

11227
47
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER**

COMPORTAMIENTO DE LINFOCITOS CD4+ Y CARGA VIRAL EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y TERAPIA ANTIRETROVIRAL ACTIVA " ALTAMENTE EFECTIVA"

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. HUGO ADOLFO ZULAICA RICHARD

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
DIRECTOR DE TESIS: DR.FRANCISCO MORENO SANCHEZ**



MEXICO DF

ENERO DE 1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

0271244



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.

INDICE

AGRADECIMIENTOS

INTRODUCCION.....	1 - 3
PATOGENESIS , CARGA VIRAL Y TERAPIA ANTIRETROVIRAL	4 - 8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS GENERALES.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
PACIENTES Y MÉTODOS.....	10 - 11
RÉSULTADOS.....	12 - 16
DISCUSIÓN.....	16 - 26
CONCLUSIONES.....	27 - 28
APENDICE.....	29 - 39
BIBLIOGRAFIA	40 - 44

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me ha permitido lograr todas mis metas propuestas y en quien tengo puesta toda mi fé para seguir adelante.

En memoria de mis padres, a quienes debo todo lo que soy y quienes seguirán siendo mi ejemplo a seguir en la vida.

A mis hermanas Elizabeth , Anel , mis cuñados Marck y Luis Antonio quienes me han apoyado incondicionalmente.

De una manera muy especial al Dr. Francisco Moreno, quien además de ser un excelente médico y amigo es un extraordinario ser humano.

Al grupo de cardioneumología del I.N.C. en especial al Dr. Julio Sandoval, Dr. Arturo Gómez y Dr. Andres Palomar.

A todos mis amigos quienes en estos 4 años han vivido junto conmigo los buenos y malos momentos. Muy en especial a Luis Villela, Laura Jáuregui, Carlos Cardozo, Olivia Espinoza, Lety y Toño, la "bolita" de Chisca, Marcela Cahue, Paco Huizar y Vicky Díaz.

A los pacientes de la clínica Brimex quienes tanta enseñanza nos dejan.

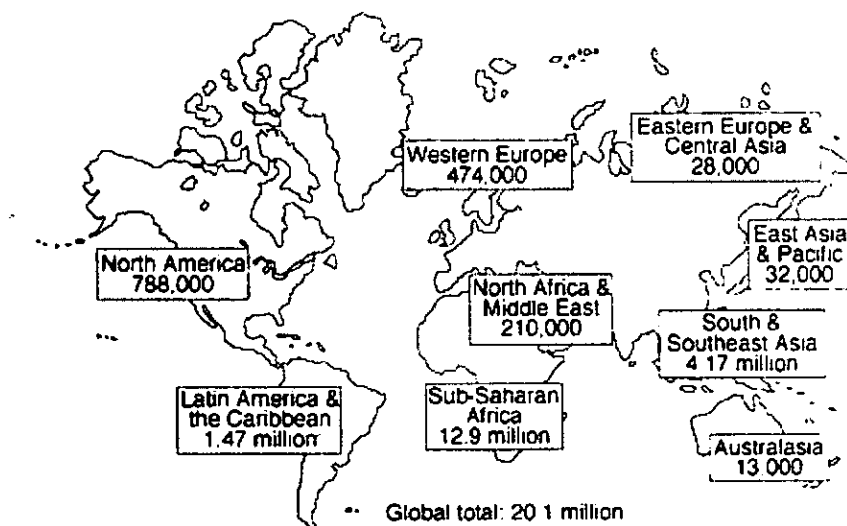
INTRODUCCION

Desde el reconocimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981, el entendimiento de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la historia natural de la enfermedad han resultado en avances significativos en las estrategias terapéuticas que permiten a través de la supresión de la replicación viral prolongar la supervivencia de los individuos infectados y retrasar la aparición de infecciones por oportunistas.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que actualmente existen 20 millones de personas vivas portadoras del virus o bien con las manifestaciones clínicas de la enfermedad (SIDA) (24,28).

La mayoría de las infecciones por V.I.H se encuentran localizadas en la parte central, este y sur de Africa con expansión hacia la India y el Sur este de Asia. Más de 1.2 millones de adultos vivos (6% del global total) en Norte América, Oeste de Europa y Australia son portadores del virus o tienen la enfermedad manifiesta. La prevalencia de infección por V.I.H en individuos norteamericanos es de 5 por cada 1000 personas (0.5%) (24).



Hasta Junio de 1996 los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) tenían reportadas 548,102 personas en los Estados Unidos que habían desarrollado S.I.D.A, los cuales eran personas de todas la edades ,desde recién nacidos hasta ancianos. La edad de la mayoría de las personas con la enfermedad se encontraba en el rango entre 25 y 54 años (25-54 hombres y 25-44 mujeres) (24).

Se estima que 40,000 nuevas infecciones por el V.I.H ocurren anualmente en los Estados Unidos las cuales han declinado de las 100,000 por año estimadas en los años previos. En términos de raza y etnicidad la mayoría de los pacientes con S.I.D.A .son de raza blanca más sin embargo hay un descenso en el porcentajes de estos observando un incremento en la raza negra e hispanos (24).

El S.I.D.A. afecta principalmente a hombres pero se ha visto un incremento en la afección a la mujer de un 8% a un 17.5%. En cuanto al mecanismo de transmisión por contacto sexual hombre a hombre se ha documentado una disminución de un 64% en el periodo comprendido de 1981 a 1987 a un 45% en el periodo comprendido de 1993-1995. Existiendo cambios substanciales de incremento en cuanto a mecanismos de transmisión como uso de drogas intravenosas (17% a 27%) y contacto heterosexual (2.5% a 10.1%).Sabemos que en la actualidad los mecanismos principales de transmisión son el contacto sexual hombre a hombre y el contacto heterosexual (24,28).

Es alarmante saber que en los estados Unidos el S.I.D.A. es la principal causa de muerte en hombres del grupo de edad entre 25 y 44 años, superando con mucho a los accidentes, enfermedades cardiovasculares, suicidios, enfermedad vascular cerebral y diabetes (24).

En México hasta Octubre de 1993 el registro nacional de casos de S.I.D.A contaba con 16,660 casos registrados. De estos la mayoría ocurrían en grupos de edad entre 20 y 44 años, siendo mas frecuente en los hombres (80%) pero con tendencia al incremento de frecuencia en mujeres en los últimos dos años. El mecanismo principal de transmisión es sexual involucrando a los grupos de heterosexuales y bisexuales, siendo menor la transfusión sanguínea y el uso de drogas intravenosas o exposición laboral (32).

De acuerdo a la distribución geográfica, el Distrito Federal , Estado de México , Puebla , Jalisco, Baja California y Veracruz notificaron en conjunto el 75.4% de los casos de Enero a Octubre de 1993 (32).

PATOGENESIS

El linfocito CD4 + a menudo referido como linfocito auxiliar o cooperador es reconocido como el sitio de afección principal del virus de la inmunodeficiencia humana. La infección de los linfocitos CD4+ por el V.I.H conlleva a una destrucción de las células infectadas y secundariamente la aparición o el desarrollo de infecciones oportunistas en los pacientes con cuentas bajas de linfocitos. La cuenta de linfocitos CD4+ ha sido utilizada para el seguimiento de pacientes infectados ya que puede predecir el riesgo relativo de infecciones oportunistas específicas, sin embargo existe controversia en cuanto al pronóstico de la progresión de la enfermedad.

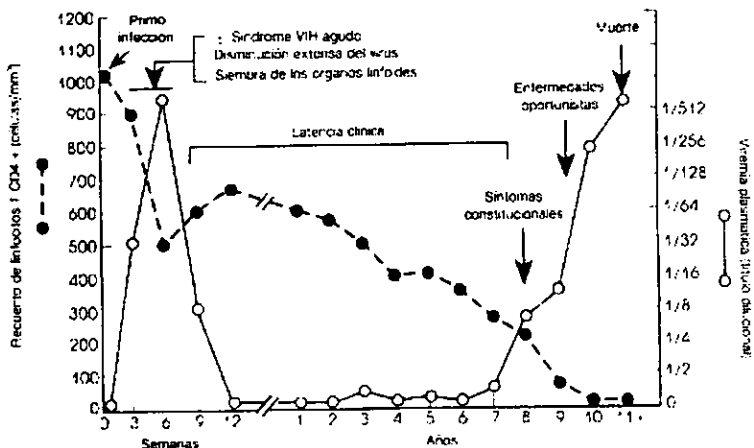
Conocemos ahora que después de la primo-infección comienza una alta actividad replicativa del virus y diseminación por todo el organismo, siendo una de las características más importantes de virulencia del agente infeccioso el tener una actividad de replicación continua. Este patrón de replicación es diferente al de otros virus como el del grupo de los Herpes virus (Varicela-Zoster y Citomegalovirus) los cuales tienen cierto estado de "latencia" después de la infección inicial y su reactivación no ocurre usualmente a menos que exista cierto grado de inmunosupresión. El tejido linfoide parece ser el mayor reservorio para la replicación del virus y la fuente principal de viriones infectantes.

Se estima una producción de aproximadamente 10 billones de nuevas partículas por día. En el plasma los viriones tienen un lapso corto de vida que se estima de 8 días al igual que las células infectadas la cual es de 2.2 días. El tiempo promedio estimado desde que se genera el virión, que este infecte a la célula, se replique y la célula infectada sea destruida así misma es de aproximadamente 2.6 días. Estos datos sugieren que el V.I.H tiene aproximadamente 140 ciclos replicativos por año.

