

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

**Eficacia de dos esquemas iniciales de tratamiento
antirretroviral en pacientes con infección por VIH:**

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima 1999-2006

TESIS

para optar el título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y
Tropicales

AUTORA

Zoila Rosa María Núñez Melgar Yáñez

Lima - Perú

2007

ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	5
II.1 MARCO REFERENCIAL	5
II.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
II.3 JUSTIFICACIÓN	8
III. OBJETIVOS	10
IV. METODOLOGIA	11
IV.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	11
IV.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	11
IV.3 VARIABLES DEL ESTUDIO	12
IV.4 INSTRUMENTOS	14
IV.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	14
IV.6 PLAN DE ANÁLISIS	14
V. CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
VI. RESULTADOS	15
VII. DISCUSIÓN	28
VIII. CONCLUSIONES	33
IX. RECOMENDACIONES	34
X. BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

TITULO: Eficacia de dos esquemas iniciales de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima 1999-2005

OBJETIVO: Describir la experiencia con dos esquemas de antirretrovirales utilizados para iniciar el tratamiento en pacientes con infección por VIH, atendidos en el HNERM durante el periodo Junio 1999 – Junio 2006.

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, analítico, de cohorte retrospectivo.

RESULTADOS: 476 cumplieron los criterios de selección. 300 (63%) recibieron esquemas con IP y 176 (36.9%) esquemas con NNRTI. En el grupo con IP, 23 (52.2%) de los que tenían antecedente de uso de AZT y 118 (55.1%) del grupo que no tenía este antecedente y en el grupo que recibió NNRTI, 124 (86.1%) alcanzaron el rango de "no detectable". 94.2% incrementaron sus recuentos de células CD4 en algún grado. 72.6% mantuvieron su esquema inicial, 10.48% tuvieron que cambiar una droga debido a efectos adversos, y 22.5% cambiaron de esquema debido predominantemente a fracaso.

CONCLUSIÓN: Un porcentaje mayor de pacientes que utilizaron esquemas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), lograron niveles no detectables de carga viral en relación con los que usaron esquemas con IP.

AUTORA: DRA. ZOILA ROSA MARIA NÚÑEZ MELGAR YÁÑEZ

PALABRAS CLAVES: Antirretrovirales, Zidovudina, Efavirenz, Inhibidores de Proteasa, Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

I INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), se reportaron en junio de 1981. En ese momento no se conocía la etiología de esta nueva enfermedad y la noticia aludía al diagnóstico de varios casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*^α entre varones homosexuales en la ciudad de Los Ángeles en los Estados Unidos de Norteamérica¹.

Algunos años después, en 1984, quedó claro para la comunidad científica que el causante de este nuevo síndrome era un retrovirus², al que se denominó virus de la inmunodeficiencia adquirida, en razón de que causaba un cuadro de inmunodepresión severa.

Desde entonces, la investigación para encontrar drogas que sean eficaces en el tratamiento ha sido muy intensa y prolífica³. Actualmente, existen más de 20 drogas antirretrovirales con licencia para su uso en el tratamiento de la infección por VIH. Se han llevado a cabo innumerables estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento antirretroviral (TARV). Estos estudios nos han dado luces sobre preguntas como, ¿cuándo iniciar el tratamiento?, ¿con qué drogas iniciarlo?, ¿cuándo decir que un tratamiento ha fracasado?, ¿qué hacer ante un fracaso de tratamiento?.

^α Ahora denominado *Pneumocystis jiroveci*

Ahora sabemos que las terapias combinadas, es decir, aquellas que incluyen por lo menos tres drogas que tengan diferentes mecanismos de acción, son las herramientas más potentes y efectivas en el control de la progresión de la infección⁴ y en la disminución de la mortalidad y morbilidad de los pacientes infectados por el VIH

Según la OMS, para diciembre del 2005, habrían fallecido más de 25 millones de personas por esta causa, hecho que la convierte en una de las pandemias más destructivas en los anales de la historia. Se estima que, para esa fecha, 40.3 millones de personas vivían con el VIH y que cerca de 5 millones contrajeron el virus durante el 2005.⁵

El inicio del siglo XXI marca un punto importante en la historia de la pandemia del VIH, debido al incremento paulatino del acceso al tratamiento en diversas poblaciones, de las cuales el Perú no es una excepción. Sin embargo este acceso es todavía limitado. La OPS ha planteado 5 líneas de acción para disminuir la morbilidad por VIH y cumplir metas precisas en el periodo 2006-2015. Dos de estas cinco líneas de acción planteadas, incluyen temas relacionados con el acceso a tratamiento y la disseminación de información sobre manejo de la infección⁶

Según los informes de la OMS, se estima que para fines del 2005 habrían más de 1.3 millones de personas recibiendo TARV en países de bajos y medianos

ingresos. Esta cifra representaría el 20% de los 6.5 millones que necesitan tratamiento. Desde diciembre del 2003, el número de personas con acceso a tratamiento se ha triplicado. Según las evaluaciones realizadas por la OMS la eficacia del TARV en países de bajos recursos ha tenido una eficacia similar que en los países desarrollados⁷.

Actualmente, el escenario del manejo de la infección por el VIH ha cambiado dramáticamente. Actualmente el TARV forma parte indiscutible de las estrategias de prevención y control de esta enfermedad.

En el Perú, el primer caso de infección por el VIH se diagnosticó en 1983. Para julio del 2006 se había reportado a la Oficina General de EPIDEMIOLOGIA del Ministerio de Salud, 18,592 casos de SIDA y 25,726 casos de VIH en el país, siendo la razón hombre/mujer de 2.93⁸

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) se registran atenciones por VIH desde 1984^{9 10}. Desde entonces, al igual que en otros centros de atención, se ha venido observando un incremento sostenido del número de casos. El año 2005 ingresaron al hospital 229 pacientes adultos nuevos y hasta junio del 2006 se tienen registrados 107 pacientes adultos nuevos.

En lo que respecta al TARV, al principio, como en otros lugares con acceso a tratamiento, se disponía exclusivamente de zidovudina, un inhibidor nucleósido

de la transcriptasa reversa (NRTI). Su uso tuvo impacto importante, pero temporal en el control de la infección. Rápidamente se empezó a generar resistencia. Posteriormente, con el descubrimiento de nuevas drogas, es a partir de 1999, que en el HNERM se empieza a administrar tratamientos con tres drogas¹⁰, siguiendo los lineamientos que iban planteando las guías internacionales y que sirvieron de base para elaborar las guías de tratamiento locales. En el HNERM, los esquemas iniciales de tratamiento han incluido una combinación de dos NRTI (zidovudina [AZT], lamivudina [3TC], estavudina [D4T] o Didanosina [ddI]), más un inhibidor de la proteasa (indinavir [IDV]) o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI), efavirenz [EFV].

