

“Eficacia de Tenofovir/Emtricitabina VS. Abacavir/Lamivudina en pacientes con infección por VIH-1, vírgenes al tratamiento con >100,000 copias de Carga Viral “

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
EN AREA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

PRESENTA:

DRA. VIOLETA FIGUEROA POLITO

Director de Tesis: D. en C. María de la Luz Sevilla González

Junio 2010

Este trabajo fue realizado en la Uneme Capasits Tlalnepantla perteneciente al ISEM y al departamento estatal de VIH del estado de México, bajo la Dirección de la D. en C. María de la Luz Sevilla González.

INDICE

Resumen.....	7
Abstract.....	8
Relación de tablas y figuras	9
Glosario.....	11
1. Introducción.....	13
2. Antecedentes	17
3. Justificación.....	33
4. Planteamiento del problema.....	35
5. Pregunta de Investigación.....	37
6. Hipótesis	38
7. Objetivos	39
7.1. Objetivo General.....	39
7.2. Objetivos Particulares.....	39
8. Material y Métodos.....	40
8.1. Tipo de estudio	40
8.2. Ubicación temporal y espacial.....	41
8.3. Criterios de selección de la muestra	43
8.4. Variables	45
8.5. Tamaño de la muestra	47
8.6. Métodos de laboratorio	48

8.7. Análisis estadístico	50
8.8. Descripción operativa del estudio	51
9. Resultados	53
10. Análisis estadístico de los resultados.....	73
11. Discusión.....	75
12. Conclusiones.....	82
13. Bibliografía	84
14. Anexos	95
14.1 consentimiento informado por escrito.....	95
14.2 Formato de reporte de caso	98
14.3 Cuestionarios de Adherencia	111

RESUMEN

Objetivos: En este ensayo clínico se propuso determinar la efectividad y seguridad de dos de los backbone preferidos en la actualidad, Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC) Vs. Abacavir/Lamivudina (ABC/3TC) en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) vírgenes al tratamiento antirretroviral (ARV) con >100,000 copias/ml de carga viral (CV).

Material y Métodos: Este ensayo clínico se llevo a cabo en el Capasits Tlalnepantla, donde se captaron pacientes con infección por VIH sin tratamiento ARV previo con >100,000 copias de CV, aleatorizando en dos grupos. Uno de ellos con TDF/FTC (n=8) en combinación con Atazanavir/ritonavir (ATV/r) y el otro con ABC/3TC (n=5) en combinación ATV/r. Se realizaron mediciones de la CV al inicio del estudio, a las 8 semanas de tratamiento ARV, donde se buscaba una disminución de un logaritmo para medir la efectividad del tratamiento, y una última medición a las 24 semanas, donde se buscaba el éxito virológico, el cual se definió como CV de VIH <50 copias/ml. La falla al tratamiento se definió como CV >50 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento ARV.

Resultados: A las 24 semanas el 62% en el grupo de TDF/FTC vs. 60% en el grupo ABC/3TC, alcanzaron una Carga viral menor de 50 c/ml. (Intervalo de confianza del 95% con la diferencia de 1.04 (0.42-2.54), p=0.68). La recuperación inmunológica en el grupo tratados con TDF/FTC fue 254 cel/ μ l en comparación de 165 cel/ μ l de los pacientes tratados con ABC/3TC. Cabe mencionar que el las CV basales fueron mas elevadas en el grupo tratado con ABC/3TC, pero así mismo en este grupo encontraban los pacientes con una media de CD4 mas elevada. No hubo eventos adversos graves que obligaran a suspender el tratamiento ARV. La adherencia al tratamiento ARV fue medida por interrogatorio directo y por cuestionarios.

Conclusiones: Con estos resultados no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo cual no se puede considerar cierto hasta que no se cuente con el tamaño de muestra calculado y se reanalicen los datos. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos al administrarse junto con ATZ/r y con buena tolerancia para los pacientes. La adherencia en el tratamiento ARV juega un papel muy importante ya que dependiendo de esta, se traducirá un adecuado control virológico prolongado.

ABSTRACT

Objectives: In this trial was to determine the effectiveness and safety of two of the currently preferred backbone, Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) Vs Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) virgins antiretroviral (ARV) with > 100,000 copies / ml viral load (VL).

Material and Methods: This trial was conducted in the CAPASITS Tlalnepantla, where patients were recruited with HIV infection without prior ARV treatment with >100.000 copies of VL, were randomized into two groups. One of them with TDF/FTC in combination with Atazanavir/ritonavir (ATV/r) and the other in combination ABC/3TC + ATV/r. Measurements were performed at baseline VL at 8 weeks of ARV treatment, which sought a reduction of one log to measure the effectiveness of treatment, and a final measurement at 24 weeks, where they sought virologic success, which was defined as VL of HIV <50 copies/ml. The treatment failure was defined as VL > 50 copies/ml at 24 weeks of ARV treatment.

Results: At 24 weeks, 62% in the TDF / FTC vs. 60% ABC/3TC group achieved a viral load below 50 c/ml. (Confidence interval 95% with the difference of 1.04 (0.42-2.54) $p = 0.68$). The immunological recovery in the group treated with TDF / FTC was 254 cel/ μ l compared to 165 cel/ μ l of patients treated with ABC/3TC. It is noteworthy that the baselines VL were higher in the group treated with ABC/3TC, but likewise in this group were patients with high CD4 average. There were no serious adverse events that forced the suspension of ARV treatment. ARV treatment adherence was measured by direct examination and questionnaires.

Conclusions: These results are not statistically significant differences between groups, which can not be considered true until it has the sample size is calculated and the data reanalyzed. Adverse events were similar in both groups administered with ATZ / r was well tolerated for patients. Adherence to ARV treatment plays a very important because depending on this, will lead a suitable prolonged virologic control.

RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Criterios de inicio de tratamiento Antirretroviral

Tabla 2. Familias de Antirretrovirales

Tabla 3. Tratamiento Antirretroviral en personas sin tratamiento previo

Tabla 4. Carga viral y CD4 basal ambos grupos de estudio

Tabla 5. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 basales

Tabla 6. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 basales

Tabla 7. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 a las 8 semanas de tratamiento
ARV

Tabla 8. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 a las 8 semanas de tratamiento
ARV

Tabla 9. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 a las 24 semanas de
tratamiento ARV

Tabla 10. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 a las 24 semanas de tratamiento ARV

Figura 1. Sistema de clasificación de la CDC

Figura 2. Representación gráfica del estudio

Figura 3. Disposición de pacientes y características basales

Gráfica 1. Media de CV RNA de VIH-1 por grupo de estudio

Gráfica 2. Media del Log basal de CV RNA de VIH-1 por grupo de estudio

Gráfica 3. Media de CD4 basal por grupo de estudio

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes que alcanzaron <400 c/ml de CV RNA de VIH-1 a las 8 semanas de tratamiento ARV

Gráfica 5. Porcentaje de pacientes que alcanzaron <50 c/ml de CV RNA de VIH-1 a las 24 semanas de tratamiento ARV

Gráfica 6. Recuperación inmunológica a las 24 semanas de tratamiento

GLOSARIO

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ARN	Acido ribonucleico
ARV	Antirretroviral
ATZ	Atazanavir
CAPASITS	Centro ambulatorio de prevención y atención del VIH/SIDA e infecciones de transmisión sexual
CD4	Linfocitos T cooperadores CD4
CENSIDA	Centro nacional para la prevención y control del SIDA
CV	Carga Viral
ddl	Didanosina
EFV	Efavirenz
FOS	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IF	Inhibidor de la fusión
II	Inhibidor de la integrasa
INER	Instituto nacional de enfermedades respiratorias
IO	Infección oportunista
IP	Inhibidor de la proteasa
ITRAN	Inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleósidos

ITRNN	Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósidos
KIVEXA	Abacavir/Lamivudina 600/300mg
LPV	Lopinavir
NVP	Nevirapina
QD	Una vez al día
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SQV	Saquinavir
TARAA	Terapia antirretroviral altamente activa
TRUVADA	Tenofovir/Emtricitabina 200/300mg
TDF	Tenofovir
UNEME	Unidad médica especializada
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VIH-1	Virus de Inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de Inmunodeficiencia humana tipo 2
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCION

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en Estados Unidos, en el año de 1981, al encontrarse 5 casos de varones homosexuales con cuadros neumónicos, previamente sanos, causados por *Neumocystis carinii* (en la actualidad *Neumocystis jirovecii*) en Los Ángeles y 26 casos reportados de Sarcoma de Kaposi en la misma población que previamente se encontraban sanos en Los Ángeles y New York. Posteriormente se identificó la enfermedad en hombres y mujeres usuarios de drogas intravenosas, así como en pacientes hemotransfundidos y hemofílicos. En 1983 se identificó el agente etiológico del SIDA, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En la actualidad la infección por VIH/SIDA se considera una pandemia. Mundialmente se estiman 33.2 millones de personas infectadas por VIH y que 2.5 millones se infectaron en el 2007, con una mortalidad de 2.1 millones en el mismo año. ⁽²⁾ Se considera que África Subsahariana es el epicentro de la pandemia con más de las dos terceras partes de los casos de infección por VIH/SIDA, considerándose que 22.5 millones de personas que viven con VIH se encuentran en esta región correspondiendo al 68% del total mundial. ⁽³⁾ En Europa occidental, China y la India se considera una enfermedad emergente. ⁽¹⁾

México es un país que presenta una epidemia estable, la prevalencia de la infección por VIH en la población adulta de 15 a 49 años de edad es baja (0.3%), lo cual significa que tres de cada mil personas adultas podrían ser portadoras del VIH en este país. En las últimas estimaciones del Centro Nacional para la Prevención y Control del SIDA (CENSIDA) 182,000 personas mayores de 15 años viven con VIH/SIDA. ⁽⁴⁾ Entre 1983 y 2007 se notificaron un total de 115,651 casos de SIDA por fecha de diagnóstico, con 5316 casos nuevos registrados en el 2007. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

La epidemia en México es predominantemente sexual, esta vía de transmisión corresponde al 96.9% de los casos nuevos de SIDA diagnosticados en el 2007, con predominio de la vía heterosexual (57.9%) en contraste con la vía homosexual (21.3%) y bisexual (17.7%). En el año 2002 el predominio de la infección se observaba en homosexuales con más del 50% de las nuevas infecciones, pero esta tendencia ha cambiado debido a un aumento en el número de mujeres infectadas por sus parejas sexuales. ⁽¹⁾

En menores de 15 años la transmisión perinatal constituye la principal causa de infección por VIH/SIDA con un 96.1% de los casos acumulados desde 1983 y 2007. Las defunciones notificadas en el 2005 fueron 4653 por enfermedades relacionadas con el SIDA. ⁽⁷⁾

Con la introducción de la terapia antirretroviral la mortalidad en México ha disminuido, en el año 2001 se estableció la política de acceso universal a los medicamentos del virus del SIDA, ⁽⁸⁾ en el 2005 se consideraba una cobertura del 71% de las personas que viven con VIH/SIDA.

El agente etiológico del Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) es el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) descubierto en 1983. Este virus pertenece a la familia de los retrovirus, dentro de la subfamilia de los lentivirus, los cuales están asociados a desórdenes inmunológicos, degenerativos e inflamatorios lentamente progresivos. Dentro de esta subfamilia se encuentran el VIH tipo 1 (VIH-1) y el VIH tipo 2 (VIH-2) los cuales son responsables de causar inmunodeficiencias en humanos. ⁽⁹⁾

El VIH debilita el sistema inmunológico de los pacientes infectados, provocando manifestaciones clínicas por la cronicidad de la infección. La infección por el VIH se caracteriza por la disminución progresiva de la subpoblación de linfocitos T cooperadores e inductores, ⁽¹⁰⁾ que se expresan en la superficie de las células CD4, la cual es la principal responsable de la respuesta inmunitaria humana.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a la inmunosupresión progresiva por la pérdida de linfocitos CD4 positivos (CD4+),

lo cual provoca una vulnerabilidad para infecciones oportunistas (IO) así como la aparición de neoplasias. El VIH provoca la disfunción de casi todos los elementos del sistema inmunológico. (11)

2. ANTECEDENTES

Se pueden definir tres categorías inmunológicas de acuerdo al recuento de linfocitos CD4+ en sangre periférica, las cuales orientan a las acciones clínicas y terapéuticas: ⁽¹⁾ ⁽¹²⁾

Categoría 1: mayor o igual a 500 cel/mm³

Categoría 2: entre 200 y 499 cel/mm³

Categoría 3: menor a 200 cel/mm³

Las categorías clínicas se definen en tres grupos llamados A, B y C, que se explican a continuación:

Categoría A

Una o más de las entidades listadas en un adolescente o adulto con infección documentada por VIH, no deben de haber ocurrido condiciones de la lista de la categoría B o C.

- Infección de VIH asintomática
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección por VIH aguda (primaria) con enfermedad acompañante o historia de infección aguda.

Categoría B

Son entidades sintomáticas en un adolescente o adulto con infectado por VIH, no incluidas en las entidades listadas en la categoría C y que cumplan al menos un de los siguientes criterios:

- a) Las entidades son atribuibles a infección por VIH o son indicativas de infección por VIH o son indicativas de un defecto de la inmunidad celular.
- b) El médico considera que el curso clínico o el manejo de los síndromes clínicos se complica por la infección de VIH

Se presentan algunos ejemplos de la categoría B, aunque no se puede limitar a esta lista:

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis orofaríngea (muguet)
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o con mala respuesta al tratamiento
- Displasia cervical (moderada o severa)/ Carcinoma cervical in situ
- Síntomas constitucionales como fiebre (>38.5 °C) o diarrea de más de un mes de duración
- Leucoplasia oral vellosa
- Herpes zoster, comprendiendo al menos dos episodios distintos o comprometiendo mas de un dermatoma
- Purpura trombocitopénica idiopática

- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica, complicada con un absceso tubo-ovárico
- Neuropatía periférica

Categoría C

Incluye las entidades que están listadas en la clasificación de caso de SIDA.

Una vez que una entidad de categoría C ha ocurrido, la persona permanece en categoría C aunque luego ya no presente síntomas.

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (mas de un mes de duración)
- Enfermedad por Citomegalovirus (no localizada en hígado, bazo o ganglios)
- Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Herpes simple: úlceras crónica (mas de un mes de duración) bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

- Isosporiasis intestinal crónica (mas de un mes de duración)
- Sarcoma de Kapossi
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma inmunoblástico
- Linfoma primario del sistema nervioso central
- Mycobacterium avium complex o M, Kansasii diseminado o extrapulmonar
- Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar)
- Neumonía por Neumocystis jirovecii
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por Salmonella
- Toxoplasmosis cerebral
- Síndrome de desgaste debido a VIH

Figura 1. Sistema de clasificación CDC

Categoría	A	B	C
> 500 cel	A1	B1	C1
200 – 499 cel	A2	B2	C2
< 200 cel	A3	B3	C3

El uso de la terapia antirretroviral (ARV) combinada ofrece beneficios claros sobre la calidad y expectativa de vida de las personas infectadas por VIH, lo que ha cambiado la perspectiva a un padecimiento crónico y tratable.

