

Zidovudina/lamivudina/efavirenz vs. zidovudina/lamivudina/lopinavir/ritonavir en el tratamiento inicial del VIH-tipo 1. Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil, Ecuador. Período 2006 – 2009

Zidovudine/lamivudine/efavirenz vs. zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir in the initial treatment of HIV-type 1. "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" hospital, Guayaquil, Ecuador. Period 2006 to 2009

Douglas Álvarez Sagubay¹, Johana Trujillo Macas², Walter Paredes Célleri³, Andrés Pereira Reinoso⁴, Carlos Vera Bustos⁵

¹ Médico clínico, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil, Ecuador

² Dermatóloga, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil, Ecuador

³ Médico general, Clínica "Instituto del Riñón y diálisis San Martín", Guayaquil, Ecuador

⁴ Médico residente, Medicina Interna, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil, Ecuador

⁵ Médico residente, Clínica Panamericana, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia de AZT/3TC/EFV vs AZT/3TC/LPV/RTV en el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, tomando como variables, edad, sexo, preferencia sexual, uso de drogas, infecciones asociadas, conteo de CD4 y carga viral.

Metodología: estudio longitudinal, prospectivo que se llevó a cabo en el servicio de medicina interna del hospital IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", durante el período 2006-2009. Incluyó a 200 pacientes con VIH/SIDA que iniciaron tratamiento antirretroviral, 110 con AZT/3TC/EFV y 90 AZT/3TC/LPV/RTV, con medición de carga viral y conteo de CD4 basal y a los 3,6,12,18,24,30,36 meses. **Resultados:** 137 hombres (68,5%); 110 (55%) con esquema de 3 drogas; 107 (53,5%) heterosexuales, 63 (31,5%) preferían relaciones con otros hombres; 33 (17,5%) eran usuarios de drogas intravenosas; 101 (50,5%) con carga viral <100000; los usuarios de 3 drogas disminuyeron la carga viral desde 5,3log a 2,3log en 3 meses y 1,8log a los 6 meses; los usuarios de 4 drogas disminuyeron de un basal 5,7 a 1,5log a 3 meses e imperceptible a 6 meses. Los CD4 presentaron un ascenso CD4>200 durante el período de 3 años. **Conclusión:** ningún esquema demostró superioridad estadística significativa en el ascenso y evolución de los linfocitos TCD4, aunque sí se pudo apreciar una disminución estadística significativa de la carga viral en los pacientes manejados con AZT+3TC+LPV+RTV.

Palabras clave: Agentes Antirretrovirales. SIDA. Linfocitos TCD4-Positivos. Carga Viral.

ABSTRACT

Objective: determine the effectiveness of AZT/3TC/EFV vs AZT/3TC/LPV/RTV in the initial treatment of HIV-1 infection using age, sex, sexual preference, drug use, associated infections, CD4 count and viral load as variables. **Methodology:** longitudinal, prospective study at the Internal Medicine Department of "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" General Hospital during the period 2006-2009. Included 200 patients who had HIV/AIDS and started antiretroviral treatment, 110 were treated with AZT/3TC/EFV and 90 with AZT/3TC/LPV/RTV, measuring viral load and CD4 count at 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 months. **Results:** 137 men (68.5%), 110 (55%) with the 3-drug, 107 (53.5%) heterosexual, 63 (31.5%) preferred relationships with other men, 33 (17.5%) were intravenous drug users, 101 (50.5%) with <100000 viral load; the users of the 3 drugs decreased viral load from 5.3 log to 2.3 log in 3 months and 1.8 log in 6 months; users of 4 drugs decreased from 5.7 to 1.5 log in 3 months and imperceptible in 6 months. The CD4 had a rise (CD4>200) for the period of 3 years. **Conclusion:** no scheme demonstrated statistically significant superiority in the rise and evolution of CD4 T lymphocytes, although a statistically significant decrease in viral load was observed in patients managed with AZT+3 TC+LPV+RTV.

Keywords: Antiretroviral Agents. AIDS. Positive CD4 T Lymphocytes. Viral Load.