Este estudio tiene el propósito de conocer la eficacia de los esquemas iniciales de drogas antirretrovirales utilizados en el HNERM para el tratamiento de la infección por el VIH, y contribuir al conocimiento del manejo de esta enfermedad en nuestro país.

II PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

II.1 MARCO REFERENCIAL

El tratamiento antirretroviral para la infección por el VIH, disminuye la viremia, incrementa el número de células CD4 y retrasa la progresión clínica de la enfermedad y la muerte^{11 12 13 14}.

Las recomendaciones para elegir las drogas más apropiadas para iniciar tratamiento, han ido variando según se tenía información sobre la eficacia de las drogas, los resultados de los estudios de seguimiento y la aparición de nuevas drogas^{15 16}. Las guías vigentes de tratamiento recomiendan iniciar el tratamiento con dos nucleósidos más uno o dos inhibidores de proteasa (IP) o un inhibidor no nucleósido¹⁷.

Aunque eficaces, los regímenes que contienen inhibidores de proteasa son complejos y se han asociado a la emergencia de lipodistrofia y resistencia a la insulina.^{18 19 20}. En general, se prefieren los regímenes que contienen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa debido a su eficacia demostrada^{21,22,23} y su conveniencia²⁴.

Cualquiera de los esquemas elegidos puede asociarse a reacciones adversas de diferentes grados de gravedad, que en algunos casos son causas de suspensión o

discontinuación de una droga o de todas. Se han descrito alteraciones neurológicas²⁵, nefrológicas²⁶, metabólicas^{27 28 29}, óseas, hepáticas^{30 31}, cardiovasculares³², hematológicas^{33 34}, cutáneas³⁵, entre otras.

La OMS actualmente recomienda iniciar el tratamiento, en países de bajos recursos con dos NRTIs y un NNRTI⁷. En guías internacionales anteriores, la estavudina tenía un papel importante como droga para el inicio de la terapia. Sin embargo, actualmente con los reportes de toxicidad, especialmente lipodistrofia, ya no es incluida en las guías europeas ni norteamericanas^{36 37 38}. Sin embargo sigue siendo una opción en países de bajos recursos por el menor costo. La OMS sugiere a la zidovudina como una de las opciones de los NRTI a ser consideradas por estos países. Existen además tres nuevos NRTI, tenofovir, abacavir y emtricitabine, que han sido agregados a esta lista. Tenofovir y abacavir eran considerados previamente drogas de segunda línea y emtricitabine se considera como un producto equivalente a lamivudina. La OMS reconoce que el costo de estas nuevas drogas puede limitar su uso en algunos contextos.

Determinar cuál es el mejor esquema para empezar el tratamiento es una decisión que debe considerar varios factores, entre los cuales la adherencia del paciente³⁹ y las reacciones adversas son muy importantes²⁵.

Se sabe que una mala adherencia al tratamiento facilita la emergencia de resistencia a las drogas y con esto disminuye las posibilidades de éxito en el manejo de la infección.

En nuestro país la mayor población con acceso a tratamiento está limitada, casi exclusivamente a los pacientes de la seguridad social, los servicios de salud castrenses y últimamente una población dependiente del Ministerio de Salud, gracias a las donaciones del Fondo Global para VIH, Tuberculosis y Malaria. Por tanto, la experiencia en el manejo se encuentra bastante restringida al personal de salud que labora en estas instituciones⁴⁰.

II.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el HNERM Inicialmente se utilizaron dos NRTI (zidovudina más lamivudina) más un inhibidor de la proteasa (IP). Al inicio sólo se contaba con indinavir (IDV). Posteriormente se tuvo acceso a nelfinavir (NFV) y a otros NRTIs (estavudina y didanosina), lo que amplió las posibilidades de variar los esquemas de tratamiento. Es a partir del año 2003 que se cuenta con un NNRTI, efavirenz (EFV) y poco después con Nevirapina (NVP), incorporándose ambos como drogas de inicio, asociados a combinaciones de dos NRTIs⁴¹. Según los datos del programa de ITS/VIH-SIDA del HNERM, para fines de junio del 2006 existen 892 pacientes en TARV, los que reciben diferentes esquemas de acuerdo a las condiciones del paciente y la disponibilidad de drogas.

Si bien, existen múltiples estudios a nivel internacional que han evaluado la eficacia de varios esquemas para iniciar tratamiento^{42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53}, estos estudios se han realizado en poblaciones con criterios de selección muy específicos, y no siempre son representativos de la población y de las dificultades que nos encontramos al atender a nuestros pacientes en la práctica cotidiana.

La experiencia del HNERM en el manejo de la infección por el VIH, es amplia; sin embargo no ha sido suficientemente difundida. La información ha quedado registrada esencialmente en documentos de interés mas bien administrativo, y de manera parcial y sucinta, en algunos resúmenes presentados en congresos⁵⁴. Ambos ámbitos tienen un auditorio restringido y no facilitan la disseminación de la información a otros espacios y niveles de atención.

II.3 JUSTIFICACION

El propósito de este trabajo es, por un lado, hacer una recopilación y un análisis de la experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH, enfocada en la evaluación de la eficacia de dos esquemas iniciales usados desde el año 1999, en condiciones de trabajo cotidiano. Por otro lado pretende difundir la experiencia acumulada durante estos años, y espera que pueda servir de orientación a los médicos que recién inician su práctica en el tratamiento de esta patología, especialmente, teniendo la evidencia de que la epidemia es cada vez mayor y que

probablemente en algún tiempo la demanda condicione que la atención se descentralice.

III OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la experiencia con dos esquemas de antirretrovirales utilizados para iniciar el tratamiento en pacientes con infección por VIH, atendidos en el HNERM durante el periodo Junio 1999 – Junio 2006.

III.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

III.2.1. Comparar la eficacia de cada esquema para lograr disminuir la carga viral a niveles no detectables

III.2.2 Evaluar el incremento del recuento de las células CD4.

III.2.3. Evaluar el tiempo de uso de cada esquema inicial y conocer las causas que llevaron a cambiarlo.

IV METODOLOGIA

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo, analítico, de cohorte retrospectivo.

IV.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN

La población estará representada por todos los pacientes con infección por el VIH, atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, que iniciaron su primer esquema de tratamiento antirretroviral de alta eficacia, en el período entre junio de 1999 a Enero del 2006.