Los objetivos de la terapia ARV de inicio son: reducir la carga viral (CV) que se define como el número de copias de VIH por ml de sangre, hasta un nivel no detectable basado en las técnicas moleculares actuales (menos de 50 copias/ml) y mejorar la inmunidad mediante la elevación de la cuenta de células CD4 (reconstitución inmune) ambos por el mayor tiempo posible, con el fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

A partir de 1996 la morbi-mortalidad en las personas con VIH se modificó con la inclusión de los inhibidores de la proteasa (IP), y mas recientemente con la inclusión de esquemas ahorradores de IP como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRAN) y las nuevas familias como los inhibidores de la fusión (IF) y los inhibidores de la integrasa (II).

La combinación del al menos tres fármacos activos conforman los esquemas que se denominan “Terapia Antirretroviral Altamente Activa” (TARAA). ⁽¹⁾⁽²⁾ ya ha demostrado su poder para disminuir significativamente la morbimortalidad asociada al VIH-1 en varios estudios. ⁽¹³¹⁻⁶⁾ El momento óptimo

del comienzo de la terapia ARV se basa en la cuenta de CD4 y de CV que son predictores independientes de la progresión clínica, además de definir el riesgo de padecer Infecciones oportunistas (IO), y debe ser considerado junto con la evaluación clínica del paciente para tomar la decisión de iniciar tratamiento ARV. ^(17,18) La cuenta de linfocitos CD4+ es la determinante del momento óptimo de inicio del tratamiento ARV.

El tratamiento depende del estado clínico, virológico e inmunológico y debe de iniciarse una vez que se determinó que existe una indicación clara de acuerdo con los criterios mencionados y en el momento que la persona ha aceptado el compromiso y la disposición para tomarla adecuadamente por tiempo prolongado.

Se deben de considerar para iniciar el tratamiento: las manifestaciones clínicas, el grado de inmunodeficiencia existente (determinado por la cuenta de CD4), el riesgo de la progresión de la enfermedad (determinación de la CV en el plasma) y con los beneficios y riesgos potenciales de los fármacos con el uso a largo plazo.

En pacientes sin tratamiento ARV previo, los objetivos serán la supresión máxima y sostenida de la replicación del VIH, con CV por debajo de los límites de detección (<50 copias/ml), el aumento del recuento de CD4 (reconstitución

inmune) y la mejor calidad de vida al mantener estos cambios durante el mayor tiempo posible. ⁽¹⁹⁾

En la siguiente tabla se muestran los criterios para el inicio de tratamiento Antirretroviral según la Guía de mexicana de CENSIDA.

Tabla 1. Criterios para inicio de tratamiento ARV ⁽¹⁾

Categoría Clínica	CD4	CV	Recomendación
Infección retroviral aguda o < 6 meses de seroconversión	Cifra indistinta	*	Enviar a tercer nivel para evaluar tratamiento protocolizado
Infección crónica asintomática	> 350	*	Definir tratamiento vigilar cada 3-4 meses con nueva cuenta de CD4
	200-350	No disponible	Tratamiento
	200-350	< 100,000 copias ARN viral ∞	Individualizar Vigilar cada 3-4 meses con CD4

	200-350	> 100,000 copias ARN viral ∞	Tratamiento
	< 200	*	Tratamiento
Infección crónica sintomática	Cifra indistinta	*	Tratamiento

* Es recomendable realizar CV, aunque no es indispensable para la toma de decisión. ∞ Valores de acuerdo a la técnica RT/PCR (Amplicor).

En México se cuenta con la existencia de medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH. A continuación en la tabla 2. Se muestra la distribución de los medicamentos antirretrovirales según a la familia a la cual pertenecen

Tabla 2. Familias de Antirretrovirales ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

ITRNN	ITRAN	IP	Inhibidores de la Fusión	Inhibidores de la Integrasa
Efavirenz	Abacavir	Amprenavir/r	Enfuvirtida	Raltegravir
Nevirapina	Abacavir/Lamivudina	Atazanavir/r		
	Didanosina	Darunavir/r		
	Emtricitabina	Fosamprenavir/r		

	Estavudina	Indinavir		
	Lamivudina	Lopinavir/r		
	Tenofovir	Nelfinavir		
	Tenofovir/Emtricitabina	Ritonavir		
	Zidobudina/Lamivudina	Saquinavir/r		
	Zidovudina	Tipranavir/r		

r=ritonavir

Para elegir el régimen ARV de inicio se debe buscar: Potencia, evidencia en estudios clínicos de un porcentaje elevado de respuesta virológica; Bien tolerado, con pocos efectos colaterales a corto o largo plazo; Simple de administrar, un esquema con un número bajo de tabletas por día, que se pueda administrar una o dos veces como máximo al día y que no tenga restricciones alimenticias; Sin alteraciones medicamentosas o que no sean clínicamente significativas, que permita preservar opciones futuras en caso de falla, con elevada barrera genética, sin efectos teratogénicos y que sea accesible económicamente.

Actualmente las combinaciones más comunes recomendadas para inicio de tratamiento son: la combinación de dos ITRAN + un ITRNN ó dos ITRAN + un IP/r (potenciación con uso de bajas dosis de Ritonavir). Los esquemas mas recomendados son: ⁽¹⁾ ⁽²⁾ ⁽³⁾

a) Combinación de ITRAN mas recomendadas

Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)

Zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)

Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)

Didanosina (ddI) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)

b) Los ITRNN recomendados:

Efavirenz (EFV)

Nevirapina (NVP)

c) Los IP recomendados son:

Atazanavir/r (ATZ/r)

Fosamprenavir/r (FOS/r)

Lopinavir/r (LPV/r)

Saquinavir/r (SQV/r)

Tabla 3. Tratamiento ARV en personas sin tratamiento previo ⁽¹⁾

Situación clínica	1ª Opción	2ª Opción
CD4 > 350 con SIDA	2 ITRAN + EFV	2 ITRAN + ATV/r FSP/r SQV/r

CD4 200 – 350	2 ITRAN + EFV	2 ITRAN + ATV/r FSP/r SQV/r
CD4 100-200 sin evidencia clínica de enfermedad avanzada	2 ITRAN + EFV	2 ITRAN + ATV/r FSP/r LPV/r SQV/r
CD4 <100 o evidencia clínica de enfermedad avanzada	2 ITRAN + LPV/r	2 ITRAN + EFV 2 ITRAN + ATV/r FSP/r SQV/r
Mujer con potencial reproductivo	2 ITRAN + ATV/r LPV/r SQV/r	

r = Ritonavir utilizado como refuerzo farmacológico (booster) de acuerdo a la nomenclatura internacional.

Entre los IP se considera que Ritonavir a dosis terapéuticas no debe usarse debido a su pobre tolerancia, efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Sin embargo a dosis bajas (100-200 mg/d) es un potenciador de todos los IP.

Se recomienda que todo esquema de IP se use en administración de una o dos veces al día, que debe de potenciarse con dosis bajas de Ritonavir, dada la modificación de la farmacocinética del primer IP, lo que permite una dosificación más cómoda (menos pastillas, menos veces al día), menos restricciones en la ingesta, y favorece el apego y preserva niveles terapéuticos mas seguros en suero (mayor coeficiente inhibitorio), lo que aumenta la potencia del fármaco y se asocia con la reducción en la generación de cepas resistentes.

Con el uso de la terapia ARV se han obtenido muchas ventajas, pero también hay desventajas, ya que su uso se asocia con complicaciones a corto y largo plazo que deben de tenerse en cuenta desde el momento de la selección del esquema ARV. Estos efectos adversos se han reportado con el uso de casi todos los ARV.

Los efectos adversos son la principal causa de cambio, interrupción o falta de adherencia a los tratamiento antirretrovirales. ⁽²¹⁾ En una revisión de más de 1000 pacientes que reciben tratamiento Antirretroviral, el 47% y el 27% de los sujetos evaluados comunicaron eventos adversos clínicos y de laboratorio, respectivamente. ⁽²²⁾

Existen complicaciones agudas que ponen en peligro la vida, como toxicidad hepática, acidosis láctica y pancreatitis entre otras, hay complicaciones que tiene efectos a largo plazo, en el riesgo de patología cardiovascular con hiperlipidemia, resistencia a la insulina, cambios óseos, etc. Así como complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente a corto y largo plazo como la neuropatía periférica, alteraciones en la distribución de la grasa corporal.

Las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con el Abacavir se presenta en 8% de los pacientes, habitualmente en las primeras seis semanas de tratamiento, y se manifiesta por fiebre, exantema y otros síntomas sistémicos. (20)

En los pacientes que han presentado hipersensibilidad al Abacavir, la reexposición al fármaco se asocia con una reacción severa potencialmente mortal que se desarrolla en pocas horas.

El Tenofovir esta asociado con una elevación de la creatinina sérica que se presenta en los primeros meses de tratamiento y que es reversible al suspender el agente. La toxicidad renal por tenofovir cursa con daño tubulointersticial, acidosis tubular renal síndrome de Fanconi. (1)

En personas que tomen Tenofovir debe vigilarse la función renal y evitar el uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos, en caso de elevación progresiva de azoados se debe de sustituir este fármaco.

Con el uso de Atazanavir puede ocurrir una elevación reversible de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionada a inhibición de glucorosnil transferasa (UGT), pudiéndose presentar elevación de las transaminasas hepáticas las cuales tendrán que ser evaluadas por el clínico. Se debe de considerar una terapia alternativa ARV si se presenta una bilirrubina >5 veces por arriba de lo normal. (6)

También se pueden presentar adversos gastrointestinales como la diarrea, que se presenta con el uso de algunos IP, pero que generalmente es controlable con el uso de agentes antidiarreicos, así como las náuseas y el vómito los cuales se pueden controlar con el uso de antieméticos, estos efectos secundarios aunque son leves, pueden comprometer la adherencia al tratamiento ARV, por lo cual es muy importante detectarlos y tratarlos.

La terapia antirretroviral provocó un fuerte impacto en la evolución de la infección por VIH transformándola en una patología crónica y controlable, pero también trajo consigo algunos problemas relacionados con la administración prolongada, como efectos adversos a largo plazo y fatiga a la toma de la

medicación, lo que se manifestó en la falta de adherencia, pilar fundamental del éxito del tratamiento.

Según las posibilidades actuales del tratamiento ARV, un paciente que inicia la terapia debe continuarla de por vida. En países industrializados, los estudios sobre la adherencia a los ARV mostraron que una buena adherencia a los mismos se relaciona con mejores resultados virológicos, inmunológicos y clínicos, y que se necesita contar con tasas de adherencia sostenida mayor al 95% para maximizar los beneficios de la terapia ARV. ⁽²²⁾ La complejidad del régimen y la cantidad de pastillas son razones frecuentes para la falta de adherencia.

La adherencia terapéutica es parte de la respuesta esperada en un paciente para observar los resultados de su tratamiento. La “adherencia” se refiere al comportamiento que puede hacer efectivo el consumo de medicamentos y otras indicaciones médicas.

La deficiente adherencia al tratamiento puede adoptar diversas formas: dificultades para iniciarlo, suspensión momentánea o abandono definitivo, cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, que pueden ser errores de omisión, de dosis, de tiempo, de propósito, la inasistencia a consultas e interconsultas, la ausencia de modificación de hábitos y estilo de

vida necesarios para el mejoramiento a la salud, la automedicación. (1)

Se ha reconocido que el éxito y la durabilidad del tratamiento ARV tienen una relación estrecha con un elevado nivel de apego. Un mal apego puede incrementar la replicación viral que permite la aparición de cepas resistentes. Así mismo un buen apego se refleja en la calidad de vida y en un aumento de la sobrevivencia del paciente. (1)

Algunos puntos a tener en cuenta para mejorar la adherencia al tratamiento, son el uso de pastilleros es útil ya que simplifica y evita olvidos de dosis, la estrategia de tratamiento directamente observado, la participación de la familia en la educación sobre la adherencia, así como asegurar la provisión de forma gratuita de los ARV sin interrupciones.

3. JUSTIFICACIÓN

El primer esquema antirretroviral en pacientes infectados por Virus de inmunodeficiencia Humana vírgenes al tratamiento, es de suma importancia, ya que de él dependerán las futuras combinaciones de antirretroviral y de la calidad de vida del paciente.

La carga viral elevada (> 100,000 copias) es una realidad en la mayoría de los pacientes infectados por VIH, que al acudir a las unidades de atención especializada en busca de un diagnóstico y tratamiento, se encuentran con gran deterioro inmunológico, que impacta en un estado físico muy deteriorado y en la presencia de múltiples enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente, así como el ingreso a hospitales de concentración nacional con estancias hospitalarias prolongadas.

Así pues la importancia de que por medio de este ensayo clínico se pueda determinar un esquema antirretroviral que sea eficaz y seguro en pacientes con elevada carga viral e importante deterioro inmune, sin llegar a la falla virológica temprana.

Por otro lado la terapia antirretroviral es un gasto importante para las instituciones públicas, así como para el gobierno federal, que la otorgan de

forma gratuita a las personas que viven con VIH, al dar un esquema antirretroviral efectivo se impactará en la disminución de las enfermedades oportunistas que pongan en peligro la vida de las personas que viven con VIH, se tendrán sujetos laboralmente activos y productivos para la sociedad y una disminución de los gastos erogados por los internamientos que son de larga estancia hospitalaria y ayudando a que las personas que viven con VIH mejoren en su calidad de vida.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia antirretroviral altamente activa se recomienda en todos los pacientes con una cuenta < 350 células CD4, ya que su fundamento principal es lograr la supresión de la carga viral a menos de 50 copias/ml de sangre posterior a 6 meses de tratamiento antirretroviral, esto con el fin de frenar el deterioro de las células CD4, evitando así la presencia de infecciones oportunistas que pongan en riesgo la vida del paciente.

Actualmente se han desarrollado ensayos clínicos controlados donde se ha observado la falla virológica temprana de la combinación de Abacavir/Lamivudina en pacientes vírgenes al tratamiento antirretroviral con > 100,000 copias de carga viral, sin ser este uno de los objetivos principales de dichos ensayos clínicos. Por tal motivo surge la inquietud de verificar este evento con el fin de evitar una falla virológica temprana en los esquemas antirretrovirales.

Uno de los ensayos clínicos controlados mas recientes, HEAT, se comparan las combinaciones de ABC/3TC vs TDF/FTC, donde se demuestra la no inferioridad del primer esquema, en cuanto a la eficacia virológica, pero sin embargo no se estratifico a los pacientes en cuanto a su carga viral y metodológicamente se tuvieron cambios durante la realización de protocolo, del

tercer componente del esquema antirretroviral lo cual podría alterar los resultados obtenidos en el mismo. ⁽⁴⁾

En el ensayo clínico controlado ACTG 5202 que se encuentra en la fase cerrada de reclutar nuevos pacientes y que actualmente esta corriendo, al corte a las 48 semanas se encontró una falla virológica temprana con la combinación de ABC/3TC en pacientes con elevadas cargas virales (> 100,000 copias) considerándose esta: falla temprana al ARN VIH > 1000 copias/ml entre la semana 16 - 24 y falla tardía al ARN VIH > 200 copias/ml a la semana 24 o posterior. Después de un seguimiento de 60 semanas, el porcentaje de pacientes con fracaso virológico fue de 14% en el grupo de ABC/3TC y de 7% en el grupo de TDF/FTC ($p=0.0003$). Sin embargo en este ensayo clínico metodológicamente no se estratifico a los pacientes desde el inicio del ensayo.

⁽⁵⁾

5. PREGUNTA DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia virológica de Tenofovir /Emtricitabina + Atazanavir/r VS Abacavir/Lamivudina + Atazanavir/r en pacientes infectados por VIH-1 virgenes al tratamiento con >100,000 copias de CV?