En un inicio sabíamos que la población del V.I.H. era relativamente homogénea, con solo algunas variantes del virus. Con el paso del tiempo esta población de virus ha desarrollado una gran diversidad de cambios genotípicos y fenotípicos tales como incremento en el porcentaje de mutaciones. Cada mutación origina un cambio en la estructura del genoma y esto ocurre numerosas veces cada día. Dichos cambios en la composición del genoma viral le confiere la capacidad de desarrollar resistencia a la acción de los fármacos antivirales y la habilidad del V.I.H para generar nuevas variantes le confiere propiedades para evadir la acción del sistema inmune.

Clínicamente la primera infección ocurre cuando el virus entra al cuerpo. El paciente experimenta síntomas parecidos a la "gripa" y hay crecimiento de ganglios linfáticos. Durante esta fase existe notable disminución en la cuenta de linfocitos CD4+ con incremento en la cantidad de virus circulantes en el organismo (incremento del ARN viral en plasma). Poco tiempo después existe incremento en la cuenta de linfocitos CD4+ y reducción de la carga viral originalmente vista. Es en este punto donde se creía que el V.I.H entraba en un periodo de "latencia" sin actividad replicativa lo cual sabemos ahora que es falso.

El periodo de "latencia clínica" el segundo estadio de la enfermedad por V.I.H es un periodo de tiempo que puede ir de 1 a 10 años en el que la persona infectada por el V.I.H se encuentra libre de síntomas de la enfermedad (S.I.D.A.). Sin embargo debido a que no es una latencia virológica la replicación continua y la cuenta de linfocitos CD4+ disminuye durante este periodo a pesar del hecho de que la persona se encuentre asintomática. Finalmente las personas infectadas alcanzan un umbral donde la cuenta de linfocitos CD4+ es baja (menos de 200 células/mm³) es aquí donde síntomas constitucionales, infecciones oportunistas y la muerte ocurren en los pacientes.



ESTADIO CLINICO DE LA ENFERMEDAD

	A	B	C
Categoría CD4	Asintomático o infección aguda por HIV	Sintomático	Indicador de SIDA
		No A o C	Condición (1987)
1) > 500 / mm ³	A1,	B1	C1
2) 200-500 / mm ³	A2	B2	C2
3) <200 / mm ³	A3b	B3b	C3b

CARGA VIRAL: DIAGNOSTICO E IMPLICACIONES TERAPEUTICAS

Pruebas para medir el ARN del V.I.H en plasma (carga viral) se encuentran actualmente disponibles. Lo anterior permite que desde el momento del diagnóstico de infección por el V.I.H el nivel de virus en la sangre pueda ser establecido. Algunos individuos pueden tener cargas virales de 10,000; 100,000 o más de 1,000,000 de copias por mililitro (ml), la diversidad en la carga viral entre individuos está relacionada con múltiples factores entre ellos la existencia de una variedad fenotípica de virus así como la respuesta inmune del individuo en particular.

El nivel inicial de carga viral es muy importante como factor pronóstico en la progresión de la infección a S.I.D.A. Las mediciones del ARN del virus en plasma son también utilizadas para valorar la respuesta al tratamiento farmacológico con antivirales y decidir cambios en el mismo. En la práctica clínica las determinaciones de ARN del V.I.H. provee información sobre el grado y duración de supresión de la actividad replicativa del virus.

Algunos de los individuos infectados por el V.I.H. pueden tener carga viral no detectable en plasma mientras se encuentra en tratamiento farmacológico con antivirales. Esto no significa que el individuo está libre de enfermedad, el virus circula "silenciosamente" por la sangre y se encuentra en otros reservorios naturales como el tejido linfóide. Así que puede transmitir la infección a otro individuo a través del contacto con la sangre u otros líquidos corporales conocidos como potencialmente infectantes.

TERAPIA ANTIRETROVIRAL Y RESISTENCIA DEL V.I.H

Hasta hace dos años el objetivo de la terapia antiviral para la infección por el V.I.H era la reducción de la carga viral a menos de 5000 copias/ml. Ahora se sabe que el objetivo es lograr una supresión total de la actividad replicativa del virus lo cual se traduce de forma objetiva en lo que conocemos ahora como **carga viral "no detectable"** en plasma. Montaner mencionó que quizá será necesario reducir la carga viral a menos de 500 copias/ml que es justo el límite más bajo de detección de las pruebas convencionales utilizadas. Ahora sabemos que esto es solo posible en aquellos pacientes quienes reciben **"terapia retroviral activa altamente efectiva"** (TRAHE) con combinaciones de drogas potentes, usualmente involucrando tres drogas.

Los fármacos antivirales de los que se dispone en la actualidad pertenecen a **inhibidores de la enzima transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasas**, los cuales actúan en dos de los pasos cruciales en el ciclo replicativo del virus.

La infección por el V.I.H se caracteriza por altos porcentajes y frecuencia de replicación, lo anterior resulta en diferentes "cepas" de virus, con características genotípicas y fenotípicas distintas entre sí lo que se ha denominado variabilidad. La variabilidad del V.I.H representa el factor más importante en la emergencia de cepas resistentes. Debido al alto porcentaje de replicación ocurren mutaciones durante cada ciclo replicativo y la aparición de variantes genéticas mutantes que están en relación al número de ciclos replicativos (140 ciclos por año) que tengan lugar durante la infección por el V.I.H. Las mutaciones genéticas resultan en cambios en la estructura y/o función de algunas proteínas como las enzimas. En el caso de la infección por el V.I.H la alta actividad replicativa le confiere el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales de las enzimas involucradas con el ciclo replicativo del virus y condiciona la aparición de resistencia al tratamiento farmacológico.

El virus "nativo" (virgen a tratamiento) puede mediante cambios en su entorno o medio ambiente desarrollar habilidades que le permitan sobrevivir en el mismo. La cepa de V.I.H que predomina es la que se replica con mayor frecuencia y rapidez ya que es la que mejor habituada está a su medio ambiente. La introducción de la terapia antiviral cambia el entorno inhibiendo las cepas sensibles y dando una ventaja competitiva a aquellas que son resistentes. Cuando una droga altera el medio se ejerce una **presión selectiva o de selección** permitiendo que una o más cepas poco comunes se multipliquen inhibiendo la cepa previamente dominante. Con algunas drogas la resistencia aparece rápidamente, incluso dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento (monoterapia). La rapidez del desarrollo de resistencia depende del grado de variación genética en el virus "nativo" antes del inicio de tratamiento.

HIPOTESIS

El inicio de terapia antiviral “**activa altamente efectiva**” en pacientes con infección por V.I.H deberá llevar a un máximo grado de supresión de la actividad replicativa del virus (carga viral no detectable) con elevación en la cuenta de linfocitos CD4 +

OBJETIVO GENERAL

Mostrar el comportamiento de la carga viral y cuenta de linfocitos CD4+ en los diferentes grupos de tratamiento con fármacos antiretrovirales

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Una vez establecidos los grupos de tratamiento (grupos problema) se analizará el comportamiento de la carga viral y cuenta de linfocitos CD4+ de acuerdo a:

- a) Grupos con cambio y sin cambio en el esquema antiretroviral inicial .
- b) Cambio en el esquema antiretroviral en el primero, segundo o tercer periodo de evaluación durante el seguimiento.
- c) Comparación entre dos esquemas de terapia antiretroviral.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico, retrospectivo, comparativo y observacional.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 19 meses, del periodo comprendido de Marzo de 96 a Septiembre de 97, con evaluaciones clínicas y de laboratorio (carga viral y cuenta de CD4+) cada 4-6 meses.

PACIENTES Y METODOS

Se analizaron 29 pacientes con infección por V.I.H documentada por pruebas diagnósticas de laboratorio. 3 pacientes en estadio A1, 3 pacientes en estadio A2 y 2 en estadio A3, en B1 un paciente, dos pacientes en estadio B2, en estadio B3 un paciente. Ninguno en C1 en C2 dos pacientes, 15 en C3. De los 29 pacientes 23 eran hombres y 6 mujeres con rango de edad entre 25 y 55 años.

Se dividieron inicialmente en dos grupos:

Grupo A : Los pacientes de este grupo habían iniciado tratamiento farmacológico con algún esquema de antiretrovirales sin realizar cambio del esquema inicial en alguno de los tres periodos de evaluación durante el seguimiento.

Grupo B : Los pacientes habían iniciado tratamiento farmacológico con algún esquema de antiretrovirales pero se realizó un cambio en la composición de dicho esquema en alguno de los periodos de evaluación del paciente.

Ver Tabla No 1 (Apéndice de gráficas).

El Grupo B se subdividió en tres grupos:

Grupo I : Aquellos pacientes que iniciaron algún esquema antiretroviral en quienes se realizó un **cambio** en la composición del mismo en el **primer periodo** de evaluación durante el seguimiento.

Grupo II: Aquellos pacientes que iniciaron algún esquema antiretroviral en quienes se realizó un **cambio** en la composición del mismo en el **segundo periodo** de evaluación durante el seguimiento.

Grupo III: Aquellos pacientes que iniciaron algún esquema antiretroviral en quienes se realizó un **cambio** en la composición del mismo en el **tercer periodo** de evaluación durante el seguimiento.

De los tres grupos se analizó el comportamiento de la cuenta de linfocitos CD4+ y de la carga viral durante los tres periodos de evaluación dentro del seguimiento.

Ver Tabla No 2 (Apéndice de gráficas)

Finalmente se crearon dos grupos de tratamiento de acuerdo al esquema de antiretrovirales utilizados, siendo los dos esquemas comparativos:

Grupo a) AZT - 3 TC - SAQUINAVIR

Grupo b) D4T - 3 TC - INDINAVIR

De igual forma que para los grupos anteriores se analizó el comportamiento de la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral durante los tres periodos de evaluación dentro del seguimiento.