MUESTRA

La muestra estará representada por todos los pacientes que iniciaron tratamiento con alguno de los esquemas en estudio y que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH confirmado con Western Blot o Inmunofluorescencia
- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años

- Pacientes que hayan iniciado su tratamiento antirretroviral con uno de los siguientes esquemas en el periodo de estudio:
 - 2 NRTI + 1 IP, o
 - 2 NRTI + 1 NNRTI

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico previo de IRCT y/o insuficiencia hepática severa
- Pacientes gestantes al inicio del tratamiento
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento o fallecido antes de completar 4 semanas de tratamiento

IV.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

a) Variable independiente: Paciente con infección por el VIH que recibe tratamiento antirretroviral inicial con alguno de los esquemas de tratamiento en estudio.

b) Variables dependientes:

Respuesta al tratamiento antirretroviral inicial, evaluado mediante la carga viral y el recuento de CD4.

c) Variables intervinientes:

- Edad: En años cumplidos según fecha de nacimiento
- Sexo: Masculino y femenino

- Ocupación: Actividad lucrativa ejercida por el paciente
- Adherencia: Cumplimiento de las dosis indicadas por el médico tratante

d) Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo vivido por el encuestado	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Condición biológica que distingue el género de la persona, determinada según características fenotípicas externas	Cualitativa	Nominal	- Femenino - Masculino
Carga Viral	Recuento del número de copias de RNA del VIH, en sangre	Cuantitativa	Ordinal	No detectable Detectable
CD4	Recuento de la población de linfocitos CD4 en sangre periférica	Cuantitativa	Ordinal	Menor de 50 De 50 a 100 De 101 a 200 201 a 349 350 a más
Adherencia	Resultado de la evaluación del médico tratante, respecto al cumplimiento del tratamiento por el paciente, según figure en la historia clínica	Cuantitativa	Nominal	Adherente No adherente

IV.4. INSTRUMENTOS

Se utilizó una ficha de recolección de información diseñada especialmente para el estudio. (Anexo 1)

IV.5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se obtendrá la información a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

IV.6. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos fueron ingresados al programa Excell y posteriormente analizados por el programa estadístico Epi.Info. El análisis fue de tipo descriptivo, analítico, utilizándose la distribución de frecuencias, porcentajes y promedios.

IV.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos recolectados serán confidenciales y sólo serán utilizados para el propósito del estudio.

V. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre octubre y diciembre del 2006, se realizó un estudio retrospectivo para conocer la respuesta a dos esquemas iniciales de tratamiento antirretroviral, medida a través de la variación en la carga viral y el recuento de CD4, en pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quienes iniciaron su tratamiento entre los años 1999 y 2005.

TABLA N° 1
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN
HNERM 1999-2006

Características	N°	%
Sexo		
Masculino	338	71.01
Femenino	135	28.36
SD*	3	0.63
Edad (años)		
18 – 30	117	24.58
31 – 50	290	60.92
> 50	63	13.24
SD*	6	1.26
Grado de instrucción		
Analfabeto	2	0.4
Primaria	11	2.3
Secundaria	79	16.6
Superior	172	36.1
SD*	212	44.6

* SD: sin dato

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. De las 600 historias clínicas revisadas, 476 cumplían los criterios de inclusión para el estudio. 338 pacientes

fueron de sexo masculino (71.01%), 290 (60.92%) tenían entre 31 y 50 años de edad y 63 (13.24%) fueron mayores de 50 años. (Tabla N°1)

Trescientos pacientes (63%), recibieron esquemas con inhibidores de proteasa (IP) y 176 pacientes (36.9%) recibieron esquemas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI.).

TABLA N° 2
ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS.
HNERM 1999-2006

	NRTI + IP N (%)			NRTI + NNRTI N(%)	
	Uso previo de mono o biterapia	Sin uso previo de mono o biterapia	Total		
TOTAL	43 (26.7)	118 (73.3)	300 (63)		176 (37)
IDV AZT 3TC	36	124	161 (33.8)	EFV DDI D4T	1 (0.2)
IDV D4T 3TC	2	3	5 (1.5)	EFV AZT 3TC	121 (25.4)
IDV D4T DDI	0	1	1 (0.2)	EFV AZT DDI	1 (0.2)
NELF AZT 3TC	3	119	122 (25.6)	EFV D4T 3TC	49 (10.2)
NELF D4T 3TC	0	5	5 (1,5)	NEV AZT 3TC	3 (0.6)
LOP-RIT AZT 3TC	1	2	3 (0.6)		
LOP-RIT D4T 3TC	1	2	3 (0.6)		

AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, D4T: Estavudina, DDI: Didanosina, IDV: Indinavir, NELF: Nelfinavir, LOP-RIT: Lopinavir-ritonavir, EFV: Efavirenz, NEV: Nevirapina, IP: Inhibidores de proteasa, NNRTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, NRTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

En ambos casos los esquemas contenían dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI). (Tabla N°2).

En el grupo que recibió IP, a 161 (33.8%) se les indicó zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e indinavir (IDV) y a 122 (25.6%), AZT, 3TC y nelfinavir (NELF). En este grupo, a diferencia del que recibió NNRTI, 43 de los 161, (26.7%), tenían antecedente de haber usado zidovudina como monoterapia o asociado a lamivudina previamente al inicio del esquema triple. En el grupo que recibió NNRTI, 121 (25.4%) tuvieron indicado efavirenz (EFV) AZT y 3TC y 49 (10.2%) EFV, D4T y 3TC. (Tabla N°2)

Se utilizó zidovudina 200mg dos veces al día, lamivudina 150mg dos veces al día, estavudina 40mg dos veces al día para pacientes con más de 60 Kg y 30 mg dos veces al día para los pacientes con menos de 60 kg., didanosina, 200 mg dos veces al día, indinavir 200 mg tres veces al día, nelfinavir 1250 mg dos veces al día.