6. HIPOTESIS

El esquema antirretroviral a base de Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir/r tiene mayor eficacia virológica a $>100,000$ copias de CV en comparación que Abacavir/Lamivudina + Atazanavir/r en pacientes infectados por VIH-1 vírgenes al tratamiento.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Comparar la eficacia virológica de Tenofovir/Emtricitabina VS. Abacavir/Lamivudina en pacientes infectados por VIH-1 vírgenes al tratamiento con >100,000 copias de CV.

7.2 Objetivos Particulares

- ❖ Comparar la recuperación inmunológica de los esquemas antirretrovirales Propuestos en los pacientes infectados por VIH-1.

- ❖ Determinar la seguridad de ambos esquemas antirretrovirales

- ❖ Medir los niveles de adherencia al tratamiento ARV

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Tipo de Estudio

- ❖ Tipo de intervención: Experimental

- ❖ Tipo de análisis: Comparativo (analítico)

- ❖ Temporalidad: Prospectivo

- ❖ Método de Observación: Longitudinal

- ❖ Tipo de Diseño: Ensayo Clínico

Ensayo Clínico Controlado, Aleatorizado, Prospectivo, Longitudinal, Comparativo, Abierto.

8.2 UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

❖ Infraestructura:

Instalaciones de la UNEME CAPASITS Tlalnepantla.

Instalaciones del Hospital General de Tlalnepantla.

Laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla.

Laboratorio central del INER

❖ Personal:

2 médicos especialistas en VIH

Enfermera de la UNEME CAPASITS

❖ Material y Reactivos:

Reactivos para la medición de CV en el Laboratorio central del INER.

Medición de Células CD4 en el laboratorio central del INER.

Reactivos para pruebas de laboratorio en el Laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla.

❖ Convenios:

Se cuenta con un convenio estatal con el INER para la realización de la CV y CD4.

Los pacientes cuentan con la póliza de Seguro Popular con lo que se cubre el tratamiento ARV y los estudios de laboratorio.

8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

8.3.1 Criterios de Inclusión

- ❖ Mexicanos, que radiquen en el Estado de México.
- ❖ Que se encuentren en control mensual en la UNEME CAPASITS Tlalnepantla
- ❖ Hombres y Mujeres
- ❖ De 18 a 60 años de edad
- ❖ Diagnostico confirmado de infección por VIH/SIDA
- ❖ Pacientes sin tratamiento ARV previo
- ❖ Con < 350 células CD4
- ❖ Con >100,000 copias de CV
- ❖ Firma del Consentimiento Informado por Escrito

8.3.2 Criterios de no Inclusión

- ❖ Embarazadas
- ❖ Pacientes con Insuficiencia renal
- ❖ Pacientes con Insuficiencia hepática
- ❖ Coinfectados con Hepatitis B o C
- ❖ Coinfectados con Tuberculosis

8.3.3 Criterios de Exclusión

- ❖ Efectos Adversos graves
- ❖ Hospitalización por Oportunistas
- ❖ Abuso de drogas o alcohol durante el protocolo
- ❖ Fallecimiento
- ❖ Mala adherencia al tratamiento ARV durante el protocolo

8.3.4 Criterios de Eliminación

- ❖ Retiro del Consentimiento Informado por Escrito

8.4 VARIABLES

8.4.1 Variable Independiente

1. Esquemas antirretrovirales

Definición conceptual: Tratamiento ARV para disminuir la CV y aumentar las células CD4+ en pacientes infectados por VIH-1.

Definición operacional: Grupo A Tenofovir 300mg/ Emtricitabina 200mg + Atazanavir 300mg/ ritonavir 100mg. Grupo B Abacavir 600mg/ Lamivudina 300mg + Atazanavir 300mg/ ritonavir 100mg.

Escala de medición: Cualitativa, Nominal

Unidad de medición: mg

8.4.2 Variable Dependiente

1. Carga Viral

Definición conceptual: Número de copias RNA-VIH por mililitro de sangre.

Definición operacional: Detectable >50 copias/ ml o Indetectable <50 copias/ml (Técnica de COBAS Ampliprep/Amplicor HIV-1, técnica ultrasensible, Roche).

Escala de medición: Cualitativa, Nominal

Unidad de medición: Si / No

2. CD4

Definición conceptual: linfocitos T cooperadores CD4+

Definición operacional: Recuperación inmunológica por recuento linfocitario, con relación a la cuenta basal de CD4+

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: células/ μ l y %

3. Efectos Adversos

Definición conceptual: Hipersensibilidad al Abacavir, Dislipidemia, Daño renal.

Definición operacional: Rash por Abacavir, Aumentos de Lípidos, Disminución de la tasa de filtración glomerular.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Unidad de medición: Presente / Ausente

8.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Utilizando para el cálculo del tamaño de la muestra el programa estadístico PSP, quedando de la siguiente manera:

$$\alpha = 95\% \quad \frac{[Z\alpha \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$Z\alpha = 1.645 \quad n = \quad (p_1 - p_2)^2$$

$$Z\beta = 0.842$$

$$\beta = 80\%$$

$$p_1 = 0.60 \quad n = 26 \text{ pacientes por grupo considerando pérdidas del } 10\%$$

$$p_2 = 0.90$$

$$P = 0.75$$

8.6 MÉTODOS DE LABORATORIO

Se usará la determinación de la Carga viral para medir la replicación viral en el laboratorio central del INER utilizándose COBAS Ampliprep/Amplicor HIV-1, técnica ultrasensible, Roche, midiéndose al ingreso de la investigación a los 0, 8 y 24 semanas.

Se usará el Examen de Citometría de Flujo para determinar la recuperación inmunológica de las células CD4 en el laboratorio central del INER, midiéndose al ingreso de la investigación a los 0, 8 y 24 semanas.

Se tomaran las muestras de sangre venosa central para la realización de Biometría Hemática, Química sanguínea, Pruebas de función hepática, Examen general de orina, en el laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla al ingreso de la investigación a los 0, 12 y 24 semanas.

Para la medir la seguridad se medirá la hemoglobina, hematocrito, glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, TGO, TGP, Amilasa, Lipasa,

LDH, sedimentos urinarios. Estos se realizarán a los 0, 12 y 24 semanas. Se informara de los efectos adversos y se dará tratamiento a los mismos.

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizara la prueba de X^2 para muestras independientes por medio de la calculadora estadística de <http://faculty.vassar.edu/lowry/odds2x2.html>

Se calculara el Riesgo relativo (RR) por medio de la calculadora estadística de <http://faculty.vassar.edu/lowry/odds2x2.html>

Se considera un Intervalo de Confianza del 95%, considerando así una p estadísticamente significativa si es menor a 0.05 ($p < 0.05$).

Las hipótesis estadísticas se muestran a continuación:

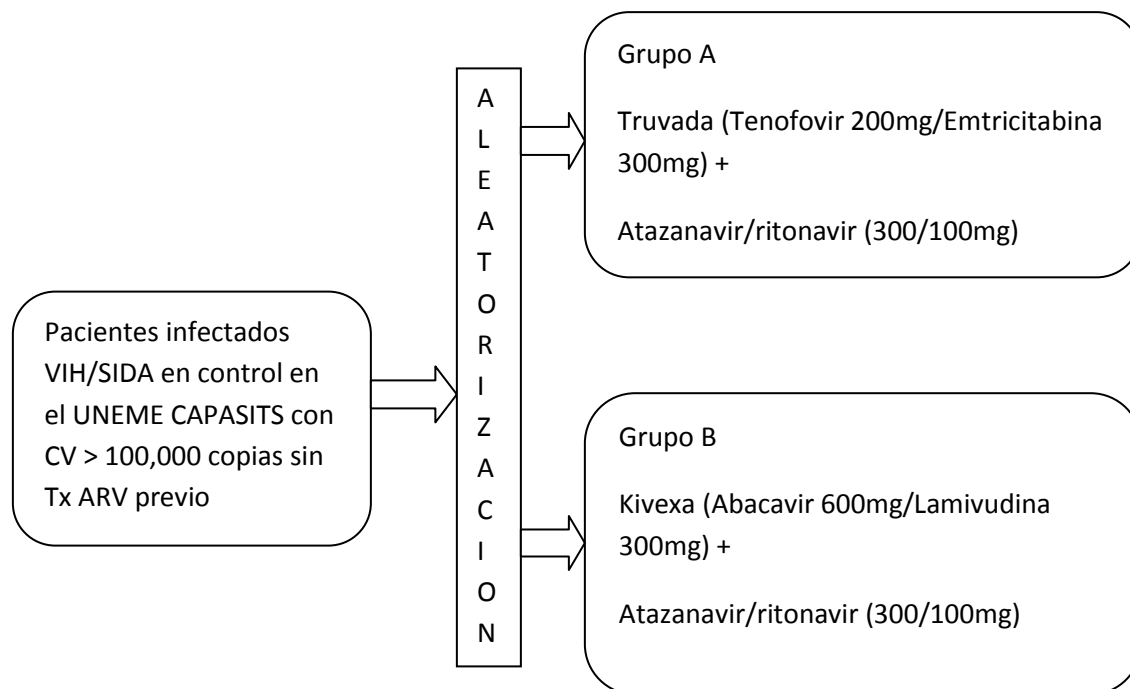
$$H_a = \text{Grupo A} \geq \text{Grupo B}$$

$$H_o = \text{Grupo A} = \text{Grupo B}$$

8.8 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Población en estudio: Pacientes infectados por VIH/SIDA que acuden a control en la UNEME CAPASITS Tlalnepantla dependiente del ISEM.

Figura 2. Representación grafica del estudio



Paciente con diagnóstico de Infección por VIH/SIDA que ingrese a control en el CAPASITS Tlalnepantla, que cumpla con los criterios de inclusión y con firma del consentimiento informado por escrito, se realizara la aleatorización por medio de tablas de aleatorización, con muestreo de forma consecutiva y se

repartirán en dos grupos. El grupo A con el ARV de Truvada 200/300mg (TDF/FTC) una vez al día (QD) y se combinara con Atazanavir/r 300/100mg QD. El grupo B con el ARV de Kivexa 600/300mg (ABC/3TC) QD y se combinara con Atazanavir/r 300/100mg QD.

Una vez ingresados en el protocolo de investigación se valoraran los pacientes en consultas médicas mensuales, siendo en la consulta a las 8 semanas la realización de la CV y CD4 de control con la cual se evaluara la disminución de por lo menos un logaritmo de la CV basal, realizándose la misma en el laboratorio central del INER.

A las 12 y 24 semanas de tratamiento se solicitara un control por medio de estudios de laboratorio en el Laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla que incluirán Biometría Hemática completa, Química sanguínea de 5 elementos, Pruebas de funcionamiento hepático y Examen general de orina. Con esto se valoraran los posibles adversos metabólicos en los pacientes.

Se continuara con el seguimiento mensual hasta que se completen las 24 semanas de tratamiento, en donde se le solicitara de nuevo al paciente su CV y CD4 en el laboratorio central del INER y sus laboratorios de control en el

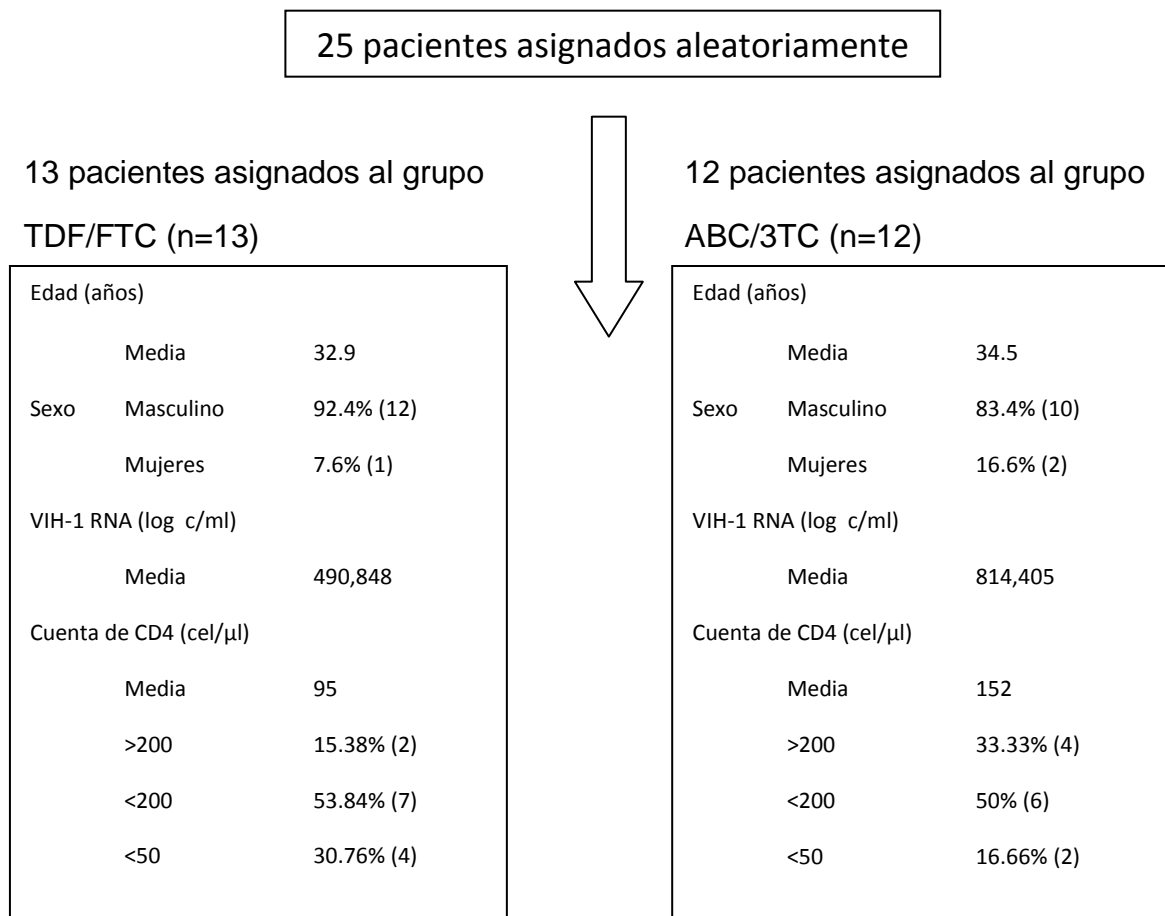
Laboratorio del Hospital General de Tlalnepantla. Con esta última determinación se valora si los pacientes se encuentran con CV indetectables, de lo contrario se considerará una falla al tratamiento ARV actual y si ese es el caso se ofrecerá un cambio de esquema ARV para continuar con su monitoreo mensual en el CAPASITS.

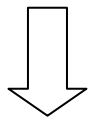
Para medir la adherencia se utilizaran diferentes instrumentos, que constan de cuestionarios específicos, los cuales se realizaran cada consulta médica con un interrogatorio directo al paciente que se encuentre dentro del proyecto de investigación.

9. RESULTADOS

Se han reclutado hasta el momento 25 pacientes, los cuales se aleatorizaron quedando los grupos de estudio conformados por TDF/FTC (n=13) y ABC/3TC (n=12). Así mismo se hace notar que por premura de tiempo no se ha podido alcanzar el tamaño de muestra propuesto, pero el ensayo clínico se concluirá para poder realizar la publicación del mismo, aun cuando la maestría haya sido concluida.