Introducción

El primer ensayo de un medicamento con actividad antirretroviral (zidovudina) se completó en 1986, en el cual, se incluyeron pacientes con infección por VIH-1 y se demostró una reducción significativa de la mortalidad frente al grupo placebo, lo que obligó a interrumpir el ensayo clínico cuando la duración del seguimiento fue únicamente de 6 meses^{1,2,3}.

A partir de entonces, se precisaron más de 20 medicamentos con actividad antirretroviral y recibieron la denominación de inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa análogos o no de los nucleósidos, según su estructura química^{4,5}.

En 1996 la estrategia consistió en combinar tres o más medicamentos, monitorizando la respuesta terapéutica mediante la medición de la carga viral plasmática y conteo de linfocitos TCD4, lo que representó una disminución de las complicaciones clínicas y aumento de la supervivencia^{4,6}.

Actualmente, se recomienda el inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes con CD4 entre 200-350 cel/mm³ y absolutamente con cifras de CD4 < 200 cel/mm³, para obtener en 4 semanas, un descenso mínimo de carga viral 1-1,5 log₁₀. En 3-6 meses, debe ser indetectable (<200-500 copias/ml/plasma con test convencionales y <20-50 copias/ml con test ultrasensibles)^{7,8}.

En el hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", el tratamiento incluye iniciar con dos análogos de nucleósidos y un no nucleósido o con dos análogos de nucleósidos más uno o dos inhibidores de proteasas, siendo: zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV) o AZT + 3TC + lopinavir + ritonavir (LPV/RTV) respectivamente los esquemas más utilizados y con los que se cuenta con mayor experiencia para el manejo de los pacientes infectados con VIH^{9,10}.

En el país, son escasos los estudios enfocados en tratamiento antirretroviral y casi nulos en nuestra institución, en vista de tal necesidad, se realizó un estudio comparativo entre dos esquemas iniciales de tratamiento

antirretroviral, para determinar la eficacia de AZT/3TC/EFV vs. AZT/3TC/LPV/RTV en el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, midiendo su eficacia en relación con la disminución de la carga viral y aumento del conteo de linfocitos TCD4, con el fin de que este estudio sirva como guía al momento de seleccionar el esquema adecuado.

Metodología

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, en el servicio de medicina interna del hospital IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", período agosto 2006 a agosto 2009. El universo se constituyó con 200 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral con los esquemas AZT/3TC/EFV o AZT/3TC/LPV/RTV. La muestra se distribuyó en 110 pacientes con el esquema AZT/3TC/EFV y 90 pacientes con AZT/3TC/LPV/RTV.

Las variables incluyeron: sexo, edad, factores de riesgo como hombre teniendo sexo con otro hombre, heterosexual, usuarios de drogas intravenosas, infección por hepatitis B o C (con la posibilidad de determinar la forma de contagio); esquema de inicio de terapia antirretroviral, CD4 basal y evolución semestral hasta los tres años, carga viral basal y evolución semestral hasta los tres años (con la finalidad de valorar la evolución de la enfermedad y eficacia del tratamiento antirretroviral).

Los criterios de inclusión: pacientes mayores de 20 años, con conteo basal de linfocitos CD4; con conteo de linfocitos CD4 periódico, mínimo cada 6 meses por año; y los que iniciaron tratamiento antirretroviral bajo los esquemas AZT+3TC+EFV o AZT+3TC+LPV+RTV.

Los criterios de exclusión: abandono o interrupción por más de un mes del tratamiento antirretroviral; que hayan iniciado terapia antirretroviral con esquemas distintos a los mencionados en los criterios de inclusión y mayores de 70 años.

Los criterios de eliminación: aparición de neoplasias no asociadas a infección VIH,

mujeres que necesiten cambio de terapia antirretroviral por embarazo, haber recibido terapia antirretroviral siete o más meses sin control de CD4, haber recibido terapia antirretroviral menos de seis meses, muerte del paciente por causa no asociada al VIH.