CARGA VIRAL

Cuatrocientos dos pacientes contaban con por lo menos una evaluación de la carga viral (CV), después de iniciado el tratamiento antirretroviral. La distribución de los pacientes que lograron alcanzar niveles no detectables de CV, en algún momento luego de iniciado el tratamiento fue la siguiente: en el grupo que recibió IP, 23

TABLA N° 3
CARGA VIRAL NO DETECTABLE, SEGÚN ESQUEMA UTILIZADO
HNERM 1999-2006

Lograron CV no detectable	IP + NRTI N (%)		NNRTI +NRTI N (%)	Total N (%)
	Uso previo de AZT	Sin uso previo de AZT		
Si	23 (52.2)	118 (55.1)	124 (86.1)	265 (66)
No	21 (47.7)	96 (44.9)	20 (13.9)	137 (34)
Total	44 (100)	214 (100)	144 (100)	402

(52.2%) de los que tenían antecedente de uso de AZT y 118 (55.1%) del grupo que no tenía este antecedente y en el grupo que recibió NNRTI, 124 (86.1%). (Tabla N°3)

Al estratificar los resultados de acuerdo a la adherencia al tratamiento, se encontró que en el grupo con IP, 56.5% y 66.1% de los adherentes y 17.4% y 18.6% de los no adherentes, alcanzaron el nivel de no detectable. En el grupo de NNRTI, las cifras correspondientes fueron 75% de los adherentes y 14.5% de los no adherentes. En ambos casos el porcentaje fue mayor para el grupo adherente, siendo la diferencia significativa. (Tabla N°4)

TABLA N° 4

CARGA VIRAL NO DETECTABLE, SEGÚN ESQUEMA UTILIZADO, Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. HNERM 1999-2006

ESQUEMA		ADHERENTES N (%)	NO ADHERENTES N (%)	ADHERENCIA DESCONOCIDA N (%)
IP + NRTI	Con uso AZT previo	13/23 (56.5)	4/23 (17.4)	6/23 (26.1)
	Sin uso AZT previo	78/118 (66.1)	22/118 (18.6)	18/118 (15.3)
NNRTI +NRTI		93/124 (75%)	18/124 (14.5%)	13/124 (10.5%)

TABLA N° 5

INCREMENTO DE CD4 SEGÚN CD4 DE INICIO EN PACIENTES QUE RECIBIERON ESQUEMAS IP + NRTI. HNERM 1999-2006

CD4 INICIAL cel/ml	INCREMENTO DE CD4 cel/mm3 (%)									TOTAL
	0	1-50	51-100	101-200	201-300	301-400	401-500	501 a más	SD	
1-50	1 (1.2)	8 (9.6)	12 (14.5)	17 (20.5)	16 (19)	9 (10.8)	5 (0.6)	14 (16.8)	1 (1.2)	83 (28)
51-100	3 (6)	2 (4)	3 (6)	13 (26.5)	13 (26.5)	7 (14)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	49 (16)
101-150	0	3 (11.5)	1 (3.8)	6 (23)	10 (38.5)	4 (15.38)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	26 (9)
151-200	4 (12.5)	2 (6.25)	2 (6.25)	6 (18.75)	6 (18.75)	3 (9)	1 (3)	7 (21.8)	1 (3)	32 (10)
201-250	1 (2.77)	2 (5.5)	3 (8.3)	6 (16.6)	6 (16.6)	4 (11)	4 (11)	9 (25)	1 (2.77)	36 (12)
251-350	8 (19.5)	2 (4.8)	1 (2.4)	6 (14.6)	10 (24)	5 (12)	3 (7.3)	6 (14.6)	0	41 (14)
351 a más	1 (3)	0	3 (9)	3 (9)	6 (18)	5 (15)	4 (12)	10 (30.3)	1 (3)	33 (11)
TOTAL	18 (6)	19 (6.3)	25 (8.3)	57 (19)	67 (22.3)	37 (12.3)	21 (7)	50 (16.6)	5 (1.7)	300 (100)

CD4

Grupo con IP

De los 300 pacientes que recibieron IP, 6% (18) no mostraron incremento del recuento de CD4 en los controles luego del inicio del tratamiento.

TABLA N°6

INCREMENTO DE CD4 SEGÚN CD4 DE INICIO EN PACIENTES QUE RECIBIERON ESQUEMAS NNRTI + NRTI. HNERM 1999-2006

CD4 inicial cop/ml	INCREMENTO DE CD4 cel /mm3 (%)									TOTAL
	0	1-50	51-100	101-200	201-300	301-400	401-500	501 a más	SD	
1-50	2 (4.35)	3 (6.52)	1 (2.17)	12 (26.08)	11 (23.91)	11 (23.91)	4 (8.69)	1 (2.17)	(2.17)	46 (26)
51-100	2 (8)	0	3 (12)	5 (20)	6 (24)	2 (8)	5 (20)	1 (4)	1 (4)	2 (14.2)
101-150	2 (9.09)	0	1 (4.54)	5 (22.72)	5 (22.72)	4 (18.18)	0 (0)	4 (18.18)	1 (4.54)	22 (12.5)
151-200	0	0	2 (8.69)	3 (14.28)	4 (17.39)	2 (8.69)	4 (17.39)	2 (8.69)	0 (0)	23 (13)
201-250	0	3 (14.28)	1 (4.76)	3 (14.28)	5 (23.80)	4 (19.04)	1 (4.76)	3 (14.28)	1 (4.76)	2 (37)
251-350	3 (15.78)	2 (10.52)	2 (10.52)	1 (5.26)	4 (21.05)	4 (21.05)	1 (5.26)	2 (10.52)	0	19 (10.8)
351 a más	1 (8.33)	0	0	2 (16.66)	3(25)	1 (8.33)	1 (8.33)	4 (33.3)	0	12 (6.8)
SD	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (100)	8 (4.5)
TOTAL	10 (5.6)	8 (4.5)	10 (5.6)	37 (21)	38 (21.6)	28 (16)	16 (9.1)	17 (9.7)	12 (6.8)	176 (100)

La mayoría (53.6%) aumentaron el número de CD4 en valores entre 101 a 400 cel/ml durante el periodo de seguimiento. Si se evalúa de acuerdo al valor de CD4 que tuvieron al inicio del tratamiento, se aprecia que el grupo que inició con un recuento

entre 1-50 cel/ml, tuvo el mayor incremento en los rangos entre 1-200 cel/ml. El grupo que inició con 51-100 cel/ml alcanzó los mayores incrementos en los rangos entre 101-200 cel/ml y 301-400 cel/ml. 16.8% de los que iniciaron con CD4 entre 1-50 cel/ml incrementaron sus recuentos de CD4 en más de 501 cel/ml. (Tabla N°5)

Grupo con NNRTI

De los 176 pacientes que recibieron NNRTI, 6.8% (10) no aumentaron el recuento de CD4 en los controles luego del inicio del tratamiento. La mayoría (58.6%) aumentaron el número de CD4 en valores entre 101 a 400 cel/ml durante el periodo de seguimiento. Si se evalúa de acuerdo al valor de CD4 que tuvieron al inicio del tratamiento, se aprecia que los grupos que iniciaron con un recuento entre 1 a 150 cel/ml mostraron el mayor incremento en estos rangos. (Tabla N°6)

En el rango de incremento de 501 a más, 33.3% de los que iniciaron con CD4 mayor o igual a 351 cel/ml alcanzaron los mayores valores, seguidos del grupo que inició con CD4 entre 101 –150 cel/ml incremento.. Los grupos que iniciaron con CD4 entre 1-50 y 51-100 cel/ml tuvieron los menores porcentajes en este rango, 2.17% y 4% respectivamente. (Tabla N°6).