Figura 3. Disposición de los pacientes y Características basales





8 pacientes (61.53%) completaron la semana 24
5 pacientes (38.46%) siguen en el protocolo



5 pacientes (41.66%) completaron la semana 24
7 pacientes (58.33%) siguen en el protocolo

En esta figura se muestra la distribución de los pacientes en los grupos aleatorizados de tratamiento ARV, hasta el momento se tienen 25 pacientes incluidos en el ensayo clínico, de los cuales solo de 13 pacientes se tiene los resultados totales y del resto solo parciales, por lo cual se analizarán los resultados de los 13 pacientes.

En la siguiente tabla se muestra en concentrado basal de CV y CD4 así como los datos demográficos de los pacientes, los cuales se resumen en la figura anterior.

Tabla 4. CV y CD4 basal ambos grupos de estudio

#	Iniciales	Edad	Sexo	Tratamiento	CV basal copias	Log basal	CD4 basal células	%
01	JFF	46	M	TDF/FTC + ATZ/r	698,000	5.84	263	8
02	RJHS	42	M	TDF/FTC + ATZ/r	363,182	5.56	83	5
03	GAA	43	M	TDF/FTC + ATZ/r	169,716	5.23	8	1
04	PSI	30	M	ABC/3TC + ATZ/r	386,093	5.59	317	12
05	MMJD	32	M	ABC/3TC + ATZ/r	164,000	5.21	5	3
06	CGA	27	F	ABC/3TC + ATZ/r	516,718	5.71	88	13
07	VMA	31	M	ABC/3TC + ATZ/r	687,566	5.84	42	3
08	JAML	39	F	ABC/3TC + ATZ/r	519,182	5.72	153	7
09	FMAR	23	M	TDF/FTC + ATZ/r	173,780	5.24	43	4
10	GPJ	34	M	TDF/FTC + ATZ/r	266,828	5.43	136	13
11	TRO	27	M	TDF/FTC + ATZ/r	632,727	5.8	116	12
12	LMJ	35	M	TDF/FTC + ATZ/r	139,649	5.15	101	6
13	MSJ	37	M	TDF/FTC + ATZ/r	147,374	5.17	76	7
14	VRF	26	M	ABC/3TC + ATZ/r	596,897	5.78	86	6
15	VAR	41	M	ABC/3TC + ATZ/r	880,894	5.94	52	5
16	JVF	27	M	TDF/FTC + ATZ/r	2,351,441	6.37	255	12
17	UGMA	40	M	ABC/3TC + ATZ/r	4,275,997	6.63	114	8
18	AFE	35	M	ABC/3TC + ATZ/r	436,396	5.69	77	5
19	LGA	33	M	ABC/3TC + ATZ/r	205,738	5.31	312	13

20	MEA	26	M	TDF/FTC + ATZ/r	527,930	5.76	11	1
21	GSJR	29	M	TDF/FTC + ATZ/r	284,795	5.49	70	6
22	RRJ	26	M	ABC/3TC + ATZ/r	469,604	5.75	343	14
23	ZMSB	25	F	TDF/FTC + ATZ/r	310,590	5.42	16	3
24	GJJ	34	M	TDF/FTC + ATZ/r	315,017	5.40	60	8
25	MJN	54	M	ABC/3TC + ATZ/r	629,450	5.78	225	10

Tabla 5. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 basales

No.	CV c/ml	Log	CD4 cel/ μ l	%
01	698,000	5.84	263	8
02	363,182	5.56	83	5
03	169,716	5.23	8	1
09	173,780	5.24	43	4
10	266,828	5.43	136	13
11	632,727	5.8	116	12
12	139,649	5.15	101	6
13	147,374	5.17	76	7
16	2,351,441	6.37	255	12
20	527,930	5.76	11	1
21	284,795	5.49	70	6
23	310,590	5.42	16	3
24	314,017	5.40	60	8

La media de CV VIH-1 RNA fue de 490,848 c/ml en este grupo de estudio, se observó además una media de CD4 de 95 células/ μ l. Cabe mencionar que si la CV en promedio no está elevada, los CD4 del grupo son menores a 100 células, lo que nos traduce un gran deterioro inmunológico de

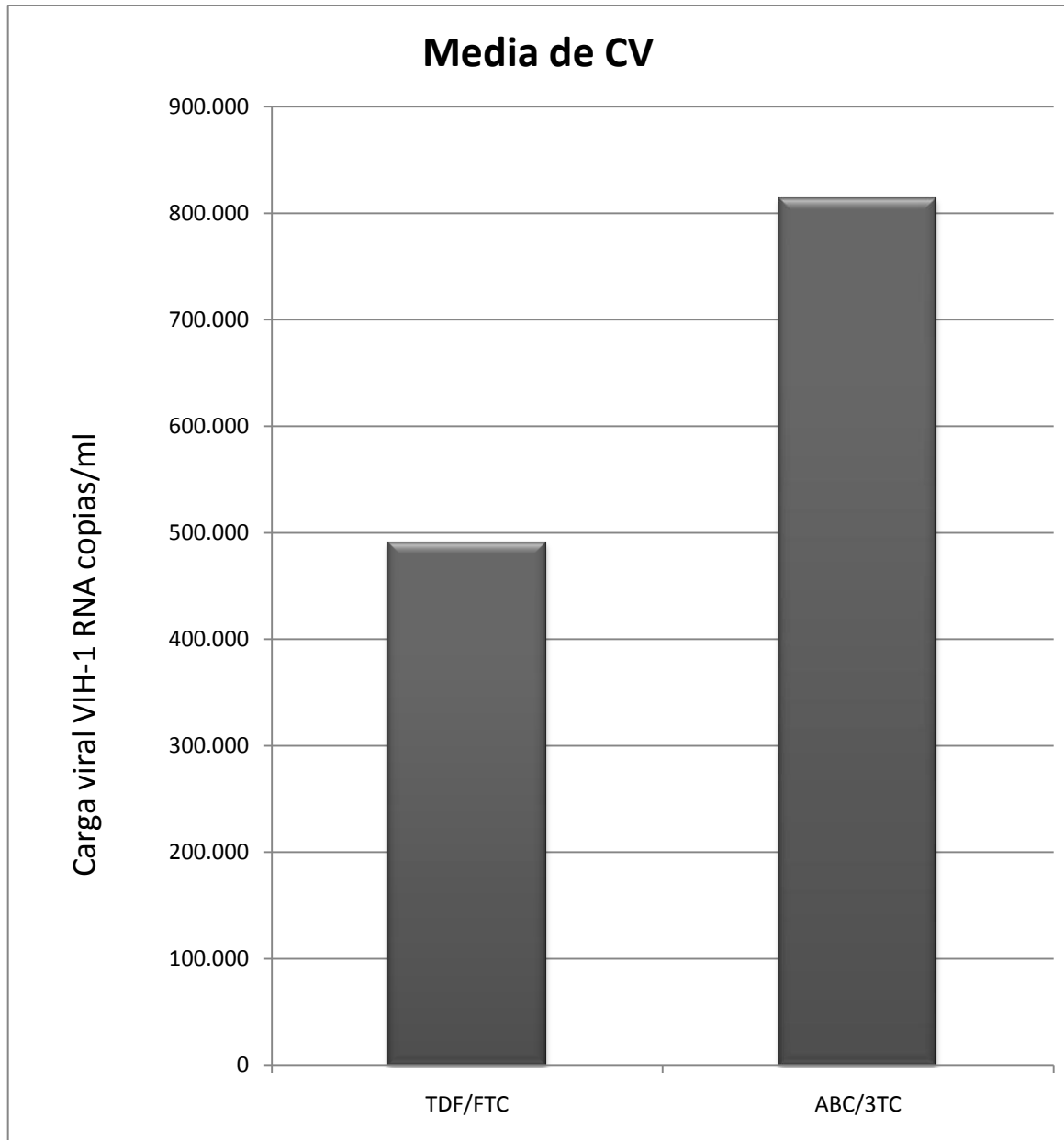
los pacientes, aunque ninguno de ellos presento enfermedades oportunistas graves o que pusieran en riesgo la vida de los pacientes.

Tabla 6. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 basales

No.	CV c/ml	Log	CD4 cel/ μ l	%
05	164,000	5.21	5	3
06	516,718	5.71	88	13
07	687,566	5.84	42	3
08	519,182	5.72	153	7
09	173,780	5.24	43	4
14	596,887	5.78	80	6
15	880,894	5.94	52	5
17	4,275,997	6.63	114	8
18	436,396	5.69	77	5
19	205,738	5.31	312	13
22	469,604	5.75	343	14
25	629,450	5.78	225	10

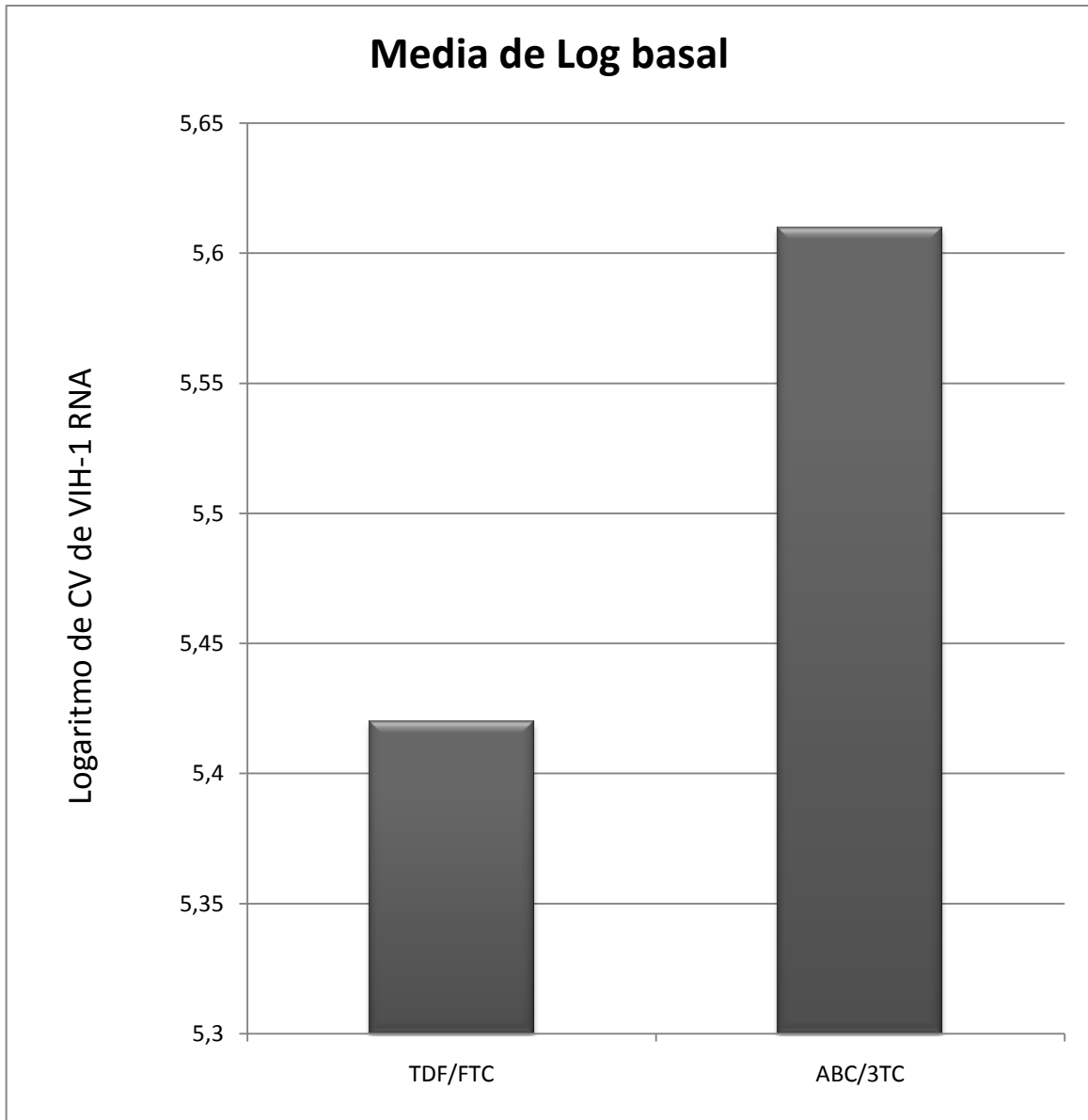
En este grupo de estudio se observo una media de CV VIH-1 RNA de 814,045 c/ml, la CV es mas elevada en comparación del grupo con TDF/FTC, pero es notable que la media de CD4 fue de 152 cel/ μ l, a diferencia del grupo anterior, donde la media de CD4 fue menor a 100 cel/ μ . Los pacientes se presentaban en fase de desgaste sin oportunistas graves que pusieran en peligro su vida.

Grafica 1. Media de CV por grupo de estudio



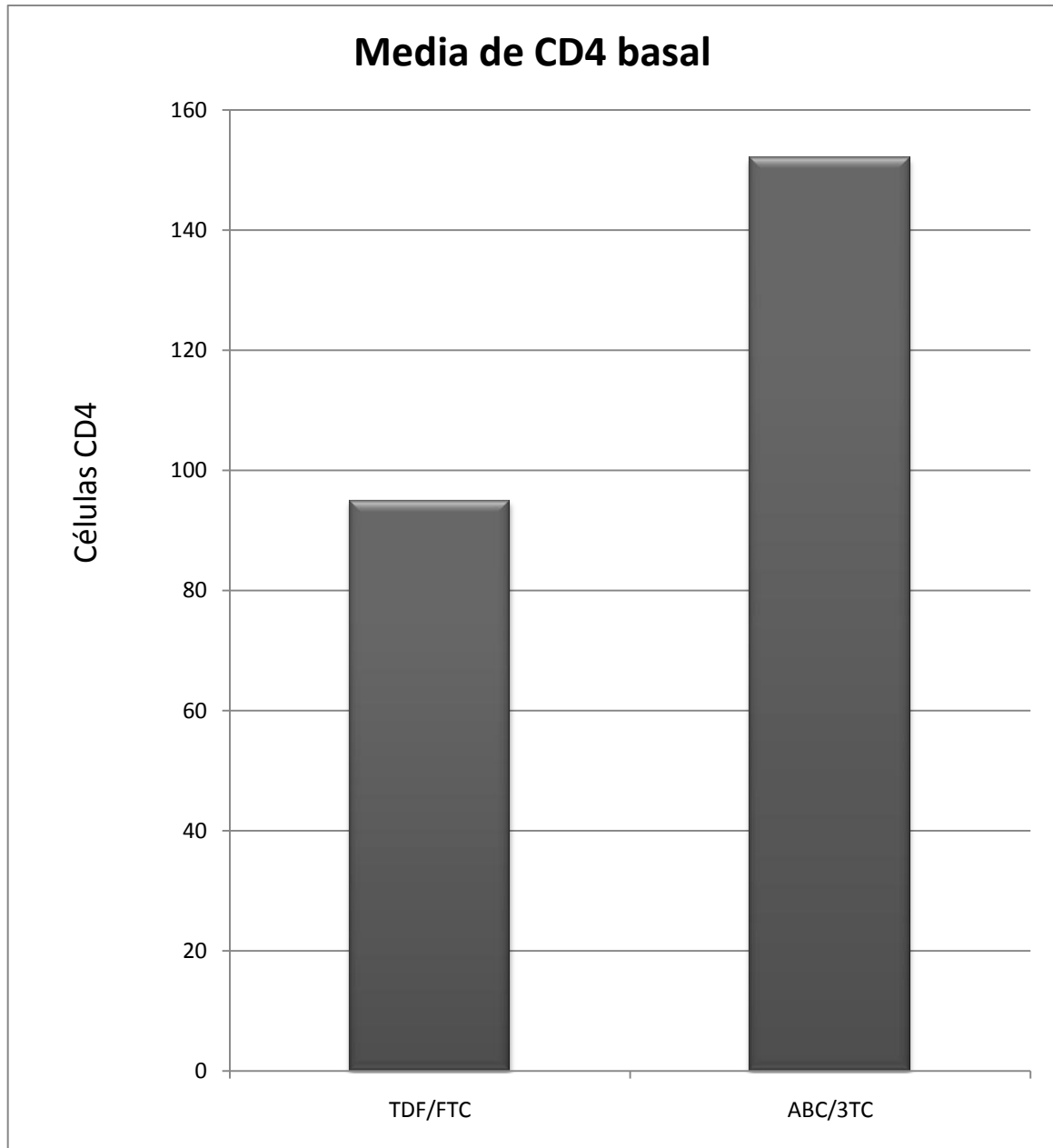
En esta grafica se representa el promedio de la CV por grupo de estudio, en el grupo tratado con TDF/FTC la media de CV es de 490,848 c/ml, mientras que en el grupo tratado con ABC/3TC la media de CV es de 814,045 c/ml.