Ver Tabla No 3 (Apéndice de gráficas)

ANALISIS DE RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron analizados con los métodos empleados por la estadística descriptiva.

Se utilizó un análisis de regresión lineal y correlación para analizar el comportamiento de las dos variables mencionadas anteriormente que son la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral.

RESULTADOS

Para el análisis de los grupos A y B se tomaron los datos de 29 pacientes, 6 mujeres y 23 hombres con un rango de edad entre 25 a 55 años con una edad promedio de 40 años.

GRUPO “ A “

10 de los 14 pacientes que integraban el grupo tuvieron incremento progresivo en la cuenta de linfocitos CD4+ durante los tres periodos de evaluación representando un 71.4%. Un paciente no tuvo cambios en su cuenta de linfocitos CD4+ durante los tres periodos de evaluación (7.1%), uno disminuyó su cuenta (7.1%) y dos más fallecieron (14.2%). El análisis de regresión lineal y correlación para esta variable en este grupo tuvo una P de 0.127.

En 10 de los 14 pacientes se logró obtener una carga viral “no detectable” en plasma (71.4%), un paciente disminuyó su carga en el primer periodo de determinación de forma logarítmicamente significativa pero sin un descenso posterior por debajo del umbral de las pruebas cuantitativas de detección (menos de 500 copias/ml), dos pacientes con alta carga viral al inicio del tratamiento fallecieron. El análisis de regresión lineal y correlación para esta variable en este grupo tuvo una P de 0.002.

Ver Tabla No 4 (Apéndice de gráficas)

GRUPO “ B “

En 11 pacientes de los 15 pacientes que formaron el grupo B tuvieron incremento progresivo en la cuenta de CD4+ durante los tres periodos de evaluación representando un 73%. Dos pacientes (13.3%) no tuvieron cambios en su cuenta de linfocitos y en dos pacientes más (13.3%) hubo descenso en la cuenta de linfocitos CD 4+. El análisis de regresión lineal y correlación para esta variable tuvo una P de 0.68.

En 10 de los 15 pacientes (66.6%) se logró obtener una carga viral “ no detectable” en plasma, tres pacientes (20%) tuvieron descenso logarítmicamente significativo desde el primer periodo de evaluación, pero sin descenso posterior por debajo del umbral de las pruebas cuantitativas de detección (menos de 500 copias /ml). Un paciente (6.6 %) logró un descenso logarítmicamente significativo hacia el segundo periodo de evaluación pero con incremento de su carga viral hacia el tercer periodo de evaluación y uno más (6.6%) de los pacientes tuvo incremento progresivo de su carga viral a pesar del inicio de tratamiento. En este grupo con el análisis de regresión lineal y correlación obtuvo una P de 0.

Ver Tabla No 5 (Apéndice de gráficas)

GRUPOS I,II y III

Ver Tabla No 6 (Apéndice de gráficas)

GRUPO I

Lo integraron 2 pacientes ,uno de los cuales mostró disminución de la cuenta de linfocitos CD4+ al final de los tres periodos de evaluación y el otro paciente con una disminución hacia el segundo periodo de evaluación pero con recuperación no significativa del nivel basal inicial de la cuenta de linfocitos CD4+. El análisis de regresión lineal y correlación hasta el final del tercer periodo mostró una P de 0.66.

En relación a la carga viral se observó un incremento inicial hacia el primer periodo de evaluación en los dos pacientes del grupo, pero obteniendo determinaciones de carga viral posteriores en niveles no detectables (menos de 500 copias/ml) al final del tercer periodo de evaluación. El análisis de regresión lineal y correlación obtuvo una P de 0.52

GRUPO II

Este grupo estaba conformado por 11 pacientes de los cuales 8 (72.7%) mostraron un incremento progresivo en su cuenta de linfocitos CD4+ posterior a cambio de esquema en el segundo periodo al final de los tres periodos de evaluación. Dos de los pacientes (18.1%) no tuvieron cambio en la cuenta de los linfocitos CD4+ y uno (9.0%) tuvo un incremento no significativo del nivel basal inicial en la cuenta de linfocitos CD4+. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.411

En relación a la carga viral, en 7 de los pacientes (63.6 %) se logró una carga viral "no detectable" en plasma. En tres de los pacientes del grupo (27.2%) se logró una disminución logarítmicamente significativa pero no por debajo del umbral establecido como objetivo (menos de 500 copias/ml).Un paciente (9.0%) tuvo incremento progresivo de su carga viral a pesar del cambio de esquema en el segundo periodo de evaluación durante el seguimiento. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.002.

GRUPO III

Formado por dos pacientes los cuales mostraron disminución progresiva de su cuenta de linfocitos CD4+hacia el final del tercer periodo de evaluación. La gráfica del estudio de regresión lineal y correlación con una pendiente disminuida y con una P de 0.79.

Respecto a la carga viral en este grupo de pacientes uno de ellos tuvo carga viral "no detectable" en plasma al final del tercer periodo de evaluación y el segundo mostró incremento progresivo de la carga viral. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.20.

ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (AZT - 3TC - SAQUINAVIR)

7 paciente formaron este grupo comparativo. En 2 pacientes (28.5%) se observó un incremento progresivo en la cuenta de linfocitos CD4 a el final del segundo periodo de evaluación. En dos pacientes (28.5%) no hubo cambio en la cuenta de linfocitos y tres pacientes mostraron disminución de la cuenta de CD4+ a pesar del tratamiento antiretroviral instituido. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.57.

En relación a la carga viral en este grupo se logró una carga viral "no detectable" en 2 de los 7 pacientes (28.5%) con 5 pacientes quienes lograron una disminución logarítmica significativa pero no por debajo del umbral que se estableció como objetivo (menos de 500 copias/ml) al final de el periodo de seguimiento. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.22.

Ver Tabla No 7 (Apéndice de gráficas)

ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (D4T - 3TC - INDINAVIR)

14 pacientes conformaron este grupo, 10 pacientes (71.4%) mostraron un incremento progresivo de su cuenta de linfocitos CD4+ al final del segundo periodo de evaluación. Un paciente no tuvo cambio en la cuenta de linfocitos CD4+, uno disminuyó su cuenta al final del tercer periodo de evaluación y dos más no fueron evaluables por defunción. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.35

En 9 de los 14 pacientes (64.2%) se obtuvo una carga viral "no detectable" en plasma al término del tercer periodo de evaluación. 3 pacientes (21.4%) mostraron una disminución logarítmicamente significativa pero no por debajo del umbral establecido (menos de 500 copias/ml). Un paciente (7.14%) mostró elevación progresiva de su carga viral inicial al final del tercer periodo pese al esquema de tratamiento y un paciente no fue evaluable debido a que falleció poco tiempo después de haber iniciado el manejo con antiretrovirales. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.007. Ver Tabla No 8 (Apéndice de gráficas)

DISCUSION

Desde 1995 el conocimiento del ciclo replicativo del V.I.H y de la historia natural de la enfermedad ha revolucionado los métodos diagnósticos, de evaluación o seguimiento así como las estrategias terapéuticas dirigidas a influir en algunos de los pasos críticos en el ciclo replicativo del virus. Dichos esfuerzos en la actualidad están dirigidos a lograr una supresión total de la actividad replicativa del V.I.H., lo que se traduce como carga viral "no detectable" en plasma por los métodos cuantitativos convencionales.

Para lograr el objetivo anterior se han ensayado numerosos esquemas de fármacos antiretrovirales que combinan el uso de inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos con inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasas. En la décimo segunda conferencia mundial de S.I.D.A celebrada en junio - julio de este año se mostraba la necesidad de dar terapia retroviral activa "altamente efectiva" (24); lo anteriormente mencionado implica el uso de combinaciones potentes de fármacos antiretrovirales casi siempre en forma de terapia triple, cayendo ya en desuso el dar monoterapia y terapia con dos fármacos por la rápida aparición y desarrollo de resistencia (1,2,3,7).

En nuestros primeros dos grupos comparativos (**Grupo A y Grupo B**) en lo que respecta a la cuenta de linfocitos CD4+ observamos un incremento progresivo significativo en los dos grupos con 71.4% y 73% respectivamente, lo cual es esperado si tomamos en cuenta una disminución estadísticamente significativa de la carga viral para ambos grupos con el inicio de la terapia antiretroviral. (P 0.002 y P 0 respectivamente). En estos mismos grupos hubo 3 pacientes quienes no mostraron cambio en la cuenta de linfocitos CD4 a pesar de el inicio de tratamiento antiretroviral, lo cual se pudo traducir en una P no significativa estadísticamente para el grupo B (P 0.68) en donde muy probablemente comparando la P del grupo A (0.127) puede haber influenciado el que en el grupo B se tenía una cuenta de linfocitos CD4+ inicial mayor que la del grupo A. En tres de los pacientes de los grupos se observó disminución de la cuenta de linfocitos lo cual traduce infección activa por el V.I.H en las células linfoides con caída en su cuenta pero no necesariamente alta actividad replicativa en plasma, lo anterior corroborado por niveles "no detectables" de carga viral en dichos pacientes.

