratamiento compasivo. Las causas de muerte en estos pacientes fueron: Sarcoma de Kaposi pulmonar, Cryptococosis cerebral recidivante y enfermedad diseminada por *Mycobacterium Avium* (MAC).

La Carga Viral basal promedio fue de 5.15 log, (promedio de 279,500 copias/ml, con un rango de 1.69-6.02 log). Los linfocitos CD4 basales promedio fueron de 145 células/ml (rango 0-445 células/ml).

La verificación del apego al tratamiento no era objetivo de nuestro estudio por lo que no se diseñaron estrategias para medirlo en forma específica.

#### CORTE A LOS 6 MESES.

El análisis a los 6 meses se realizó solo con diecinueve pacientes ya que dos pacientes murieron antes de los 6 meses (uno por Cryptococosis cerebral recidivante, otro por Sarcoma de Kaposi pulmonar) y un tercero fue excluido de la cohorte por haber presentado pancreatitis edematosa ameritando cambio de tratamiento antirretroviral.

Se obtuvo una disminución CV promedio de 1.42 log (3.68 log versus 5.1 log como carga basal), alcanzando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < .0001$ ).

Se observó un incremento significativo de los Linfocitos CD4 a 6 meses de seguimiento, con un aumento promedio de 82 células/ml (227 células/ml versus 145 células/ml en la basal),  $p=0.005$ . (Ver Tabla1)

En 11/19 pacientes (57.8%) con seguimiento a 6 meses se obtuvo una respuesta terapéutica eficaz (ver definiciones operacionales):

- Cinco pacientes de los once con respuesta virológica alcanzaron una CV < 400 copias/ml (supresión virológica) (45.4%) e incluso tres de éstos (27.3%, 3/11) obtuvieron una CV < 50 copias/ml (supresión virológica máxima).

Es importante considerar que doce de los veintidós pacientes iniciales (54.5%) no tenían exposición previa a ITRANN. A ocho de éstos (66.6%), se les

rescató con una combinación de Lopinavir/ritonavir + ITRANN + ITRAN, logrando eficacia en 4 (50%). Tres de los pacientes con respuesta eficaz lograron supresión virológica con cifras de CV <400 copias/ml y uno logró supresión viral máxima con < 50 copias/ml.

Por otra parte diez de los veintidós pacientes iniciales (45.4%) sí tenían exposición previa a ITRANN. A tres de éstos (30%), se les rescató con una combinación de Lopinavir/ritonavir + ITRANN + ITRAN. Siete pacientes con exposición previa (70%) mostraron eficacia terapéutica al esquema de rescate. Tres lograron supresión virológica con cifras de CV <400 copias/ml y uno logró supresión viral máxima < 50 copias/ml.

## **ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAMIENTO**

El análisis por intención de tratamiento se realizó solo en el corte de los 6 meses:

Hubo una disminución en la CV promedio de 1.34 log (3.76 log versus 5.1 log basal), con una diferencia estadística significativa ( $p < 0.01$ ).

El aumento en los CD4 fue de 67 células/ml (212 células promedio/ml versus 145 células/ml en la basal) con una diferencia estadística significativa ( $p=0.05$ ).

La respuesta terapéutica fue eficaz en el 50% de los pacientes (11/22), considerando la disminución de al menos un logaritmo con respecto a la CV basal. Dos pacientes alcanzaron supresión virológica con < 400 copias/ml (2/22 = 9%). Tres pacientes obtuvieron supresión viral máxima con una CV < 50 copias/ml (3/22= 13.6%)

## **CORTE A LOS 12 MESES.**

Para el año de seguimiento la cohorte se había reducido a quince pacientes ya que uno murió por MAC, otro suspendió el fármaco por presentar pancreatitis edematosa, ameritando cambio de tratamiento antirretroviral, el tercero dejó de acudir a la consulta médica por lo que desconocemos su evolución y el cuarto suspendió el tratamiento por decisión propia.

En dos pacientes no se obtuvieron laboratorios a los 12 meses de seguimiento y aunque siguieron formando parte de la cohorte, se excluyeron en el análisis del año de seguimiento, lo que finalmente conformó una cohorte de trece pacientes.