El objetivo general del estudio, consistió en determinar la eficacia de AZT/3TC/EFV vs AZT/3TC/LPV/RTV en el tratamiento inicial de la infección por VIH-1 en el servicio de Medicina Interna del Hospital IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Los objetivos específicos consistieron en: determinar las características epidemiológicas de los pacientes infectados por el VIH-1, conocer las características de la población objeto de estudio según grupo de tratamiento, indicar la variabilidad de los niveles de linfocitos CD4 durante el tratamiento con los esquemas de estudio, conocer la variabilidad de los niveles de carga viral durante el tratamiento, definir según los resultados obtenidos, cuál de los dos esquemas de manejo para el HIV y/o SIDA es más eficaz.

La hipótesis consistió en establecer si el esquema AZT+3TC+LPV/RTV es más eficaz en el tratamiento de los pacientes con VIH/SIDA que el esquema AZT+3TC+EFV.

La información fue ingresada en hojas recolectoras de datos y posteriormente procesadas estadísticamente por medio de la tecnología informática (Microsoft office 2009), para la obtención de los resultados y elaboración de tablas y figuras que permitan la comprensión de los resultados.

Resultados

De los 200 pacientes bajo tratamiento antirretroviral, el 68,5% fueron hombres, apreciándose una mayor prevalencia de infección por VIH en el sexo masculino. De los 137 hombres, 78 (56,9%) usaron AZT+3TC+EFV, de las 63 mujeres, 32 (50,7%) usaron AZT+3TC+EFV, de lo analizado el esquema con tres drogas fue el más utilizado en la consulta externa del servicio de Medicina Interna (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución según sexo de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral

Sexo	Azt/3tc /efv	Azt/3tc/ lop/rtv	Total N (%)
Hombre	78	59	137 (68,5%)
Mujer	32	31	63 (31,5%)
Total	110 (55%)	90 (45%)	200 (100%)

Azt (zidovudina), 3tc (lamivudina), efv (efavirenz), lop (lopi-navir), rtv (ritonavir).

De 200 pacientes que iniciaron tratamiento, el 53,5% (107 pacientes) preferían relaciones sexuales heterosexuales, el 31,5% (63 pacientes) relaciones sexuales con otros hombres y el 15% (30 pacientes) otras preferencias sexuales, demostrando el mayor grado de infección en heterosexuales (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según preferencia sexual y esquema de tratamiento antirretroviral

Preferencia sexual	Azt/3tc/efv N (%)	Azt/3tc/lpv/rtv N (%)
Hombre teniendo relación con hombres	38(34,5%)	25(27,7%)
Heterosexual	62(56,3%)	45(50%)
Otros	10(9%)	20(22,2%)
Total	110	90

Azt (zidovudina), 3tc (lamivudina), efv (efavirenz), lop (lopinavir), rtv (ritonavir).

De 200 pacientes, 33 (17,5%) eran usuarios de drogas intravenosas (UDI), 31 (15,5%) tenían hepatitis B y 13 (6,5%) hepatitis C. La distribución de los factores de riesgo asociados al esquema antirretroviral se muestra en la figura 1.

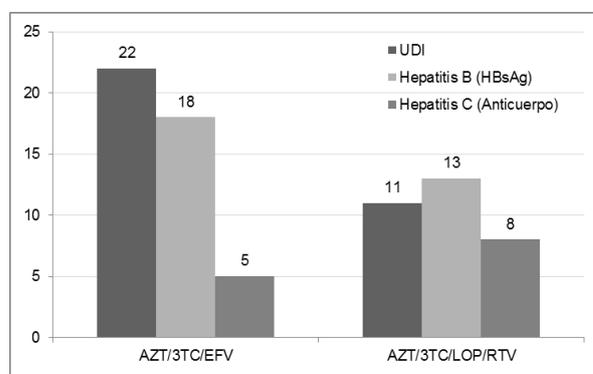


Figura 1. Factores de riesgo de los pacientes HIV/sida.