En lo que respecta a la carga viral de igual forma el inicio de terapia antiretroviral tuvo impacto en la supresión de la actividad replicativa del virus ,objetivo anteriormente mencionado. Lo anterior demostrado por los porcentajes de carga viral "no detectable" en plasma en ambos grupos 71.4% y 66.6% respectivamente con significancia estadística para los grupos ($P = 0.002$ y $P = 0$). Cuatro pacientes de los grupos mostraron una disminución inicial logarítmicamente significativa pero sin un descenso por debajo del umbral marcado como objetivo (menos de 500 copias/ml), esto es lo que Stefano Vella y Donna Mildvan llaman "umbral bajo en el nadir" (31); estableciendo como "nadir" el periodo de evaluación por métodos cuantitativos de laboratorio de la carga viral a las 16 semanas de iniciada la terapia antiretroviral y que se considera un pronóstico del tiempo de duración de la supresión en la actividad replicativa del virus (7,31). Finalmente dos pacientes de los grupos uno de los cuales inicialmente tuvo disminución logarítmicamente significativa de su carga viral inicial, pero con incremento de la misma hacia el tercer periodo de evaluación y otro que a pesar del inicio de la terapia antiretroviral mostró incremento progresivo de su carga viral hacia el final del tercer periodo de evaluación. Esto es lo que Victor DeGruttola et. al discuten en su artículo (7); sobre los diferentes patrones de respuesta a la terapia antiretroviral esperados en la carga viral como indicador de respuesta o falla al tratamiento. Fig.1 (Apéndice de gráficas).

Existe controversia en cuanto a poder definir "respuesta" o "falla" al tratamiento antiretroviral" (4,7,9).La importancia de lo anterior radica en que el establecer una "falla" o falta de respuesta al tratamiento conlleva a cambios en la composición del esquema de antiretrovirales y la necesidad de establecer combinaciones que puedan lograr una supresión "total" de la actividad replicativa del virus sin condicionar o predisponer al desarrollo de resistencia cruzada entre los fármacos que componen dicho esquema.

Lo que para un médico puede ser una buena respuesta al tratamiento al lograr una disminución de 1 log 10 de su carga viral inicial, para otro podría ser una falla al tratamiento si hipotéticamente tenemos un paciente quién logra disminuir su carga viral inicial 3 log10 pero al llegar al nadir (16 semanas) tiene un incremento de 2 log de su carga inicialmente disminuida. Cualquiera podría pensar que el primer esquema fue efectivo y considerar al segundo como una "falla" al tratamiento.

Otro aspecto interesante es el comparar que esquema de fármacos antiretrovirales pueden lograr una disminución de la actividad replicativa del virus aún por arriba del umbral establecido como objetivo pero de una forma sostenida y que finalmente tiene impacto en la progresión clínica de la enfermedad y la sobrevida de los pacientes. Así pudiéramos tener esquemas de tratamiento que logren disminuir la carga viral inicial de forma significativa y sostenida, aún por arriba del umbral establecido como objetivo, retrasando la progresión de la enfermedad y evitando cambios en periodos cortos de tiempo que favorezcan el desarrollo de resistencia cruzada y aparición de mutantes con mayor virulencia (21,22,23,30).

Las mediciones de la carga viral (ARN del V.I.H) cada 8 a 16 semanas se consideran razonablemente adecuadas y se establece un seguimiento con duración mínima de tiempo de 48 semanas para considerar válidos los resultados en el seguimiento de los pacientes en cuanto a la respuesta al tratamiento (7,9,11,13).

Uno de los aspectos interesantes dentro de la evaluación de la respuesta al tratamiento antiretroviral era el definir si la "profundidad" o grado más bajo de supresión de la actividad replicativa del virus durante el "nadir" estaba asociado a una mayor duración de la respuesta al tratamiento. Ahora sabemos que no hay una asociación real entre la máxima caída de la carga viral como manifestación de supresión en la actividad replicativa aún siendo por niveles por debajo de lo detectable en plasma y la duración de esta respuesta al tratamiento inicialmente instituido.

Tal es el caso de 5 de los pacientes del grupo B quienes inicialmente lograron tener niveles de carga viral “no detectables” en plasma con elevación de la misma a las 16 semanas en el siguiente periodo de evaluación durante el seguimiento.

Actualmente se prefiere tomar a la carga viral (ARN del V.I.H) y no a la cuenta de linfocitos CD4+ como parámetro para evaluar la eficacia de los fármacos antiretrovirales durante el tratamiento (5,8,10). En general es esperado que la disminución de la carga viral lleve a un incremento en la cuenta de linfocitos CD4+, pero existen casos en los que los dos parámetros son discordantes. Por otro lado como concluyó Robert Lyles (24); en la décimo segunda conferencia mundial de S.I.D.A., los niveles de ARN del V.I.H es el mejor pronóstico para la aparición de síndrome de desgaste, progresión de la enfermedad y muerte. Lo anteriormente mencionado explica el hecho que los dos pacientes del grupo A que fallecieron tenían como característica una elevada carga viral inicial con un estadio clínico de la enfermedad avanzado (C3).

Nuestro siguiente objetivo era analizar el comportamiento de la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral en aquellos pacientes en los que se había hecho cambio en la composición del esquema antiretroviral inicial en alguno de los periodos de evaluación (1º,2º o 3er periodo). Para lo anterior se subdividió el grupo B en 3 grupos.(Tabla No 6)

En el grupo I conformado por dos pacientes, se observó una tendencia a disminuir progresivamente la cuenta de linfocitos CD4+ y en uno de los pacientes con incremento no significativo de su cuenta de CD4+ al final del tercer periodo de evaluación. Lo anterior a pesar de que en los dos pacientes se logró obtener una carga viral en niveles “no detectables” en plasma, lo cual corrobora lo mencionado anteriormente de casos en los que la carga viral y la cuenta de linfocitos CD4+ son discordantes. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.52 para la carga viral y de 0.66 para la cuenta de linfocitos CD4+.

Quizá la probabilidad que la hipótesis planteada (relación inversa carga viral/cuenta de linfocitos CD4+) sea debida al "azar" es mayor en este subgrupo por tener dentro del grupo B una cuenta de linfocitos CD4+ basal o inicial mayor a la del resto de pacientes que conforman los otros dos subgrupos y no refleja de forma estadísticamente significativa un incremento en la cuenta de los linfocitos al final de los tres periodos de evaluación.

Para el grupo II se obtuvo una correlación adecuada entre la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral detectable en plasma. Teniendo un incremento progresivo de la cuenta de linfocitos CD4+ en el 72% de los pacientes y una disminución a niveles "no detectables" de carga viral en el 63.6% de los pacientes, cuando se realizó el cambio de esquema en el segundo periodo de evaluación (2° nadir). El análisis de regresión lineal y correlación mostró significancia estadística para la carga viral con una P de 0.002 y con una probabilidad menor de que la hipótesis planteada sea debida al "azar" expresada como una P para la cuenta de linfocitos CD4+ de 0.41.

Una de las características distintivas de este grupo de pacientes es que se utilizó Saquinavir dentro de la composición del esquema inicial de tratamiento antiretroviral en 6 de los 11 pacientes que conformaron este grupo (54.5%).

Actualmente se ha demostrado que algunas de las drogas son eliminadas prácticamente por completo en su primer paso por el hígado esto es conocido como "**metabolismo de primer paso**" (24,30). Este es el caso del Saquinavir el cuál después de una dosis oral , solo el 4% alcanza la circulación y su distribución en el resto del organismo posterior a su paso por el hígado (30). Lo anterior pudo haber condicionado "falla" al tratamiento en este subgrupo de pacientes al tener una biodisponibilidad baja condicionando la no inhibición del ensamblaje de las partículas virales y dando lugar a la creación de viriones con capacidad infectante. Lo cual se traduce en el incremento de la carga viral después de haber alcanzado niveles no detectables en plasma y la disminución en la cuenta de linfocitos CD4+ al llegar al segundo periodo de evaluación después de iniciado el tratamiento con Saquinavir.

Para el grupo III conformado por 2 pacientes, uno de ellos mostró disminución progresiva de la cuenta de linfocitos CD4+ al final del tercer periodo de evaluación a pesar de alcanzar niveles de carga viral "no detectables" en plasma. El segundo paciente de este subgrupo tenía una cuenta inicial de linfocitos CD4 + por arriba de 500 células/mm³ con una carga viral baja en el contexto de un estadio clínico temprano de la enfermedad y al llegar al tercer periodo de evaluación tuvo incremento de su carga viral con repercusión en la cuenta de linfocitos CD4+ motivo por el cual fue realizado el cambio a terapia triple antiretroviral. El análisis de regresión lineal y correlación muestran una P para la carga viral de 0.2 con una menor probabilidad de que nuestra hipótesis se deba al "azar" y muy probablemente debido a que en uno de los pacientes se logró obtener una carga viral "no detectable" en plasma y en el otro paciente pese a que mostró incremento progresivo de la misma su carga viral inicial era baja. En el caso de la cuenta de linfocitos CD4+ la P obtenida mediante el análisis de regresión lineal y correlación fue de 0.79 incrementando la probabilidad de que nuestra hipótesis se deba al "azar" y esto debido a lo disparado del valor de esta variable en dos individuos con estadios clínicos extremos.