Luego de 12 meses de tratamiento de rescate se obtuvo una disminución de la CV promedio de 1.68 log (3.47 log versus una CV basal de 5.15 log ( $p=0.002$ )). Sin embargo no se obtuvo una diferencia significativa cuando se

compararon los resultados de CV de los 6 meses vs los 12 meses, ya que solo hubo una disminución adicional en la CV de 0.21 log.

Los linfocitos CD4 a los 12 meses de tratamiento de rescate incrementaron en promedio 89 células/ml con respecto a la basal (234 células/ml en promedio versus 145 células/ml basales) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=.032$ ), sin embargo, al igual que el comportamiento de la CV, no se observó mayor incremento de CD4 al comparar los resultados de 6 vs 12 meses de seguimiento.

En el 53.8% (7/13) de los pacientes se obtuvo una respuesta terapéutica eficaz, con una disminución mayor a 1 log con respecto a la basal. De los siete pacientes con respuesta favorable, cinco obtuvieron una CV <400 copias/ml, representando supresión virológica en el 71.4% y dos pacientes obtuvieron una supresión máxima con CV <50 copias/ml. (28.6%, 2/7 pacientes).

### **CORTE A LOS 16 MESES.**

Después de un año y cuatro meses de seguimiento sólo contábamos con siete pacientes ya que en dos pacientes se suspendió el tratamiento al corroborarse resistencia en base a estudio de genotipificación, dos pacientes no se incluyeron en el análisis de 16 meses por no haber cumplido el mismo número de meses de tratamiento, cuatro pacientes dejaron de acudir a las consultas por lo que no se contaba con datos para el análisis estadístico. Se recuperó a dos pacientes, que en el corte de 12 meses no habían tenido laboratorios para entrar al análisis estadístico.

La CV promedio luego de estos 16 meses fue de 3.61 log versus 5.1 log en la basal, implicando una disminución de 1.4 log, con una diferencia estadísticamente significativa. ( $p= .028$ ) Las diferencias en CV de los 16 meses con respecto a los 6 y 12 meses no fueron significativas.

El incremento de los CD4 en promedio fue de 230 células/ml, (375 células/ml versus 145 células basales), con una diferencia estadísticamente significativa. ( $p= .042$ ) Las diferencias con respecto a los 6 y 12 meses no tuvieron valor estadístico.

2 pacientes (28.5%) que habían obtenido una respuesta virológica (uno de ellos con carga viral de <400 copias y log 3.1 y el segundo con carga indetectable y log 1.6) rebotaron y presentaron cargas virales de 3.51 y 3.6 log, respectivamente, en ninguno se corroboró resistencia a los medicamentos por análisis de genotipo.

De los siete pacientes finales, tres tuvieron una respuesta eficaz (42.8%) al disminuir más de un logaritmo. Uno de éstos logró <400 copias, un segundo

<50 copias y el tercero quedó con un log de 2.9 Dos pacientes no tuvieron respuesta.

En la tabla No. 1. se observa la respuesta terapéutica en base a carga viral y linfocitos CD4 a lo largo del seguimiento.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

El análisis en cuanto a seguridad y tolerancia se realizó mediante la revisión de frecuencia de presentación de efectos adversos así como las alteraciones en los resultados de laboratorio a lo largo de los 16 meses.

Dos del total de veintidós pacientes (9%) tuvieron que suspender el tratamiento antirretroviral por presentar pancreatitis edematosa, considerada como evento adverso grave por poner en riesgo la vida. A continuación se describen los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis en estos dos pacientes.

- a. El paciente No.1 inició tratamiento antirretroviral en 1993, con 8 esquemas previos al inicio de su inclusión en el presente estudio. Como factores de riesgo identificados para el desarrollo de pancreatitis se documentó el antecedente de haber desarrollado hipertrigliceridemia de 504mg/dl con tratamiento antirretroviral a base de d4T/3TC/Ritonavir, y pancreatitis con AZT/3TC/Abacavir en el 2001. Durante el presente estudio se encontraba con un esquema antirretroviral a base de d4T/EFV/Lopinavir/ritonavir presentando pancreatitis edematosa al cabo de dos meses de consumo (amilasa 521UI/dl, Lipasa 767UI/dl). La cuantificación basal de triglicéridos fue de 462mg/dl y de 450mg/dl en el cuadro agudo. Durante la convalecencia, y estando sin tratamiento ARV presentó un nuevo cuadro de pancreatitis, con triglicéridos de 1525mg/dl debido a transgresión dietética. Un mes después y habiendo reiniciado el esquema presentó nuevamente pancreatitis por lo que se le cambió de esquema a ddC. d4T, EFV).
- b. El paciente No.2 inició tratamiento ARV en 1998, después de un esquema de dos años con AZT/3TC/IDN presentó elevación de azoados, motivo por el cual se incluyó en el presente estudio con un esquema basado en d4T/ddI/Lopinavir/ritonavir. Dos meses posteriores al inicio del mismo presentó pancreatitis edematosa con triglicéridos basales >280mg/dl y en el cuadro agudo 217mg/dl, motivo por lo que se suspendió tratamiento y reinició cuatro meses después en base a ddC,/NVP/SQV/RTV (Amilasa 428UI/dl, Lipasa 500UI/dl) .

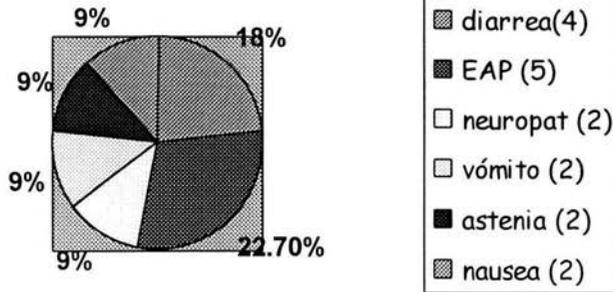
Tabla 1.

Respuesta terapéutica a lo largo del seguimiento en base a Carga Viral y CD4.

PACIENTE	BASAL		6 MESES		12 MESES		16 MESES	
	CV	CD4	CV	CD4	CV	CD4	CV	CD4
1	5.24	93	2.17	371	Falleció		....	
2	5.8	0	5.6	97	5.7	138	Resistencia	
3	5.06	199	2.9	448	1.9	566	3.51	765
4	5.5	19	5.2	113	Pancreatitis		....	
5	5.4	195	3.69	138	Abandono		....	
6	5.3	48	4	126	1.6	173	3.6	228
7	4.6	100	1.6	339	2.7	240	2.06	425
8	4.7	16	2.2	127	1.6	110	Abandono	
9	6.02	213	3.61	174	2.8	242	s/laboratorios	
10	1.69	229	Pancreatitis		....		....	
11	5.6	2	Falleció		....		....	
12	4.3	129	4.5	119	4.4	164	Abandono	
13	5.5	273	3	334	3.9	298	Abandono	
14	6	136	6.2	224	5.9	9	Resistencia	
15	4.7	231	2.8	214	2.4	187	s/laboratorios	
16	5.07	178	3.6	274	s/laboratorios		2.98	454
17	4.69	135	4.96	60	5.1	306	5.18	42
18	5.5	114	Falleció		....		....	
19	4.4	404	1.6	594	s/laboratorios		1.07	750
20	5.2	48	4.9	33	5.3	26	5.35	12
21	4.58	445	1.6	448	1.9	584	Abandono	
22	5	2	5.8	91	Abandono		....	

El resto de los eventos adversos referidos al médico tratante al menos en alguna de las consultas fueron: diarrea, sintomatología asociada a enfermedad ácido péptica, neuropatía, vómito, astenia y náusea. Ver Gráfica No.6

Gráfica 6.  
Efectos adversos.