Los grupos por edades, su distribución total y por esquema, se muestran en la tabla 3. En lo

referente al sexo, edad y factores de riesgo evaluados no se encontró ninguna significancia estadística al valorar la prevalencia de la enfermedad.

Edad	Azt/3tc/efv	Azt/3tc/lpv/rtv	Total
Media	46,5	47,5	47
Mediana	25	15	20
Rango	20-70	20-70	20-70
Grupos por edades	N (%)	N (%)	
20-30	10 (9%)	8 (8,8%)	18
31-40	26 (23,6%)	13 (14,1%)	39
41-50	30 (27,2%)	32 (35,5%)	62
51-60	25 (22,7%)	22 (24,4%)	47
61-70	19 (17,2%)	15 (16,6%)	34
Total	110 (100%)	90 (100%)	200

Azt (zidovudina), 3tc (lamivudina), efv (efavirenz), lop (lopinavir), rtv (ritonavir).

De los 200 pacientes, 101(50,5%) tenían CV<100000 cel/CD4 y 99 (49,5%) CV>100.000; de los 110 pacientes con AZT+3TC+EFV, 65(59%) pacientes tenían una CV<100000 y 45 (40,9%) una CV >100000; de los 90 pacientes con AZT+3TC+LPV+RTV, 54 (60%) tenían CV>100000 y 36 (40%) CV<100000. Del grupo que inició con AZT+3TC+EFV, la CV disminuyó 3 log₁₀ copias/ml y del grupo con AZT+3TC+LPV+RTV, la CV disminuyó 4, 2 log₁₀ copias/m a los 3 meses en ambos casos; siendo indetectable la CV al inicio del sexto mes ambos casos (Figura 2). Se demostró que aquellos con una CV>100000 evolucionaban rápidamente a SIDA en relación a aquellos con CV<100000, en el estudio esto fue altamente significativo.

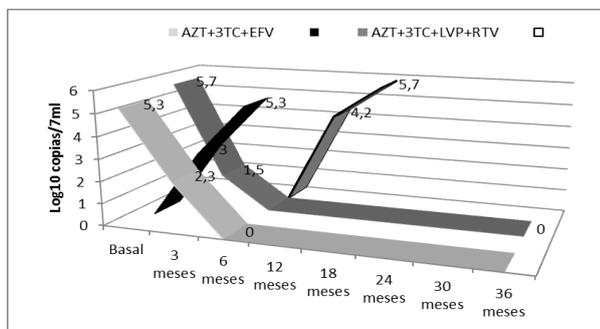


Figura 2. Reducción logarítmica de la carga viral en pacientes bajo tratamiento antirretroviral.

De los 200 pacientes, 170 (85%) tenían TCD4 <200cel y 30(15%) TCD4<350 cel; a

su vez, de los 110 (55%) pacientes con AZT+3TC+EFV, 92 (83,6%) tenían un TCD4 <200cel y 18(16,3%) TCD4>200cel. De los 90 (45%) pacientes con AZT+3TC+LPV+RTV, 78 (86,6%) tenían TCD4 < 200cel y 12 (13,3%) un CD4 > 200 cel. En relación al estudio se demostró una alta aparición de enfermedades oportunistas con TCD4 < 200 cel.

La figura 3, muestra la progresión de linfocitos TCD4 desde una basal sin tratamiento con valoraciones semestrales hasta un período de 3 años, bajo tratamiento antirretroviral, en ella apreciamos el incremento progresivo de los linfocitos TCD4, alejándose cada vez de valores inferiores de 200 cel/CD4, valor en el cual es susceptible la aparición de enfermedades oportunistas.

Se muestra el ascenso progresivo de los linfocitos TCD4, desde una basal hasta un período de 3 años, bajo diferentes esquemas antirretrovirales, alejándose de valores inferiores a 200 cel/CD4, en el cual el paciente puede padecer infecciones oportunistas. A su vez, se relaciona el ascenso de TCD4 en el tiempo según el esquema antirretroviral usado (Figura 3).