El último de nuestros objetivos fue el analizar el comportamiento de la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral comparando dos esquemas de tratamiento antiretroviral. Tomando como referencia las dos variables mencionadas (cuenta de linfocitos CD4+ y carga viral) hasta antes del momento en que hubiera existido algún cambio en la composición del esquema originalmente iniciado en alguno de los tres periodos de evaluación. Un esquema se compuso de AZT-3TC – SAQUINAVIR y un segundo esquema compuesto por D4T-3TC e INDINAVIR. (Tabla 3)

Al comparar los dos grupos de tratamiento se observó un incremento progresivo de la cuenta de linfocitos CD4+ en un 28.5% para el grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR y del 71.4% para el grupo de D4T-3TC-INDINAVIR. Tres pacientes no mostraron cambio en su cuenta de linfocitos, dos del grupo AZT-3TC-SAQUINAVIR y en tres de los pacientes del grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR se observó un descenso progresivo de la cuenta de CD4+ contra uno del grupo de D4T-3TC-INDINAVIR. El análisis de regresión lineal y correlación mostró una P de 0.57 para el grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR y una P de 0.35 para el grupo de D4T-3TC-INDINAVIR. (Tablas 9 y 10)

Si analizamos la P de esta variable en los grupos de estudio comparativo veremos que la probabilidad de que nuestra hipótesis sea debida al "azar" es baja sobre todo para el grupo de D4T-3TC-INDINAVIR. Además al observar la tabla de características de estos grupos de pacientes debemos considerar que para el grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR la cuenta inicial de linfocitos CD4+ era mucho mayor que la del segundo grupo, por lo que el incremento en la cuenta de linfocitos CD4+ para el grupo D4T-3TC-INDINAVIR tiene un valor mas significativo.

El comportamiento de la carga viral mostró un nivel "no detectable" en plasma de un 42.8% para el grupo AZT-3TC-SAQUINAVIR y de un 71.4% para el grupo de D4T-3TC-INDINAVIR, con una P de 0.22 y 0.007 respectivamente obtenida mediante el análisis de regresión lineal y correlación. Lo anterior disminuye considerablemente la posibilidad de que la supresión de la actividad replicativa del virus secundaria al inicio de terapia antiretroviral sea debido al "azar". Siete pacientes, 5 del grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR tuvieron una disminución logarítmicamente significativa de su carga viral inicial pero no por debajo del umbral establecido como objetivo y solo 2 paciente del grupo de D4T-3TC-INDINAVIR mostraron el mismo comportamiento de la carga viral.

Al correlacionar la cuenta de linfocitos CD4+ con la carga viral en los dos grupos de tratamiento es evidente un mayor impacto en las dos variables (cuenta de linfocitos CD4 y carga viral) con el esquema de D4T-3TC e INDINAVIR, esto muy probablemente debido a lo que anteriormente se mencionaba del problema de "biodisposición" del saquinavir que condiciona niveles en sangre del medicamento no óptimos con la consiguiente no inhibición de la actividad replicativa viral y falla al tratamiento.

En el caso de los grupos de tratamiento comparados vemos claramente como para el grupo de AZT-3TC-SAQUINAVIR el porcentaje de resistencia es de aproximadamente 70% y para el grupo de D4T-3TC-INDINAVIR fue de un 30%. Lo anterior evidenciado por la necesidad de realizar cambios en la composición del esquema hacia el segundo periodo de evaluación para el primer grupo y el permanecer sin cambio en el esquema retroviral en la mayoría de los pacientes iniciados en D4T-3TC-INDINAVIR.

Sabemos ahora que la causa más frecuente de "falla" al tratamiento antiretroviral quitando las reacciones adversas de los fármacos y la falta de apego al tratamiento (adherencia) son las mutaciones (24,28,29,30). Estas al originar cambio o sustitución de uno o varios aminoácidos en la constitución del genoma viral le confieren propiedades al virus para volverse resistente a la acción de las drogas antiretrovirales en puntos críticos del ciclo replicativo viral y originar la aparición de partículas más virulentas.

Dicha resistencia puede ser originada al exponer el virus "nativo" a la acción de las drogas antiretrovirales por primera vez o bien después de cambios en la composición de los esquemas lo que se conoce como "resistencia cruzada" entre fármacos.

A diferencia de los inhibidores de transcriptasa reversa análogos y no análogos de nucleósidos, los inhibidores de proteasas requieren de más de una mutación para crear resistencia. Una excepción podría ser la mutación L90M la cual puede condicionar resistencia viral a los cuatro inhibidores de proteasas (24,28,29,30).

En el caso de los inhibidores de proteasas parece ser que la mayor incidencia de **resistencia cruzada** se tiene entre el **ritonavir e indinavir**, siendo menor para saquinavir e indinavir sobre todo en aquellos pacientes en quienes se realiza el cambio de forma temprana una vez que el saquinavir falla, parecería que el virus resistente al saquinavir requiriera de tiempo para tener alto porcentaje de resistencia cruzada (24,29). Recientemente sabemos que el nelfinavir parece tener menor resistencia cruzada que indinavir y ritonavir.

El total de datos recopilados de diferentes estudios con inhibidores de proteasas indican que la resistencia cruzada está presente en el 77 a 95% de pacientes expuestos a dichos fármacos y que una alta incidencia de resistencia cruzada a los 4 inhibidores de proteasas es vista cuando se tiene desarrollo de resistencia a saquinavir e indinavir (7,24,30). Lo cual limita las posibles combinaciones posteriores para tratar de llevar al máximo la supresión de la actividad replicativa del V-I.H.

La resistencia a los fármacos antiretrovirales puede ser evaluada fenotípicamente y genotípicamente (24,29). La resistencia fenotípica es definida como un incremento mayor de cuatro veces la concentración necesaria para suprimir la replicación viral y es medida en cultivos celulares que contienen virus. La resistencia genotípica identifica las mutaciones que condicionan resistencia directamente en el virus , pruebas para mutaciones en la transcriptasa reversa están cada vez más accesibles y algunas para inhibidores de proteasas comienzan a desarrollarse.

De las limitantes de dichas pruebas son el costo, el tiempo que requiere para desarrollarlas y la limitación de no poder predecir a que otras drogas podrá ser resistente el virus o si desarrollará resistencia después de su exposición al tratamiento.

Finalmente debemos considerar que existen otras muchas posibles razones por las que puede haber pérdida de la respuesta o falla al tratamiento antiretroviral (24,30); y dentro de estas están:

- Predominio en el crecimiento de cepas resistentes en los sitios “santuario” del organismo como el cerebro donde es difícil la penetración de los fármacos antiretrovirales.
- Enfermedades concomitantes que afecten la farmacocinética y farmacodinamia de los antivirales.

Nueva infección por virus resistentes

Interacciones medicamentosas

Efectos colaterales de los antiretrovirales

Falta de apego al tratamiento (adherencia)

CONCLUSIONES

El inicio de terapia antiretroviral tiene impacto en la mejoría de la cuenta de linfocitos CD4+ y disminución de la carga viral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, aún iniciada en pacientes con estadios clínicos avanzados.

La carga viral es un indicador de la sobrevida y pronóstico de los pacientes y sirve como parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento durante el seguimiento, ayudando a la toma de decisiones para realizar cambios en la composición del esquema antiretroviral inicial.

No siempre existe correlación entre la disminución de la carga viral y la elevación de la cuenta de linfocitos CD4+ a pesar de lograr niveles "no detectables" de ARN del V.I.H en plasma.

La falla al tratamiento deberá considerarse cuando a pesar de tener disminución de la carga viral inicial logaritmicamente significativa no sea por debajo del umbral establecido como objetivo (menos de 500 copias/ml) mediante la determinación por pruebas cuantitativas.

Existen diferentes patrones de respuesta al iniciar la terapia antiretroviral activa "altamente efectiva", siendo el periodo de tiempo optimo para cada evaluación de la respuesta de 16 semanas con un tiempo de seguimiento mínimo establecido de 48 semanas.

La necesidad de cambios en la composición de los esquemas se puede presentar indistintamente en alguno de los periodos de evaluación, pero lo más importante es la detección temprana de la falla al tratamiento y realizar los cambios en la composición del esquema con fármacos que pudieran condicionar en menor grado resistencia cruzada.

La biodisponibilidad de los fármacos antiretrovirales como es el caso del Saquinavir puede influenciar en el resultado final del tratamiento y condicionar la aparición de resistencia manifestada por incremento de la carga viral inicialmente disminuida y desarrollar con el paso del tiempo resistencia cruzada con otros inhibidores de proteasas.

Deberá tomarse en cuenta que existen otros factores que pueden sumarse a las mutaciones como causa de la falla al tratamiento y estos son principalmente los efectos adversos de los fármacos utilizados y la falta de apego o adherencia al tratamiento.

TABLA No. 1

NOMBRE	CAMBIO	ESQUEMA	NUEVO ESQUEMA	CD4 0	CD4 1	CD4 2	CD4 3	CV 0	CV 1	CV 2	CV 3
VFP (6/97)	0	AZT/3TC/INDINAVIR		687	599	603	?	42,129	ND	ND	?
GTU (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		72	167	201	198	375,693	ND	ND	ND
EAL (11/96)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	RIP	RIP	RIP	1,468,200	RIP	RIP	RIP
FMR (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		14	108	137	129	639,087	ND	ND	ND
AFL (1/87)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		421	642	598	601	37,650	ND	ND	ND
JHR (3/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		3	39	84	87	1,531,956	18,428	4,237	2,438
KGO (4/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		219	342	28	?	523,338	ND	ND	?
FFR (5/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	83	102	?	1,287,946	ND	ND	?
MPV (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		76	199	?	?	372,183	ND	?	?
RSO (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		64	242	198	?	89,648	ND	ND	?
CGA (8/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	149	156	?	163,927	ND	ND	?
RRM (9/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		188	372	398	?	67,333	ND	ND	?
CJJ (9/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	371	RIP	RIP	1,635,822	1,842,800	RIP	RIP
GSD (3-98)	0	DDI		623	658	692	712	32,190	ND	ND	ND
IKL (6/96)	1	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	765	554	612	567	3,200	23,458	ND	ND
JAC (4/97)	1	NADA	DDI/D4T/INDINAVIR	498	329	423	512	2,389	73,299	ND	ND
BFB (12/96)	2	AZT/3TC/INDINAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	182	167	152	238	68,452	ND	ND	ND
VSR(5-96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	221	324	310	338	756,000	4,567	23,400	1,080
WSZ(5/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	332	387	330	421	167,900	ND	6,233	ND
TBB(7/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	57	112	123	112	1,674,000	18,734	24,789	123,967
FGT(7/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	117	108	87	119	123,584	ND	ND	ND
ALF (12/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	121	136	122	148	462,900	17,532	22,435	ND
TDP (1/97)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	367	401	331	423	426,872	ND	42,841	ND
LBM (5/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDI/NEVIRAPINA	312	372	329	?	208,028	ND	31,986	?
MRA (8/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDI/NEVIRAPINA	231	296	309	?	538,008	12,859	124,732	?
TGB (3-98)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	712	587	657	702	39,123	ND	2,135	ND
EDO(5-96)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	433	482	465	754	65,322	ND	5,988	ND
FMM(10-96)	3	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	68	52	43	32	769,302	1,673	ND	ND
MTF(8/96)	3	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	654	653	563	542	1,123	2,987	4,786	13,334

