



MexVir 1: comparación de dos esquemas antirretrovirales que incluyen nelfinavir en pacientes mexicanos con infección por VIH. Estudio multicéntrico nacional, seguimiento de 48 semanas

Octavio Curiel Hernández,* Miguel Ángel Arreola Pereyra,** Mario Jáuregui Chiu,*** Russel Rodríguez Sánchez,**** Carlos Cano Domínguez,¹ Rocío Torres Ibarra,¹ Omar Rascón Hernández,² Paulo López Guillén,³ María de Jesús Herver Cabrera,⁴ Mercedes Hernández Jácome,⁵ Gloria Pérez Sánchez,⁵ Samuel Wong González,⁶ Jesús Encinas Alcántar,⁷ Carmen Ramos Santos,⁸ José David Vargas Madrid,⁸ Patricia Méndez Cardós,⁹ Carlos Gustavo Muñoz Rodríguez,¹⁰ Armando Dávila Becerril,¹¹ Laura García Chávez,¹² Irene Juárez Kasuski,^{**} Ulises Pérez Sánchez,¹³ Carlos Luis Pérez,¹⁴ Salvador Ilizaliturri Salinas,¹⁵ Alfonso Vega Yáñez,¹⁶ Leopoldo Flores Flores,¹⁷ Magdalena Vázquez,¹⁸ Arturo Mancera Almanza¹⁹

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento antirretroviral secuencial es útil en la supervivencia de los pacientes con VIH o SIDA. Nelfinavir es un inhibidor de proteasa que favorece este tipo de tratamiento y que demuestra eficacia e inocuidad a largo plazo.

Objetivo: comunicar la experiencia en México del uso de nelfinavir en la terapia antirretroviral en pacientes infectados con VIH.

Material y métodos: es un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, de asignación aleatoria, para determinar la eficacia e inocuidad de nelfinavir (NFV) con dos esquemas de análogos nucleósidos (ZDV+3TC o ZDV+ddC). Se incluyeron 1,035 pacientes mexicanos en dos grupos (ZDV+3TC+NFV, n = 466 vs ZDV+ddC+NFV n = 569). Se determinó la carga viral, conteo de células CD4, biometría hemática, transaminasas, triglicéridos, colesterol y pruebas de función renal. Se analizaron los datos iniciales a las 24 semanas (6 meses) y 48 semanas (12 meses). Se comparó la evolución de los pacientes desde la observación inicial hasta las 48 semanas; posteriormente se compararon los dos grupos en relación con la eficacia e inocuidad.

Resultados: no hubo diferencias con respecto a las variables epidemiológicas entre los dos grupos. Los tiempos de diagnóstico fueron muy similares, aunque se observaron estadios más avanzados en el grupo de ddC, sin diferencia significativa. Desde el punto de vista inmunológico (recuperación de CD4, grupo ddC 119 cel vs 3TC 180 cel) y virológico (supresión viral, ddC 1.56 log₁₀ vs 3TC 1.46 log₁₀), la eficacia de los dos esquemas fue muy similar. Los efectos adversos fueron muy similares entre ambos grupos. No hubo efectos adversos graves relacionados con los fármacos utilizados; los principales fueron: gastrointestinales (iguales para los dos grupos), neuropatía discretamente mayor en el grupo de ddC e hipertrigliceridemia similar en los dos grupos (p=0.05; sin trascendencia clínica). Las tasas de abandono y muerte se mantuvieron por debajo del 5% y se relacionaron con el estadio de la enfermedad y no con el tratamiento prescrito.

Conclusión: este estudio multicéntrico representa la experiencia del uso de nelfinavir incluido en un TARAA (tratamiento antirretroviral altamente activo) en México. Estos resultados concuerdan con otro estudio presentado en el año 2003 acerca del inhibidor de proteasa saquinavir. Se requieren más reportes mexicanos de experiencia con diferentes inhibidores de proteasa para determinar los mejores procedimientos en pacientes infectados con VIH en nuestro país.

Palabras clave: terapia antirretroviral, nelfinavir, TARAA, VIH, SIDA.

ABSTRACT

Background: Sequencing of antiretroviral therapy has shown benefits on HIV/AIDS-patients' survival. Nelfinavir is a protease inhibitor that supports this kind of treatment, and that has shown long-term effectiveness and safety.

Objective: To describe experience gained in Mexico using nelfinavir in antiretroviral therapy on HIV-infected patients.

Material and methods: This is a randomized, prospective, longitudinal clinical trial to determine effectiveness and safety of nelfinavir (NFV) with two regimes of nucleoside analogs (ZDV+3TC or ZDV+ddC). A total of 1,035 Mexican patients were divided into two groups (ZDV+3TC+NFV, n = 466 vs ZDV+ddC+NFV, n = 569). Viral load, CD4 cell count, basic laboratory tests, such as blood count, transaminases, triglycerides, cholesterol, and renal function tests were performed. An analysis of initial data at 24 weeks (6 months) and 48 weeks (12 months) was carried out. Patient evolution was compared from initial observation up to 48 weeks; subsequently, effectiveness and safety were compared between the two groups.