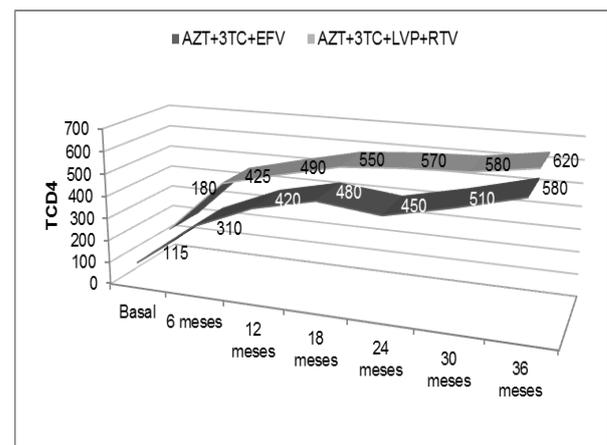


Figura 3. Evolución de los linfocitos TCD4 en los pacientes con HIV/sida bajo tratamiento antirretroviral según esquemas.

En la figura 4, se muestra la progresión total de los linfocitos TCD4, indiferente de los esquemas usados.

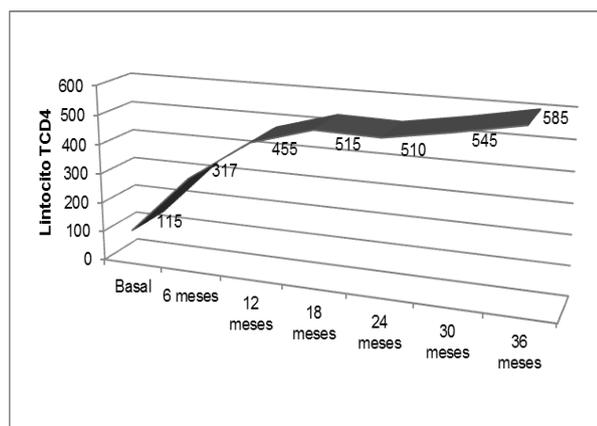


Figura 4. Evolución del linfocito cd4 en los pacientes bajo tratamiento antirretroviral con los esquemas mencionados.

La discontinuación del tratamiento no fue significativo para ambos esquemas, $p=0.43$ para AZT+3TC+EFV y $p=0.38$ para el esquema con AZT+3TC+LPV+RTV. Cuando se valoró el total de la discontinuación del tratamiento antirretroviral, el resultado fue no significativo con una $p=0.32$.

Discusión

Durante mucho tiempo se han desarrollado diferentes métodos para la vigilancia de los pacientes con VIH, pudiéndose realizar de acuerdo a la disponibilidad y medios económicos de cada institución.

Los métodos actualmente utilizados implican el conteo de linfocitos TCD4 y medición de la carga viral^{11,12}.

En el presente trabajo se hizo el seguimiento de los controles de CD4, y su evolución por un período de tres años siguiendo un control al tercer mes de iniciado el tratamiento antirretroviral y cada seis meses, hasta alcanzar el período determinado; trabajos parecidos a éste ya han sido realizados pero enfocados desde otro punto de vista^{8,13,14}.

Entre ellos mencionamos el estudio de L. Cuzin and et al^{7,15,16}, sobre "Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor vs nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens as first-line therapy: efficacy and durability in a prospective cohorte of French

HIV-infected patients; se valoraron 308 pacientes distribuidos en 190 casos iniciaron tratamiento con ZDV/3TC/NVP y otros 190 con ZDV/3TC/EFV, se enfocó en medir cuál de los esquemas con 3 ó 4 drogas era efectivo, demostrando superioridad con el esquema de manejo de 4 drogas^{4,10,17,18}.

Algunos resultados han sido reportados con 3-NRTI conteniendo varias combinaciones de ABC, 3TC, tenofovir (TDF) o didanosina. Estos estudios pueden ser debido a la emergencia de una simple mutación (K65) y a la presencia de ZDV en el régimen instaurado TDF parece ser protector contra esta mutación^{1,3,19}.

