



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN".

**Tratamiento de enfermedad avanzada por VIH con  
inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos**

**TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL POSGRADO EN:  
SUBESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

**AUTOR:**

**Dr. Samuel Navarro Álvarez**

**TUTORES:**

**Dr. Juan Sierra Madero y Dr. Guillermo M. Ruiz-  
Palacios**



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.

**TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH CON  
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO  
NUCLEÓSIDOS**

NUMERO DEFINITIVO:

**DIRECTOR DE ESEÑANZA:**

DR. DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES \_\_\_\_\_

PROFESOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:

DR. GUILLERMO RUIZ-PALACIOS Y SANTOS: \_\_\_\_\_

**ASESORES DE TESIS :**

DR. JUAN SIERRA MADERO \_\_\_\_\_

Dr. GUILLERMO RUIZ-PALACIOS Y SANTOS \_\_\_\_\_

**ALUMNO:**

DR. SAMUEL NAVARRO ÁLVAREZ \_\_\_\_\_

I.	Resumen .....	4
II.	Introducción .....	5
III.	Objetivos .....	8
IV.	Hipótesis .....	8
V.	Metodología .....	9
	a. Diseño del estudio .....	9
	b. Población del estudio .....	9
	c. Definiciones .....	9
	d. Variables .....	11
	e. Análisis estadístico .....	11
VI.	Resultados .....	12
VII.	Discusión .....	16
VIII.	Conclusiones .....	18
IX.	Tablas .....	19
	a. Tabla 1 .....	19
	b. Tabla 2 .....	20
	c. Tabla 3 .....	21
	d. Tabla 4 .....	22
	e. Tabla 5 .....	23
	f. Tabla 6 .....	23
	g. Tabla 7 .....	24
	h. Tabla 8 .....	25
	i. Tabla 9 .....	26
X.	Figuras .....	27
	a. Figura 1 .....	27
	b. Figura 2 .....	28
XI.	Referencias bibliográficas .....	29

## I. RESUMEN

**Introducción:** De acuerdo a las recomendaciones actuales el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada por VIH debe incluir la combinación de 3 o más fármacos antirretrovirales, con al menos un inhibidor de la proteasa (IP). Sin embargo, hay poca información sobre el uso de esquemas basados en inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) en este tipo de pacientes. En este estudio se evaluó el uso de esquemas con ITRNN en comparación con esquemas con IP en una cohorte de pacientes con enfermedad avanzada por VIH. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo en el cual se incluyeron pacientes con enfermedad avanzada por VIH (conteo de linfocitos T-CD4+  $\leq 200$  / ml<sup>3</sup> y/o historia de enfermedad definitoria de SIDA), que recibían por primera vez un esquema TARAA ya sea con IP o ITRNN, atendidos entre enero de 1997 y junio del 2001. Se evaluó la probabilidad de falla a 6 meses, 1 y 2 años definida como una carga viral mayor a 400 copias / ml después de 6 meses de tratamiento. Se dividieron en tres grupos: el grupo 1 incluyó a todos aquellos pacientes tratados con esquema TARAA a base de IP, el grupo 2 a todos aquellos pacientes tratados con esquema TARAA a base de ITRNN y en el grupo 3 se incluyeron únicamente a los pacientes del grupo 2 que fueron tratados con Efavirenz como base del esquema TARAA. Para evaluar la probabilidad de falla se utilizó una curva de Kaplan y Meier y la prueba de Log-Rank. El valor significativo de  $p$  se estableció en  $\leq 0.05$ . **Resultados:** Ambos grupos fueron similares en género, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, uso de antirretrovirales previo a HAART, antecedentes de enfermedades relacionadas y definitorias de SIDA, carga viral y CD4 basal. En el grupo 1 incluimos 168 pacientes, en el grupo 2 a 24 pacientes y en el grupo 3 se incluyeron 14 pacientes. La edad promedio fue de  $39 \pm 10$  años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de  $48 \pm 37$  meses, y un seguimiento por  $25 \pm 16$  meses. La duración del esquema TARAA inicial fue de 14 (1-54 meses). La probabilidad de supresión virológica a 12 meses fue de 0.61, 0.50 y 0.75 respectivamente ( $p = NS$ ); y a 24 meses de 0.41, 0.33 y de 0.75 para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente ( $p = NS$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos asociados a TARAA en ambos grupos. **Conclusiones:** Los pacientes con enfermedad avanzada de esta cohorte tuvieron probabilidad similar de fallar a un primer esquema TARAA con ITRNN o

con IP. Sin embargo, dentro del grupo de ITRNN sólo Efavirenz se asoció a altas probabilidades de respuesta exitosa duradera. De acuerdo a estos datos, esquemas con efavirenz pueden ser tan eficaces como los esquemas con IP.

## II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA descrita inicialmente hace 20 años es la causa de la pandemia más devastadora del siglo XX. Para diciembre del 2000 se reportaron más de 21.8 millones de muertes relacionadas al SIDA alrededor del mundo.<sup>1,2</sup>

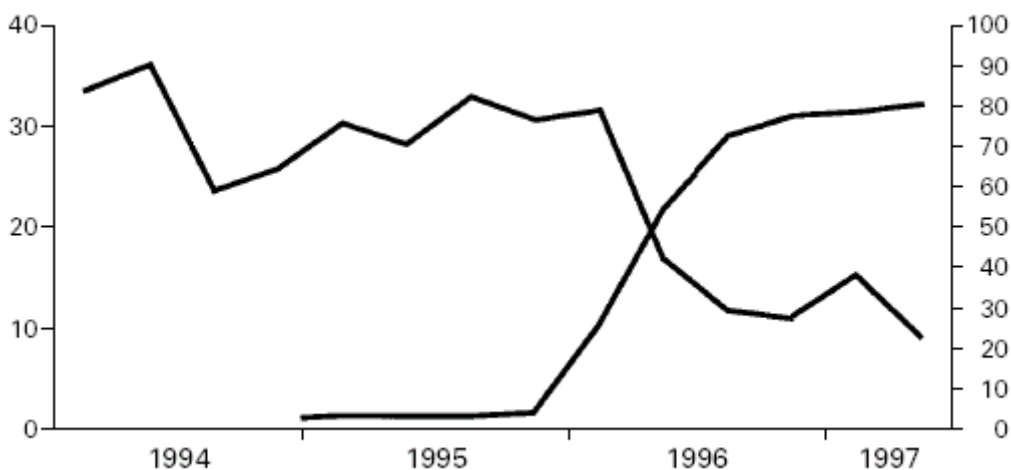
UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) y la Organización Mundial de la Salud, calcularon que en la República Mexicana a finales del 2001 150,000 personas de 15 a 49 años estaban infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de los cuales se estima que 32,000 casos son mujeres. El número de muertes secundarias a la infección por VIH a finales del 2001 fue de 4,200<sup>2</sup> y en la misma fecha en México había 27,000 niños menores de 15 años huérfanos debido a muertes relacionadas con la infección de VIH desde el inicio de la pandemia.<sup>2</sup>

Si bien ahora se sabe que desde 1959 existían pacientes infectados por el VIH,<sup>4</sup> oficialmente la epidemia inició en los Estados Unidos de Norteamérica con la publicación del día 5 de junio de 1981 en la revista del CDC (*Morbidity and Mortality Weekly Report*), en la que se reportaron 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en el Centro Médico de la Universidad del Sur de California en los Ángeles.<sup>3</sup> Desde entonces, el tratamiento de los pacientes con infección por VIH se ha modificado conforme pasa el tiempo y se conoce más sobre la fisiopatología del virus.