Results: No differences were observed in epidemiologic variables among the two groups. Diagnosis time intervals were very similar; however, more advanced disease stages were observed in the ddC group, with no significant difference. Effectiveness of both regimes was comparable, from an immunological (CD4 recovery; ddC group, 119 cells vs 3TC group, 180 cells) and viral point of view (viral suppression ddC 1.56 log₁₀ vs 3TC 1.46 log₁₀). Side effects were also similar between the two groups; there were non-serious adverse events resulting from study drugs. Main adverse events were: gastrointestinal (same for the two groups); neuropathy, slightly higher in ddC group and hypertriglyceridemia, similar in both groups ($p=0.05$, with no clinical significance). Withdrawal and death rates remained under 5%, and were associated to the stage of the disease, not to the study treatment.

Conclusion: This multicenter study represents the experience gained in Mexico with the use of nelfinavir, as a part of a HAART (highly active antiretroviral therapy) regime. These results are consistent with those of a study carried out in 2003 with the protease inhibitor saquinavir; further Mexican reports are required on experience with different protease inhibitors, in order to establish the best procedures for patients with HIV in our country.

Key words: antiretroviral therapy, HAART, HIV, AIDS.

El SIDA es el principal problema de salud pública al que se enfrenta la humanidad en todo el mundo. En el programa de la ONU para atención del SIDA (ONUSIDA) se estimó que al 1 de diciembre del 2002 el número total de infectados ascendía a 35.5 millones de personas. En África se reporta un aproximado de 15,000 casos nuevos por día y se considera que uno de cada tres habitantes es portador del VIH en esa región.

En México, aunque las cifras no son tan sorprendentes como las referidas (3,500 nuevos casos por año), se cuenta con una estadística confiable que reporta un aumento de casos significativo desde el punto de vista de impacto sanitario, social, económico, etc.; a pesar de que el problema de subregistro sigue siendo importante. Las entidades federativas con mayor número de casos son el Distrito Federal, Guadalajara, Yucatán y Veracruz. Los casos reportados por la Secretaría de Salud hasta diciembre del 2002 rebasan los 52,000, con una cifra estimada (reportada por investigadores nacionales y extranjeros) de aproximadamente 160,000 infectados, lo que sugiere que su registro está limitado.

En la actualidad existen diversos tipos de esquemas para el tratamiento de la infección por VIH-1 como: los inhibidores de la enzima viral transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, los no análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasa del VIH-1.¹

A principios de la década de 1990 existían varios tratamientos que se combinaban con los antirretrovirales vigentes: zidovudina (ZDV), dideoxicitidina (ddC), ddI, lamivudina (3TC) y estavudina (d4T). Antes de 1995 se utilizaba la monoterapia, situación que cambió en ese año cuando el estudio DELTA demostró que la biterapia disminuía la mortalidad y la tasa de infecciones oportunistas.

Hoy en día las combinaciones de dos nucleósidos, como la ZDV + ddC o la ZDV + 3TC, junto con un inhibidor de proteasa, se prescriben en diferentes guías para el tratamiento de la infección por VIH-1. La importancia de este tipo de combinaciones estriba en que a mayor supresión viral en estadios tempranos de la enfermedad, mayor preservación del sistema inmunológico y, en otros casos, mayor probabilidad de recuperación del mismo. Estas mismas guías recomiendan la adición de alguno de los diferentes

* Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

** Hospital General de Zona núm. 29, Aragón, IMSS.

*** Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.

**** Centro Médico Nacional T1, IMSS, Mérida, Yuc.

¹ Hospital de Infectología Daniel Méndez, Centro Médico La Raza, IMSS.

² Hospital General Regional núm. 1, Chihuahua, Chih., IMSS.

³ Hospital de Infectología Juan I. Menchaca, IMSS, Guadalajara, Jal.

⁴ Hospital General de Zona núm. 27, IMSS.

⁵ Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortínez, IMSS.

⁶ Centro Médico de Especialidades del Noroeste, IMSS, Cd. Obregón, Son.

⁷ Hospital Regional núm. 2, Hermosillo, Son. IMSS.

⁸ Hospital General de Zona núm. 25, IMSS.

⁹ Hospital General de Zona núm. 53, IMSS.

¹⁰ Hospital General de Zona núm. 194 Lic. Ignacio García Téllez, IMSS.

¹¹ Hospital General de Zona núm. 98, IMSS.

¹² Hospital General de Zona núm. 47, IMSS.

¹³ Hospital Regional, Oaxaca, Oax., ISSSTE.

¹⁴ Hospital General Regional Oaxaca, Oax., IMSS.

¹⁵ Hospital General de Zona núm. 24, IMSS.