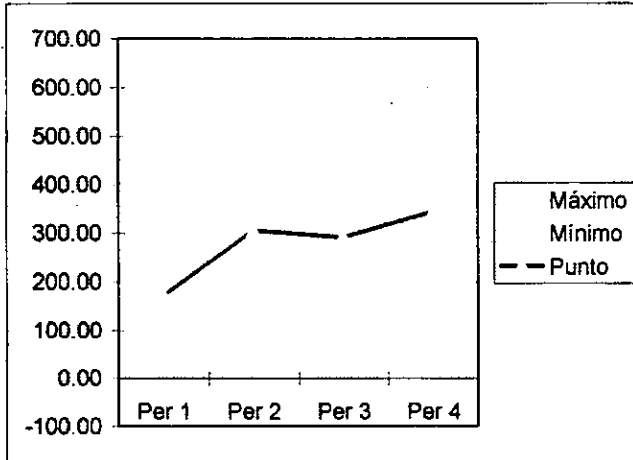
TABLA No 2

NOMBRE	CAMBIO	ESQUEMA	NUEVO ESQUEMA	CD4 0	CD4 1	CD4 2	CD4 3	CV 0	CV 1	CV 2	CV 3
VFP (8/97)	0	AZT/3TC/INDINAVIR		687	589	603	?	42,129	ND	ND	?
GTU (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		72	167	201	198	375,693	ND	ND	ND
EAL (11/96)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	RIP	RIP	RIP	1,468,200	RIP	RIP	RIP
FMR (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		14	108	137	129	639,087	ND	ND	ND
AFL (1/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		421	642	596	601	37,650	ND	ND	ND
JHR (3/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		3	39	84	87	1,531,656	18,426	4,237	2,439
KGO (4/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		219	342	28	?	523,338	ND	ND	?
FFR (5/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	83	102	?	1,287,946	ND	ND	?
MPV (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		78	199	?	?	372,183	ND	?	?
RSO (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		64	242	196	?	89,646	ND	ND	?
CGA (8/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	149	156	?	163,927	ND	ND	?
RRM (8/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		186	372	398	?	67,333	ND	ND	?
CJJ (9/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	371	RIP	RIP	1,635,822	1,842,800	RIP	RIP
GSD (3-98)	0	DDI		623	658	692	712	32,190	ND	ND	ND
IKL (8/96)	1	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	765	554	612	567	3,200	23,458	ND	ND
JAC (4/97)	1	NADA	DDI/D4T/INDINAVIR	498	329	423	512	2,399	73,299	ND	ND
BFB (12/96)	2	AZT/3TC/INDINAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	182	167	152	238	68,452	ND	ND	ND
VSR (5-96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	221	324	310	338	756,000	4,567	23,400	1,080
WSZ (5/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	332	367	330	421	167,900	ND	6,233	ND
TBB (7/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	57	112	123	112	1,674,000	18,734	24,789	123,967
FGT (7/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	117	108	87	119	123,564	ND	ND	ND
ALF (12/96)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	121	136	122	148	482,900	17,532	22,435	ND
TDP (1/97)	2	AZT/3TC/SAQUANAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	367	401	331	423	426,872	ND	42,841	ND
LBM (5/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDINEVIRAPINA	312	372	329	?	208,028	ND	31,986	?
MRA (8/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDINEVIRAPINA	231	298	309	?	538,008	12,859	124,732	?
TGB (3-98)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	712	567	657	702	39,123	ND	2,135	ND
EDC (5-98)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	433	482	465	754	65,322	ND	5,668	ND
MTF (8/96)	3	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	654	663	563	542	1,123	2,987	4,788	13,334

TABLA No 3

NOMBRE	CAMBIO	ESQUEMA	NUEVO ESQUEMA	CD4 0	CD4 1	CD4 2	CD4 3	CV 0	CV 1	CV 2	CV 3
VFP (6/97)	0	AZT/3TC/INDINAVIR		637	563	603	?	2,129	ND	ND	?
GTU (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		72	167	201	196	375,693	ND	ND	ND
EAL (11/96)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	RIP	RIP	RIP	1,468,200	RIP	RIP	RIP
FMR (11/96) SI	0	D4T/3TC/INDINAVIR		14	108	137	129	639,087	ND	ND	ND
AFL (1/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		421	642	596	601	37,650	ND	ND	ND
JHR (3/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		3	39	84	87	1,531,956	18,426	4,237	2,439
KGO (4/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		219	342	28	?	523,336	ND	ND	?
FFR (5/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		8	83	102	?	1,287,945	ND	ND	?
MPV (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		76	199	?	?	372,183	ND	?	?
RSO (7/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		64	242	198	?	89,648	ND	ND	?
CGA (8/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	149	156	?	163,927	ND	ND	?
RRM (9/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		186	372	396	?	87,333	ND	ND	?
CJJ (9/97)	0	D4T/3TC/INDINAVIR		12	371	RIP	RIP	1,636,822	1,842,800	RIP	RIP
GSD (3-98)	0	DDI		623	656	662	712	32,160	ND	ND	ND
IKL (6/96)	1	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	765	554	612	567	3,200	23,466	ND	ND
JAC (4/97)	1	NADA	DDI/D4T/INDINAVIR	468	329	423	512	2,369	73,299	ND	ND
BFB (12/96)	2	AZT/3TC/INDINAVIR	DDI/D4T/INDINAVIR	182	167	152	238	88,452	ND	ND	ND
LBM (5/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDI/NEVIRAPINA	312	372	329	?	208,028	ND	31,986	?
MRA (8/97)	2	D4T/3TC/INDINAVIR	AZT/DDI/NEVIRAPINA	231	296	309	?	536,008	12,859	124,732	?
TGB (3-98)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	712	667	667	702	59,123	ND	2,136	ND
EDO (5-98)	2	DDI	AZT/3TC/INDINAVIR	433	462	465	754	65,322	ND	5,698	ND
MTF (8/96)	3	NADA	AZT/3TC/INDINAVIR	654	653	563	542	1,123	2,987	4,786	13,334

GRUPO " A "
CUENTA DE LINFOCITOS CD4+



GRUPO " A "
CARGA VIRAL (número de copias/ml)

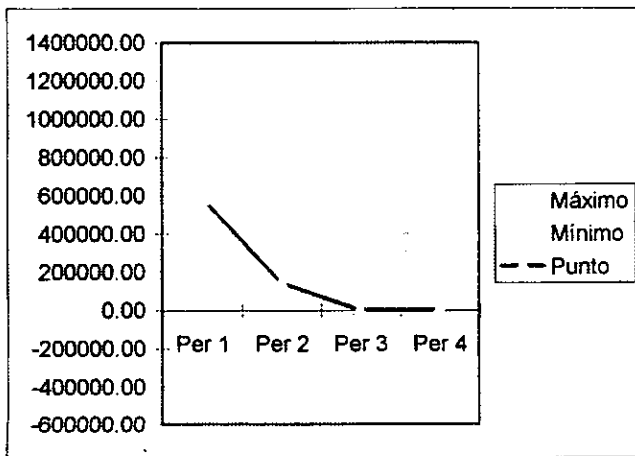
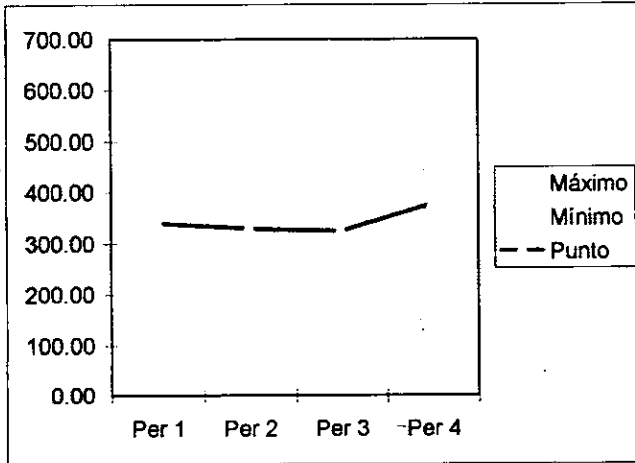


TABLA No 4

GRUPO "B"
CUENTA DE LINFOCITOS CD4+



GRUPO "B"
CARGA VIRAL (número de copias/ml)

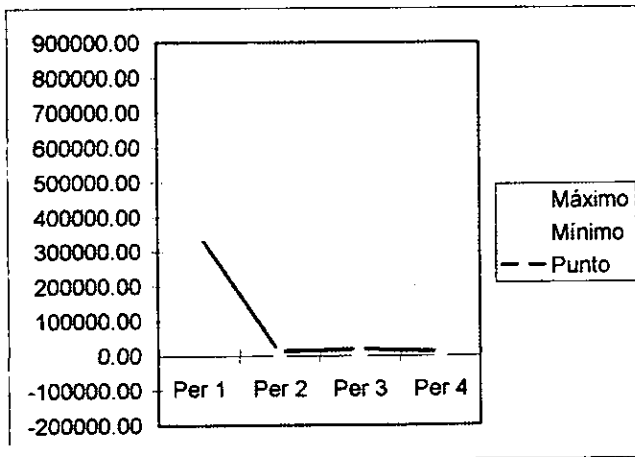
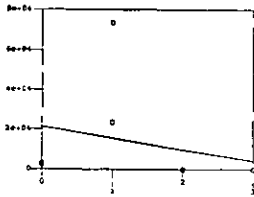


TABLA No 5

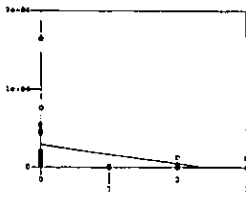
Tabla No 6

CARGA VIRAL

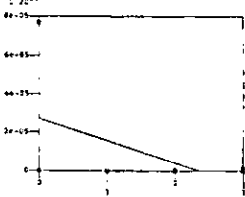
n: 8
Slope: -5678
y Int: 2.131e+04
SE Slope: 873
SE Int: 1.585e+04
R2 Int: 2.679e-04
F: -0.2634
F Int: -0.6693
DF: 6
P: 0.9278



n: 42
Slope: -1.233e+05
y Int: 2.815e+05
SE Slope: 3.718e+04
SE Int: 6.688e+04
R2 Int: 2.878e-03
F: -0.4595
F Int: -1.7863
DF: 40
P: 0.65224

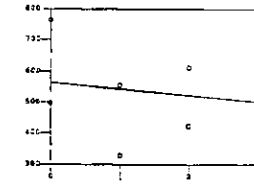


n: 6
Slope: -1.136e+02
y Int: 2.685e+02
SE Slope: 1.005e+02
SE Int: 1.088e+02
R2 Int: 2.521e-73
F: -0.3417
F Int: -1.417
DF: 4
P: 0.7277

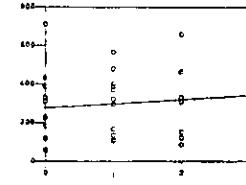


CUENTA CD4+

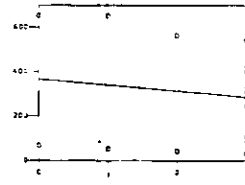
n: 8
Slope: -75
y Int: 362.3
SE Slope: 48.45
SE Int: 31.2
R2 Int: 199.3
F: -3.1889
F Int: -0.4628
DF: 6
P: 0.4612



n: 42
Slope: 21.89
y Int: 277
SE Slope: 25.88
SE Int: 44.17
R2 Int: 197.9
F: 0.1322
F Int: 0.8204
DF: 40
P: 0.4312



n: 6
Slope: -27.35
y Int: 366.6
SE Slope: 22.9
SE Int: 36.9
R2 Int: 27.9
F: -2.796
F Int: -0.2476
DF: 4
P: 0.799



CAMBIO PRIMER PERIODO

CAMBIO SEGUNDO PERIODO

CAMBIO TERCER PERIODO

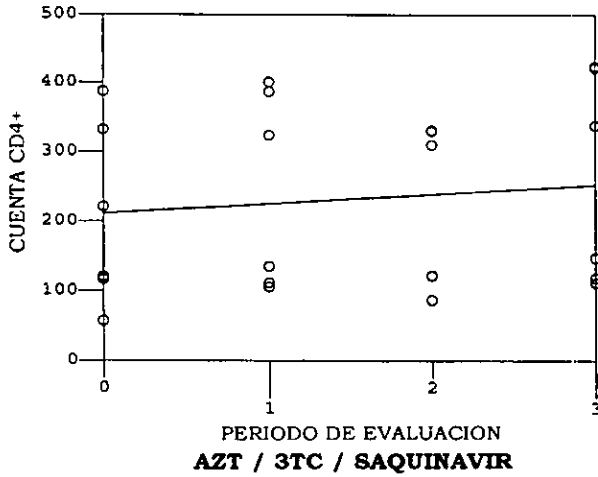
GRUPO I

GRUPO II

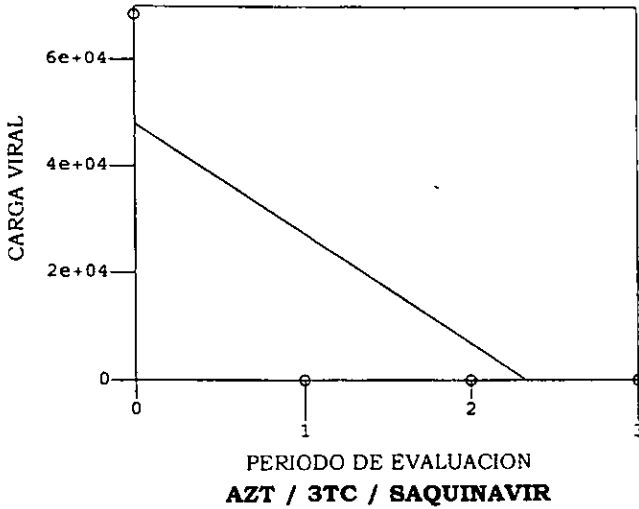
GRUPO III

PERIODOS DE EVOLUCION

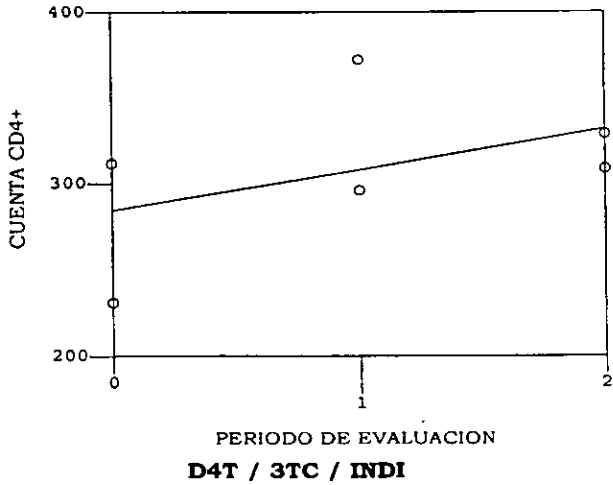
n: 24
 Slope: 13.58
 y Int: 211.5
 SE Slope: 23.79
 SE Int: 44.5
 SE Est: 130.3
 r: 0.1208
 t: 0.571
 DF: 22
 P: 0.5738



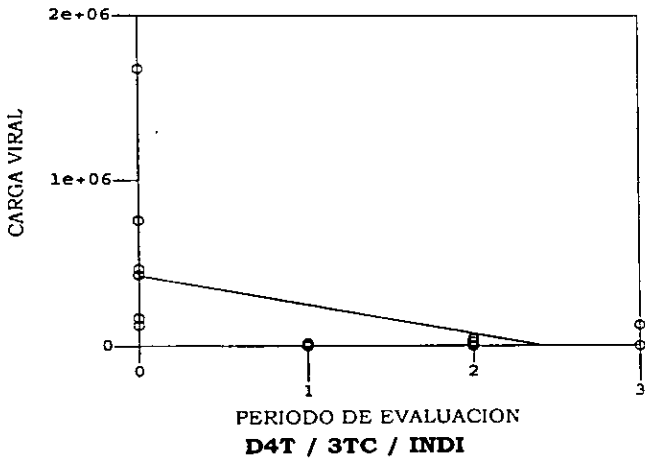
n: 4
 Slope: -2.054e+04
 y Int: 4.792e+04
 SE Slope: 1.186e+04
 SE Int: 2.218e+04
 SE Est: 2.651e+04
 r: -0.7746
 t: -1.732
 DF: 2
 P: 0.2254



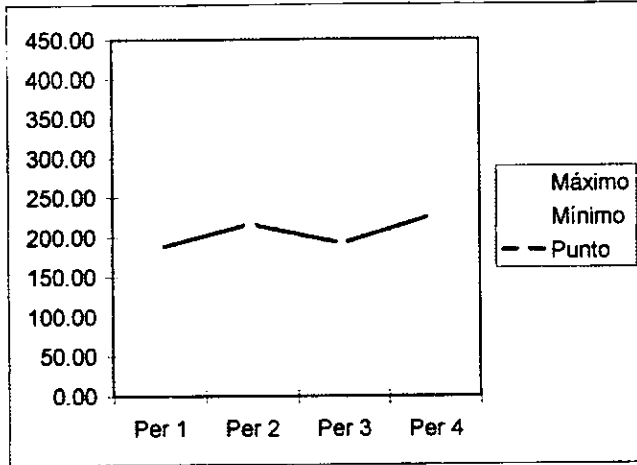
n: 6
 Slope: 23.75
 y Int: 284.4
 SE Slope: 22.87
 SE Int: 29.53
 SE Est: 45.75
 r: 0.4608
 t: 1.038
 DF: 4
 P: 0.3577