Evolución del tratamiento: Tiempo de uso y causas del cambio

Grupo con IP

44.4% mantienen su esquema inicial, 16.94% cambiaron una droga de su esquema de inicio y 38.6% cambiaron de esquema. Estratificando los datos según los esquemas

más importantes, por el número de pacientes, se obtuvo que 32.29% del grupo que recibió IDV-AZT-3TC, mantuvo su esquema inicial, 26.08% cambió una droga y 41.61% cambió de esquema. En el grupo que recibió NELF-AZT-3TC las cifras respectivas fueron, 55.73%, 4.91%, 38.52%. (Tabla N°7)

TABLA N° 7
EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
HNERM 1999-2007

	Mantienen esquema inicial (%)	Cambiaron una droga del esquema (%)	Cambiaron esquema (%)
IP-NRTI			
IDV AZT 3TC	52 (32.29)	42 (26.08)	67 (41.61)
IDV D4T 3TC	2 (40)	0	3 (60)
IDV D4T DDI	1 (100)	0	0
LOP-RIT AZT 3TC	2 (66.6)	1 (33.3)	0
LOP-RIT D4T 3TC	2 (66.6)	1 (33.3)	0
NELF AZT 3TC	68 (55.73)	6 (4.91)	47 (38.52)
NELF D4T 3TC	4 (80)	0	1 (20)
TOTAL	131/295 (44.41)	50/295 (16.94)	114/295⁽¹⁾ (38.6)
NNRTI-NRTI			
EFV DDI D4T	1 (100)	0	0
EFV AZT 3TC	106 (87.6)	7 (5.78)	9 (7.43)
EFV AZT DDI	1 (100)	0	0
EFV D4T 3TC	47 (95.91)	0	2 (4.08)
NEV AZT 3TC	3 (100)	0	0
TOTAL	158/174 (90.8%)	7/174 (4.02%)	11/174⁽²⁾ (6.32%)

AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, D4T: Estavudina, DDI: Didanosina, IDV: Indinavir, NELF: Nelfinavir, LOP-RIT: Lopinavir-ritonavir, EFV: Efavirenz, NEV: Nevirapina, IP: Inhibidores de proteasa, NNRTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, NRTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

(1) No se dispuso de la información de 5 pacientes, (2) No se dispuso de la información en 2 pacientes.

TABLA N° 8

DROGAS CAMBIADAS Y CAUSAS QUE MOTIVARON LOS CAMBIOS. HNERM 1995-2006

ESQUEMA	Droga cambiada	Droga reemplazante	N°	CAUSA	N°
IDV AZT 3TC	AZT	D4T	4	Anemia	4
	IDV	NELF	33	Litiasis renal + Nefritis intersticial	2
				Dislipidemia	1
				Intolerancia oral	11
				Incremento de creatinina sérica	6
				Incremento de creatinina sérica + Litiasis renal	3
				Incremento de creatinina sérica + Nefritis intersticial	1
				Litiasis renal	6
				Litiasis renal + Intolerancia oral	1
				Nefritis intersticial	1
	Incremento de creatinina sérica + Nefritis intersticial	1			
	IDV	EFV	5	Litiasis renal	1
				Intolerancia oral	2
Incremento de creatinina sérica				1	
Lipodistrofia				1	
IDV	RIT-SAQ	1	Incremento de creatinina sérica + Nefritis intersticial	1	
LOP-RIT AZT 3TC	LOP-RIT	EFV	1	Intolerancia oral	1
LOP-RIT D4T 3TC	LOP-RIT	RIT-SAQ	1	Falta de la droga en farmacia	1
NELF AZT 3TC	AZT	D4T	5	Anemia	4
				Plaquetopenia	1
EFV AZT 3TC	NELF	EFAV	1	Erupción dérmica	1

AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, D4T: Estavudina, DDI: Didanosina, IDV: Indinavir, NELF: Nelfinavir, LOP-RIT: Lopinavir-ritonavir, EFV: Efavirenz, NEV: Nevirapina, IP: Inhibidores de proteasa, NNRTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, NRTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, RIT-SAQ: saquinavir-ritonavir

Grupo con NNRTI

90.8% mantienen su esquema inicial, 4.02% cambiaron una droga, 6.32% cambiaron de esquema. 87.6% de los que recibieron EFV-AZT-3TC mantuvieron su esquema inicial, 5.78% cambiaron una droga y 7.43% cambiaron de esquema. En el grupo de EFV-D4T-3TC los resultados correspondientes fueron 47%, 0% y 6.32%. (Tabla N°7)

Causas para el cambio de una droga en el esquema inicial

Grupo con IP

Se cambió zidovudina a estavudina en nueve pacientes debido a causas hematológicas (anemia y plaquetopenia). A 39 pacientes se les cambio indinavir, por nelfinavir, efavirenz o saquinavir-ritonavir. Excepto por 2 casos, en los cuales las razones explicitadas para los cambios fueron dislipidemia y lipodistrofia respectivamente, en 11 casos, se debió a intolerancia del medicamento y en los 26 restantes la razón fue alguna reacción adversa nefrológica. (Tabla N°8)

Grupo con NNRTI

A un paciente se le cambió efavirenz a nelfinavir por haber presentado erupción dérmica. (Tabla N°8)

Cambio de esquema

A 22.7% de los pacientes que recibieron IDV-AZT-3TC se les cambió de esquema. El tiempo para el cambio estuvo entre 10 y 88 meses. El cambio se debió, en la

mayoría (95.5%), a fracaso clínico y/o inmunológico y/o virológico, en un caso a intolerancia oral y en un caso a abandono del tratamiento.

TABLA N° 9

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE MANTUVIERON SU ESQUEMA INICIAL Y LOS QUE CAMBIARON DE ESQUEMA. HNERM 1999-2006

Esquema	MANTIENEN ESQUEMA INICIAL			CAMBIARON DE ESQUEMA		
	N°	Tiempo seguimiento o (meses)	Condición (n) (t meses)	N°	Tiempo seguimiento (meses)	Causa del cambio (n) (t meses)
IP-NRTI						
IDV AZT 3TC	52	8-101	AB (4), (28-50), FC (2) (8y31), FV (1) (62), FVI (2) (19-70), B (42) (20*96)	67	10-88	AB(1) (35), FI (4)(17-67), FV (16) (16-67), FVC (6) (14-36),FVI (21) (21-88), FVIC (16) (12-63), FV-IC (1)(44), INT (1)(31), SD(1)(58)
IDV D4T 3TC	2	20-22	AB (1) (20), FVIC (1) (22)	3	35-36	FVI(2)(35-36), FV(1)(36)
IDV D4T DDI	1	66	B	0	-	-
LOP-RIT AZT 3TC	2	72-61	B	0	-	-
LOP-RIT D4T 3TC	2	22-65	B	0	-	-
NELF AZT 3TC	68	24-99	AB (3) (27*51), FC (2)2(33-36), FIC (1)(66), FVI (1)(47), FVIC (1)(59), B(59)(27-99), SD(1)(67)	47	4-72	FI(2)(26-30), FV(8)(17-39), FVI(26)(8-72), FVC(2)(25), FVIC(8)(15-39), SD(1)(4)
NELF D4T 3TC	4	24-64	B (4) (24-64)	1	47	FVI(1)(47)
NNRTI + NRTI						
EFV DDI D4T	1	61	B(1)(61)	0	-	-
EFV AZT 3TC	106	10-72	AB(1)(10), DP(1)(29), FI(1)(33), FVC(1)(36), FVI (1)(39), FVIC (1)(31), B (100)(10-72)	9	10-48	FI(2)(11-13), FVI(6)(10-48), FVIC(1)(35)
EFV AZT DDI	1	49	B(1)(49)	0	-	-
EFV D4T 3TC	47	8-112	FI(2)(16-112), B(43)(8-96)	2	11-20	FVC(11)(20), FV(1)(11)
NEV AZT 3TC	3	26-40	B(3)(26-40)	0	-	-

B: no evidencia de fracaso, FV: fracaso virológico, FI: fracaso inmunológico, FC: fracaso clínico, FVI: fracaso virológico e inmunológico, FVIC: fracaso virológico, inmunológico y clínico, FIC: fracaso inmunológico y clínico, IC: incremento de la creatinina, SD: sin datos, AB, abandono de tratamiento.

A 69.11% de los que recibieron NELF-AZT-3TC se les cambió el esquema debido en todos los casos a fracaso clínico y/o inmunológico y/o virológico. El tiempo para el cambio estuvo entre 4 a 72 meses

En el grupo de NNRTI el motivo de cambio fue también el fracaso clínico y/o inmunológico y/o virológico. El tiempo para el cambio varió entre 11-20 meses (Tabla N°9)

TABLA N°10
EVOLUCION SEGÚN TIEMPO DE SEGUIMIENTO. HNERM 1999-2006

	Mantienen su esquema	Cambiaron una droga	Cambiaron esquema
IDV AZT 3TC			
N°	52	42	67
Rango	8-101	4-95	10-88
Promedio	65.26	36.11	38.4
Mediana	74	36	34
NELF AZT 3TC			
N°	68	6	50
Rango	24-99	5-33	4-72
Promedio	55.8	13.5	30.2
Mediana	61	11	26
EFV AZT 3TC			
N°	106	7	9
Rango	10-72	3-34	10-48
Promedio	33.8	13	22.7
Mediana	36	6	15
EFV D4T 3TC			
N°	47	0	2
Rango	8-112	-	11-20
Promedio	22.9	-	15.5
Mediana	20	-	15.5

El promedio de tiempo de seguimiento para los pacientes que mantuvieron el esquema inicial en el grupo con IP fue mayor que para el grupo con NNRTI. (65.2 y 55.8 vs. 33.8 y 22.9)

El promedio de tiempo para el cambio de alguna droga del esquema fue mayor para el grupo con indinavir (36.11 meses) que para los otros tres esquemas.

El tiempo promedio para cambio de esquema en el grupo con indinavir fue 38.4 meses, en el grupo con nelfinavir fue 30.2 meses. En los esquemas con efavirenz, el grupo que recibió estavudina tuvo un tiempo promedio para cambio de esquema de 15.5 meses y el grupo con zidovudina 22.7 meses. (Tabla N°10)

VI DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como finalidad hacer una recopilación de la experiencia en el tratamiento de la infección por VIH, enfocada en la evaluación de la respuesta a dos esquemas iniciales de tratamiento antirretroviral utilizados desde el año 1999, en condiciones de trabajo cotidiano. La infección por VIH es un problema en aumento y en ese sentido es importante difundir la experiencia acumulada en el HNERM en el manejo de esta enfermedad. Considero que la información obtenida puede servir para mejorar el conocimiento del manejo de la infección por VIH en nuestro medio.

Este es un estudio retrospectivo, teniendo por tanto algunas limitaciones que precisaré y que deben tenerse en cuenta al evaluar los resultados. La información se tomó exclusivamente de las historias clínicas de los pacientes. Esta situación trae consigo que la información registrada depende de aquello que el médico que atendió al paciente en un momento dado consideró importante y/o necesario dejar registrado. Es decir, no existió un protocolo que definiera que datos era indispensable registrar. Por otro lado, existen algunas condiciones debido a las cuales no siempre es posible tener acceso a las historias clínicas de los pacientes, condiciones como, evaluaciones administrativas de las historias clínicas, estudios de investigación, y el caso de los pacientes que discontinúan su atención en el hospital por un tiempo prolongado. Estas situaciones no permitieron tener acceso a todas las historias clínicas, lo que de por sí crea un sesgo en la información. Otra fuente de sesgo se debe a que durante los primeros años de tratamiento antirretroviral en el HNERM, se contaba sólo con el

esquema de AZT-3TC-IDV, había mayor dificultad para obtener algunos exámenes auxiliares como la detección de la carga viral y la experiencia de manejo de esta enfermedad era mucho menor. Esta situación condicionó que no siempre se dispusieran de todos los exámenes solicitados, problema especialmente relevante para la evaluación de la carga viral.

Se utilizó un instrumento especialmente diseñado para este estudio, el cual fue llenado por una sola persona adecuadamente capacitada en su uso.

Los principales esquemas utilizados incluyeron indinavir, nelfinavir, zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina y efavirenz. Los pocos casos registrados de uso de lopinavir-ritonavir y de nevirapina, reflejan el hecho de ser drogas que se han utilizado para un grupo muy restringido de pacientes en el HNERM, ya sea en estudios de investigación (lopinavir-ritonavir) o en caso de intolerancia a la droga alternativa (nevirapina). No se pudo tener acceso a todas las historias clínicas de los pacientes que recibieron estas dos últimas drogas.