¹⁶ Hospital Regional IMSS 1-A, IMSS.

¹⁷ Hospital General Regional núm. 36, Puebla, Pue., IMSS.

¹⁸ Hospital General Regional de Puebla, ISSSTE.

¹⁹ Hospital General Regional, León, Gto., ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Octavio Curiel H. Servicio de medicina interna, Hospital Regional 1º de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, col. Magdalena de las Salinas, CP 07300, México, DF.

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

inhibidores de proteasa de los que se dispone en la actualidad y que son: saquinavir-cápsulas de gelatina blanda (SQV-CGB), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) e indinavir (IDV) y amprenavir (APV).⁹⁻¹² La selección del inhibidor depende de los siguientes factores: a) efectividad en marcadores sustitutos y en estudios clínicos; b) tolerabilidad (figura 1); c) interacciones medicamentosas; d) resistencia cruzada. Con base en las consideraciones anteriores, podría pensarse que saquinavir y nelfinavir tienen el mejor perfil de efectividad e inocuidad.^{2,3}

Nelfinavir inhibe la proteasa del VIH, que es la enzima que se encarga de la unión de los precursores *gag* y *pol*, los cuales sintetizan posteriormente para diferentes proteínas estructurales y funcionales del virus y son indispensables para su maduración. Como resultado, a pesar de la formación de una partícula viral que destruye al linfocito TCD4+ donde se originó, es incapaz de infectar a nuevas células y muere sin poder reproducirse nuevamente. Al parecer, el perfil de inocuidad del medicamento es mejor que el de otros inhibidores de proteasa y sus efectos colaterales más comunes son síntomas digestivos como náusea y dia-

reia. La eficacia clínica del producto se observó en diversos estudios, como el AG 542, donde se apreciaron cifras plasmáticas no detectables en casi 50% de los participantes. Estudios como el AG 506, 511 y 42, que incluyeron más de 300 pacientes en países europeos, demostraron que la combinación de nelfinavir, junto con ZDV y ddC disminuyen la mortalidad y progresión de la enfermedad en aproximadamente 76%, en comparación con el tratamiento doble con ZDV y ddC, que era uno de los estándares de tratamiento cuando se diseñó el estudio.^{4,5} La biodisponibilidad de nelfinavir es mayor al 70% con el consumo concomitante de alimentos, y alcanza su pico plasmático máximo entre dos y cuatro horas después de su administración. Con esta biodisponibilidad también se consiguieron mejores resultados en relación con los marcadores sustitutos (determinaciones de carga viral y de CD4).

Existen diversos estudios de nelfinavir que avalan su inocuidad y eficacia para el tratamiento del VIH, algunos son: AG1343-509 en combinación con zidovudina y zalcitabina y AG1343 en combinación con estavudina, donde se observó mejoría de los mar-

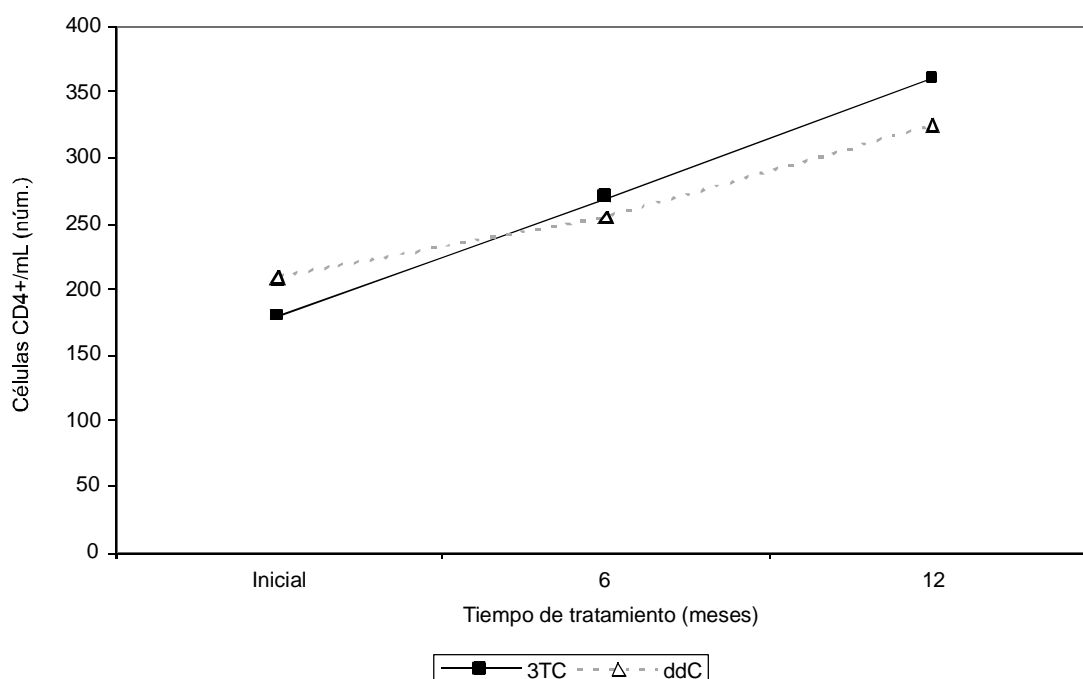


Figura 1. Evolución de CD4 por grupo de tratamiento. Se observa incremento muy similar en pacientes tratados con NFV+ZDV+ddC en relación con NFV+ZDV+3TC, durante 48 semanas.