A finales de la década de los ochenta e inicio de la década de los noventa con el uso de monoterapia con AZT,<sup>5,6</sup> y posteriormente por el uso de terapias combinadas con dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, se logró retrasar la progresión de la enfermedad.<sup>6</sup> Sin embargo, la batalla contra el SIDA revolucionó con el

advenimiento de los inhibidores de proteasa y su uso rutinario como parte de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA).<sup>2,8</sup> Esta combinación en pacientes con enfermedad avanzada por VIH logró por primera vez una disminución de la mortalidad, de 29.4 por 100 personas- año en 1995 a 8.8 por 100 personas-año en 1997, además de reducir en forma considerable las principales infecciones oportunistas.<sup>8</sup>

**Frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por VIH con menos de 100 células T-CD4+ y el impacto de los inhibidores de la proteasa.<sup>8</sup>**



X = Muerte por 100 pacientes año.

Y = Terapia con inhibidores de la proteasa (porcentaje 100 pacientes año)

**Paella. NEJM March 26, 1998 (13) 338:853-860.**

El uso de los esquemas de TARAA con inhibidores de la proteasa de VIH, puede producir una profunda supresión viral y en consecuencia elevación substancial de los linfocitos T-CD4+.<sup>1,9,10</sup> Además, el uso de tratamientos profilácticos en forma rutinaria ha disminuido en forma considerable las infecciones oportunistas.<sup>10,11</sup> Como resultado de esto han disminuido también la mortalidad, incidencia de enfermedades oportunistas, progresión a SIDA y hospitalizaciones en aquellos pacientes que responden a la TARAA.<sup>11-14</sup>

Sin embargo, los nuevos regímenes antirretrovirales son costosos y también se acompañan de gran cantidad de efectos secundarios, de dificultad de apego al tratamiento, emergencia de resistencias, interacciones farmacológicas y una evolución de la enfermedad no uniforme.<sup>14, 15,17</sup>

Adicionalmente y en forma paradójica, algunos pacientes que presentan una buena respuesta virológica e inmunológica al TARAA desarrollan inflamación en sitios con o sin infección subclínica preexistente por patógenos oportunistas. Esto sucede predominantemente en pacientes con cuenta de linfocitos T-CD4+ menor a 100 células / ml<sup>3</sup> antes del inicio de TARAA y un posterior incremento significativo de ésta cuenta. Este fenómeno se conoce como síndrome de reconstitución inmunológica o respuesta paradójica asociada a TARAA.<sup>22-24</sup>

En la actualidad existe controversia sobre si existe una buena respuesta a TARAA. Se sabe que en ensayos clínicos, en los que hay una selección apropiada de pacientes y una vigilancia más estrecha, la respuesta virológica sostenida varía de 60% a 90%.<sup>20-21</sup> Sin embargo, en la población abierta la respuesta a TARAA es mucho menor; esto fue demostrado en un estudio retrospectivo de una cohorte de la clínica de Johns Hopkins, encontrándose una respuesta virológica adecuada en tan sólo 37% de los pacientes a los 47 meses.<sup>19</sup> Un estudio en población abierta realizado en nuestro instituto mostró resultados similares, con supresión virológica a 12 meses únicamente del 50%.<sup>29</sup>

De acuerdo a las recomendaciones actuales, el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada por VIH debe incluir la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales y dicha combinación debe ser lo más potente posible, por lo que la mayoría de los expertos incluye al menos un inhibidor de la proteasa viral. Estas recomendaciones se basan en la potencia antirretroviral ampliamente demostrada de los inhibidores de la proteasa. Sin embargo, hay poca información sobre el uso de esquemas basados en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH (ITRNN) en este tipo de pacientes. Trabajos preliminares recientemente publicados muestran que los ITRNN, en particular Efavirenz, pueden ser tan efectivos como los inhibidores de la proteasa en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, e incluso mejorar el apego al tratamiento al disminuir los efectos tóxicos de los inhibidores de la proteasa.<sup>25-27</sup>



En el INCMNSZ frecuentemente se reciben pacientes con enfermedad avanzada por VIH, muchos de los cuales han recibido previamente tratamientos no TARAA, además de que muchos de estos tratamientos han sido irregulares e incompletos; ambos antecedentes sugieren una alta probabilidad de que los pacientes presenten cepas resistentes. Sin embargo, dada la dificultad de realizar pruebas de genotipo o fenotipo del VIH, los pacientes inician tratamiento TARAA en forma empíricamente dirigida.

### **III. OBJETIVOS**

1. Definir la eficacia de los ITRNN comparados con los inhibidores de la proteasa viral de VIH (IP) en los pacientes que inician TARAA con enfermedad avanzada por VIH.
2. Definir la eficacia de Efavirenz comparada con inhibidores de la proteasa de VIH en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada por VIH.
3. Describir las características clínicas y el seguimiento de la cohorte de pacientes que iniciaron con tratamiento antiretroviral altamente activo
4. De acuerdo a los hallazgos, proponer modificaciones en el manejo inicial de estos pacientes.

### **IV. HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis de trabajo es que la respuesta terapéutica en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH es similar entre los que inician TARAA a base de ITRNN y aquellos que inician TARAA a base de inhibidores de la proteasa.

## V. METODOLOGÍA

**Diseño del estudio.** De cohorte, retrospectivo, longitudinal.

**Población del estudio.** Pacientes atendidos en la clínica de SIDA del Departamento de Infectología del INCMNSZ, que reunieron los siguientes criterios de inclusión: 1) enfermedad avanzada por VIH, definida como un conteo de linfocitos T-CD4+ menor o igual a 200 células / mm<sup>3</sup> y/o historia de enfermedad definitoria de SIDA según los criterios del CDC de 1993,<sup>30</sup> y 2) pacientes que iniciaron por primera vez terapia antiretroviral altamente activa (TARAA) entre enero de 1997 y junio del 2001, definiendo TARAA como cualquier combinación de al menos dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRAN) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (ITRNN), o cualquier combinación de dos ITRAN y al menos un inhibidor de la proteasa (IP). Excluimos aquellos pacientes que no tuvieron seguimiento virológico después de haber iniciado TARAA y pacientes que recibieron saquinavir en tableta dura (Invirase) así como aquellos pacientes que no reunieron ambos criterios de inclusión. De acuerdo al tipo inicial de TARAA, se separó a los pacientes en tres grupos. En el grupo 1 se incluyeron a todos aquellos pacientes que iniciaron esquema TARAA con IP; en el grupo 2, a todos aquellos pacientes que iniciaron esquema TARAA con ITRNN y en el grupo 3 se incluyeron únicamente a los pacientes del grupo 2 que recibieron Efavirenz.