Gráfica 2. Media de Logaritmo basal por grupos de estudio



En esta grafica se representa la media del logaritmo basal por grupo de estudio. En el grupo tratado con TDF/FTC la media de Log es de 5.42, y en el grupo tratado con ABC/3TC la media de Log es de 5.61.

Grafico 3. Media de CD4 basal por grupos de estudio



En esta gráfica se muestra la media de CD4 por grupo de estudio. En el grupo tratado con TDF/FTC la media de CD4 fue de 95 cel/μl y en grupo tratado con ABC/3TC fue de 152 cel/μl.

Tabla 7. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 a las 8 semanas de tratamiento

No.	CV c/ml	Log	CD4 cel/ μ l	%
01	356	2.5	380	12
02	680	2.85	234	14
03	148	2.17	178	14
09	242	2.38	248	10
10	120	2.1	180	19
11	265	2.4	215	11
12	570	2.76	158	10
13	250	2.4	185	9

Se observó que a las 8 semanas de tratamiento ARV se presentó una disminución de 2 log en la mayoría de los pacientes tratados con TDF/FTC (n=6), tuvieron una disminución de la CV de VIH-1 RNA a <400 c/ml, solo dos de ellos tuvo una CV >400 c/ml. La recuperación inmune también fue notable en este grupo con una media de CD4 de 234.75 cel/ μ l, lo cual traduce la eficacia del tratamiento.

Tabla 6. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 a las 8 semanas de tratamiento

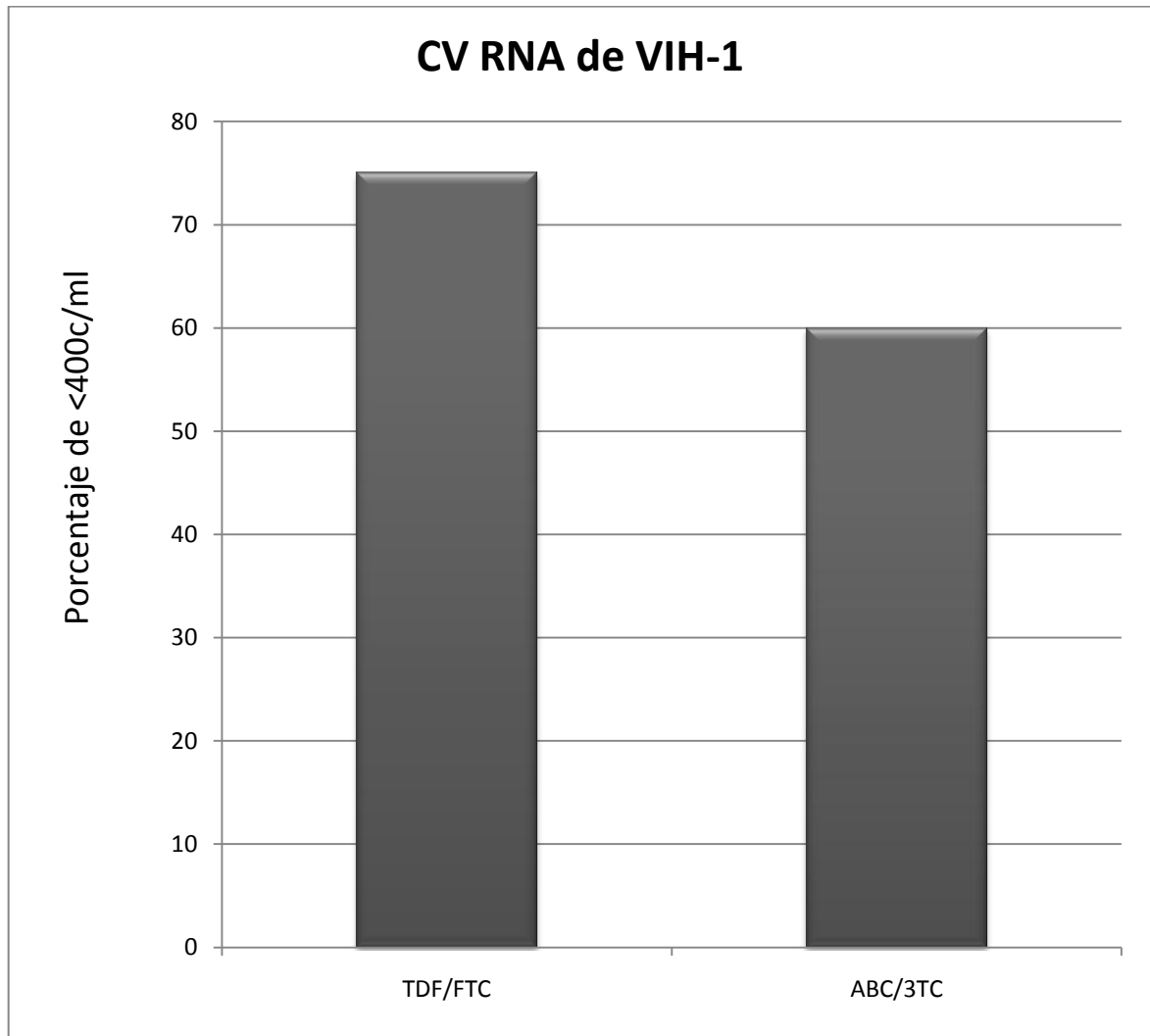
No.	CV c/ml	Log	CD4 cel/ μ l	%
04	299	2.47	420	14
05	125	2.11	102	13
06	377	2.58	125	14
07	640	2.8	134	6
08	590	2.78	285	10

Se observa una disminución de dos logaritmos en todos los pacientes, así como una disminución de la CV RNA de VIH-1 a <400 c/ml en 3 pacientes y 2 con CV >400 c/ml. La recuperación inmunológica se observa con la media de CD4 de 181.33 cel/ μ l.

En este grupo de estudio a pesar que los CD4 basales eran >100 células, la ganancia de CD4, la recuperación inmune, se observó en menor cantidad en comparación con el grupo tratado con TDF/FTC.

Al realizarse el análisis de las CV RNA de VIH-1 <400 c/ml, en el grupo tratado con TDF/FTC el 75% de los pacientes lograron <400c/ml en comparación con el 60% de los pacientes tratados con ABC/3TC, si bien este no es un objetivo primario en el ensayo clínico, nos implica una expectativa de la eficacia del tratamiento ARV.

Gráfica 4. Porcentaje de pacientes que alcanzaron <400 c/ml de CV RNA de VIH-1 a las 8 semanas de tratamiento.



En esta grafica se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron <400 c/ml es de 75% para el grupo de TDF/FTC y 60% para el grupo de ABC/3TC.

Tabla 9. Grupo A (TDF/FTC + ATZ/r) CV y CD4 a las 24 semanas de tratamiento.

No.	CV c/ml	Log	Detectable	CD4 cel/ μ l	%
01	<50	<1.6	No	530	14
02	111	2.5	Si	551	14
03	<50	<1.6	No	249	17
09	<50	<1.6	No	320	13
10	53	1.72	Si	431	24
11	<50	<1.6	No	301	14
12	53	1.72	Si	203	13
13	<50	<1.6	No	265	13

Al analizar el resultado de las CV y CD4 a las 24 semanas de tratamiento ARV, se observa que en este grupo de estudio 5 pacientes (62%) tuvieron una CV <50 c/ml y que 3 pacientes (38%) se encontraron detectables, de los cuales 2 pacientes presentaron una CV de 53 c/ml, que si bien solo son 3 copias de más entran en la definición de falla temprana al tratamiento al no encontrarse indetectables. A estos pacientes se les repetirá el estudio en 8 semanas posteriores para corroborar la falla al tratamiento ARV o la presencia de un blip, en caso de falla, se realizara el cambio de esquema ARV.

La ganancia de las células CD4 fue de 254 células en las 24 semanas de tratamiento, lo cual indica que este tratamiento ARV, además de ser eficaz es potente en la recuperación inmune, sin importar la CV basal.

Tabla 10. Grupo B (ABC/3TC + ATZ/r) CV y CD4 a las 24 semanas de tratamiento.

No.	CV c/ml	Log	Detectable	CD4 cel/ μ l	%
04	78	1.8	Si	550	16
05	<50	<1.6	No	145	10
06	<50	<1.6	No	205	15
07	72	1.79	Si	185	9
08	<50	<1.6	No	345	14

A la semana 24 de tratamiento ARV se observa que en este grupo de estudio, 3 pacientes (60%) se encontraban indetectables (CV <50 c/ml), y 2 pacientes (40%) con CV >50c/ml, los cuales se encuentran en falla temprana definida por el ensayo clínico. Ambos pacientes que están detectables sus CV son <100 c/ml, lo cual se pudiera explicar que al momento de la toma del estudio hubo replicación viral espontánea, llamada Blip, por lo cual se corroborara con una nueva CV y CD4 a las 8 semanas y así poder determinar si se trata de un Blip o de la falla temprana al esquema ARV, en caso de falla se realizara un cambio de esquema ARV.

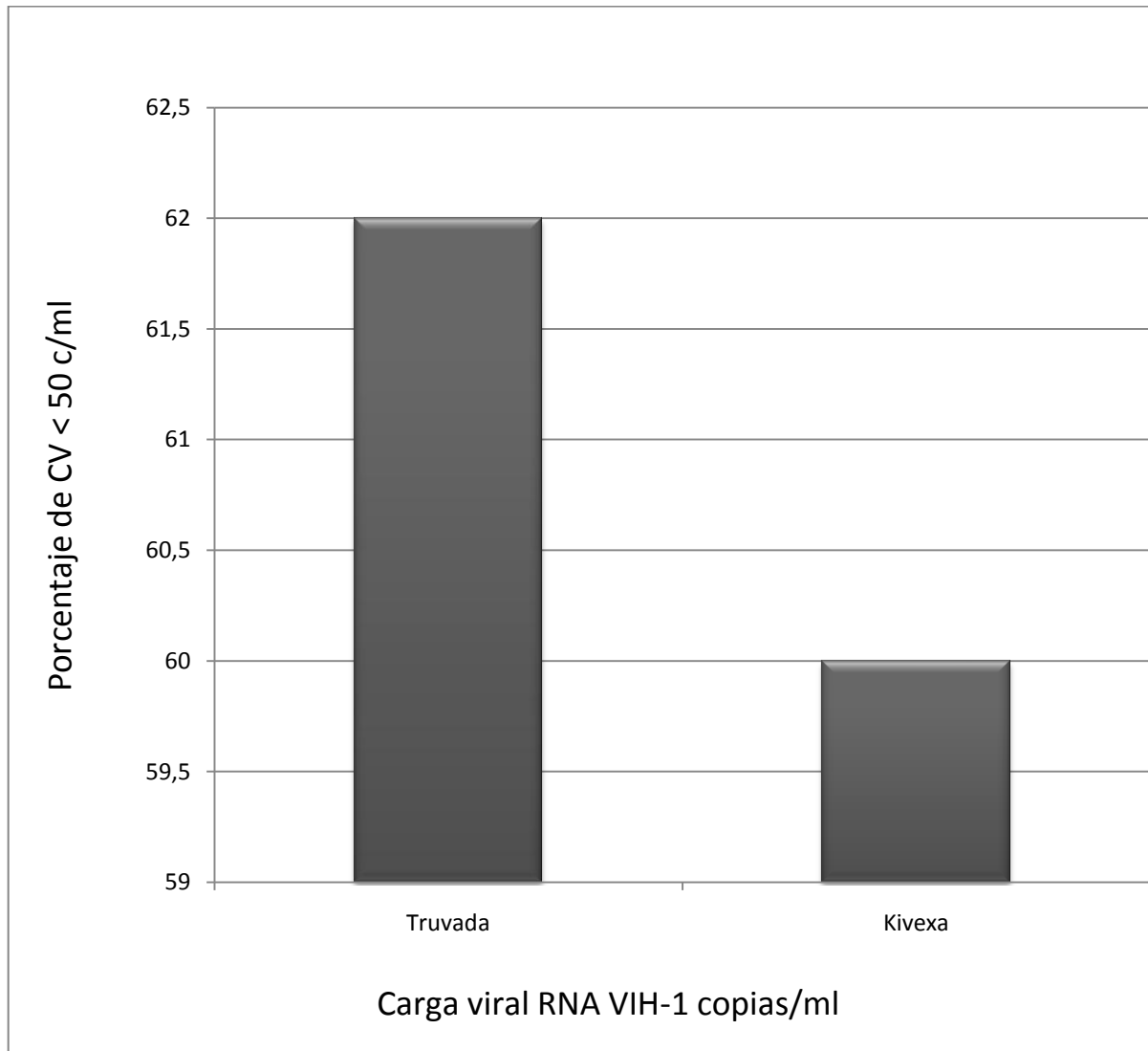
La recuperación inmunológica a las 24 semanas de tratamiento ARV fue de 165 células, se observo que los pacientes tuvieron una ganancia menor de CD4 en comparación con el grupo de TDF/FTC, esto podría relacionarse a la elevada CV que este grupo presento.

En el análisis estadístico de los resultados la X^2 fue de 0.68, lo cual nos indica que no hay diferencias estadísticas entre ambos grupos, al igual al realizar el cálculo del RR se obtuvo de 1.04, IC al 95% (0.42-2.54), lo cual también nos indica que no hay diferencias estadísticas entre los grupos.

Si bien los resultados nos indican que no hay diferencias entre los grupos de estudio, esto no se puede considerar confiable, debido a que no se cuenta con el tamaño de la muestra estipulado y al querer realizar el cálculo de la potencia del estudio, el programa estadístico del PSP menciona que se necesitan un número mayor de resultados para poder evaluarlo.