cadore sustitutos carga viral y CD4 en más del 80% de los pacientes tratados con este régimen. Se obtuvieron resultados similares en estudios de monoterapia como el AG1343-503a y AG1343-503b y 504, en los que se comparó nelfinavir con otros inhibidores de proteasa. Éstos reportaron igual efectividad al elevar los linfocitos CD4 y disminuir las cifras de carga viral a concentraciones indetectables. El patrón de resistencia de nelfinavir se limita a dos mutaciones virales que no comparte con otros inhibidores de proteasa (D30N y 98), y esto lo convierte en el fármaco inhibidor de proteasa de elección para iniciar el tratamiento.^{6,7}

Estudios de Gathe y colaboradores demostraron eficacia (carga viral suprimida CD4 conservada) e inocuidad (sin episodios adversos graves) de nelfinavir después de 36 meses de tratamiento (más de tres años de seguimiento), en combinación con dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos, estavudina y didanosina, lamivudina y zidovudina. El estudio se prolongó durante 48 meses y se observó eficacia en la disminución de la carga viral a concentraciones indetectables, incluso en 86% de los pacientes incluidos en un programa de extensión a largo plazo.^{8,9}

Estas consideraciones conducen a probar dos tipos de esquemas combinados, es decir, utilizar el inhibidor de proteasa junto con dos combinaciones diferentes de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, a fin de retrasar la progresión de la enfermedad por el VIH-1 y disminuir la mortalidad en el grupo de pacientes tratados.

Los estudios de resistencia viral en SIDA han cobrado gran importancia en relación con el manejo del paciente con VIH. Las pruebas de genotipo y fenotipo demuestran su utilidad. Desde el punto de vista clínico, el genotipo se utiliza cada vez más en la vigilancia y pronóstico de los pacientes con VIH, y contribuye a establecer mejores pautas terapéuticas. En estudios de investigación se demostró que el fenotipo, aun sin aplicación clínica, puede ser de gran utilidad para el análisis de la susceptibilidad de diversas cepas virales a los antirretrovirales que podrían utilizarse en cada tipo de paciente. Así, las dos pruebas podrían representar, en el futuro próximo, una herramienta invaluable para disminuir, en la medida posible, la resistencia que ya se observa en pacientes tratados.

Los estudios de cohorte y metaanálisis, como el que realizaron Clotet y colaboradores en España, demuestran el perfil de resistencia favorable del nelfinavir. El autor revisó los genotipos de seis estudios clínicos y reportó que en 184 genotipos, de un universo de 1,879 pacientes, la mutación que más se relacionó con el uso de nelfinavir fue la D30N. Dicha mutación tiene trascendencia positiva, puesto que no la comparte con otros inhibidores de proteasa; además, disminuye la capacidad replicativa viral que fomentará la reproducción más rápida y eficaz de las cepas silvestres. Esto representa una ventaja sobre otros inhibidores de proteasa, ya que habrá mejor respuesta de las cepas salvajes o silvestres del virus en el siguiente tratamiento antirretroviral. En ese estudio se encontró que 67% de los casos no experimentaron mutaciones a proteasa y sólo 3% sufrieron cambios polimórficos. Este hallazgo determina que la falla del tratamiento no se debe al nelfinavir, el cual se utilizó como inhibidor de proteasa en todos los pacientes analizados. La mutación L90M, que sí comparte con otros inhibidores de proteasa, se observó esporádicamente (menos del 6%).^{10,11}

Otro de los motivos para impulsar el uso de nelfinavir como fármaco inhibidor de proteasa de primera línea fue su tolerancia y óptima secuenciación, ya que permite el uso del mismo grupo de fármacos en el siguiente tratamiento y le garantiza al paciente un bienestar prolongado, en comparación con otros medicamentos. Nelfinavir no comparte su perfil de resistencia con otros medicamentos del grupo y su tolerancia aumenta con el tiempo. En estudios como el de Gathe se demuestra que los efectos adversos son más frecuentes e intensos (6%) en los primeros seis meses de tratamiento, los cuales disminuyen en menos del 2% a partir del tercer año.

A raíz del lanzamiento de nelfinavir, la secuenciación estratégica se ha convertido en el concepto más relevante de los últimos dos años; posteriormente, se aplicó a otro grupo de fármacos. El uso de nelfinavir, junto con las pruebas de resistencia, hace más eficiente el tratamiento de los pacientes con VIH y permite el desarrollo de la investigación clínica a gran escala. Existen esquemas encaminados a lograr mayor utilidad del tratamiento, a fin de elevar la calidad y cantidad de vida del paciente, atribuibles a los antirretrovirales. El término secuenciación a largo plazo se aplica a análogos y

no análogos nucleósidos; esto implica mejor elección de los esquemas de tratamiento que se inician en los pacientes. Dadas las ventajas que tiene nelfinavir, se insiste en realizar más estudios clínicos de vida real donde se aplique la experiencia clínica de los médicos tratantes y, con la colaboración de las pruebas existentes, puedan lograrse expectativas de vida en los enfermos que sobrepasen los diez años, cuando la infección se detecta en etapas tempranas.

MÉTODOS Y PACIENTES

Se realizó un estudio multicéntrico nacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, clínico y controlado en 1,035 pacientes con infección por VIH, seleccionados por hospitales de México que atienden pacientes con esta infección. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años de edad, sin tratamiento antirretroviral previo, con carga viral $> 5,000$ copias/ mm^3 y cuenta de linfocitos TCD4+ menor de 350 células/ mm^3 , dentro de los 90 días previos a la inclusión del estudio en el control de la unidad médica de adscripción, durante los 15 días previos a la inclusión del estudio y, en caso de las mujeres en edad fértil, con tratamiento anticonceptivo efectivo.

Todos los pacientes comprendieron y firmaron la carta de consentimiento informado. Después de que el comité de ética de la unidad médica participante aprobó el protocolo, se seleccionaron los pacientes según los criterios antes señalados y se procedió a formar dos grupos al azar: al grupo I ($n = 466$ pacientes) se le administró un esquema terapéutico con ZDV+3TC+nelfinavir (NFV) y al grupo II ($n = 569$) se le indicó tratamiento con ZDV+ddC+NFV.

La dosis para ZDV fue la misma en ambos grupos de tratamiento: 500 mg/día en dos tomas (3-0-2 de 100 mg ó 1-0-1 de 250 mg); asimismo, la dosis de NFV fue de 2,500 mg/día (5-0-5 de 250 mg) con alimentos para ambos grupos de tratamiento. Un grupo se trató con ddC a razón de 2.25 mg/día ($1\frac{1}{2}$ -0- $1\frac{1}{2}$ de 0.75 mg) y el otro recibió LMV a dosis de 300 mg/día (1-0-1 de 150 mg) de manera simultánea con las dosis matutina y nocturna de ZDV.

El estudio constó de una visita inicial y doce subsecuentes. En todas se valoró la evolución clínica del paciente mediante interrogatorio y exploración fi-

sica completa, con exploración intencionada para encontrar infecciones y neoplasias oportunistas. Se interrogó acerca del apego al tratamiento establecido y la existencia de efectos adversos.

Las variables de eficacia que se determinaron en las 13 visitas fueron: carga viral para VIH-1, cuenta de células TCD4+ y peso corporal. Las variables de inocuidad fueron: hemoglobina, hematócrito, cuenta eritrocitaria, volumen corpuscular medio, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, urea, creatinina, triglicéridos, amilasa, bilirrubina total, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

La carga viral se midió en número de copias de partículas virales por mm^3 de plasma y se expresó como logaritmo base 10; los linfocitos TCD4+ se determinaron en una muestra de sangre total, en ayunas y por mm^3 (realizada con método Amplicor Roche. Parámetro de indetectabilidad < 400 copias).

Los episodios adversos se definieron como cualquier manifestación clínica no deseada, experimentada por un paciente.

Se analizaron las diferencias entre variables cualitativas mediante la prueba de diferencia de proporciones. Para las variables cuantitativas se efectuó la prueba de la *t* de Student pareada y el análisis de variancia; se compararon sus diferencias en relación con los grupos de tratamiento y el tiempo de duración del estudio. Asimismo, se evaluaron las diferencias entre la primera y sexta cita y entre la sexta y décima segunda cita para las tres variables de eficacia y para cuenta de leucocitos.

RESULTADOS

El grupo tratado con ZDV-3TC-NFV incluyó 466 pacientes, con edad promedio de 37.6 años (cuadro 1). El grupo que recibió tratamiento con ZDV-ddC-NFV incluyó 569 pacientes con edad promedio de 37.1 años. Se calculó el tiempo de diagnóstico de los pacientes en cada grupo de tratamiento y se observó que ambos (3TC vs ddC) tenían el mismo tiempo promedio de padecer la enfermedad (2.24 años vs 2.29, respectivamente).

En el cuadro 1 se muestra la secuencia de abandono del tratamiento por visita, desde la primera hasta la décima segunda. La tasa de abandono fue mayor en el grupo de zalcitabina, mes con mes, con un valor

de p estadísticamente significativo. En el grupo tratado con ZDV+3TC+NfV la tasa de abandono final fue de 43.90, mientras que en el grupo tratado con ZDV+ddC+NfV fue de 54.00 (diferencia estadísticamente significativa).

Por lo que se refiere a las condiciones clínicas relacionadas con cada grupo de tratamiento y no con los fármacos, hubo mayor incidencia en el grupo de ddC, con diferencia significativa ($p = 0.001$). En este grupo también hubo más pacientes que requirieron tratamientos concomitantes con el esquema antirretroviral, con diferencia significativa ($p = 0.001$). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de ddC.

En el cuadro 2 se muestran los resultados relacionados con las variables de eficacia. La carga viral, expresada en logaritmos de 10, disminuyó de manera más o menos constante en los dos grupos de tratamiento, pero con diferencias al final del año de seguimiento. La mayor eficacia se observó en el grupo de 3TC (disminución de la carga viral de 4.99 a $3.35 = 1.64$ log vs 4.98 a $3.46 = 1.52$), no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = ns$). Sin embargo, el dato importante para los pacientes fue que la carga viral inicial, comparada con la de 12 meses, tuvo una diferencia significativa en ambos grupos; es decir, la carga viral promedio de 4.99 log bajó a 3.35 para el grupo de 3TC

Cuadro 1. Características demográficas y aspectos clínicos por tipo de tratamiento

Variable	Esquema de tratamiento		p
	3TC+NfV ($n = 466$)	ddC+NfV ($n = 569$)	
Edad (años)	37.6 ± 9.9	37.1 ± 9.6	ns
Hombres (%)	330 (71)	438 (77)	ns
Mujeres (%)	136 (29)	131 (23)	ns
Tiempo de diagnóstico de SIDA (años)	2.24 ± 2.42	2.29 ± 2.22	ns
Casos por visita			
inicial	466 (41.8)	569 (54.4)	0.01
1	417 (40.8)	567 (55.4)	0.01
2	386 (41.3)	510 (54.6)	0.01
3	351 (41.2)	466 (54.7)	0.01
4	313 (40.3)	431 (55.5)	0.01
5	277 (39.5)	394 (56.2)	0.01
6	249 (41.1)	335 (55.3)	0.01
7	199 (37.8)	308 (58.6)	0.01
8	177 (38.3)	267 (57.8)	0.01
9	147 (38.0)	224 (57.9)	0.01
10	114 (35.1)	198 (60.9)	0.01
11	102 (36.6)	167 (59.9)	0.01
12	83 (43.9)	102 (54.0)	0.01
Afecciones clínicas concomitantes (del total de visitas)	1,887 (57.6)	2,665 (58.3)	0.001
Tratamiento concomitante (del total de visitas)	138 (4.2)	444 (9.3)	0.001
Efectos adversos por paciente	149 (32.4)	190 (31.7)	0.01

¹ Prueba de la t de Student para diferencia de medias y prueba de diferencia de proporciones.

Cuadro 2. Carga viral (log) por tipo de tratamiento

Visita	n	ZDV+3TC+NfV ($n=466$)		n	ZDV+ddC+NfV ($n = 569$)	
		Media	$\pm DE$		Media	$\pm DE$
Inicial	448	4.99	0.78	585	4.98	0.79
6	229	4.09	1.23	324	4.19	1.14
12	77	3.35	1.08	100	3.46	1.14
ANOVA		0.01			0.01	

y de 4.98 a 3.46 para el grupo de ddC, lo que representa disminución de más de 1.5 log de carga viral en ambos grupos. Esto es un verdadero logro del tratamiento antirretroviral integral de dos nucleósidos y un inhibidor de proteasa, en este caso nelfinavir, con ZDV y 3TC o ddC.

En el cuadro 3 la cuenta de TCD4+ muestra aumento constante y consistente en los dos tipos de tratamiento, con incremento promedio al final del año de 179.4 células CD4+ en el grupo de 3TC vs 19 células CD4+ en el grupo de ddC, sin diferencias significativas (figura 1).

Los resultados de las diferencias entre la visita inicial y la sexta y entre ésta y la décimo segunda para estas dos variables seleccionadas se muestran en el cuadro 4.

Se observa que las diferencias entre visitas para un mismo grupo son significativas, con valores de $p = 0.002$ y 0.001 a los 12 meses de seguimiento; sin embargo, hay disminución significativa de la carga viral desde el sexto mes (más de un logaritmo) y se hace más evidente hasta el mes 12 (efecto sostenido por más de 24 semanas).

Sucede de manera similar con el comportamiento de los CD4+ en el grupo, el efecto positivo se mantiene desde el mes 6 hasta el 12, y éste es estadísticamente significativo.

Con respecto a los parámetros de seguridad, en el cuadro 5 se observa que la frecuencia de efectos adversos fue mayor en el grupo de NFV+ddC, con valor de $p = 0.01$ estadísticamente significativo. No hubo efectos

Cuadro 3. Evolución en el conteo de CD4 por grupo de tratamiento y por visita

Visita	n	ZDV+3TC+NFV (n = 466)		n	ZDV+ddC+NFV (n = 569)		p
		Media	± DE		Media	± DE	
Inicial	406	181.6	167.1	530	205.6	170.3	0.07
6	221	265.7	216.6	296	254	198.6	ns
12	81	361	222.4	98	324.6	242.5	ns
ANOVA		0.01			0.01		

Cuadro 4. Comportamiento de la eficacia por tipo de tratamiento

ZDV+3TC+NFV (n = 329)				ZDV+ddC+NFV (n = 360)			p ⁵
Carga viral (logaritmo base 10)							
Visita ¹	n	Media	± DE	n	Media	± DE	
Inicial	252	4.9289	0.6724	274	4.8516	0.7954	ns
6	231	3.768	1.0926	267	3.9253	1.1013	ns
Dif. 0/6	164	-1.12	1.17	190	-0.93	1.18	ns
12	117	3.4037	0.8713	150	3.6869	1.0402	0.002
Dif. 6/12	109	-0.12	0.9	143	-0.21	0.98	ns
Cuenta de TCD4+							
Visita ²	n	Media	± DE	n	Media	± DE	
Inicial	309	215.19	171.78	329	211.38	191.09	ns
6	217	286.81	200.45	250	271.84	218.62	ns
Dif. 0/6	208	67.19	141.71	238	43.01	189.02	ns
12	108	370.16	222.7	143	280.73	187.59	0.001
Dif. 6/12	97	27.79	161.07	138	11.13	153.35	ns

¹ ANOVA al interior de cada uno de los tratamientos durante las 13 visitas; $p < .001$ en los dos tratamientos.

² ANOVA al interior de cada uno de los tratamientos durante las 13 visitas; $p < .001$ en los dos tratamientos.

³ ANOVA al interior de cada uno de los tratamientos durante las 13 visitas; $p < .001$ en los dos tratamientos.

⁴ ANOVA al interior de cada uno de los tratamientos durante las 13 visitas; $p < .001$ en el grupo tratado con ZDV+SQV+3TC y $> .05$ (ns) en el grupo tratado con ZDV+SQV+ddC

⁵ Prueba de la t de Student para diferencia de medias, en ambos tipos de tratamiento.

adversos específicos importantes que se atribuyeran a los fármacos, se respetaron las proporciones entre éstos; sólo en el número total de efectos adversos se observó la diferencia antes mencionada.

Cuadro 5. Efectos adversos (casos) por tipo de tratamiento

Efectos adversos	Tratamientos		<i>p</i> ¹
	3TC+NFV	ddC+NFV	
Total	140	174	0.01
Diarrea (%)	47 (33.6)	43 (24.7)	0.102
Náusea (%)	21 (15)	25 (14.4)	0.052
Anemia (%)	11 (7.9)	12 (6.9)	ns
Urticaria y rash (%)	10 (7.1)	9 (5.2)	ns
Vómito (%)	8 (5.7)	7 (4)	ns
Gastritis (%)	7 (5)	7 (4)	ns
Cefalea (%)	5 (3.6)	3 (1.7)	ns
Toxicidad GII (%)	4 (2.9)	6 (3.4)	ns
Otras (%)	27 (19.3)	62 (35.6)	0.012

¹ Prueba de diferencia de proporciones, sólo grupos de tratamiento *n* > 5.

² Prueba de diferencia de proporciones ddl vs 3TC, ddC.

Se encontraron alteraciones de laboratorio en ambos grupos, sin diferencias significativas.

Por lo que se refiere a las alteraciones lipídicas, los triglicéridos promedio aumentaron en la visita del mes 12 con respecto a la de inclusión, independientemente de las diferencias observadas en ambos grupos. No hubo diferencia al comparar los dos grupos, es decir, en los dos existió elevación significativa, no cuando se comparan, sino dentro de su propio grupo, al inicio y al final del estudio. Sin embargo, las elevaciones fueron de 141 a 184 mg promedio para el grupo de 3TC, y de 148 a 196 mg promedio para el grupo de

ddC. Por ende, la repercusión esperada a largo plazo es despreciable (cuadro 6). Con respecto a los parámetros como colesterol, hemoglobina, leucocitos totales, transaminasas, química sanguínea y electrolitos séricos, no se observaron diferencias significativas en cada grupo a los 6 y 12 meses, ni al comparar los dos grupos.

DISCUSIÓN

Millones de personas con VIH-SIDA en todo el mundo utilizan y recomiendan el TARAA (tratamiento antirretroviral altamente activo). En este estudio se usaron dos esquemas de tratamiento: el inhibidor de proteasa nelfinavir más dos nucleósidos, ZDV+3TC o ZDV+ddC. Ambos esquemas con nelfinavir fueron altamente eficaces y tuvieron disminuciones promedio de carga viral y elevación de CD4+ estadísticamente significativas en un año de seguimiento.

Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos. Los triglicéridos, con gran trascendencia en el tratamiento antirretroviral a largo plazo, no se alteraron de manera importante, aunque la prueba estadística marca una diferencia significativa entre la concentración basal y la observada a los 12 meses. Las elevaciones de triglicéridos que no superan de manera crónica los 250 mg/dL no pueden considerarse riesgosas para el paciente. Por lo tanto, los esquemas que contienen nelfinavir (los inhibidores de proteasa son los que generalmente producen hipertrigliceridemia) son inocuos y bien tolerados. Éstos ofrecen al médico y al paciente una alternativa de tratamiento de primera línea, ya que

Cuadro 6. Triglicéridos (mg/dL) por tipo de tratamiento

Visita ¹	<i>n</i>	3TC+NFV (<i>n</i> = 466)		<i>n</i>	ddC+NFV (<i>n</i> = 569)	
		Media	± DE		Media	± DE
Inicial	355	141.1	62.7	444	148.7	70.2
3	247	181.3	120.9	313	164.3	82.1
6	180	182	112.2	226	177.2	96.1
9	111	197.7	131.8	152	176.5	82.4
12	70	184.8	91.2	72	196.4	101.1
ANOVA		0.001			0.001	

¹ ANOVA al interior de cada uno de los tratamientos durante las 12 visitas.

² Prueba de la *t* de Student para diferencia de medias, entre ambos tipos de tratamiento.

³ Sólo grupos de tratamiento *n* > 5.

Cuadro 7. Fallecidos, bajas, abandonos y discontinuidad por tipo de tratamiento

Terminación (pacientes)	Tratamiento		<i>p</i> ¹
	3TC+NFV (<i>n</i> = 466)	ddC+NFV (<i>n</i> = 569)	
Fallecidos (%)	10 (2.3)	23 (3.8)	0.05
Bajas (%)	15 (3.4)	8 (1.3)	0.053
Abandonos (%)	18 (4.1)	26 (4.3)	ns
Discontinuidad (%)	16 (3.7)	36 (6.0)	0.103

¹ Prueba de diferencia de proporciones, sólo grupos de tratamiento.

³ Diferencia significativa ddC vs 3TC.

con los tratamientos posteriores no producirán efectos adversos graves que pongan en riesgo su vida.

Las tasas de abandono de tratamiento y muertes se mantuvieron bajas durante el estudio y ninguna se relacionó con el fármaco en cuestión. Las defunciones se determinaron por el grado de progresión de la enfermedad y hallazgos de enfermedades oportunistas como neumonías, sarcomas, etc. (cuadro 7).

Este estudio, que incluyó más de 1,000 pacientes mexicanos tratados en más de 40 centros hospitalarios, representa la experiencia del país en relación con el esquema de nelfinavir más dos nucleósidos. Al igual que con nelfinavir, se requieren datos con otros esquemas antirretrovirales, a fin de que, con base en esta experiencia compartida, puedan establecerse verdaderos estándares de calidad en los procedimientos para la atención de pacientes con esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Guía institucional para el manejo del paciente con infección por VIH-SIDA. ISSSTE, 2002.
- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three years follow up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988;296:745-50.
- Balzarini J, De Clerq E. Biochemical pharmacology. A. Nucleoside and non nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against HIV. En: Merigan T, Bartlett J, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999;pp:815-47.
- Emini E, Condra J. Biochemical pharmacology. B. Protease inhibitors. En: Merigan T, Bartlett J, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999;pp:848-59.
- Saag MS. What to do when zidovudine fails. *N Engl J Med* 1994;330:706-7.
- Aboulker JP, Swart AM. Preliminary analysis of the Concorde trial. *Lancet* 1993;341:889-90.
- Abrams DI, Goldmann AI, Launer C, Korvick JA, et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1994;330:657-62.
- Gathe J, Chu A, Yuen N, Petersen A. Durabilidad de la terapia combinada con nelfinavir después de 4 años: datos de una extensión del estudio Augoron 511. En: VIII Conferencia Europea sobre aspectos clínicos y tratamiento. Atenas, Grecia. Oct 28-31, 2001- Poster num. LB10.
- Gathe J, Chu A, Kass W, Paxton W. Three year experience with nelfinavir combination therapy. XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000;pp:9-14.
- Soriano V. Secuenciación de fármacos antirretrovirales. *AIDS* 2001;15:547-51.
- Clotet B, Hill A, Popescu M. Mutaciones de proteasa VIH en pacientes con falla a TARAA con nelfinavir. Datos de tres estudios clínicos y dos cohortes. En: VIII Conferencia europea sobre aspectos clínicos y tratamiento. Atenas, Grecia, 2001;pp:12 Poster no. 399.