### **Definiciones.**

Para definir enfermedades relacionadas (categoría B) o definitorias de SIDA (categoría C) se siguieron los criterios del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de 1993. Para nuestro estudio definimos como infección por VIH avanzado a aquellos pacientes con una enfermedad definitoria independientemente de la cuenta de linfocitos T-CD4+ o carga viral, así como aquellos pacientes con linfocitos T-CD4+ menor a 200 independientemente de la presencia o ausencia de enfermedades

relacionadas o definatorias de SIDA. Como tratamiento HAART se incluyeron a todos los pacientes con 3 o más fármacos antiretrovirales activos contra VIH; se incluyeron cualquiera de las siguientes combinaciones: a) dos ITRAN más un IP, b) dos ITRAN más dos IP, c) dos ITRAN más un ITRNN. Se excluyeron todos los pacientes con Saquinavir tableta dura (Invirase<sup>R</sup>). Para el análisis de carga viral se utilizó la técnica de reacción en cadena de polimerasa para transcriptasa reversa de Amplicor (Roche Molecular Systems). Valores menores a 400 copias fueron considerados como indetectables, el resto de valores se consideró como detectable. Falla virológica fue definida como la presencia de 400 o más copias / ml<sup>3</sup> después de 6 meses de TARAA.

El análisis de las reacciones secundarias de los fármacos antirretrovirales se enfocó básicamente en efectos ya conocidos, haciendo énfasis en anemia macrocítica, urolitiasis y pancreatitis así como en los efectos metabólicos sobre colesterol, triglicéridos y glucosa. Se consideró como dislipidemia a cualquier elevación de triglicéridos mayor a 200 mg/dL y se consideró con importancia clínica cuando el nivel de triglicéridos excedió 400 mg/dL. Cualquier determinación mayor de 200 mg/dL de colesterol sérico se consideró como hipercolesterolemia; e hipercolesterolemia con importancia clínica cuando el nivel de colesterol sérico excedió 230 mg/dL. Dos determinaciones de glucosa sérica entre 110 y 125 mg/dL se consideró como intolerancia a la glucosa, y dos determinaciones en ayuno mayores a 126 mg/dL fueron consideradas como Diabetes Mellitus.

Se definió con anemia macrocítica cuando la hemoglobina sérica fue menor a 14 g/dL y el volumen corpuscular medio mayor a 96. Se clasificó la anemia en grado I cuando el nivel de hemoglobina se encontró entre 8 y 14 g/dL, grado II con hemoglobina entre 7 y 7.9 g/dL, y grado III cuando el nivel de hemoglobina fue menor o igual a 6.9 g/dL.

Se estableció el diagnóstico de pancreatitis, urolitiasis, acidosis láctica, neuropatía o alteraciones en la redistribución grasa asociado al tratamiento TARAA únicamente si dicho diagnóstico se encontraba escrito en las notas médicas del expediente clínico. Se definió como coinfección por el virus de la hepatitis B a la presencia del antígeno de superficie del

virus de hepatitis B, coinfección por hepatitis C a la presencia de anticuerpos contra el virus C. Coinfección por tuberculosis fue definida como la presencia de induración mayor o igual a 5 mm después de 48 o 72 horas de la aplicación subcutánea de 5 UI (0.1 mL) de tuberculina. Síndrome de respuesta paradójica asociada a TARAA se definió como todo proceso inflamatorio o infeccioso que se presentará en la etapa temprana al inicio de TARAA en pacientes con buena respuesta terapéutica, es decir, aquellos pacientes que presentaron reducción en carga viral con o sin incremento de células T-CD4+. Pacientes sin cuentas de linfocitos T-CD4+ y carga viral al momento del evento, pero que en los exámenes subsecuentes más cercanos presentaron mejoría evidente en carga viral y/o en la cuenta de células T-CD4+, fueron definidos como probable síndrome de respuesta paradójica.

**Variabes.** Se incluyeron en el análisis las siguientes variables: género, edad, nivel socioeconómico, tiempo de evolución de la enfermedad, carga viral basal expresada como copias por ml, cuenta basal de células T-CD4+ por ml, historia de enfermedades relacionadas a la infección por VIH o definitorias de SIDA, historia de enfermedad por tuberculosis, coinfección por el virus de la hepatitis B, coinfección por el virus de la hepatitis C, coinfección por tuberculosis (PPD) y supresión virológica a 6, 12 y 24 meses del tratamiento.

### **Análisis estadístico.**

Inicialmente, en el análisis descriptivo las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar y las variables dicotómicas, en frecuencias y porcentajes. El análisis se realizó comparando por separado al grupo 1 (inhibidores de la proteasa) con los grupos 2 (ITRNN) y 3 (Efavirenz). Para determinar la existencia de asociación entre las diversas variables se llevó a cabo un análisis de correlación, en el caso de las variables dicotómicas se utilizó la prueba  $X^2$  con corrección de Yates, y en el caso de las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar la probabilidad de supresión virológica sostenida, se utilizó una curva de Kaplan y Meier y la prueba de Log-Rank. El valor significativo de  $p$  se estableció en  $\leq 0.05$ . Para el análisis de la base de

datos se utilizó el paquete estadístico comercial SPSS-PC versión 10.1 (SPSS Inc. Chicago, IL).

En forma adicional se analizaron y describieron las enfermedades relacionadas a VIH, enfermedades definitorias de SIDA, síndromes de respuesta paradójica posterior al inicio de TARAA, así como los efectos secundarios de los esquemas con y sin inhibidores de la proteasa de VIH.

## VI. RESULTADOS

### **Población de estudio.**

Durante el periodo comprendido entre enero de 1997 y junio del 2001 un total de 860 pacientes recibían tratamiento antirretroviral; de estos sólo 266 pacientes (30.9%) con enfermedad avanzada iniciaron por primera vez TARAA. De estos 266 pacientes excluimos a 51 pacientes por no tener seguimiento virológico, un paciente por haber iniciado TARAA únicamente con tres inhibidores análogos de la transcriptasa reversa y a 22 pacientes por haber iniciado TARAA con saquinavir tableta dura, por lo que sólo fueron incluidos en el análisis 192 pacientes.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio son del sexo masculino, con edad promedio de  $30 \pm 10$  años, siendo la edad mínima de 20 años y la máxima de 71 años (Tabla 1). El tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y el inicio de TARAA fue de  $48.2 \pm 39$  meses, siendo el tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 167 meses. La mayoría de los pacientes fueron de nivel socioeconómico bajo (46%) o medio (52%). Las coinfecciones documentadas, incluyendo tuberculosis latente e infección por los virus de la hepatitis B y C fueron bajas, siendo en total 17 (9%). La carga viral basal estuvo disponible sólo en 122 pacientes (64%) y en promedio fue de  $5.37 \pm 5.56 \text{ Log}^{10}$  copias/ml, siendo la carga mínima de 2.6 copias / ml (en un paciente con biterapia previo al inicio de TARAA), y la carga máxima fue de 6.39 copias por ml<sup>3</sup>. La cuenta de células T-CD4+ estuvo disponible en 165 pacientes (86%), siendo el promedio basal de  $84 \pm 77$  células,

con una mínima de 2 células / ml y una máxima de 400 células / ml. Por definición todos los pacientes tenían infección avanzada, y al menos la mitad de los pacientes se encontraba en estadio C3. Se incluyeron 26 pacientes (13%) que no tenían cuenta basal de células T-CD4+ al momento de iniciar TARAA pero que tenían historia de enfermedad definitiva de SIDA. Previo al inicio de TARAA 83 (43%) pacientes habían recibido tratamiento antiretroviral y de ellos 10 pacientes recibieron IP en esquemas no TARAA. Ciento veintidós pacientes (63%) tenían historia de enfermedad relacionada a VIH previo al inicio de la TARAA y 130 pacientes (68%), historia de enfermedad definitiva de SIDA. Las enfermedades relacionadas a VIH más frecuentes previo al inicio de TARAA fueron candidiasis mucocutánea, Herpes zoster y síntomas constitucionales. La enfermedad definitiva de SIDA más común previo al inicio de TARAA fue el síndrome de desgaste, seguido de infecciones: tuberculosis, diarrea por *Cryptosporidium* y neumonía por *Pneumocystis carinii* (Tabla 2). Las enfermedades definitivas de SIDA previo a TARAA menos frecuentes de esta cohorte fueron la colangitis esclerosante (1), criptococosis extrapulmonar (3), cáncer cérvico-uterino (2), coccidioidomicosis (1), linfoma (1) e infección por el complejo *Mycobacterium avium intracellulare* (3). El sitio anatómico más frecuentemente afectado por tuberculosis fue el pulmonar, seguido de la afección ganglionar; citomegalovirus afectó más frecuentemente retina (14) y sólo en tres casos hubo afección fuera de retina (Tabla 3). Hubo 8 casos de enfermedad por toxoplasma; de estos 6 pacientes presentaron afección cerebral y 2 tuvieron retinitis (Tabla 3).

De los 192 pacientes incluidos en el estudio, 168 pacientes (88%) reunieron los criterios de inclusión para el grupo 1 (IP) y 24 pacientes (12%) para el grupo 2 (ITRNN). Las características clínicas previas al tratamiento de los grupos 1 y 2 se muestran en la Tabla 4. La mayoría eran del sexo masculino; no hubo diferencia entre los grupos en relación al tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de seguimiento, historia de enfermedades relacionadas al VIH o enfermedades definitivas de SIDA, así como historia de tuberculosis previa al tratamiento. La cuenta de células T-CD4+ antes del tratamiento en el grupo 1 (IP) fue de  $78 \pm 73$  células / ml y en el grupo 2 (INTRR) de  $127 \pm 90$  células / ml ( $p = 0.269$ ). Setenta y siete pacientes (46%) del grupo 1 y 6 pacientes (25%) del grupo 2 habían recibido tratamiento antiretroviral previo a TARAA, diferencia que no fue

estadísticamente significativa ( $p = 0.077$ ) pero hubo mayor tendencia de uso en el grupo 1. No hubo diferencia en el promedio de carga viral basal, así como tampoco la hubo en la frecuencia de coinfecciones por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o tuberculosis (Tabla 4). El resto de estadios clínicos fue similar para ambos grupos, como se muestra en la Tabla 4. No hubo diferencia entre ambos grupos en el número de pacientes con cuentas basales de CD4+ menores a 200 / ml.

El síndrome de respuesta paradójica a TARAA fue similar en ambos grupos y en promedio se manifestó en el día  $15 \pm 12$ , con un rango de 10 a de 270 días. Por definición, en todos estos casos disminuyó la carga viral, siendo el promedio de reducción de  $5.33 \text{ Log}^{10}$  copias / ml. El promedio de células T-CD4+ al momento de la respuesta paradójica fue de  $135 \pm 96$  células / ml, con incremento promedio de  $61 \pm 117$  células / ml (tabla 5). De los 27 pacientes incluidos en el análisis, 12 (46%) fueron considerados como probable síndrome de respuesta paradójica por no contar con carga viral durante el evento. El evento relacionado a respuesta paradójica más común fue Herpes zoster en 9 pacientes (33%), seguido por tuberculosis en 5 pacientes (19%) (Tabla 6).

No hubo diferencia entre los grupos en el número de efectos adversos relacionados al tipo de tratamiento. Tampoco hubo diferencia en el número de enfermedades relacionadas al VIH o enfermedades definitorias de SIDA, ni en el número de respuestas paradójicas relacionadas al inicio de TARAA. Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 7.

### **Respuesta virológica.**

Los resultados virológicos de los tres grupos a las semanas 6, 12 y 24 se muestran en la Tabla 8. A 6 meses del tratamiento, todos los pacientes del grupo 1 y 2 fueron evaluables. De estos, 144 pacientes (86%) y 16 pacientes (67%) del grupo 1 y 2, respectivamente, tuvieron supresión virológica, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ , RR = 0.03). A 12 meses del tratamiento, 155 pacientes del grupo 1 y 23 pacientes del grupo 2, fueron evaluables. Nueve pacientes del grupo 1 y 1 del grupo 2

aún no habían completado los 12 meses de tratamiento y sólo 4 pacientes del grupo 1 se habían perdido. De los pacientes evaluables a 12 meses, 99 (64%) y 12 (52%) pacientes del grupo 1 y 2, respectivamente, se encontraban en supresión virológica. A 24 meses, 130 y 16 pacientes del grupo 1 y 2, respectivamente, eran evaluables, 26 y 8 pacientes no habían completado los 24 meses de tratamiento y sólo en el grupo 1 hubo 12 perdidos. Supresión virológica se documentó en 55 pacientes (41%) y 4 pacientes (25%) del grupo 1 y 2, respectivamente, diferencia que no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.28$ ).

El cálculo de la probabilidad de supresión virológica a 6 meses fue de 83% y 61% para los grupos 1 y 2 respectivamente ( $p = 0.02$ ), a 12 meses fue de 61% y de 50% ( $p = \text{NS}$ ), y a 24 meses de 41% y de 33% ( $p = \text{NS}$ ) para los grupos 1 y 2, respectivamente (Figura 1).