Cabe resaltar que las dosis de los antirretrovirales han sido las dosis que se reportan en la literatura, excepto por el caso de zidovudina. La dosis indicada en el HNERM fue de 200 mg dos veces al día y la dosis que se precisa en las guías y manuales es de 300 mg dos veces al día. Una de las razones probables de esta disminución en la dosificación fue disminuir el riesgo de anemia en una población que tenía un porcentaje importante de desnutrición.

Carga viral

Los esquemas con IP, tanto como los NNRTI, demostraron ser eficaces para disminuir el número de copias del virus en sangre. En la muestra estudiada, se aprecia una diferencia importante en el porcentaje de resultados no detectables, a favor del grupo con NNRTI. Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios. Staszewski y col evaluaron efavirenz vs. indinavir, ambos asociados a zidovudina y lamivudina y concluyeron que la combinación que contenía efavirenz tuvo mejor actividad antirretroviral y fue mejor tolerada que la combinación que tuvo indinavir.⁵⁵

El diseño de este estudio no permitió identificar las razones que expliquen esta diferencia. En otros reportes, los problemas debidos a la intolerancia a los inhibidores de proteasa, especialmente de indinavir fueron un factor decisivo en la respuesta al tratamiento.^{56 57}

Carga viral y adherencia

Se sabe que uno de los factores determinantes para que un esquema de drogas antirretrovirales tenga una buena respuesta, es la adherencia de los pacientes a este, es decir que cumplan con todas las dosis indicadas. En esta muestra se confirma esta relación. Se vió claramente que aquellos pacientes que fueron adherentes tuvieron mejor respuesta.

CD4

Un porcentaje de pacientes en ambos grupos no incrementó su recuento de CD4 luego del inicio del tratamiento. Las causas probables de este hallazgo pueden deberse a una mala adherencia, a falta de uno o varios medicamentos, a haber sido infectados por cepas resistentes al esquema indicado o a error de laboratorio.

Tal como ha sido descrito por algunos investigadores, en esta muestra, el grupo de pacientes que inició su tratamiento con recuento de CD4 entre 1-50 cel/ml, muestra una tendencia a tener una mejor respuesta en la recuperación de sus células CD4 en el grupo que recibió IP en relación al grupo que recibió NNRTI.

Evolución del tratamiento

En esta muestra, la proporción de pacientes que mantuvieron su esquema inicial fue mayor en el grupo que recibió NNRTI. Este hallazgo puede estar relacionado a la mejor tolerabilidad de los esquemas con NNRTI. Especialmente el indinavir, es una droga potente, y con una muy buena barrera genética¹⁴, pero se asocia a efectos secundarios importantes que pueden condicionar su poca tolerabilidad y la necesidad que sea cambiada. En el grupo estudiado se encontró un número alto de reacciones adversas nefrológicas, como incremento de la creatinina sérica, litiasis renal y nefritis intersticial, que hicieron necesario buscar una droga alternativa. Otra causa importante que hizo necesario el cambio de la droga fue la intolerancia oral, los

pacientes referían sensación nauseosa importante, que les imposibilitaba a mantener el uso del indinavir.

La razón fundamental para el cambio de todo el esquema en ambos grupos fue la evidencia de fracaso, ya sea clínico (presencia de alguna entidad asociada a SIDA), virológico (hallazgo de más de 400 copias/ml) y/o inmunológico (disminución del número de células CD4 en más del 30%). Hubo un mayor porcentaje de fracasos en el grupo que recibió IP, sin embargo hay que destacar que el tiempo de seguimiento promedio para el grupo con IP fue mayor que para el grupo con NNRTI. Es decir, que habría que hacer una nueva evaluación cuando se cuente con suficientes casos con NNRTI, que tengan un tiempo de seguimiento más prolongado, similar al del grupo con IP.

VII CONCLUSIONES

1. Un porcentaje mayor de pacientes que utilizaron esquemas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), lograron niveles no detectables de carga viral en relación con los que usaron esquemas con IP.
2. El porcentaje de incremento de células CD4 fue similar para ambos esquemas.
3. La droga que requirió ser cambiada con mayor frecuencia fue indinavir, debido especialmente a sus efectos adversos sobre el sistema urinario y a la mala tolerancia oral.
4. La adherencia al tratamiento fue un factor muy importante en la eficacia de ambos esquemas.

VIII RECOMENDACIONES

1. Protocolizar los registros de datos en las historias clínicas.
2. Difundir entre los pacientes la importancia de la adherencia en la buena respuesta a su tratamiento

IX BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ MMWR. *Pneumocystis pneumonia*-Los Angeles. Atlanta:MMWR;1981;30:250-2
- ² Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-7.
- ³ Sepkowitz Kent MD. *N Eng J Med* 2001;344:1764-72.
- ⁴ Bartlett JA, DeMassi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral naive-HIV-1-infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
- ⁵ ONUSIDA. Situación de la epidemia de SIDA: 2005. Ginebra.
- ⁶ Regional HIV/STI Plan for the Health Sector 2006-2015 PAHO Noviembre 2005 www.paho.org/aids bajado en agosto del 2006.
- ⁷ Organización Mundial de la Salud. Antiretroviral Therapy For HIV Infection In Adults And Adolescents In Resource-Limited Settings: Towards Universal Access Recommendations for a public health approach. HIV/AIDS programme. Ginebra:OMS;2006
- ⁸ Oficina General de Epidemiología. Situación del VIH/SIDA en el Perú. Boletín Epidemiológico Mensual. Julio 2006. Lima:OGE;2006.
- ⁹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins IPSS. Manual de Normas y Procedimientos de la atención del paciente con VIH/SIDA. Reglamento del Comité Permanente del SIDA. Lima; HNERM;1994
- ¹⁰ Programa de VIH/SIDA.HNERM. Comportamiento del VIH/SIDA. HNERM 1998-2001. Boletín del Programa VIH/SIDA. Lima;HNERM:2002
- ¹¹ Gulik RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, lamivudine and zidovudine in adults with human immunodeficiency virus and prior antiretroviral therapy. *N Eng J Med* 1997; 337:734-9.
- ¹² Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus and CD4 cells count of 200 per cubic millimeter or less. *N Eng J Med*; 337:725-33.
- ¹³ Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact on protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 AIDS reference centres. *AIDS* 1997;11:F101-F105.

¹⁴ Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N ENG J Med* 1998;338:853-60

¹⁵ Panel on clinical practices for the treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Rockville, Md.: AIDSinfo November 10, 2003. (Accessed April 5 2004, at <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/archives/AA.111003.html>).