El estudio ACTG 388, es randomizado con pacientes que recibieron tres drogas que incluían AZT+3TC+indinavir o una de dos regímenes con 4 drogas que incluían AZT+3TC+indinavir+ efavirenz o AZT+3TC+indinavir + nelfinavir. En este estudio el régimen con cuatro drogas usando efavirenz tuvo una respuesta virológica superior que al régimen con tres drogas, pero el régimen con cuatro drogas que usaba nelfinavir tuvo una pésima respuesta virológica y mayor toxicidad^{9,20,21,22}.

El estudio ACTG 384 en el que pacientes randomizados recibieron dos secuencias con regímenes de tres drogas (AZT/3TC+ EFV o nelfinavir) vs cuatro drogas bajo el régimen con AZT/3TC+ nelfinavir + EFV, no encontró una diferencia significativa en la respuesta virológica o la toxicidad entre los regímenes con 3 ó 4 drogas^{2,3,23}.

El estudio randomizado INITIO con pacientes que recibieron regimen con tres drogas (estavudina + didanosina + efavirenz o nelfinavir) o cuatro drogas (estavudina + didanosina + nelfinavir y efavirenz) encontró una respuesta virológica superior con tres drogas, a su vez no se encontró toxicidad de mayor relevancia en ambos esquemas de tratamiento antirretroviral.

En conclusión este estudio no encontró un beneficio adicional en el esquema de cuatro drogas en relación con el de 3^{24,25}.

Al menos dos estudios han sido reportados diferencias étnicas y raciales en la respuesta virológica; un estudio retrospectivo de 450 pacientes encontró un significativo aumento en la falla de la respuesta virológica en negros tomando efavirenz o nelfinavir.

En un estudio realizado por investigadores del Johns Hopkins en 283 pacientes, recibiendo efavirenz, la probabilidad de discontinuar el tratamiento por un año fue significativamente más alto en afroamericanos (32%) que en blancos (16%) ($p=0.002$) y los índices de supresión de HIV-1 RNA a menos de 400 copias/ml, fueron más bajos (66% vs 82%, respectivamente) $p=0.01$.

En contraste, aunque solo 85 pacientes (81% afroamericanos, 19% blancos/no hispanos) recibieron inhibidores de proteasa en este cohorte; no hubo diferencia significativa en la discontinuación del tratamiento o en los índices de supresión virológica^{5,7}.

En el estudio de Siegfried NL, el cual investigo "Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults (Review) 2007", encontró que no había diferencia estadística significativa en la eficacia entre NVP y EFV cuando se usó en combinación con 3TC y d4T. También se demostró que la dosis en ambos tomando una o dos veces al día el NVP, en combinación con la NRTIs 3TC y d4T, desarrollaron significativamente mejor que NVP +EFV, 3TC y d4T^{4,8}.

Sin lugar a dudas el estudio que se realizó se observa que el TCD4 es el marcador evaluativo y predilecto de la enfermedad por HIV; mencionaré el estudio realizado por el Dr. Roy^{10,17} el cual analiza 40 pacientes infectados por el HIV en diferentes estadios clínicos, estableciendo una relación entre la aparición de enfermedades oportunistas con la disminución de linfocitos TCD4; sus resultados mostraron que cuando el conteo de CD4 disminuyó a <200 células/mm³, aparecían

enfermedades oportunistas, por lo cual él indicó el estudio de linfocitos CD4 para realizar profilaxis oportuna y manejo adecuado.

Los pacientes que inician una HAART deben ser controlados clínicamente en forma periódica para evaluar la ocurrencia de nuevas enfermedades oportunistas por progresión de la enfermedad o por reconstitución inmune, además deben efectuarse mediciones de CD4 y carga viral cada 6 meses, para determinar la eficacia inmunológica y virológica de la HAART, estas determinaciones pueden hacerse en forma más frecuente si se requiere evaluación inicial de eficacia antes de los 6 meses o si hay sospecha de fracaso^{1,25}.