Al comparar las características clínicas y demográficas basales entre los grupos 1 y 3 no se observó diferencia en el género, edad, tiempo de evolución expresado en meses previo al inicio de TARAA así como tampoco en el tiempo de seguimiento (Tabla 4). El número de linfocitos T-CD4+ antes de iniciar TARAA fue de  $78 \pm 85$  células / ml en el grupo tratado con IP comparado con  $143 \pm 90$  células / ml en los pacientes tratados con Efavirenz ( $p = 0.66$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la carga viral expresada en  $\text{Log}^{10}$  copias / ml. El porcentaje de pacientes con historia de enfermedad relacionada a VIH fue similar en ambos grupos ( $p = 0.145$ ); sin embargo, el porcentaje de pacientes con historia de enfermedad definitiva de SIDA en el grupo tratado con IP fue estadísticamente mayor (Tabla 4). No hubo diferencia en el antecedente de historia de tuberculosis entre ambos grupos. Ningún paciente del grupo tratado con Efavirenz tuvo coinfecciones por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C, comparado con el grupo tratado con IP, donde el 7 y 3% de los pacientes tuvieron estas coinfecciones, respectivamente; sin embargo, esto no tuvo significancia estadística. En la prueba de reacción a tuberculina no se encontraron diferencias significativas. El número de pacientes con cuenta basal de células T-CD4+ menor a 200 / ml fue similar en ambos grupos ( $p = 0.473$ ) Previo al inicio de TARAA, 2 pacientes (14%) del grupo Efavirenz habían recibido terapia antirretroviral a diferencia del grupo de pacientes tratado con inhibidores de la



proteasa, donde 91 pacientes (54%) habían sido tratados previamente con otros esquemas antirretrovirales no TARAA ( $p = 0.025$ ).

En el grupo tratado con Efavirenz fueron evaluables 14, 13 y 7 pacientes a los 6, 12 y 24 meses del tratamiento; de estos, 13 (93%), 10 (71%) y 4 (80%) tuvieron supresión virológica, resultados que comparados con los del grupo 1 no muestran significancia estadística (Tabla 8).

El cálculo de probabilidad de éxito virológico a 6 meses para el grupo de Efavirenz fue de 90% y para el grupo de inhibidores de la proteasa fue de 83%. A 12 meses la probabilidad de supresión virológica sostenida para el grupo de Efavirenz fue de 75%, comparado con 61% para el grupo de inhibidores de la proteasa ( $p = NS$ ) y el cálculo a 24 meses de la probabilidad de respuesta virológica sostenida permaneció sin cambios en el grupo de Efavirenz, mientras que para el grupo de inhibidores de la proteasa el porcentaje fue del 41%, lo cual no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.23$ , Figura 3).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a enfermedades relacionadas a VIH, enfermedades defintorias de SIDA, tuberculosis o síndromes de respuesta paradójica asociado a tratamiento (Tabla 9).

## **VII. DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, en pacientes con enfermedad avanzada por VIH de esta cohorte son equivalentes para lograr supresión virológica a 12 y 24 meses, con similitud en el número de efectos secundarios y en el número de respuestas paradójicas relacionadas a TARAA. Sin embargo, los inhibidores de la proteasa son mejores para mantener una respuesta virológica durante los primeros 6

meses de tratamiento, cuando se comparó con INNTR en general pero no se ocurre así cuando se compara con Efavirenz.

Recientemente se ha propuesto el uso de Efavirenz como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad avanzada por VIH.<sup>25-27</sup> Con la intención de conocer si Efavirenz es mejor o igual que los inhibidores de la proteasa como base del esquema TARAA inicial, realizamos una comparación entre ambos grupos. El grupo de Efavirenz mostró un porcentaje similar de pacientes con respuesta virológica sostenida a 6 y 12 meses ( $p = 0.69$  y  $0.37$ , respectivamente), pero a 24 meses de seguimiento, sólo 38% de los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa se encontraban con supresión virológica comparado con 80% de los pacientes tratados con Efavirenz, diferencia no estadística ( $p = 0.07$ ), sin embargo, sin haber una tendencia favorable al grupo de Efavirenz, lo que probablemente se deba a la diferencia entre ambos grupos, en particular en el número de pacientes incluidos en el estudio (168 tratados con inhibidores de proteasa y 14 con Efavirenz). Desafortunadamente, por tratarse de un estudio retrospectivo, con sus implicaciones y limitaciones es imposible proponer modificaciones en las prácticas terapéuticas actuales, aunque se observó una tendencia favorable para el grupo de pacientes tratados con Efavirenz. El cálculo de la probabilidad de éxito virológico a 12 y 24 meses gráficamente pareciera ser mejor en el grupo de pacientes tratados con Efavirenz; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo probablemente por la diferencia en el número de pacientes. Con estos resultados podemos asumir que Efavirenz es igual de efectivo que los inhibidores de la proteasa a 6 y 12 meses y que la probabilidad de mantener una respuesta virológica sostenida a 24 meses es mejor para el grupo de Efavirenz, aunque esta diferencia no sea estadísticamente significativa.

Con los resultados de nuestra cohorte de estudio, no es posible afirmar que el uso de ITRNN o inhibidores de la proteasa son equivalentes en el tratamiento de enfermedad avanzada por VIH, independientemente del número de linfocitos T-CD4+, pues si bien no hubo diferencia estadística, sí hubo una tendencia favorable hacia el grupo de pacientes tratados con ITRNN. En forma paradójica, es probable que esta tendencia de menor exposición de antiretrovirales previo a TARAA en el grupo de ITRNN haya afectado

negativamente en la probabilidad de respuesta virológica sostenida, pues existen teorías sobre la hipersusceptibilidad a ITRNN en pacientes con experiencia previa a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, lo cual incrementa hasta un 20% la susceptibilidad a ITRNN, en particular a Efavirenz.<sup>28</sup>

## **VIII. CONCLUSIONES**

1. El tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH es igual de efectivo a 12 y 24 meses en aquellos pacientes que inician TARAA con inhibidores de la proteasa que los que iniciaron con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.
2. La probabilidad de respuesta virológica sostenida a 12 y 24 meses es similar en pacientes con enfermedad avanzada que son tratados con inhibidores de la proteasa y en los tratados con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.
3. Efavirenz pudiera ser la mejor opción de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa cuando se decide utilizar estos fármacos como parte del esquema TARAA inicial en pacientes con enfermedad avanzada por VIH.
4. Se requieren de estudios controlados prospectivos para asegurar que el uso de Efavirenz es mejor que los inhibidores de la proteasa para el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad avanzada por VIH.