¹⁶ Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antirretroviral treatment for adults HIV infection 2002: updated recommendations of the International AIDS society-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-35. (Erratum, *JAMA* 2003;289:32).

¹⁷ Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of Antirretroviral Agents in HIV-1- infected adults and adolescents. DHHS Panel on Antirretroviral guidelines for adults and adolescents. Office of AIDS Research Advisory Council. Baltimore: DHHS; mayo 2006.

¹⁸ Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV inhibitor protease. *AIDS* 1998;12:F51-F58.

¹⁹ Walli R, Hertfort Q, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitor associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998;12:F167-F173

²⁰ Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent in changes of body composition in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.

²¹ Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Eng J Med* 1999;341:1865-73.

²² Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio D, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or Nevirapina associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients. (the Combine study). *Antivir Ther* 2002;7:81-90.

²³ Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with and without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*;17:978-99.

²⁴ Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, et al. Adherence to highly active antirretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-

containing regimens than in those receiving protease inhibitors containing regimens. *AIDS* 17;1099-102.

²⁵ Carr A y Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30

²⁶ COP J, Fallon J et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation. Clinical and cytologic findings. *CID* 220;34:1122-8

²⁷ Boubaker K, Flepp M et al. Hyperlactatemia and Antiretroviral Therapy: The Swiss Cohort Study. *CID* 2001;33:1931-7

²⁸ Wanke C, Falutz J et al. Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus. *CID* 2002;34:249-259

²⁹ Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: Causes, management and possible etiologies. *AIDS Rev* 2001;3:150-6

³⁰ Aceti A y Pascuzzi K. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. *JAIDS* 2002;29:41-8

³¹ Wit F, Wevweling G et al. Incidence of and risk factors for severe Hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *JID* 2002;186:23-31

³² Friis-Moller N, Weber R, et al, for the DAD Study Group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-93

³³ Koppel K, Goran B et al. Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2002;29:441-9

³⁴ Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Hematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with co-trimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005;10:615-24.

³⁵ Ward H, Russo G et al. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-93

³⁶ Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002;16:2447-54.

³⁷ Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2006.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>

-
- ³⁸ The British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005. *HIV Medicine* 2005;6(Suppl 2):1-61. <http://www.bhiva.org/guidelines/2005/HIV/HIV05frameset.html>
- ³⁹ Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad *Enf Inf Microbiol Clin*;200220:481-3
- ⁴⁰ Ministerio de Salud. Un paso adelante en la lucha contra el SIDA. Los primeros años del acceso universal al tratamiento antirretroviral en el Perú. Lima, Perú: MINSA; mayo 2006
- ⁴¹ Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of Antirretroviral Agents in HIV-1- infected adults and adolescents. DHHS Panel on Antirretroviral guidelines for adults and adolescents. Office of AIDS Research Advisory Council. Baltimore: DHHS; julio 2003.
- ⁴² Gulick RM, Mellors JW, Havlir D and et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337(11):734-9.
- ⁴³ Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337(11):725-33.
- ⁴⁴ Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *JAIDS* 2004;36(2):702-13.
- ⁴⁵ Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, et al. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006;12(9):1075-90.
- ⁴⁶ van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al, for the 2NN Study Team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-63.
- ⁴⁷ Gulick R, Ribaud H, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New Eng J. Med* 2004;350:1850-61.
- ⁴⁸ DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS* 2006, 20:1391-9.
- ⁴⁹ Calmy A, Pinoges L, et al. Generic fixed dose combination antiretroviral treatment in resource poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006;20:1163-9.

-
- ⁵⁰ Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, et al. Initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS with CD4 <50 cells/mm³ in a resource-limited setting: efficacy and tolerability. *International Journal of STD & AIDS* 2005;16:243-6.
- ⁵¹ Kumarasamy N, Vallabhaneni SJ, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. *JAIDS* 2006;41(1):53-8.
- ⁵² Tomasoni LR, et al. Predictors of long-term immunological outcome in rebounding patients on protease inhibitor-based HAART after initial successful virologic suppression: implications for timing to switch. *HIV Clin Trials* 2003;4(5):311-23.
- ⁵³ Murri R, Lepri AC, et al, for the ICONA Study Group. Is moderate HIV viraemia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviralnaive patients study. *JAIDS* 2006;41(1):23-30.
- ⁵⁴ Oyanguren M. Mortalidad hospitalaria en pacientes con SIDA en el Hospital E. Rebagliati. Congreso Latinoamericano de Enfermedades de Transmisión Sexual/Congreso Panamericano de SIDA. 1997;PCJ112.
- ⁵⁵ Staszewski S, Morales-Ramirez J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Eng J Med* 1999;341:365-73
- ⁵⁶ Gullick R, Mellors J et al. Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir, zidovudine and lamivudine. In: Supplement to the XI International Conference on AIDS, Vancouver, B.C., July 7-12 1996. Vancouver, B.C. XI International Conference on AIDS Society, 1996: 19. abstract
- ⁵⁷ Hammer SM, Squires, KE et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency infection and CD4 cell count of 200 per cubic millimeter or less. *N Eng J Med* 1997;337:725-33

ANEXO 1

Nombre:										N°	
Edad:		Sexo:	M	F	G. Instr:	A	P	Sec	Sup.I	Sup.C	N.S.
Ocupación:	AdeC	Trab remun			Jubilado	Otro	Drogas:	si	no	Dx VIH:	
Motivo:	Screening	Clínica			Pareja				Otro		

Profilaxis:	INH	Menos de 1 año	1 año	Más d 1 año	No	CTM	AZT:				
ARV:	Uso previo de		AZT	3tc	F.inicio			F. Fin			
Esquema:	AZT-3TC-IDV			D4T-3TC-IDV		AZT-3TC-NELF		D4T-3TC-NELF			
F. Inicio:	AZT-3TC-EFV			D4T-3TC-EFV		AZT-3TC-NEV		D4T-3TC-NEV			
	AZT-3TC-LOP-RIT										
	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°			
CD4											
CV											
	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°			
CD4											
CV											
	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°	Fecha	N°			
CD4											
CV											
Adherencia:											
Tolerancia:											
Tiempo uso de 1er esquema											
1	Continúa 1er esquema				2	Abandonó					
3	Cambió por		F. Viroológico		F. Inmunol		F. clínico		Prot.invest		
RAM		Intolerancia oral		Lipodistrofia		Litiasis renal		Insuf.renal		Rash	Hepatitis
Neuropatía		Dislipidemia									
Falleció	R a SIDA		No	Si					fecha		
DC	Tiempo de seguimiento:										
Fecha de última consulta											