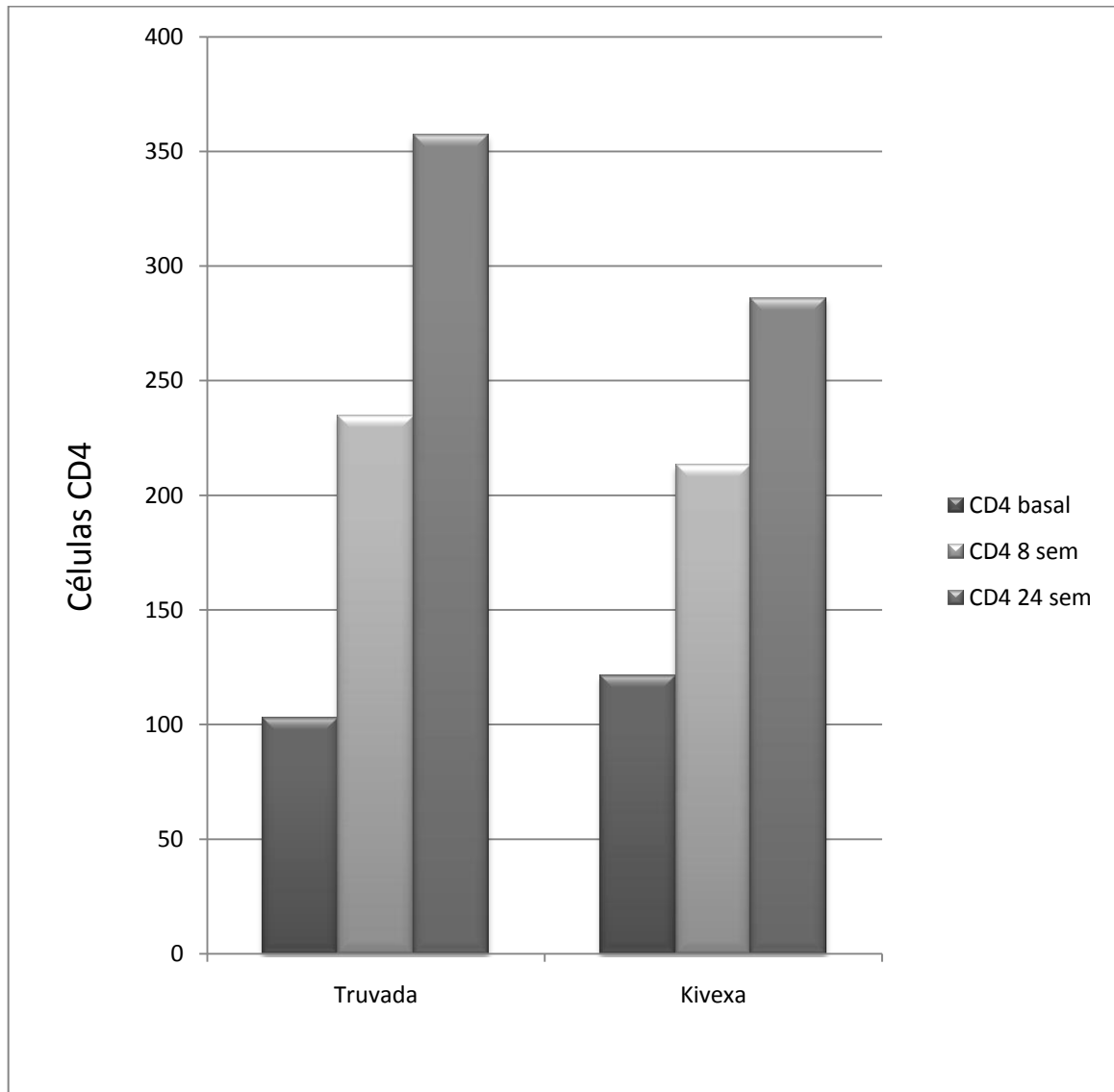
Por tal motivo como he mencionado con anterioridad, estos resultados son de gran importancia clínico, por lo cual es necesario juntar el tamaño de muestra estipulado y realizar de nuevo el análisis estadístico, para que de esta manera se pueda concluir si hay relevancia estadísticamente significativa de los resultados obtenidos.

Gráfica 5. Porcentaje de pacientes que alcanzaron <50 copias/ml de Carga Viral a las 24 semanas de tratamiento ARV



Al realizarse en análisis de los datos de las CV basales, y a las 24 semanas de tratamiento ARV se observa que el grupo de TDF/FTC tiene un 62% de pacientes con <50 c/ml de VIH-1 RNA, en comparación con el grupo de ABC/3TC con un 60% de pacientes con <50 c/ml de VIH-1 RNA.

Grafica 6. Recuperación Inmunológica de células CD4 a las 24 semanas de tratamiento ARV



En esta grafica se observa la recuperación inmunológica por grupo de estudio comparándose a las diferentes semanas de tratamiento. A las 8 semanas de tratamiento la media de CD4 de Truvada es de 234 cel en

comparación de la media de 213 cel para Kivexa. A las 24 semanas se observa una media de CD4 para Truvada de 357 cel y para Kivexa de 286 cel.

La recuperación inmunológica de células CD4 fue de 254 células en el grupo tratado con Truvada y de 165 células en el grupo tratado con Kivexa.

Los eventos adversos que se presentaron durante el desarrollo del protocolo fueron durante el inicio de la terapia ARV y fueron transitorios, los cuales mejorara tras dos meses de administración de los medicamentos. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 11. Eventos Adversos

Eventos adversos		
Evento Adverso	Truvada (n=13)	Kivexa (n=12)
<hr/>		
Gastrointestinales		
Nausea	2 (25%)	1(20%)
Diarrea	0 (0%)	1(20%)
<hr/>		

Reacción Hipersensibilidad

Rash	0 (0%)	0 (0%)
------	--------	--------

Tinte Ictérico

Grado I	1(12.5%)	1(20%)
---------	----------	--------

Grado II	1(12.5%)	1(20%)
----------	----------	--------

Grado III	0 (0%)	0 (0%)
-----------	--------	--------

Renal

Cambio en creatinina sérica	0 (0%)	0 (0%)
-----------------------------	--------	--------

Dislipidemia

Hipercolesterolemia	1(12.5%)	1(20%)
---------------------	----------	--------

Hipertrigliceridemia	1(12.5%)	1(20%)
----------------------	----------	--------

En ambos grupos de estudio se comportaron de manera similar en cuanto a los eventos adversos, los eventos presentados de mayor frecuencia fueron las alteraciones gastrointestinales, así como el tinte icterico grado I y II por el uso del Atazanavir que es el tercer componente en común de ambos

grupos de estudio, este aumento de bilirrubinas fue pasajero y no fue necesario la discontinuación del tratamiento ARV.

La adherencia se midió por encuestas establecidas que se realizaron cada consulta medica mensual al entregarse en la sala de espera y luego se corroboraban las respuestas en la consulta médica con un interrogatorio directo, lo que se encontró es que en la muestra total de 13 pacientes, el 85% (11 pacientes) refieren niveles de adherencia mayor o igual al 95% de todas las tomas en el mes, esto se refiere a la pérdida de una sola toma al mes o ninguna y el 15% restante (2 pacientes) refirieron una adherencia del 75% este es con la pérdida de tomas de ARV por olvidos de máximo de 3 al mes.

10. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

Se analizaron el resultado de 13 pacientes de los cuales se contaba con medición de CV y CD4 de las 24 semanas de tratamiento. Los pacientes se distribuyeron 8 para el grupo tratado con Tenofovir/Emtricitabina y 5 para el grupo tratado con Abacavir/Lamivudina.

Se realizo el análisis estadístico por medio de la X^2 el cual fue de 0.68 y el Riesgo Relativo fue de 1.04; IC de 95% (0.42-2.54), por lo cual se concluye que no hay diferencia estadística entre los grupos de estudio.

Por lo tanto se acepta la H_0 Grupo A = Grupo B, no hay diferencias estadísticas entre los grupos de estudio.

	Condition		Totals	Expected Cell Frequencies per Null Hypothesis	
	absent	present			
Group 1	3	5	8	3.08	4.92
Group 2	2	3	5	1.92	3.08
Totals	5	8	13		

	Rate	Risk Ratio	Odds	Odds Ratio	Log Odds
Group 1	0.625		1.6667		
		1.0417		1.1111	0.1054
Group 2	0.6		1.5		

Rate = proportion in group with condition present

Risk Ratio = Rate[1]/Rate[2]

Odds[1] = present[1]/absent[1]

Odds[2] = present[2]/absent[2]

Odds Ratio = Odds[1]/Odds[2]

Log Odds = natural logarithm of Odds Ratio

	Observed	.95 Confidence Intervals	
		Lower Limit	Upper Limit
Risk Ratio	1.0417	0.4258	2.5483
Odds Ratio	1.1111	0.1124	10.9867

Phi	Chi-Square	
	Yates	Pearson
+0.03	0.684537	1
P		

Chi-square is calculated only if all expected cell frequencies are equal to or greater than 5. The Yates value is corrected for continuity; the Pearson value is not. Both probability estimates are non-directional.

11. DISCUSIÓN

La investigación clínica es un área de la medicina a la cual no se le presta la adecuada importancia, ya que el pensamiento en la mayoría de las instituciones en cuanto a investigación se traduce como investigación mediada en laboratorio y en la cual la fase con pacientes no es muy socorrida. Por lo tanto al momento de querer realizar un protocolo de investigación con pacientes y en mi caso particular, pacientes infectados por VIH, se torna muy complicado el proceso de autorización.

Para la realización de este ensayo clínico controlado, se presentaron muchos contratiempos, entre ellos a pesar de la importancia de la realización de ensayos clínicos y de la investigación como tal en nuestro país, no se cuenta con una educación para la realización de estos protocolos, por lo cual hay retrasos en la autorización por los comités de ética, lo que repercute en la captura de pacientes y en si en el inicio del protocolo.

Una vez iniciado el reclutamiento de los pacientes, los criterios de inclusión y exclusión fueron tan selectivos que esto dificultó el ingreso al protocolo, ya que al ser muy específicos no permitían la inclusión de todos los

pacientes de nuevo ingreso. Así mismo también se presentó en pocos casos rechazo por parte de los pacientes a ingresar al ensayo clínico, ya que pensaban que podría ser peligroso, o que se ponía en riesgo su tratamiento antirretroviral. Una vez que se firmó el consentimiento informado por escrito, el paciente adquirió un compromiso hacia su terapia antirretroviral, lo cual se tradujo en cero pérdidas por abandono del tratamiento antirretroviral.

Al realizarse la aleatorización de los pacientes previamente a su ingreso, y con el muestreo consecutivo de los mismos, es notable que el grupo tratado con ABC/3TC (n=12) tuvo una carga viral en promedio mucho más elevada que el grupo tratado con TDF/FTC (n=13), CV promedio fue de 814,045 c/ml vs. 490,848 c/ml respectivamente. Si bien el análisis de los resultados basales y demográficos se realizó con 25 pacientes aleatorizados, con la distribución antes descrita, en los resultados del protocolo solo se pueden analizar los datos de 13 pacientes que concluyeron con las 24 semanas de seguimiento con CV y CD4, los grupos de estudio quedaron conformados por TDF/FTC (n=8) y ABC/3TC (n=5).

La realización de los estudios subsecuentes de CV y CD4 fueron fundamentales a las 8 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia al tratamiento antirretroviral, ya que se demostró que ambos esquemas

seleccionados fueron eficaces, logrando la disminución de por lo menos dos log de la CV de RNA de VIH-1 c/ml a las 8 semanas de tratamiento. Se observó una disminución de la CV a <400c/ml del 75% en el grupo tratado con TDF/FTC vs. el 60% en el grupo tratado con ABC/3TC, lo cual nos traduce la eficacia virológica de ambos esquemas.

La reconstitución inmunológica también se demostró en la toma de CD4 a las 8 semanas de tratamiento ARV, si bien el grupo que estaba bajo tratamiento con TDF/FTC al iniciar el protocolo presento una media de CD4 de 95 cel/ μ l, este mismo grupo mostro una ganancia mayor en el número de células CD4 de 254 cel/ μ l en comparación del grupo tratado con ABC/3TC, ya que inicio con una media de 152 cel/ μ l y presentó una ganancia final del 165 cel/ μ l, lo cual se puede relacionar con la elevada CV que este grupo de estudio presento, haciendo que la recuperación inmunológica fuera mas lenta. En estudios previos como el HEAT no se mostraron diferencias en la eficacia inmunológica, ni virológica en la comparación de TDF/FTC y ABC/3TC en combinación con LPV/r.⁽²²⁾

Al realizar el análisis de los resultados a las 24 semanas de tratamiento antirretroviral en los grupos de estudio, se observó que el porcentaje de pacientes que alcanzaron una CV <50 c/ml de RNA de VIH-1, fue de 60% para

ABC/3TC y 62% para TDF/FTC. Y realizando un subanálisis de los pacientes que se encontraron con >50 c/ml de RNA de VIH-1 En el grupo tratado con TDF/FTC 3 pacientes estaban detectables, uno de ellos con CV de 111 c/ml, y dos más, cada uno de ellos con 53 c/ml, si bien estos dos últimos resultados solo por 3 c/ml caen dentro de la definición por el protocolo de falla temprana al tratamiento. En el grupo tratado con ABC/3TC se observó que dos pacientes tenían CV detectable, uno de ellos con 78 c/ml y el otro con 72 c/ml, cayendo dentro de la definición de falla temprana al tratamiento, por lo cual a todos estos pacientes se les realizara una nueva medición de CV para corroborar la falla y en caso de corroborarse esta, se les propondrá un cambio de esquema antirretroviral para poder llevarlos a la indetectabilidad de forma sostenida y prolongada.

En el estudio HEAT se comenta acerca de los pacientes que tienen una baja respuesta al tratamiento, o que presentan un aumento del tiempo para llegar a la indetectabilidad, esto no es inesperado en pacientes que tienen una CV basal $\geq 100,000$ c/ml en comparación con $<100,000$ c/ml, mencionan que en dos estudios donde se utilizan inhibidores de la proteasa la baja respuesta virológica se observó en la mayoría de los pacientes tratados con TDF/FTC con CV $\geq 100,000$ c/ml de RNA VIH-1 ^(31,32) Hasta el momento en los resultados se ha encontrado una similitud en la eficacia, al igual que en la falla temprana al

tratamiento, sin embargo estos resultados no pueden ser confiables hasta que no se alcance el tamaño de muestra estipulado y se corrobore la potencia del estudio por medio del análisis estadístico.

Los eventos adversos que se presentaron fueron similares en ambos grupos, teniendo mayor relevancia los eventos gastrointestinales, dentro de ellos la náusea y en pocos pacientes la diarrea, no se observó ninguna reacción de hipersensibilidad al ABC en los pacientes, al igual que no se presentó ningún Síndrome de Fanconi por el TDF. Todos los pacientes fueron tratados con ATZ/r como tercer componente y se presentó en 4 pacientes en total un tinte icterico que fue corroborado con el aumento de la bilirrubina indirecta el cual fue transitorio, siendo este el evento adverso más común de este inhibidor de la proteasa. Se notó en 4 pacientes aumentos del colesterol y de los triglicéridos con respecto al basal, esto se pudiera explicar que al mejorar clínicamente e inmunológicamente, el paciente inicia con un aumento progresivo de peso, así como aumento en la ingesta calórica y proteica, lo cual los lleva a tener una dieta heterogénea y con aumentos de los lípidos.

Al platicar con los pacientes acerca de la adherencia y al entregárseles los cuestionarios de la misma, los pacientes tendían a comentar que nunca tuvieron un problema con la dosificación o algún olvido de dosis, por lo cual esto

es muy subjetivo y dependerá de la percepción de cada persona, y de la honestidad de cada uno.

La adherencia al tratamiento ARV es un pilar muy importante para el éxito del tratamiento ARV, ya que si se logra comprometer al paciente con su esquema antirretroviral, esto nos llevara al éxito en el esquema antirretroviral, por lo cual es muy importante que se trabaje con el pacientes en talleres de adherencia, así como el reforzamiento mensual de la misma en sus citas médicas. Si el paciente entiende la importancia de la adherencia, el éxito en el tratamiento ARV se garantizará.

Por lo cual en los pacientes que se observo una falla en la adherencia se puede corroborar que son los pacientes en los cuales sus CV de control de las 24 semanas no se encontraron indetectables, este sucedió en dos pacientes, en el resto que las CV están detectables, se puede pensar que se trata de un Blip y que es necesario corroborarlo.

Durante el desarrollo del ensayo clínico la premura de tiempo para poder entregar los resultados, me obligo a tener que dar resultados parciales y a no poder juntar el tamaño de la muestra estipulado en el protocolo. Sin embargo

los resultados parciales aquí mostrados son de suma relevancia clínica, por tal motivo este ensayo clínico controlado, se realizara hasta contar con el tamaño de muestra calculado, y de esta forma poder realizar la publicación del artículo, aun cuando la maestría termine.

12. CONCLUSIONES

Las conclusiones a las cuales se pueden llegar en este momento son parciales, ya que al no contar con el tamaño de muestra calculado, y los análisis estadísticos muestran que no hay diferencia entre los grupos, los resultados no son confiables, hasta ser reanalizados en su totalidad.

Se observó un comportamiento similar en efectividad entre ambos grupos de estudio, ya que el 62% de los pacientes tratados con TDF/FTC fueron indetectables, en comparación con el 60% de los pacientes tratados con ABC/3TC, la recuperación inmunológica fue mayor en el grupo tratado con TDF/FTC con una ganancia de 254 células desde los datos basales hasta las 24 semanas de tratamiento, en comparación con 165 células de ganancia en el grupo tratado con ABC/3TC.

La falla temprana al tratamiento ARV tiene varias implicaciones una de ellas es la adherencia al tratamiento ARV, ya que si esta falla, lo más probable es que el esquema antirretroviral no sea 100% efectivo virológicamente, la adherencia al tratamiento se puede ver disminuida por la presencia de eventos adversos y por la falta de una red social o familiar de apoyo hacia el paciente

infectado, por tal motivo la atención del pacientes infectado por VIH debe ser integral, tanto psicológica como médica, para poder llevar al éxito el tratamiento ARV.

Es necesaria la realización de ensayos clínicos en los pacientes mexicanos ya que no contamos con datos confiables de las respuestas esperadas a los medicamentos antirretrovirales en nuestra población, ya que la mayoría de estudios con los cuales son aprobados estos fármacos se realizan en caucásicos o en personas de raza negra, lo cual puede implicar diferencias en cuanto a los eventos adversos o la efectividad misma del esquema antirretroviral implementado.

Se continuara el ensayo clínico hasta su terminación para poder publicar los resultados en alguna revista nacional o internacional, se buscara la publicación de los resultados en congresos nacionales e internacionales, para así poder dar difusión a la investigación clínica en pacientes infectados con VIH.

9. BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS.2004 Report on the global VIH/AIDS epidemic: 4th global report. Geneva,2004. http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_html/GAR2004_0_0_en.htm
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la presentación del informe de 2007 de la Situación de la epidemia del sida. *2007 AIDS epidemic update: December 2007*(UNAIDS/WHO, November 2007) Sitio web de ONUSIDA - en ingléshttp://data.unaids.org/pub/EPISLIDES/20072007_epiupdate_es.pdf
3. Situación de la epidemia de sida: informe especial sobre la prevención del VIH: Diciembre de 2007. ONUSIDA/07.27S / JC1322S (versión española, diciembre de 2007). Versión original inglesa, UNAIDS/07.27E JC1322E, diciembre de 2007: *AIDS epidemic update: December 2007* Traducción – ONUSIDA © Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007.http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_es.pdf
4. CENSIDA/ ONUSIDA. Estimación de personas con VIH. 2007 CENSIDA/

ONUSIDA. Estimación de personas con VIH. <http://www.salud.gob.mx/conasida>, 2007.

5. SS/DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 15 de noviembre del 2007. Procesó: SS/CENSIDA/DIO/SMI. <http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis/2007/entidadfederanoviembre.pdf>

6. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA Dirección de Investigación Operativa. <http://www.salud.gob.mx/conasida>

7. <http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis/2007/porsexoyedadnoviembre.pdf>

8. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH, tercera edición México, Secretaría de Salud, Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida CONASIDA, <http://www.salud.gob.mx/conasida>, 2007.

9. Flores-Villanueva PO. Factores de riesgo y prevalencia de anticuerpos para VIH-1 en puérperas de Ciudad de San Pablo. San Pablo, Brasil, 1992 (Tesis - Maestría, Escuela Paulista de Medicina).

10. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: A

review. *J Infect Dis* 1992;165:352-363. Resumen disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346152>

11. Cohen O, Cicala C, Vaccarezza M, Fauci A. The immunology of human immunodeficiency virus infection. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1374-1397.

12. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860. Disponible en:
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/338/13/853>

13. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. ACTG 175. *N Engl J Med* 1996;335:1081-1090. Disponible en:
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/335/15/1081>

14. 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;337:725-733. Disponible en:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/337/11/725>

15. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centers. *AIDS* 1997;11(12):F101-105. Resumen disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342061?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2>.

[PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum](#)

16. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, et al. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:415-418. Resumen disponible en:
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199233?](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199233?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2)

[ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$citationsensor](#)

19. Guía de manejo antirretroviral de las personas con HIV. Tercera edición 2007.

www.salud.gov.mx/conasida. <http://www.salud.gov.mx/conasida/medicos/guias/arv/Guiaedicion2007.pdf>

20. Saag M, Balu R, Brachman P, et al. High sensitivity of HLA-B*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; July 22- 25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEAB305.
21. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358(9290):1322-1327. Resumen disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
22. Randomized, double-blind, placebo- matched, multicenter trial of Abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, Jul 31; 23(12):1547-56.
23. Efavirenz or Atazanavir/ritonavir given with Emtricitabine/tenofovir or Abacavir/lamivudine in HIV infected treatment-naive adults.
24. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización enero del 2007. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:32-53.

25. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F, and the EACS Executive Committee European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *HIV Med.* 2008;9:65-71.
26. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, *et al.* Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:194-200.
27. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, *et al.* Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-29.
28. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; 2008. pp. 1-139. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Accessed 1 December 2008].
29. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-570.

30. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47:266-285.
31. Eron JJ, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, *et al.* The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2006; 386:476-482.
32. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, *et al.* Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis* 2005; 192:1921-1930.
33. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, *et al.* Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:257-264.
34. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, *et al.* Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the ziagen

once daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:417-425.

35. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22:1389-1397.

36. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372:646-655.

37. Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Godfrey C, Jahed N, *et al.* ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naive subjects with screening HIV RNA $\geq 100,000$ c/ml [abstract #THAB0303]. *17th International AIDS Conference*; Mexico City, Mexico; 2008.

38. Wolf E, Trein A, Schmidt W, Baumgarten A, Jaeger H, Stellbrink HJ. Similar virological response rates for ART-naive subjects starting K VX + LPV/r or TVD + LPV/r: data from the prospective observational STAR cohort [abstract #P7]. *9th*

International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow, Scotland; 2008.

39. Eccleston KJ, Bambumba A, Babu CS, Ahmed S, Lee V. Efficacy and safety of tenofovir/emtricitabine compared to abacavir/lamivudine in HIV-1 infected patients in clinical setting: the TEAL study [abstract #P79]. *9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*; Glasgow, Scotland; 2008.

40. Daniels RH, Gazzard BG, Holmes P, Scourfield A, Bower M, Nelson M. Comparing the efficacy of Truvada and Kivexa combination therapy in HAART-naive individuals with different viral loads [abstract #P14]. *9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*; Glasgow, Scotland; 2008.

41. Das S, Arumainayagam J, Kumari B, Chandramani S, Riddell L, Ghanem M. The TOKEN study: safety and efficacy of Truvada or Kivexa in combination with efavirenz in treatment-naive predominantly black African HIV patients [abstract #P15]. *9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*; Glasgow, Scotland; 2008.

42. Young B, Squires K, Patel P, DeJesus E, Bellos N, Berger D. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-BM5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22:1673-1681.

43. Verhelst D, Monge M, Meynard J, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM, *et al.* Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1331-1333.
44. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, *et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-1073.
45. Zimmerman A, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:283-290.
46. Guest J, Rimland D, Patterson B, Desilva K. Tenofovir-induced nephrotoxicity in the first year of therapy [abstract #778]. *13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; Denver, Colorado; 2006.
47. Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, McNaghten A, Sullivan P. Renal impairment associated with the use of tenofovir [abstract #779]. *13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; Denver, Colorado; 2006.
48. Kapitsinou PP, Ansari N. Acute renal failure in an AIDS patient on tenofovir: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:94.

49. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study. *Lancet* 2008; 371:1417-1426.
50. Lundgren JD, Neuhaus J, Babiker A, Cooper D, Duprez D, El-Sadr W, *et al.*, for the SMART/INSIGHT and the D:A:D Study groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22:F17-F24.
51. Molina JM, Podszadecki TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, *et al.* A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1505-1514.
52. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczar D, Rubio R, *et al.* A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:474-481.
53. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, *et al.* Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1038-1046.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio:

“Eficacia de Tenofovir/Emtricitabina VS. Abacavir/Lamivudina en pacientes con infección por VIH-1, vírgenes al tratamiento con >100,000 copias de Carga Viral “

Investigador: Dra. Violeta Figueroa Pólito

Dirección: Villahermosa s/n esquina Colima, Col. Valle Ceylan, Tlalnepantla de Baz, Estado de México

Teléfono: 53 67 01 75 de lunes a viernes de 8:00 am a 4:00 pm

Celular: 044 55 18 46 60 51 las 24 hr del día

¿Qué es un consentimiento informado?

A usted se le esta invitando a participar como voluntario en un estudio de investigación clínica cuya finalidad es evaluar un medicamento aprobado. Antes de decidir si va a participar en este estudio clínico, es importante que entienda los posibles riesgos y beneficios asociados con este estudio. Este proceso, conocido como consentimiento informado, constará de los siguientes pasos:

- Se le entregará una información detallada sobre este estudio de investigación
- Una vez que entienda el estudio y decida participar, deberá leer, firmar y fechar este consentimiento informado. Si no entiende algo acerca del estudio, o si tiene cualquier pregunta, deberá pedir una explicación antes de firmar este formulario; y
- Recibirá una copia firmada de este formulario para sus archivos

Propósito

Le estamos solicitando participar en este estudio de investigación por su condición seropositiva (es decir esta infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH), por ser naïve al tratamiento antirretroviral (nunca haya tomado antirretrovirales) y por presentar una medición de ARN del VIH > 100,000 copias/ml (Carga Viral). Este estudio tiene como finalidad principal determinar la eficacia del medicamento a dosis aprobadas en la presencia de una medición de ARN del VIH > 100,000 copias/ml.

Duración del estudio:

Se prevé que la duración del estudio completo será de 24 semanas, suponiendo niveles aceptables de seguridad, tolerabilidad y supresión viral (eficacia).

Información sobre el medicamento de estudio:

Kivexa (Abacavir/Lamivudina) es un medicamento aprobado para el tratamiento de pacientes seropositivos. Es una combinación de dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (Abacavir y Lamivudina). Esta indicado en la terapia antirretroviral combinada, que puede ser con análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa o con inhibidores de la proteasa.

Actúan evitando la replicación viral al no permitir el paso del ARN en ADN por medio de la transcriptasa reversa. Se encuentra co formulada la tableta con 600mg de Abacavir y 300mg de Lamivudina, con una administración oral cada 24hr.

Truvada (Emtricitabina/Tenofovir) esta indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales como los análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa o con inhibidores de la proteasa. Actúan evitando la replicación viral al no permitir el paso del ARN en ADN por medio de la transcriptasa reversa. Se encuentra co formulada la tableta con 200mg de Emtricitabina y 300mg Tenofovir, con una administración oral cada 24hr.

Descripción del estudio:

El estudio se llevará a cabo en la Uneme Capasits Tlalnepantla perteneciente al ISEM.

Todos los participantes de este estudio podrán ser asignados en uno de los siguientes dos grupos:

- A) *Kivexa* a dosis de 600/300mg (Abacavir/Lamivudina) 1 tableta cada 24 horas, con las comidas.
- B) *Truvada* a dosis de 200/300mg (Emtricitabina/Tenofovir) 1 tableta cada 24 horas, con las comidas.

El tratamiento de cada uno de los grupos será optimizado con Atazanavir a dosis de 300mg cada 24hr mas una capsula de Ritonavir 100mg cada 24hr

A cada uno de los grupos se le tomarán muestras de sangre a los 0, 8 y 24 semanas para determinación de **Carga Viral**. Entendiendo por *Carga Viral* al estudio con el cuál se mide la cantidad de copias de virus que existen por ml de sangre. Con dicho estudio se evaluara la eficacia de los esquemas antirretrovirales propuestos, dependiendo del grupo asignado. De igual manera, se tomarán muestras de sangre en el laboratorio para determinar la seguridad de los esquemas propuestos que se valoraran a las 0, 12 y 24 semanas. Cabe aclarar que con las mismas muestras de sangre para Carga Viral, se determinará el *Recuento Linfocitario (CD4)* de cada individuo para evaluar la recuperación inmunológica. Dicho recuento se realizará a las 0, 8 y 24 semanas.

Instrucciones sobre la dosificación del medicamento de estudio:

Cada vez que reciba el medicamento Kivexa o Truvada , se le darán instrucciones específicas sobre cómo tomarlo. Debe tomar cada cápsula con alimentos y a las horas indicadas por su médico. Es importante que siga tomando Kivexa o Truvada para el tratamiento del VIH tal como se lo hayan indicado, si decide dejar de tomar kivexa o Truvada, es importante que lo notifique al médico del estudio inmediatamente.

Beneficios Posibles

El principal beneficio que puede obtener de participar en este estudio de investigación es contar con un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento anti-VIH.

Es posible que usted no reciba otro beneficio además del efecto terapéutico del tratamiento en estudio. Sin embargo, la información obtenida del mismo podría beneficiar a otros al proporcionar evidencia clínica de una terapia antirretroviral altamente efectiva contra el VIH.

Riesgos, efectos secundarios y molestias potenciales:

Entre los efectos secundarios asociados al uso de Kivexa (Abacavir/Lamivudina) figuran (sin limitarse a): hipersensibilidad al Abacavir, erupciones cutáneas, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, tos, cefalea.

Entre los efectos secundarios asociados al uso de Truvada (Tenofovir/Emtricitabina) figuran (sin limitarse a): cefalea, náusea, diarrea, vómito, exantema, dolor abdominal, flatulencias.

Costos de la participación para Ud.:

Todas las citas médicas, el medicamento antirretroviral, la realización de las cargas virales con conteo de CD4, relacionados específicamente con este estudio le serán suministrados gratuitamente.