## IX. TABLAS

**Tabla 1. Características demográficas basales de los 192 pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron TARAA.**

<b>Características</b>	<b>Valor</b>
Hombres, no. (%)	171 (89)
Mujeres, no. (%)	21 (11)
Edad (años)*	40 ± 10 (20-71)
<b>Medio socioeconómico</b>	
Bajo, no. (%)	89 (46)
Medio, no. (%)	99 (52)
Alto, no. (%)	4 (2)
Profesionista no. (%)**	34 (18)
Tiempo de evolución (años)**	49 ± 39 (1-167 meses)
Tiempo de seguimiento (años)**	29 ± 14 (1-64 meses)
CD4 basal (células / ml)** n = 165	84 ± 77 (2–400)
Carga viral basal (copias / ml)** n = 122	5.37 ± 5.56 (2.6 – 6.39)
Uso ARV previo, no. (%)	83 (43)
<b>Estadio clínico, no. (%)</b>	
A3	25 (13)
B3	37 (19)
C	26 (13)
C2	9 (5)
C3	95 (50)
Enfermedad relacionada a VIH, no. (%)	122 (64)
Enfermedad definitoria de SIDA, no. (%)	130 (68)
Historia de tuberculosis, no. (%)	25 (13%)
<b>Coinfecciones</b>	
AgS de VHB (n = 137), no. (%)	12 (6)
Ac VHC (n = 136), no. (%)	5 (3)
Reacción cutánea tuberculina, no. (%) (n = 149)	11 (7)

\*\* Media ± desviación estandar, ARV = antirretrovirales

**Tabla 2. Enfermedades relacionadas a la infección por VIH y enfermedades definatorias de SIDA previo al inicio de TARA**

<b>Enfermedad relacionada a VIH (122 pacientes)</b>	<b>no. (%)</b>	<b>Enfermedad definitoria de SIDA (130 pacientes)</b>	<b>no. (%)</b>
Candidiasis mucocutánea	92 (75)	Tuberculosis	26 (23)
Herpes zoster	38 (31)	Enfermedad por CMV*	15 (12)
PTI relacionada a VIH	9 (7)	Sarcoma de Kaposi	9 (7)
Molusco contagioso	12 (10)	Síndrome de desgaste	62 (51)
Síntomas constitucionales	31 (25)	Criptosporidiasis	19 (16)
Leucoplaquia vellosa	7 (6)	Neumonía por <i>P. carinii</i>	25 (20)
Miopatía por VIH	1 (1)	Neumonía bacteriana recurrente	3 (2)
Nefropatía por VIH	2 (2)	Septicemia por <i>Salmonella spp.</i>	5 (4)
<b>Total</b>	<b>192 (100)</b>	Candidiasis esofágica	13 (11)
		Histoplasmosis diseminada	12((10)
		Toxoplasmosis	8 (6)
		Otras enfermedades	11 (10)
		<b>Total</b>	<b>208 (100)</b>

\*Citomegalovirus

**Tabla 3. Infección por Tuberculosis, Citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* de acuerdo al sitio anatómico afectado.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Número (%)</b>
<b>*Tuberculosis</b>	<b>26 (100)</b>
Pericárdica	1
Pulmonar	15
Ganglionar	6
Miliar	2
Meníngea	2
Intestinal	1
Hepática	1
<b>**Citomegalovirus</b>	<b>15(100)</b>
Esófago	2
Retina	14
Colon	1
<b><i>Toxoplasma gondii</i></b>	<b>8 (100)</b>
Cerebral	6
Retina	2

\*En el caso de tuberculosis fueron 28 eventos en 26 pacientes

\*\* En el caso de CMV fueron 17 eventos en 15 pacientes

**Tabla 4. Comparación del uso de TARAA con inhibidor de la proteasa y TARAA con inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido.**

<i>Características basales</i>	<i>Grupo IP<sup>e</sup></i>	<i>Grupo ITRNN<sup>x</sup></i>		<i>Grupo Efavirenz</i>	
	<i>N=168</i>	<i>N =24</i>	<i>p</i>	<i>N=14</i>	<i>p</i>
Género (M / F) #.	151 / 17	20 / 4	0.30	11 / 3	0.18
Edad (años)**	39 ± 10	38 ± 5	0.13	37 ± 7	0.25
Tiempo de evolución (meses)**	48 ± 38	56 ± 43	0.21	36 ± 24	0.25
Tiempo de seguimiento (meses)**	30 ± 14	24 ± 15	0.76	20 ± 12	0.07
Duración de TARAA ** (meses)	17 ± 14	13 ± 7	0.73	15 ± 8	0.96
Células CD4+ disponibles, n (%)	143 (85)	22 (92)	1.00	14 (100)	0.22
Células CD4+ / ml**	78 ± 73	127 ± 90	0.26	143 ± 90	0.66
CD4+ < 200/ml n (%)	135/143 (94)	20/22 (90)	0.62	13 (93)	0.47
Carga viral (Log <sup>10</sup> )**	5.35 ± 5.51	5.48 ± 5.73	0.33	5.35 ± 5.51	0.15
ARV <sup>y</sup> previo a TARAA, n (%)	77 (46)	6 (25)	0.07	2 (14)	<b><u>0.02</u></b>
Enf. relacionada a VIH, n (%)	110 (65)	12 (50)	0.17	6 (43)	0.14
Enf. definitiva de SIDA, n (%)	118 (70)	12 (50)	0.62	2 (14)	<b><u>&lt;0.01</u></b>
AgSVHB, n (%)	12 (7)	0 (0)	0.36	0 (0)	0.60
AcVIHC, n (%)	5 (3)	0 (0)	1.00	0 (0)	1.00

Se utilizó la prueba X2 con corrección de Yates o Fisher exacta para el análisis de variables dicotómicas  
La prueba de U Mann-Whitney se utilizó para las variables continuas.

\*\* Media ± desviación estándar <sup>x</sup>Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido

<sup>e</sup>Inhibidor de la proteasa

**Tabla 5. Diferencias en carga viral y células T-CD4+ antes y durante el Síndrome de Respuesta Inflamatoria asociado a TARA**

<i>Características</i>	<i>Media (Desviación estándar)</i>	<i>Rango</i>
Carga viral basal (Log <sup>10</sup> copias)**	4.52 ± 5.74	3.56 – 6.39
CD4+ basal (células / ml)**	72 ± 84	2 - 392
Carga viral al evento (Log <sup>10</sup> copias)**	0 ± 4.55	0 - 6940
CD4+ al evento (células / ml)**	135 ± 96	2 - 392
Delta carga viral (Log <sup>10</sup> copias)**	-5.33 ± 5.38	-878600 a -3591
Delta CD4+ (células / ml)**	61 ± 117	225 - 229
Días de TARA**	15 ± 12	10 - 279

\*\* Media ± desviación estándar.

**Tabla 6. Infecciones involucradas en el Síndrome de Respuesta Paradójica a TARA**

<b>Enfermedad</b>	<b>No. pacientes (%)</b>
Herpes Zoster	9 (33)
Tuberculosis*	5 (19)
Criptosporidiasis	2 (7)
Retinitis CMV	2 (7)
MAC***	2 (7)
PCP**	1 (4)
Histoplasmosis	1 (4)
Criptococosis extrapulmonar	1 (4)
Otros	4 (15)
<b>Total</b>	<b>27 (100)</b>

\* Ganglionar 1, Pulmonar 2, Meníngea 1, Tuberculoma 1

\*\* Neumonía por *Pneumocystis carinii*

\*\*\* Complejo *Mycobacterium avium intracellulare*



**Tabla 7. Total de efectos adversos posterior al TARAA inicial en pacientes con infección por VIH avanzado ( 104 pacientes/186 efectos).**

<i>Efecto adverso</i>	<i>Numero total (%)</i>
Hipertrigliceridemia $\geq$ 200 mg / dL	23 (12)
Hipertrigliceridemia $\geq$ 400 mg / dL	11 (6)
Hipercolesterolemia $\geq$ 200 mg / dL	8 (4)
Hipercolesterolemia $\geq$ 230 mg / dL	18 (10)
<i>Anemia macrocítica</i>	
Grado I (Hb 8-14 g / dL)	44 (24)
Grado II (Hb 7-7.9 g / dL)	4 (2)
Grado III (Hb $\leq$ 6.9 g / dL)	10 (5)
<i>Intolerancia a la glucosa</i>	
Glucosa 110 – 125 mg / dL	7 (4)
Glucosa $\geq$ 126 mg/ dL	7 (4)
Distribución grasa anormal	5 (3)
Urolitiasis	19 (10)
Pancreatitis	15 (8)
Neuropatía	15 (8)
Rash	6 (3)
Otros	2 (1)
<b>Total</b>	<b>186 (100)</b>

**Tabla 8. Respuesta virológica a 6, 12 y 24 meses de los pacientes tratados con TARAA a base de inhibidores de la proteasa y TARAA a base de inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido.**

	<i>IP</i> <i>n=168(%)</i>	<i>NNRTI</i> <i>n=24 (%)</i>	<i>p</i>	<i>Efavirenz</i> <i>14 (%)</i>	<i>p</i>
<b>6 meses</b>					
CV* indetectable	144 (86)	16 (67)	<b>0.03</b>	13 (93)	0.69
Falla virológica					
<b>12 meses</b>					
CV indetectable	155	23		13	
Falla virológica	99 (62)	12 (52)	0.36	10 (71)	0.37
Pac. sin 12 meses	56 (33)	11 (46)		3 (21)	
Pac. perdidos	9	1		1	
	4	0		0	
<b>24 meses</b>					
CV indetectable	130	16		7	
Falla virológica	55 (41)	4 (25)	0.28	4 (80)	0.46
Pac. sin 12 meses	75 (59)	12 (75)		3	
Pac. perdidos	26	8		7	
	12	0		0	

\*CV= carga viral

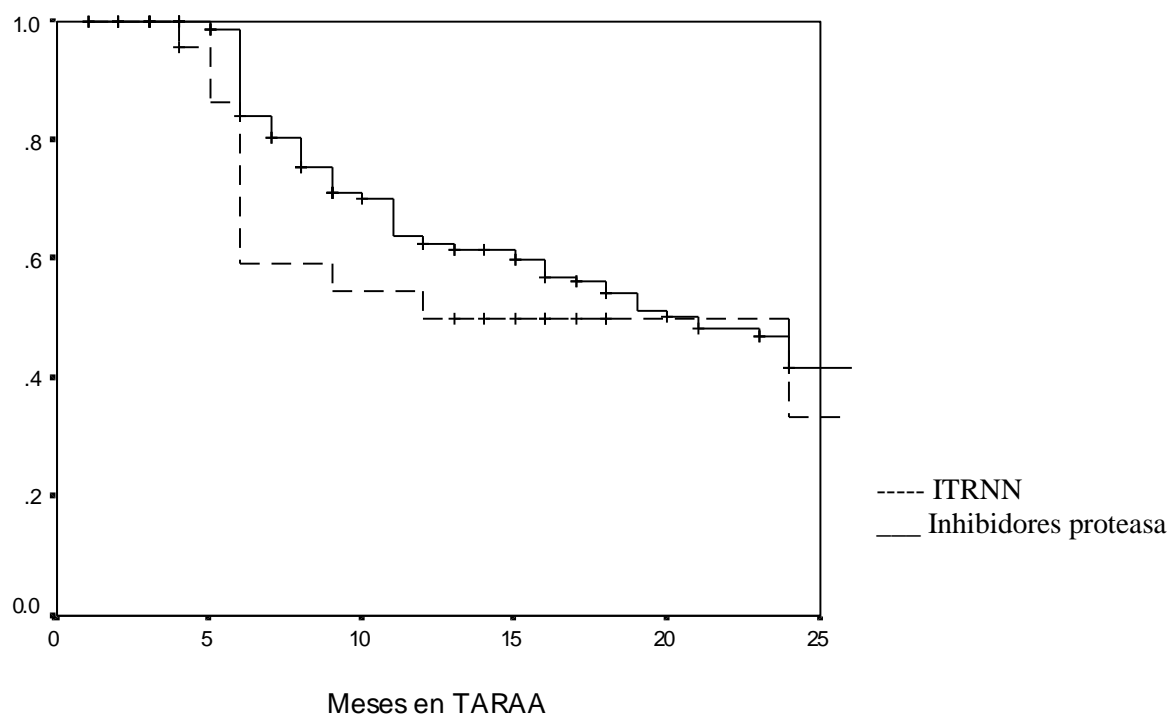
**Tabla 9. Enfermedades relacionadas y definitorias de SIDA posterior al tratamiento de TARAA, así como efectos adversos relacionados a TARAA.**

<b>Características</b>	<b><i>IP</i></b> <b><i>n = 168</i></b>	<b><i>ITRNN</i></b> <b><i>n = 24</i></b>	<b><i>p</i></b>	<b><sup>‡</sup><i>EFV</i></b> <b><i>n = 14</i></b>	<b><i>p</i></b>
Enfermedad relacionada a VIH*	58 (35)	7 (12)	0.82	5 (36)	1.00
Enfermedad definitoria de SIDA*	38 (23)	5 (21)	0.54	1 (7)	0.30
Tuberculosis	24 (14)	3 (12)	1.00	0	0.44
Síndrome de respuesta paradójica	10 (6)	1 (4)	0.58	3 (21)	1.00
Duración esquema inicial** meses	18 ± 14	13 ± 7	0.73	10 ± 9	0.96
Tiempo evaluable** meses	14 ± 12	10 ± 6	0.24	11 ± 8	0.06
<b>Efectos adversos</b>					
Pacientes, no. (%)*	106 (49)	12 (50)	0.37	6 (43)	0.37
Efectos graves / paciente, no. (%)*	29 (15)	2 (8)	0.53	1 (7)	0.35

\* Se utilizó la prueba  $X^2$  con corrección de Yates o Fisher exacta para las variables dicotómicas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas.\*\* Media ± desviación estándar. † Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa ‡ Efavirenz.

## X. FIGURAS - GRAFICAS

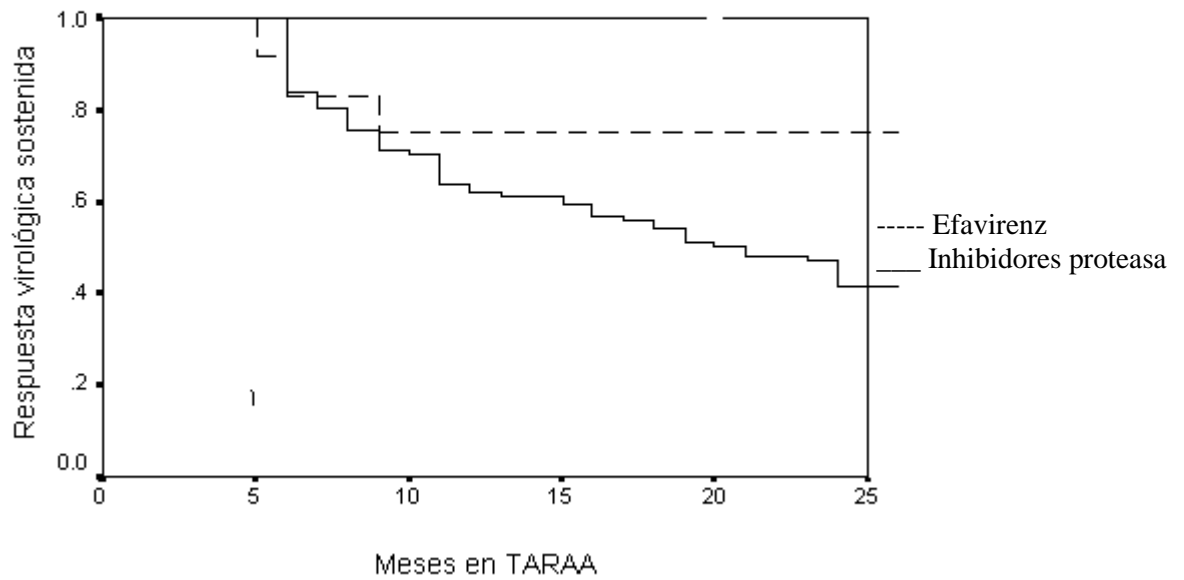
**Figura 1. Probabilidad de respuesta virológica sostenida con inhibidores de la proteasa versus ITRNN.**



**Probabilidad de respuesta virológica sostenida a 6, 12 y 24 meses**

Tiempo (meses)	ITRNN %	Inhibidores proteasa %	<i>P</i>
6	61	83	<b>0.02</b>
12	50	61	0.20
24	33	41	0.30

**Figura 2 . Probabilidad de respuesta virológica sostenida con inhibidores de proteasa versus Efavirenz**



**Probabilidad de respuesta virológica sostenida a 1, 12 y 24 meses.**

Tiempo (meses)	Efavirenz (%)	Inhibidores de proteasa (%)	<i>p</i>
6	90	83	0.51
12	75	61	0.41
24	75	42	0.23

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mexico. Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections. 2000 UPDATE. UNAIDS, WHO and Pan American Health Organization
2. Mexico. Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections. 2002 UPDATE. UNAIDS, WHO and Pan American Health Organization
3. Pneumocystis pneumonia -- Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-252.
4. Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. Lancet 1986;1:1279-1280.
5. PA Volberding, SW Lagakos, MA Koch, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NEJM, 1990 (14) 322:941-949
6. Fishl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. NEJM, 1987 (4); 317:185
7. Hammer, SM, Katzenstein, DA, Hughes, MD, et al. A Trial Comparing Therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. NEJM, 1996 (15) 335:1081-1090
8. Palella, Jr.FJ, Delaney, KM, Moorman, B.S.N, AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NEJM, 1998 (13) 338:853-860.
9. 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.
10. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. NEJM, 1996;335:1081-1090.
11. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR 3<sup>rd</sup>, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. JAMA 1998; 279 (2): 130-6.
12. Sepkowitz, KA. Effect of prophylaxis on the clinical manifestations of AIDS-related opportunistic infections. Clin Infect Dis 1998; 26:806.

13. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma level of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:40.
14. Kaplan, JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:S5-14
15. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *NEJM*, 2001 344 (13), 984:995.
16. Blake, Renslow S. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis* 2000;30S:S96-116.
17. Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term Increase in CD4<sup>+</sup> Cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002;185:471-80.
18. Sterling TR; Vlahov D; Astemborski J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *NEJM*, 2001 344:720-725
19. Lucas GM; Chaisson, RE; and Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-87.
20. Flexner C. Drug Therapy: HIV-Protease Inhibitors. *NEJM* 1998; 338:1281-1293.
21. Kahn J, Mayer D, Riddler S, et al. Durable clinical anti-HIV activity (60 weeks) and tolerability for efavirenz (DMP 226) in combination with indinavir (IDN) suppression to "less than 1 copy/ml" (OD = background) by Amplicor as a predictor of virologic treatment response [DNO 226-003, cohort IV] 5<sup>th</sup> Conference in Retrovir Oppor Infect. 1998;Feb 1-5:208.
22. Martyn A H. Antiretroviral therapy: immune restoration disease in HIV infected patients on HAART. *The AIDS Reader* 1999; 9(8):548-549, 562.
23. French MAH, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active and retroviral therapy. *HIV Med* 2000;1:107-115.
24. French Mah, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 1992; 6:1293-1297.

25. Ward, DJ. Which first line regimen? Boosted PI vs Efavirenz vs Triple-NRTI. XIV International AIDS Conference. Barcelona, España, julio 9, 2002
26. Youle, M. Reassuring data about first line Efavirenz in patients with advanced disease. XIV International AIDS Conference. Barcelona, España, julio 9, 2002.
27. Ruane, D. ACTG study finds zidovudine/lamivudine/efavirenz best of 6 regimens for first line antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona, España, julio 12, 2002.
28. Hardy, WD. NNRTI hypersusceptibility: Prevalence, relevance, and implication for treatment strategies. XIV International AIDS Conference. Barcelona, España, julio 12, 2002.
29. Jauregy CL, Ruiz-Palacios GM, Cornejo L, et al. Evaluación de la terapia antiretroviral muy activa (TARMA) en una cohorte de pacientes con infección por VIH. Rev Inv Clin (En prensa 2003).