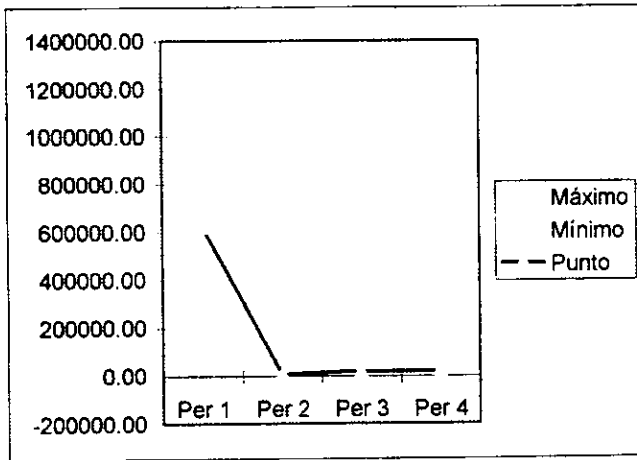
n: 24
 Slope: -1.73e+05
 y Int: 4.219e+05
 SE Slope: 5.907e+04
 SE Int: 1.105e+05
 SE Est: 3.235e+05
 r: -0.5296
 t: -2.929
 DF: 22
 P: 0.007776



AZT - 3TC - SAQUINAVIR



CUENTA DE LINFOCITOS CD 4 +

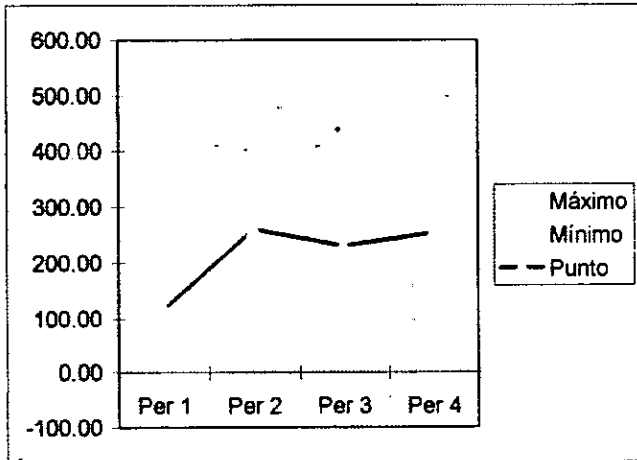


CARGA VIRAL (número de copias/ml)

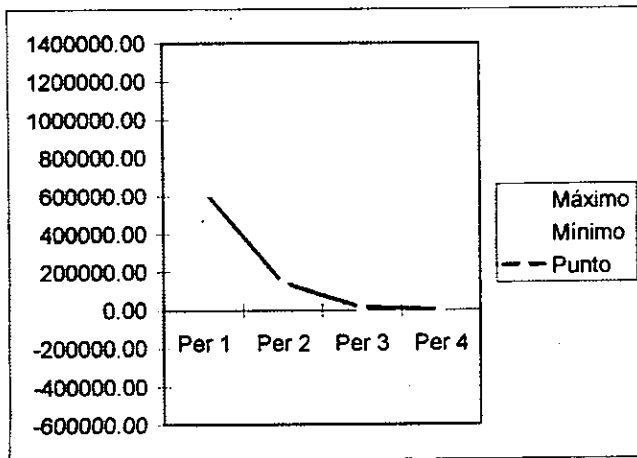
TABLA No 9

D4T - 3TC - INDINAVIR

CUENTA DE LINFOCITOS CD4+



CARGA VIRAL (número de copias/ml)



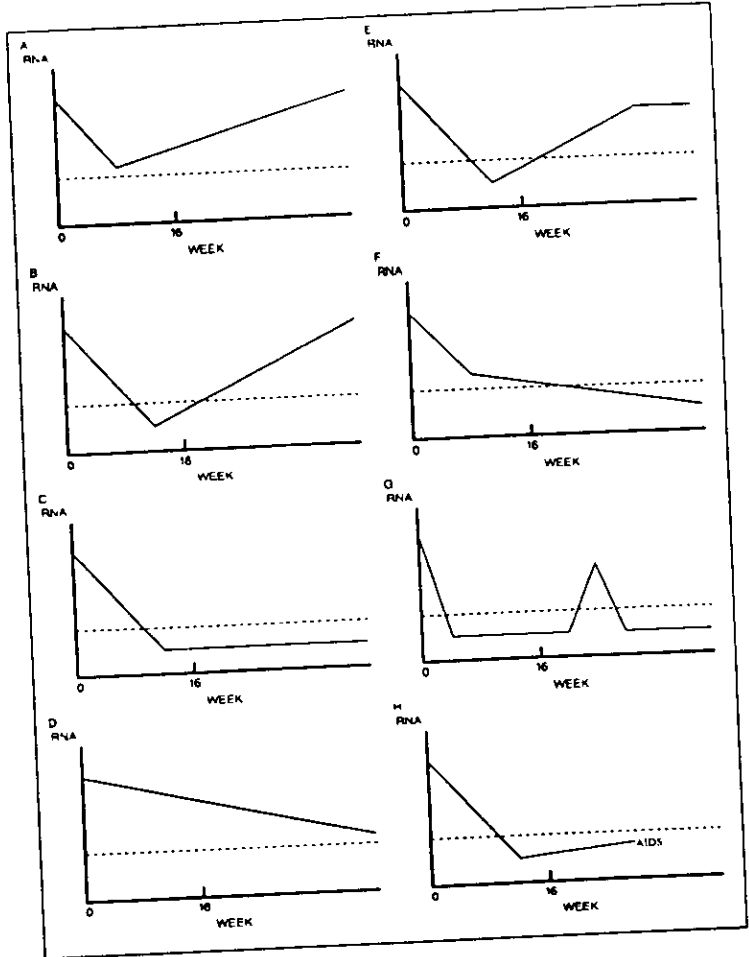


Fig. 1. Hypothetical RNA responses to therapy.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Havlir DV, Marschener IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-8
- 2.- Pialoux P, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1 infected patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-76
- 3.- Larder B. Reverse transcriptase inhibitors. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Suppl 4) : 3
- 4.- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995;374:569-571
- 5.- Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Disease progression in patients with HIV-1 infection-Relationship with antiretroviral treatment and increasing CD4+ lymphocyte counts. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Suppl 4): S 14
- 6.- Miller V, Sabin C, Rottman C, et al. Prognostic value of virus load levels in patients receiving HAART: the Frankfurt HIV-Cohort. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Suppl 4): S14

- 7.-De Gruttola et al. Trial design in the era of highly effective antiviral drug combinations for HIV infection.AIDS 1998,12 (suppl A): S149-S156
- 8.- Mellors JW,Muñoz A,Giorgi JV,et al.Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection.Ann Intern Med 1997,126:946-954
- 9.- Phillips AN,Eron JJ,Barlett JA,et al.HIV-1 RNA levels and the development of clinical disease.AIDS 1996,10:859-865
- 10.-Hughes MD,Johnson VA,Hirsch MS,et al.Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assesment of antiretroviral therapeutic response.Ann Intern Med 1997, 126:929-938
- 11.- Hammer SM: Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring.AIDS 1996,10 (suppl 3): S1-S-11
- 12.- Feinberg M: Hidden dangers of incompletely suppressive antiretroviral therapy.Lancet 1997,349:1408-1409
- 13.- Marschner IC,Collier AC,Coombs RW,et al.Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to the clinical benefit of antiretroviral therapy.J Infect Dis 1998,177 :40-47
- 14.- Perelson AS,Essunger P,Cao Y,et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy.Nature 1997,387:188-191

15.-Stellbrink H-J, Van Lunzen J, Hufert FT, et al. Asymptomatic HIV infection is characterized by rapid turnover of HIV RNA in plasma and lymph nodes but not of latently infected lymph node CD4+ T cells. *AIDS* 1997, 11:1103-1110

16.- Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997, 278:1291-1295

17.- Mellors J, Rinaldo C, Gupta P, White R, et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996, 272:1167-1170

18.- Coombs RW, Welles SL, Hooper MD, et al. Association of plasma human immunodeficiency virus type-1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. *J Infect Dis* 1996, 174:704-712

19.- Katzenstein D, Hammer S, Hughes M, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1091-1098

20.- O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* 1997, 126:939-945

- 21.- Carpenter CCJ,Fischl MA,Hammer SM,et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997:update recommendations of the international AIDS Society-USA panel.JAMA 1997,26:1962-1969
- 22.- Autran B,Carcelain G,LiT,et al. Positive effects of combined antiviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease.Science 1997, 277:112-116
- 23.- Lafeuillade A,Poggi C,Tamalet C,et al.Effects of a combination of zidovudine,didanosine and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection.J Infect Dis 1997, 175:1051-1055
- 24.- Courtney V.Fletcher,PharmD. HIV: State-of-the Art Clinical Overview.Medscape. 1998.
- 25.- Saag MS,Hahn BH,Gibbons J,et al. Extensive variation of human immunodeficiency virus type 1 in vivo.Nature 1998, 334:440-444
- 26.- De Wolf F,Spijkerman I,Schellekens PT,et al.AIDS prognosis based on HIV-1 RNA,CD4+ T cell count and function:markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion.AIDS 1997, 11:1799-1806
- 27.- Asjo B,Morfeldt-Månson L, Albert J, et al. Replicative capacity of human immunodeficiency virus from patients with varying severity of HIV infection.Lancet 1986, ii:660-662
- 28.- Treviño S,Castro MG.Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.Med Int Mex 1998; 14 (5):238-9

29.- Eastman PS,et al.Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 associated with loss of suppression of plasma viral RNA levels. J Virol 1998; 72 (6):5154-5164

30.- Sonnenbrog A.Clinical issues and assays.Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV Infections,Glasgow,Scotland.AIDS 1998; 12 (suppl 4): S4

31.- Vella S,Mildvan D.HIV Clinical treatment overview.AIDS 1998,12 (suppl A): S 147-S 148

32.- Boletin Mensual SIDA /ETS. Noviembre 1993.