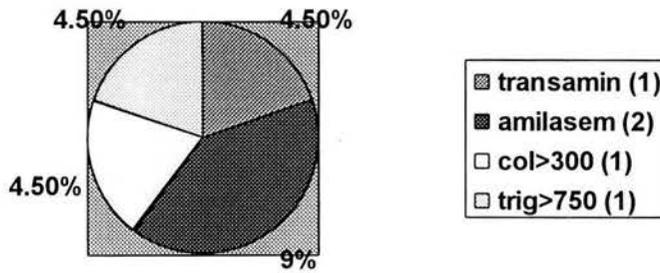
## RESULTADOS EN EL PERFIL DE LIPIDOS

En cuanto a las alteraciones en los resultados de laboratorio y excluyendo los dos cuadros de pancreatitis previamente citados se encontró transaminasemia, amilasemia, colesterol >300, triglicéridos >750 pero en todos los casos alcanzaron solo toxicidad grado II y no ameritaron intervención alguna. Ver Gráfica No.7

En la Gráfica No. 8 se puede observar el promedio de CV en logaritmo y los CD4 a lo largo del seguimiento, en cada uno de los cortes. Llama la atención la disminución progresiva de la carga viral a lo largo del tiempo, así como un incremento significativo de CD4 en los primeros 6 meses de tratamiento, para permanecer en cifras estables entre los 6 y 12 meses de seguimiento, y mostrar un segundo incremento a partir del año de tratamiento.

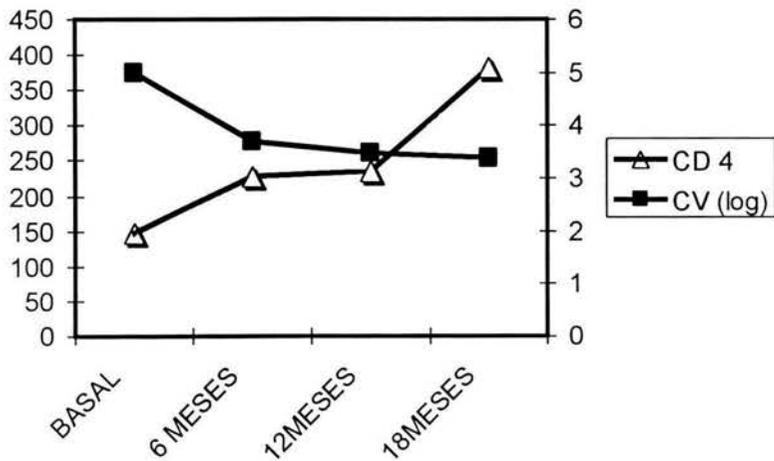
Gráfica 7.

Alteración en los resultados de laboratorio.



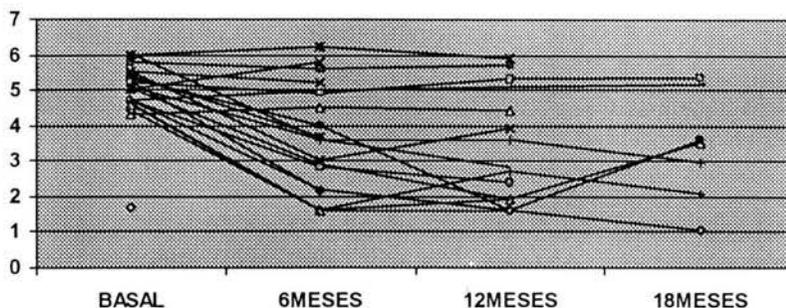
Gráfica 8.

Promedio de la respuesta terapéutica de la población a lo largo del seguimiento en base a CV y CD4



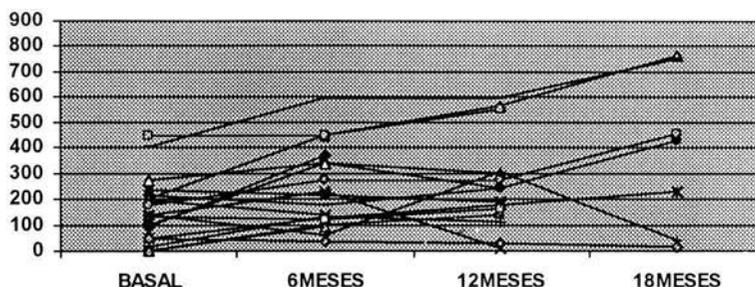
Gráfica 9.

Carga Viral en la población a lo largo del seguimiento.



Gráfica 10.

CD4 de la población a lo largo del seguimiento.



## 6. CONCLUSIONES

- La eficacia global del tratamiento antirretroviral de rescate basado en Lopinavir/ritonavir definida como una disminución de al menos 1 logaritmo de la carga viral con respecto a la basal, se logró en el 57.8% de los pacientes (11/19) a los 6 meses, en el 53.8% de los pacientes (7/13) a los 12 meses de seguimiento y en el 42.8% (3/7) de los pacientes a el año y 4 meses de seguimiento.
- Se observó una disminución estadísticamente significativa en la carga viral (log) en todos los meses de tratamiento: A los 6 meses una Carga viral de 3.68, a los 12 meses de 3.47 y a los 16 meses de 3.3.
- Se observó un incremento estadísticamente significativo en la cuenta de linfocitos CD4 a lo largo de todo el seguimiento. El aumento neto de los linfocitos fue de 82 células en el corte a 6 meses, de 89 células en el corte a 12 meses y de 230 a los 16 meses.
- En contraposición a lo reportado en la literatura internacional, se obtuvo una mejor respuesta (corte 6 meses) en el grupo previamente expuesto a ITRANN que en aquellos pacientes en los que el rescate incluyó Lopinavir/ritonavir + una nueva clase de antirretrovirales (ITRANN). Este hallazgo puede deberse al escaso número de pacientes en seguimiento y a la posibilidad de que aún habiendo sido expuestos en tratamientos previos a INTRNN no hubiesen desarrollado mutaciones que confieran resistencia a dicho grupo de antirretrovirales. Lamentablemente no se conocía al momento de elegir el esquema, la

prevalencia de resistencia a este grupo de antirretrovirales, ya no contábamos con estudios de genotipificación.

- Lopinavir/ritonavir es un fármaco bien tolerado y con pocos efectos adversos. El 30% de los pacientes refirieron sintomatología ácido-péptica, el 18% presentó diarrea, el 9% neuropatía. Vómito, astenia y náusea se encontraron en menor proporción. Todos los síntomas antes referidos fueron de intensidad moderada y no requirieron la suspensión del fármaco.
- 2 pacientes (9%) desarrollaron pancreatitis edematosa y ameritaron suspensión del tratamiento por tratarse de un evento adverso grave, ambos tenían cifras basales de triglicéridos basales superiores a 280mg/dl, lo que puede relacionarse con la aparición de estos eventos.
- Contrario a lo esperado, no se observó un incremento significativo en las cifras de triglicéridos, sin embargo sí hubo incremento en las cifras de colesterol total, aunque de forma no significativa.
- Cuatro pacientes (18%) presentaron hiperamilasemia, pero solo dos pancreatitis, el resto no requirió la suspensión de tratamiento, las cifras regresaron a la normalidad antes de que terminara el seguimiento de la cohorte.
- Los fallecimientos ocurridos no se relacionaron con la administración de Lopinavir/ritonavir.
- La pérdida tan importante de pacientes a lo largo del estudio disminuye en forma importante el valor estadístico de nuestro reporte sin embargo y considerando que la población estudiada es un grupo a quienes el tratamiento se les dio como esquema de rescate y uso compasivo consideramos interesante el análisis.
- De acuerdo a nuestros resultados, se puede identificar a aquellos pacientes que responderán virológicamente al tratamiento en una evaluación a los 6 meses, sin embargo, cuando se evalúa el efecto del tratamiento sobre la recuperación inmunológica, se requiere un seguimiento mucho más prolongado para valorar dicho efecto.

El presente estudio es un buen ejemplo para enfatizar que la mejor estrategia en el tratamiento antirretroviral para prevenir el surgimiento de resistencia viral es lograr una supresión máxima y sostenida de la replicación viral, ya que una vez desarrolladas y acumuladas mutaciones de resistencia, la efectividad de los tratamientos de rescate se ve importantemente comprometida, aún con la utilización de agentes nuevos y potentes como el Lopinavir/ritonavir

## 7. REFERENCIAS

1. Palella F, Delaney K, Moorman A et al. Declining morbidity and mortality among subjects with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J of Med* 1998; 338: 853-60.
2. Cameron D, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo controlled trial of Ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:543-9.
3. Vincent Soriano, Targeting therapy beyond viral load. The art of HIV management series. Abbot Laboratories, 2002.
4. Gulick R et al. ACTG 5095. 2<sup>nd</sup> IAS Conf Paris. July 2003. Abstract 41.
5. Gerstoft et al. *AIDS* 2003; 17:2045-52
6. Gallant J et al. ESS 30009 The Tonus Study. 43<sup>rd</sup> ICAAC Chicago, Sept 2003. Abstract H-1722a
7. Landman et al. ESS 30009 The Tonus Study. 11<sup>th</sup> CROI. Abstract 52
8. Jemsek et al. 11<sup>th</sup> CROI. Abstract 51
9. Havlir D, Marschner IC, et al. For the AIDS clinical trials group study 343 team. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected subjects with undetectable plasma HIV-RNA after triple-therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339:1261-8
10. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral AIDS therapy. *AIDS* 1999;13:1873-80
11. USPHS-IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *MMWR* 1999; 48: 1-67
12. Internacional AIDS Society-USA Panel: Antiretroviral Treatment for adult HIV Infection in 2002. *JAMA*; 2002;288(2):222-35
13. Guía de Manejo Antiretroviral de las personas que viven con VIH/SIDA. CENSIDA 2003-2004. México 2004
14. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-Infected Adults and adolescents. 23/03/2004. (<http://www.hivatis.org>)
15. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2000. 30 Suppl 2:p.S171-176.
16. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis*, 2000. 30Suppl 2:p S96-S116.
17. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann InternMed*, 2000. 133:p.21-30.
18. Carmona A, Knobel H, Guelar A, et al. Factors influencing survival in HIV infected patients treated with HAART. 13<sup>th</sup> International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000. (Abstract TuOrB417).
19. Walsh JC, Hertogs K, Gazzard B. Viral drug resistance, adherence and pharmacokinetic indices in HIV-1 infected patients on successful and failing

- protease inhibitor based HAART. 40<sup>th</sup> Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 2000. (Abstract 699).
20. Ickovicks JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: A framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol*, 1997. 50:p.385-91.
21. Magis C, Esquivel P, López C. CONASIDA. Abstract. ThPeB5260. Factors associated with non compliance to antirretroviral drugs in HIV infected patients in México. XIII International AIDS Conference. Durban 2000.
22. Chesney L, Catz S, Heckman T, et al. Adherence to antirretroviral therapy among older adults living with HIV disease. Poster 18. 4<sup>th</sup> International Conference on the Biopsychosocial aspects of HIV infection. Ottawa, Canada. 1999.
23. Joel L Gallant. El Cociente Inhibitorio. The art of HIV management Abbot Laboratories, 2000.
24. Pantaleo, G Fauci A. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol*. 1995. 13. 487-512
25. Joel E Gallant. Resistencia a los fármacos. El arte en el manejo del SIDA. Abbot Laboratories, 2000.
26. Soriano V., González-Lahoz J.. Manual del SIDA. 4ta edición . Publicaciones Permanyer. España 2001
27. Wong JK, Gunthard HF, et al. Reduction of HIV in blood and lymph nodes after potent antirretroviral therapy (Abstract LB10). 4<sup>th</sup> Conference on retroviruses and opportunistic infedtions. Washington DC. Jan 1997.
28. Rizzardì GP, de Boer RJ, Hoover S et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA: *J Clin Invest* 2000;105:777-82
29. Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to antirretroviral therapy according to the baseline CD4 cellcount and viral load. *JAMA* 2001; 286:2560-67
30. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD. Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing Ritonavir and Saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 1999 Jul 9; 13(10):1207-12.
31. Sterling TR, Chaisson RE, BARlett JG; et al CD4 lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. From 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; Feb 4-8 2001; Chicago, Ill Abstract 519.
32. Durant J, Clenenburgh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-99
33. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998. 42:p 3218-3224.
34. King M, Bernstein B, Kempf D et al. Comparision of time to chieve HIV RNA <400 copies/ml and < 50 copies/ml in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV-naïve patients. From:8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;feb 4-8, 2001:Chicago Ill. Abstract 329.

35. Clinical Update. Kaletra (Lopinavir-Ritonavir). Post 5<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV infection. October 2000.
36. Periard D, Telanti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*, 1999. 100: p700-705.
37. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 23:p. 35-43.
38. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, 1999. 353:p. 2093-2099.
39. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2000;23:35-43
40. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripeal lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*.1998; 12: F51-F58.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