Participación Voluntaria y retiro voluntario:

Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria. Ud. puede decidir no participar en el mismo o dejar de participar en cualquier momento, sin por ello afectar la disponibilidad ni la calidad de su atención médica presente o futura en esta institución médica. Si decide suspender su tratamiento con Kivexa o Truvada, se le pedirá acudir a la clínica para una visita de retiro que será similar a sus visitas regulares de estudio.

El médico encargado del estudio puede suspender su participación en cualquier momento por razones tales como la aparición de efectos adversos inesperados o graves, o porque Ud. No se está tomando su medicamento según las instrucciones, o si el médico opina que Ud. No se está beneficiando del tratamiento en estudio.

Una vez leído este consentimiento informado y contando con que todos los datos que proporcioné serán manejados de forma confidencial y que es mi voluntad participar en este ensayo clínico, doy mi consentimiento (informado y entendido) para ingresar a este estudio.

Paciente

Investigador

Nombre y Firma

Dra. Violeta Figueroa Pólito

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y Firma

Nombre y Firma

Lugar y Fecha

VISITA INICIAL

Iniciales del paciente |__|__|__|

No. Paciente |__|__|__|

AP AM N

Fecha de nacimiento |__|__|__|

Fecha de visita inicial |__|__|__|

Día Mes Año

Día Mes Año

Peso |__|__|__| kg

Fecha de consentimiento |__|__|__|

Genero F__ M__

Día Mes Año

Fecha del diagnóstico de VIH |__|__|__|

Día Mes Año

Carga Viral basal |__|__|__|
copias/ml

Valor |__|__|__|__|__|__|

Día Mes Año

Log₁₀ |__|__|__|

Cuenta de CD4 |__|__|__|

Valor |__|__|__|__| células/mm³

Día Mes Año

Porcentaje |__|__|

Fecha de realización de estudios de Laboratorios |__|__|__|

Día Mes Año

ESTUDIO	VALOR	Val. Referencia	ESTUDIO	VALOR	Val. Referencia
Eritrocitos	Cel/ml		Glucosa	mg/dl	
Hb	g/dl		Urea	mg/dl	
Hto	%		Creatinina	mg/dl	
VCM	fl		Triglicéridos	mg/dl	
Leucocitos	Cel/ml		Colesterol total	mg/dl	
Neutrófilos	Cel/ml		TGO	u/L	
Linfocitos	Cel/ml		TGP	u/L	
Eosinófilos	Cel/ml		Amilasa	u/L	
Plaquetas	Cel/ml		Lipasa	u/L	

Comentarios: _____

—

Nombre del Médico: _____ Firma:

Fecha de Elaboración: _____

FORMA DE REPORTE DE CASO
HOJA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES

VISITA | 2 | 4 | 6 | Fecha Visita |__|__|__| Iniciales del Paciente |__|__|__|

Día Mes Año

AP AM N

Peso |__|__|__|__| kg

No. Paciente |__|__|__|

Carga Viral (visita 2 y 6) Fecha |__|__|__| Valores |__|__|__|__|__| copias/ml

Log₁₀ |__|__|__|

Cuenta de CD4 (visita 2 y 6) Fecha |__|__|__| Valores |__|__|__| células/mm³

Porcentaje |__|__|

EVALUACIÓN CLÍNICA

Condiciones clínicas asociadas ¿Cuáles?	SI	NO	Terapia concomitante	Fecha de inicio	Fecha de termino

Fecha de realización de estudios de Laboratorios |__|__|__|

Día Mes Año

ESTUDIO	VALOR	Val. Referencia	ESTUDIO	VALOR	Val. Referencia
Eritrocitos	Cel/ml		Glucosa	mg/dl	
Hb	g/dl		Urea	mg/dl	
Hto	%		Creatinina	mg/dl	
VCM	fL		Triglicéridos	mg/dl	
Leucocitos	Cel/ml		Colesterol total	mg/dl	
Neutrófilos	Cel/ml		TGO	u/L	
Linfocitos	Cel/ml		TGP	u/L	
Eosinófilos	Cel/ml		Amilasa	u/L	
Plaquetas	Cel/ml		Lipasa	u/L	

Comentarios: _____

Nombre del Médico: _____ Firma: _____

Fecha de Elaboración: _____

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Iniciales del Paciente |__|__|__|
|__|__|__|

No. Paciente

AP AM N

Fecha |__|__|__|

Día Mes Año

A. Medicamento sospechoso

Nombre comercial:

Dosis:

Motivo de la prescripción:

Inicio del Tratamiento:

Otros medicamentos:

B. Evento(s) adverso(s)

Descripción del evento:

Fecha Inicio:

¿Se retiró el medicamento? SI ____ No ____ Fecha _____

¿Se resolvió el evento? SI ____ No ____ Fecha _____

Consecuencias: Sin secuelas ____ Con Secuelas ____ Muerte ____ No se sabe ____

C. Paciente

Iniciales del paciente |__|__|__|

Edad: _____

Sexo: _____

Día Mes Año

Antecedentes de importancia:

D. Datos de quien reporta

Nombre:

Dirección:

Teléfono (Lada) () _____ Fax (Lada) ()

E-mail:

E. Datos de quien recibe el reporte

Nombre:

Dirección:

Teléfono (Lada) () _____ Fax (Lada) ()

E-mail:

VISITA DE SELECCIÓN

Iniciales del sujeto |__|__|__|

No. De Sujeto |__|__|__|

AP AM N

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO

He verificado que el sujeto ha proporcionado el consentimiento informado por escrito de manera apropiada

Fecha |__|__|__|

Firma del Investigador

Día Mes Año

DEMOGRAFIA

FECHA DE LA VISITA (dd/mes/año)	FECHA DE NACIMIENTO (dd/mes/año)	SEXO	RAZA
__/__/__	__/__/__	Masculino __ Femenino __	Caucásico __ Hispano __ Negra __ Otro __

SOMATOMETRIA

Fecha del examen |__|__|__|

Talla _____ cm

Peso _____ kg

Día Mes Año

IMC _____

SIGNOS VITALES

Presión arterial ____/____ mmHg

FC _____ lpm

FR _____ rpm

Cuenta de CD4 y Carga Viral Preselección

Cuenta de CD4 reciente |__|__|__|__| cel/mm³

Fecha _____

Carga Viral ARN-VIH

|__|__|__|__|__|__| copias/ml

Fecha _____

¿Cumple el paciente con las pruebas de laboratorio? SI__ NO__ (Respuesta es SI, programa visita basal)

¿Cumple el paciente con los criterios de inclusión? SI__ NO__ (Respuesta es SI, programar visita basal)

VISITA 1/ BASAL

No. Sujeto |__|__|__|

Iniciales del sujeto |__|__|__|

AP AM N

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Un sujeto será seleccionado para participar en el estudio si cumple con los siguientes criterios:

	SI	NO
1. El sujeto ha confirmado su deseo de participar en este estudio después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que sean relevantes para su decisión de participar, al firmar y fechar el consentimiento informado.		
2. El sujeto tiene el diagnostico de infección por VIH y no ha tomado tratamiento Antirretroviral previo.		
3. El sujeto es mayor de 18 años de edad y menor de 60 años de edad.		
4. El sujeto cuenta con un recuento de CD4 < 350 células/mm ³ y con ARN del VIH > 100,000 copias/ml.		
5. El sujeto esta de acuerdo en no tomar cualquier medicamento, incluyendo medicamentos de libre venta, alcohol, drogas recreacionales o preparaciones herbales sin el conocimiento y permiso del investigador.		

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

	SI	NO
1. Pacientes mujeres embarazadas.		
2. Pacientes con diagnostico de insuficiencia renal		
3. Pacientes con diagnostico de insuficiencia hepática		
4. Pacientes coinfectados por Hepatitis B o C		
5. Pacientes coinfectados por Tuberculosis		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
1. La presencia de efectos adversos graves que no hagan posible la continuación del sujeto en la investigación.		
2. La necesidad de hospitalización del sujeto por alguna enfermedad oportunista grave que ponga en riesgo el apego al protocolo.		
3. El sujeto tiene antecedentes de abuso de sustancias y/o alcohol, o alguna enfermedad psiquiátrica que pudiera obstruir el apego al protocolo.		

VISITA 1/BASAL

No. Sujeto |__|__|__|

SIGNOS VITALES

Fecha del examen |__|__|__|

Día Mes Año

Presión sanguínea ____/____ mmHg

sistólica diastólica

Pulso ____ lpm

HISTORIA MÉDICA

Indicar si hay algún antecedente médico relevante para cada una de las siguientes:

ENFERMEDAD/CONDICION	SI	NO	ANOTAR DETALLES EN CASO AFIRMATIVO
Alergias			
Ojos. Oídos, nariz, garganta			
Respiratorio			
Cardiovascular			
Gastrointestinal			
Hepático			
Renal/Genitourinario			
Sistema nervioso central			
Hematopoyético-Linfático			
Endocrino-Metabólico			
Dermatológico			
Musculo esquelético			
Psiquiátrico			
Antecedentes Quirúrgicos			

VISITA 1/BASAL

CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

No. Sujeto |__|__|__|

¿Es el paciente?

Fumador No fumador Ex fumador Fecha inicio _____ Terminó _____

Tomador No tomador Ex tomador Fecha inicio _____ Terminó _____

SEROLOGIA DEL VIH

Fecha del diagnóstico de VIH |__|__|__|

Día Mes Año

Conductas de riesgo (marque todas las que aplique)

Homosexual/Bisexual Hemofílico Usuario de drogas IV Pareja sexual VIH+

Pareja sexual usuaria de drogas IV Receptor de transfusión

Se desconoce Otro

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Nombre	Fecha de inicio	Fecha de término												
	<table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>día</td> <td>mes</td> <td>año</td> </tr> </table>				día	mes	año	<table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>día</td> <td>mes</td> <td>año</td> </tr> </table>				día	mes	año
día	mes	año												
día	mes	año												
Dosis (unidades)	Vía de Administración	Frecuencia												
Motivo del uso														

VISITA 1/BASAL

No. Sujeto |__|__|__|

Nombre	Fecha de inicio	Fecha de término						
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>				<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>			
Dosis (unidades)	Vía de Administración	Frecuencia						
Motivo del uso								

Nombre	Fecha de inicio	Fecha de término						
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>				<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>			
Dosis (unidades)	Vía de Administración	Frecuencia						
Motivo del uso								

Nombre	Fecha de inicio	Fecha de término						
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>				<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>día mes año</p>			
Dosis (unidades)	Vía de Administración	Frecuencia						
Motivo del uso								

VISITA 1/BASAL

No. Sujeto

|_|_|_|_|

EXAMEN FÍSICO

Indicar si alguno de los siguientes se encontró como normal o anormal durante el examen físico

SITIO/ SISTEMA	N NORMAL	A ANORMAL	En caso de "anormal" dar los detalles. (descripción, fecha, tx. Etc)
Apariencia			
Piel			
Cabeza y cuello			
Ojos			
Oído-Nariz-Garganta			
Pulmones			
Corazón			
Vascular			
Abdomen			
Neurológico			
Espalda/ Columna			
Extremidades			
Genital			
Recto			

VISITA 1/ BASAL

No. Sujeto |__|__|__|

RESULTADOS DE LABORATORIO

Fecha de la obtención de la muestra |__|__|__|

Día Mes Año

PRUEBA	VALOR	ALTERACION		SIGNIFICACIA CLÍNICA
		SI	NO	
1. Eritrocitos				
2. Hemoglobina				
3. Hematocrito				
4. VCM				
5. Leucocitos				
6. Linfocitos				
7. Neutrofilos				
8. Eosinófilos				
9. Cuenta Plaquetaria				
10. Glucosa				
11. Urea				
12. Creatinina				
13. Colesterol total				
14. Triglicéridos				
15. TGO (AST)				
16. TGP (ALT)				
17. Amilasa				
18. Lipasa				
19. LDH				
20. EGO				
Otra				
Otra				
Otra				

VISITA 1/BASAL

No. Sujeto |__|__|__|

Síntoma(s) adicional(es) en la Basal

Síntoma Adicional	Significancia clínica

ASIGNACION DE TRATAMIENTO

Si el paciente es del Grupo A registre el esquema de tratamiento que el paciente seguirá a partir de esta visita.

Tratamiento Asignado	Dosis y Frecuencia (mg/día)	
1)		
2)		
3)		
4)		

Si el paciente es del Grupo B registre el esquema de tratamiento que el paciente seguirá a partir de esta visita.

Tratamiento Asignado	Dosis y Frecuencia (mg/día)	
1)		
2)		
3)		
4)		

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA

Formulario **SMAQ** grupo **GEEMA**

“La mayoría de los pacientes tienen dificultades para tomar correctamente sus medicinas todos los días.”

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos antirretrovirales?		
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?		
Si alguna vez Ud. se siente mal ¿Deja Ud. de tomar su medicación?		
Durante la última semana, ¿Cuántas veces cree haber dejado de tomar la medicación?	Ninguna 1-2 3-5 >6	
¿Ha tenido algún olvido durante el fin de semana?		
En los últimos tres meses, ¿cuántos días no ha tomado sus medicinas correctamente?	<2 >2	

Test de Haynes-Sacket modificado

Muchos pacientes tienen dificultades para tomar correctamente sus medicinas.

1. En los últimos 15 días, ¿Ha tenido alguna dificultad para tomar todos sus medicamentos antirretrovirales?

Sí No

2. En los últimos 15 días, ¿Se le olvidó alguna de las dosis de sus medicamentos antirretrovirales?

Sí No

En caso de respuesta afirmativa al menos a una de estas preguntas, se procederá al cálculo de la adherencia (para los últimos 15 días) completando el cuadro adjunto a partir de las siguientes preguntas:

1. ¿Cuántas dosis ha olvidado tomar de cada medicamento? (Nº dosis omitidas)
2. ¿Cuántos días olvidó tomar alguna pastilla? (Nº días con dosis omitidas)
3. ¿Tomó alguna dosis a destiempo? (Toma incorrecta)

Medicamento y pauta	Nº dosis omitidas	Nº días con dosis omitidas	Toma incorrecta	
			Sí	No

Test de Morisky-Green-Levine

“Muchos pacientes tienen dificultades para tomar correctamente las medicinas.”

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
¿Alguna vez olvida Ud. tomar los medicamentos antirretrovirales?		
¿Toma los medicamentos a la hora que debe tomarlos?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar sus medicinas?		
Si alguna vez las medicinas le sientan mal, ¿Deja Ud. de tomarlas?		

Estimación adherencia al tratamiento antirretroviral

Fecha: _____

Nombre: _____ NMP: _____

Cuestionario **SMAE**.

	⊕	∅
Acude a consultas puntualmente		
Posología (conocimiento de)		
Nombre medicamentos		
Toma adecuada (horarios, comida...)		
Valoración subjetiva (Clínica, social, subjetiva...)		
Medicación sobrante sin justificar		

- Grado 6: todo +
 Grado 5: 5 +
 Grado 4: 4 +
 Grado 3: 3+
 Grado 2: 2+ (los dos primeros necesariamente)
 Grado 1: Algún negativo de los dos primeros

GRADO:

Medida continua por **recuento** de farmacia (registro de dispensación). Mínimo 6 meses
 (Claim for medication)

Periodo:		Nº días:		
Medicamento	teórico		Recoge	
	Unidades/día	Unid/total periodo	envases	Nº unidades
Suma				
	%	100%		