En el presente trabajo se hizo el seguimiento de los controles de CD4, tomando en cuenta trabajos relacionados sobre este tema en otros medios como un reporte de Rodríguez y colaboradores^{11,29,32}, hicieron un seguimiento de pacientes donde encontraron que niveles bajos de CD4 conllevaba a una rápida progresión de la enfermedad en pacientes con VIH, realizaron un estudio de cohortes multicéntrico, en él tomaron la perspectiva de la carga viral y que no predecía más allá del 10% de lo que lo hacían los niveles de CD4 en pacientes con infección crónica por VIH.

No existe una superioridad estadística significativa en el uso de AZT+3TC+LPV+RTV vs AZT+3TC+EFV. Ambos esquemas no demostraron superioridad estadística significativa en el ascenso y evolución de los linfocitos TCD4, aunque sí se pudo apreciar una disminución estadística significativa de la CV en los pacientes manejados con AZT+3TC+LPV+RTV, pero se necesitan estudios más extensos y de mayor rigurosidad para establecer con mayor fundamento esta conclusión del estudio.

Referencias bibliográficas

1. Cameron DW, Huerbin R, Alvear C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 2008; 351:543-9.
2. Control Disease Center. Revised classification system for HIV infection and

- expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Journal of the International AIDS Society*. 2008; 41:1-20.
3. Nath A, Cousin P, et al. Pathobiology of human immunodeficiency virus dementia. *Seminars of Neurology*. 2008; 210:113-127.
 4. Roy M, Gulick F, et al. Predictive value of plasma VIH RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated VIH infection. *JAMA*. 2009; 296:1498-1506.
 5. Masur M, Jaramillo G, et al. An outbreak of community-acquired *Peumocystis carinii* pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2008; 305:1431-1438.
 6. Hammer SM, Brittenk H, 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. *New England Journal Medicine*. 2007; 337(11):725-33.
 7. Hirsch MS, Spiering JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type. Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clinic Infect Disease*. 2009; 37(1):113-28.
 8. Perelson AS, Abend N, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science*. 2009; 271:1582-1586.
 9. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 2008; 278: 1295-300.
 10. Salgado de Snyder VN, Díaz-Pérez MJ. Factores psicosociales y conducta sexual riesgosa para el SIDA en mujeres rurales involucradas en la migración México-Estados Unidos. *Salud Reproductiva y Sociedad*. 2009; 1:9-12.
 11. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir vs saquinavir/ ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. *J Inf Dis*. 2007; 188:635-42.
 12. Gulick J, Murillo K, et al. Three vs. four drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 296(7): 769-81.
 13. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007; 112:727-37.
 14. Góngora-Biachi RA, Castro-Sansores CJ, Valadez-González N, et al 2008. La epidemia del VIH y el SIDA en Yucatán, México: un enfoque basado en la investigación (1985-2007). *Rev Biomed* 2008; 16:29-43.
 15. Siegal, FP et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *New England Journal of Medicine*. 2010; 305:1439-1444.
 16. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy* 2008; 7:165-74.
 17. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2010; 292: 191-6.
 18. Cuzin L, et al. 2009 Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor- vs. nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens as first-line therapy: efficacy and durability in a prospective cohort of French HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2006; 216:388-395.

19. Lane, HC et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010; 309:453-458.
20. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2008; 17:2603-14.
21. Nieto-Cisneros L Zala C, Fessel WJ, et al. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with NRTIs in patients who have experienced virological failure with prior PI-containing regimen(s): 24-week results from BMS AI424-043. Abstract 117, 2nd IAS 2003, Paris.
22. Winston A, Pozniak A, Mandalia S, Gazzard B, Pillay D, Nelson M, 2009; Which nucleoside and nucleotide backbone combinations select for the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS*. 2009; 18: 949-951.
23. Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004; 18:2137-44.
24. Cingolani, A et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study. *AIDS*. 2008; 16(3):369-79.
25. Roy M. Gulick et al. Predictive value of plasma VIH RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated VIH infection. *JAMA*. 2009; 296:1498-1506.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL