

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON  
ZIDOVUDINA O DIDANOSINA EN PACIENTES  
CON INFECCION VIH: EFICACIA CLINICA,  
TOXICIDAD Y FACTORES PRONOSTICOS.

TESIS DOCTORAL

JESUS MARTIN FERNANDEZ  
MADRID, 1996.

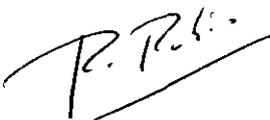
## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Jesús Martín Fernández ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo de investigación titulado "Tratamiento antirretroviral con zidovudina o didanosina en pacientes con infección VIH: eficacia clínica, toxicidad y factores pronósticos". Consideramos que reúne los criterios formales y científicos para ser presentado - como tesis doctoral.

V.º B.º  
EL TUTOR (2)  
y Codirector.

El Director de la Tesis

  
Fdo.: Prof. Angel del Palacio Pérez-Medel  
(fecha y firma)  
D.N.I.: 50.651.511

  
Fdo.: Dr. Rafael Rubio García  
(fecha y firma)  
D.N.I.: 5.370.428

23-4-96

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JESUS MARTIN FERNANDEZ, titulado: "TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON ZIDOVUDINA O DIDANOSINA EN PACIENTES CON INFECCION VIH: EFICACIA CLINICA, TOXICIDAD Y FACTORES PRONOSTICOS", dirigido por el Prof. Dr. R. Rubio García y Angel del Palacio Pérez-Medel, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

El Director del Departamento

**22 ABR. 1996**

  
Fdo.: Prof. Dr. R. Enríquez de Salamanca

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

**30 ABR. 1996**

A Gemma  
A mis padres  
A mis hermanos

## **AGRADECIMIENTOS:**

- A los directores de tesis, Dr. Rafael Rubio y Profesor Angel del Palacio. Al Dr. Rubio debo agradecerle no sólo su dirección sino también su apoyo y estímulo continuado durante la realización de este trabajo.

- Al Dr. Federico Pulido Ortega por su tiempo, sus correcciones y sus consejos.

- A la Dra. Ana Crespo por su colaboración en la recogida de los datos.

- A Luis Rubio, Luis Martín, Ignacio y Roberto Acebes por su inestimable ayuda en los múltiples problemas "técnicos" que han surgido en la elaboración de la Tesis.

- Al personal de la "Unidad de infección VIH", a su Coordinador, Dr. J.R. Costa, a los demás médicos, a las enfermeras y administrativos, por sus enseñanzas, por su disponibilidad y porque a su esfuerzo se debe el seguimiento de los pacientes que son la base de este trabajo.

- A Gemma, a mi familia y a mis compañeros de trabajo por su condescendencia con mis cambios de humor, y por su apoyo constante.

# **INDICE .**

<b>I. INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
1. HISTORIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).....	2
2. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR EL VIH.....	5
2.1. Mecanismos de transmisión.....	5
2.2. Patrones epidemiológicos.....	7
2.3. Situación actual de la infección por el VIH.....	8
3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR EL VIH-1.....	10
3.1. Evolución de la infección.....	10
3.2. Pronóstico.....	13
4. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	15
4.1. Estructura del virus.....	15
4.2. Ciclo replicativo del virus.....	17
5. TERAPIA ANTIVIRAL.....	21
5.1. Generalidades.....	21
5.2. Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.....	27
5.3. Zidovudina.....	34
5.3.1. Mecanismo de acción y farmacocinética...34	
5.3.2. Eficacia clínica.....	37
5.3.3. Toxicidad de la zidovudina.....	48
5.3.4. Indicaciones especiales de la zidovudina.....	53
5.3.5. Zidovudina y resistencias.....	57

5.3.6. Lugar de la zidovudina en la terapia antirretroviral.....	60
<b>II. JUSTIFICACION.....</b>	<b>70</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>74</b>
<b>IV. PACIENTES Y METODOS.....</b>	<b>77</b>
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
1. GRUPO 0.....	90
1.1. Características generales.....	90
1.2. Progresión clínica.....	94
1.3. Progresión inmunológica.....	94
1.4. Efecto sobre la antigenemia p24.....	97
1.5. Supervivencia.....	98
1.6. Progresión global.....	100
2. GRUPO A.....	104
2.1. Características generales.....	104
2.2. Progresión clínica.....	105
2.3. Progresión inmunológica.....	106
2.4. Efecto sobre la antigenemia p24.....	108
2.5. Supervivencia.....	108
2.6. Progresión global.....	109

3. GRUPO B.....	111
3.1. Características generales.....	111
3.2. Progresión clínica.....	112
3.3. Progresión inmunológica.....	114
3.4. Efecto sobre la antigenemia p24.....	116
3.5. Supervivencia.....	116
3.6. Progresión global.....	118
4. GRUPO C.....	119
4.1. Características generales.....	119
4.2. Progresión clínica.....	121
4.3. Progresión inmunológica.....	122
4.4. Efecto sobre la antigenemia p24.....	124
4.5. Supervivencia.....	124
4.6. Progresión global.....	126
5. TOXICIDAD.....	128
6. GRUPO D.....	134
<b>VI. DISCUSION.....</b>	<b>138</b>
1. EFICACIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON ZIDOVUDINA.....	139
1.1. Grupo 0.....	139
1.1.1. Características generales.....	139
1.1.2. Progresión inmunológica.....	141
1.1.3. Evolución de la antigenemia p24.....	142
1.1.4. Supervivencia.....	143
1.1.5. Factores pronósticos.....	143

**INDICE****PAGINA**

1.2. Grupo A.....	147
1.2.1. Progresión clínica.....	147
1.2.2. Progresión inmunológica.....	150
1.2.3. Evolución de la antigenemia p24.....	151
1.2.4. Supervivencia.....	152
1.2.5. Progresión global.....	153
1.2.6. Factores pronósticos.....	153
1.3. Grupo B.....	156
1.3.1. Progresión clínica.....	156
1.3.2. Progresión inmunológica.....	158
1.3.3. Evolución de la antigenemia p24.....	159
1.3.4. Supervivencia.....	160
1.3.5. Progresión global.....	161
1.3.6. Factores pronósticos.....	161
1.4. Grupo C.....	165
1.4.1. Características generales.....	165
1.4.2. Progresión clínica.....	165
1.4.3. Progresión inmunológica.....	166
1.4.4. Evolución de la antigenemia p24.....	167
1.4.5. Supervivencia.....	168
1.4.6. Progresión global.....	169
1.4.7. Factores pronósticos.....	169
2. TOXICIDAD.....	173
2.1. Tipos de toxicidad.....	173

**INDICE****PAGINA**

2.2. Repercusión de la toxicidad sobre el esquema terapéutico, según la situación clínica al inicio.....	175
2.3. Factores pronósticos de toxicidad.....	178
2.4. Toxicidad y evolución de la infección.....	180
3. EFICACIA Y TOXICIDAD DEL CAMBIO A DDI.....	181
3.1. Características generales.....	181
3.2. Progresión inmunológica.....	182
3.3. Supervivencia.....	182
3.4. Progresión global.....	183
3.5. Toxicidad.....	184
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>185</b>
<b>VIII. TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>188</b>
1. TABLAS.....	189
2. FIGURAS.....	235
<b>IX. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>284</b>
<b>X. ABREVIATURAS.....</b>	<b>329</b>

# **I. - INTRODUCCION**

## 1. HISTORIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) .

Desde que en Junio de 1981 se describieron los primeros casos de neumonía por pneumocystis carinii y posteriormente de sarcoma de Kaposi entre varones jóvenes homosexuales (1), hasta la actualidad, la sociedad ha recibido un tremendo impacto por una enfermedad que enseguida fue denominada como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido, SIDA.

Este impacto se explica no sólo en términos científicos, sino también sociales y económicos por su elevado coste en vidas, y por afectar a una población joven, entre 20-49 años, en situación de gran productividad.

Además la aparición y extensión fulminante de esta infección, ha supuesto por un lado un ingente problema de Salud Pública, mientras que, por otra parte había que luchar contra el sensacionalismo y la marginación que van ligadas a algunas de las formas de transmisión de esta enfermedad.

Estas características especiales han hecho que se desarrolle un enorme esfuerzo científico para conocer, entender e intentar controlar esta infección.

Tras los primeros casos, y aplicando el método epidemiológico, se intuyó que el causante del síndrome era un agente infeccioso, posiblemente vírico pues se describieron casos de la enfermedad

en personas que habían recibido sangre o hemoderivados (2), en heroinómanos que compartían jeringuillas para inyectarse y entre las compañeras heterosexuales de estos sin otros factores de riesgo (3). Esto permitió que se emitieran normas preventivas antes de aislar el agente infeccioso.

En septiembre de 1982 los Centros para el Control de Enfermedades (C.D.C.) de Atlanta publicaron la primera definición de caso de SIDA (4). Esta hacía referencia a las manifestaciones clínicas observadas (neumonía por pneumocystis, sarcoma de Kaposi, linfoma cerebral primario y otras infecciones oportunistas) en personas con disminución de la inmunidad celular, sin otra causa conocida de esta.

En 1983, en el Instituto Pasteur el equipo de Montagnier detecta actividad transcriptasa inversa en un medio de cultivo de una adenopatía de un varón homosexual, lo que implicaba la presencia de un retrovirus al que llamó virus asociado a la linfadenopatía (LAV) (5). Ese mismo año Gallo y colaboradores trabajaban intentando cultivar el patógeno causante del SIDA y consiguieron líneas celulares de las que podía aislarse el agente denominado Human T-Leukemia Virus type III (HTLV-III) (6), por su similitud con los virus HTLV I y II. Posteriormente se vio que HTLV-III y LAV eran el mismo virus y una comisión internacional propuso el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VIH (7).

En 1986 se descubrió en Africa el VIH tipo 2 (8), un virus muy similar al virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV).

Después de estos hallazgos y a la luz de una experiencia clínica más amplia, se intentó sistematizar la evolución de la infección, pues enseguida se diferenciaron varios estadios clínicos de la enfermedad: el síndrome de linfadenopatía crónica, el complejo relacionado con el Sida y el Sida propiamente dicho.

La clasificación de Walter Reed (9) distingue 7 grados evolutivos atendiendo a manifestaciones clínicas, inmunológicas y datos de laboratorio. Pretende tener gran valor pronóstico pero no se puede aplicar a niños ni a usuarios de drogas vía parenteral.

En Mayo de 1986 los C.D.C. presentaron una clasificación de la enfermedad (10) según los grados de progresión de esta en 4 grupos, desde la primoinfección hasta el grupo de enfermedades asociadas a la inmunodeficiencia. Esta fue revisada en 1987 (11), añadiendo infecciones oportunistas. En 1990 la organización Mundial de la Salud (O.M.S.) propuso un nuevo estadiaje basándose en la situación clínica ,4 grupos, y en parámetros inmunológicos (12). En esta última está inspirada la clasificación de los C.D.C. de 1993 (13), que con algunas particularidades es la más usada en nuestro ámbito desde principios de 1994.

En los niños ,en los que se han observado casos desde 1982, se utiliza un sistema de clasificación distinta (14), pues la infección en la edad pediátrica presenta muchas peculiaridades.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR EL VIH.

### 2.1 MECANISMOS DE TRANSMISION.

La primera tarea que quedó resuelta fue el delimitar las formas de transmisión del virus (2-4). Esta además adquirió más relevancia si cabe con el paso de los años, cuando se han visto las dificultades para hallar una vacuna eficaz, y no se cuenta aún con terapia curativa. Así pues el arma más eficaz contra la enfermedad sigue siendo la prevención contra la exposición.

Esta bien establecido que el VIH infecta y se replica en los linfocitos CD4, pero también infecta células de origen macrófago-linfocitario, por lo que el virus puede aislarse en cualquier fluido orgánico o tejido que contenga estas células. Así se ha visto en sangre y productos derivados de esta, en el semen y secreciones vaginales, en líquido cefalorraquídeo, en la leche materna, en saliva, lágrimas , etc. Sin embargo los estudios realizados entre personas que conviven con enfermos de Sida indican que saliva, lágrimas y orina a pesar de contener el virus no transmiten la infección (15).

Sólo se han demostrado tres vías de contagio hasta el momento: el contacto sexual, la vía parenteral por medio de la sangre y productos derivados, y de la madre infectada al hijo recién nacido.

Por tanto, las personas infectadas suelen presentar determinados

factores o conductas de riesgo (16):

a/ relaciones homo o bisexuales: el riesgo de contagio depende del estado de la infección en el transmisor, del número de parejas, del coito anal receptivo y de la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual

b/ usuarios de drogas por vía parenteral, que es el mecanismo más frecuente en nuestro país

c/ transfusión de sangre y productos derivados de la misma, que produce la enfermedad en el 90-100% de las ocasiones. Desde que en 1985 se desarrolló un test serológico muy sensible y específico para identificar muestras contaminadas ha disminuido drásticamente esta forma de contagio, aunque hay dos circunstancias que debemos reseñar como son la existencia de falsos negativos y el haber un periodo ventana entre la infección y la seroconversión en que se hace indetectable por este método la contaminación de la muestra.

d/ transmisión heterosexual, que es la más frecuente en países africanos, y es la vía que más está aumentando en países desarrollados. Es más probable la transmisión de hombre a mujer que al contrario.

e/ contagio perinatal. El riesgo de transmisión oscila del 20 al 25% y es mayor en países del tercer mundo. El contagio hematógeno o por secreciones genitales en el momento del parto es el mecanismo más probable aunque está demostrada la transmisión antes y después del parto.

f/ contagio profesional tras exposición parenteral o en mucosas

a sangre o fluidos de pacientes infectadas. La posibilidad de infección tras exposición parenteral es inferior al 1%.

## 2.2. PATRONES EPIDEMIOLOGICOS.

Las diferencias en la diseminación de la infección VIH ha dado lugar a la descripción de tres patrones epidemiológicos (17):

El tipo I es típico de países industrializados, en los que se debió propagar la enfermedad en la década de los 70. Hay un gran número de casos declarados, aunque la prevalencia según datos serológicos no llega al 1% . Predominan los varones con una relación 10/1, y como conducta de riesgo más frecuente aparece la homo o bisexualidad. La transmisión vertical es poco importante respecto al total de casos. Europa presenta un patrón similar, salvo en los países meridionales (España, Italia...) en los que predominan los casos entre usuarios de drogas vía parenteral (UDVP).

En el continente africano se dio una diseminación más precoz de la infección. Se ha encontrado un primer suero positivo para VIH extraído en Kinshasa en 1959 (18). Aquí la forma de transmisión más importante son las relaciones heterosexuales, lo que tiene como consecuencia una mayor prevalencia de la enfermedad (4-15%), una proporción de afectación similar entre ambos sexos con el consiguiente aumento de la transmisión vertical al haber más mujeres afectas. Este es el patrón tipo II, y se comienza a

observar en ciertos países iberoamericanos, fundamentalmente en el Caribe.

El patrón tipo III afecta a países en vías de desarrollo, donde la enfermedad ha sido introducida más recientemente, por personas que han entrado en contacto con la infección en países desarrollados, teniendo una prevalencia escasa todavía, y una proporción de los factores de riesgo similar al tipo I.

El VIH tipo 2 se propaga con conductas de riesgo similares al tipo 1, y el cuadro clínico es superponible, aunque quizás menos virulento.

### **2.3. SITUACION ACTUAL DE LA INFECCION POR EL VIH.**

Cabe pues afirmar que la infección por el VIH es una pandemia, con algunos lugares endémicos, como son los países centroafricanos. Las cifras apoyan esta afirmación. Según la OMS a finales de Junio de 1995 había 1.169.811 casos de SIDA declarados a esta organización (19). Sin embargo estas mismas fuentes estiman que las cifras reales deben superar los 4.5 millones de casos, pues en los países en vías de desarrollo hay una infradeclaración casi con toda seguridad. Con los datos disponibles sobre distribución y propagación de esta infección se supone que, al término de 1993, unos 14 millones de adultos y un millón de niños estaban infectados por el VIH en todo el mundo.

En nuestro país, en la misma fecha se registraban 33.105 casos de SIDA (20). De ellos 667 casos (el 2%) son pediátricos. Casi el 66% de los casos se dan entre UDVP, el 15% entre varones homosexuales, el 9% entre contactos heterosexuales, en el 3% se ha producido el contagio por hemoderivados, el 2% son hijos de madres que han tenido exposición de riesgo, y en el 5% no se reconoce ninguna conducta de riesgo para la transmisión. Esta distribución de los factores de riesgo, que como se aprecia es claramente diferente del resto de países desarrollados, supone un hecho diferencial de los países del entorno mediterráneo, con implicaciones en la evolución y tratamiento de la infección.

### 3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR EL VIH-1.

#### 3.1. EVOLUCION DE LA INFECCION.

Una vez se ha producido el contagio, este se sigue de una fase de inactividad clínica de tiempo variable. Sin embargo, recientemente se ha visto, con cultivos virales cuantitativos, que el VIH prolifera continuamente (21). Por tanto, no existe un verdadero período de latencia y podemos distinguir (22): 1/ una fase aguda de semanas de evolución; 2/ una fase crónica de años de duración, y 3/ una fase final de crisis que clínicamente corresponde con el complejo relacionado con el SIDA y luego el SIDA.

La fase aguda puede transcurrir asintomática o cursar como un síndrome mononucleósico hasta un 30-70% de las ocasiones. Entre las semanas 2 y 6 del contagio aparece el antígeno p24 circulante. En esta fase hay una gran replicación viral y una inmunodepresión transitoria lo que puede provocar la aparición de infecciones oportunistas como candidiasis o CMV . En los primeros momentos hay una gran proporción de linfocitos CD4 infectados, hasta 1 de cada 10-100. En estos primeros momentos puede detectarse antígeno vírico circulante, que se corresponde con la proteína mayor del core vírico, p24. Después aparecen los primeros anticuerpos (1-3 meses) e inmunidad celular lo que se acompaña de un descenso de la replicación viral y del número de

CD4 infectados. Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la estructura vírica (anti-Env), se encuentran prácticamente en el 100% de las personas infectadas independientemente de la situación clínica. Los anticuerpos frente a las proteínas del core (anti-GAG), se detectan con menor frecuencia a medida que la infección avanza (23, 24).

En la fase crónica los linfocitos CD4 circulantes están infectados en menor medida (1 por 10000), y sólo el 10% de los infectados presenta actividad replicativa. Sin embargo en los órganos linfoides la carga viral es entre 10 y 100 veces superior a la circulante. Los pacientes suelen estar asintomáticos, pueden tener o no adenopatías y plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos. Los portadores asintomáticos progresan a SIDA entre un 30 y un 70% en 8 años. Los factores predictivos de progresión pueden ser clínicos (25) como el muguet, la leucoplasia vellosa oral, o cualquiera de los incluidos como síntomas del grupo B en la clasificación de los CDC de 1993, o de laboratorio, entre los que destacamos el número total de linfocitos CD4 y la ratio CD4/CD8 como marcadores celulares y la neopterina y la  $\beta$ 2 microglobulina entre los marcadores serológicos de progresión (26).

En la fase final se producen una serie de acontecimientos clínicos como son las infecciones oportunistas, las neoplasias o el síndrome consuntivo, que se acompañan de un notable incremento en la actividad replicativa del virus y una caída drástica de los recuentos de linfocitos CD4. En esta fase puede

volver a detectarse antígeno vírico circulante y la ausencia de este con el deterioro progresivo no indica sino la tremenda destrucción de linfocitos CD4 que son el substrato de la replicación viral (24).

Estas fases de la enfermedad pueden correlacionarse con los estadios de la última clasificación de los CDC de 1993 (13), que con ciertas modificaciones es la usada en Europa (27).

(ver tabla).

CLASIFICACION DE LA INFECCION VIH. CDC, 1993 (13).

SITUACION CLINICA	GRUPO A**	GRUPO B***	GRUPO C**** (SIDA)
CD4>500*	A1	B1	C1
CD4 200-500*	A2	B2	C2
CD4<200*	A3	B3	C3

\*Los CD4 se miden en unidades por mm<sup>3</sup>.

\*\*El grupo A incluye la primoinfección, el paciente asintomático y la linfadenopatía persistente.

\*\*\*El grupo B incluye: Angiomatosis bacilar, muguet, candidiasis vulvovaginal, displasia cervical, síntomas constitucionales, leucoplasia vellosa, herpes zóster multimetamérico, trombocitopenia idiopática, listeriosis, fiebre o diarrea prolongada, enfermedad inflamatoria pélvica y neuropatía periférica.

\*\*\*\*Son enfermedades diagnósticas de SIDA: 1) candidiasis de esófago, tráquea o pulmón, 2) criptococosis extrapulmonar, 3) criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de evolución, 4) Infección diseminada por citomegalovirus, 5) isosporidiasis con diarrea de más de un mes, 6) úlcera crónica por herpes simplex, 7) sarcoma de Kaposi, 8) linfoma cerebral primario, 9) neumonía intersticial linfoide en <18 años, 10) toxoplasmosis cerebral, 11) neumonía por pneumocystis carinii, 12) infección diseminada por micobacterias atípicas, 13) leucoencefalopatía multifocal progresiva, 14) infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, 15) coccidiomicosis diseminada, 16) demencia HIV, 17) histoplasmosis diseminada, 18) linfoma no Hodgkin de células B, 19) infección por micobacteria tuberculosa, 20) septicemia recurrente por salmonella no tiphy, 21) síndrome consuntivo, 22) carcinoma invasivo de cérvix.

Se hace diagnóstico de SIDA con número de CD4 <200/mm<sup>3</sup> (lo que no se ha aceptado en Europa) o con una enfermedad definitiva.

### 3.2. PRONOSTICO.

Una vez hecho el diagnóstico de SIDA, las series históricas, antes del tratamiento con zidovudina y de la profilaxis de

infecciones oportunistas, mostraban una mediana de supervivencia de 12.5 meses (28, 29), y aumentaba a más de 21 meses en un pequeño grupo tratado con zidovudina (29). En nuestro país en 1988, antes de comenzar a usar la ZDV la supervivencia de los pacientes diagnosticados de SIDA al primer año era del 60% (30). En esa misma época un estudio de supervivencia hecho con 4800 pacientes diagnosticados de SIDA y en tratamiento con zidovudina ya mostraba un aumento de la supervivencia al 73% a las 44 semanas (31). En un estudio hecho en España hasta Diciembre de 1990 los enfermos de SIDA tratados con zidovudina tenían una mediana de supervivencia por encima de los 3 años, mientras que no llegaba a los 2 años en los no tratados (32). Ahondaremos en la eficacia del tratamiento con zidovudina sobre la supervivencia a largo plazo más adelante.

#### 4. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

##### 4.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS.

El virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, es un retrovirus de la familia de los lentivirus. Existen dos especies distintas el VIH tipo 1, y el tipo 2. Ambos producen una enfermedad semejante, aunque nos centraremos en la descripción del tipo 1.

El VIH tipo 1 está construido como una partícula esférica de 80-110 nanomicras de diámetro, con una estructura en tres capas: la más interna contiene el mensaje genético codificado en una secuencia monocatenaria de ARN y las enzimas virales; la intermedia es una cápside protéica icosaédrica y la más externa o envoltura expresa glicoproteínas del virus y los antígenos de histocompatibilidad tipo I y II de la célula huésped (5,33).

La estructura genética del virus ha sido ampliamente estudiada (34-36):

En ambos extremos del genoma viral se encuentran las secuencias LTR , secuencias repetitivas de nucleótidos, que contienen las señales que gobiernan la transcripción y terminación de esta.

Los genes estructurales son 3: Gag, Pol y Env.

Gag codifica las proteínas del core. Su producto es una proteína miristilada de 55 Kilodaltons (Kd), p55, que a su vez es la precursora de otras tres, p17, p24 y p15. La primera se

encontrará en la matriz y las otras dos o sus productos en la nucleocápside. Todas ellas son antígenos de grupo internos.

El gen Pol codifica una proteína de 90 Kd, precursora de enzimas virales, p15, la proteasa, p13 una RNasa, p63 y p55 con función transcriptasa inversa, y finalmente la integrasa p11.

Env se expresa como una proteína que posteriormente se glicosilará, la gp160, que es precursora de la gp120, glicoproteína de la envoltura superficial, y la gp41 que es una glicoproteína transmembrana. Estas dos últimas estructuras en el VIH tipo 2 son distintas, la gp125 y la gp36, y su precursora pesa 300 Kd.

Además existen una serie de genes reguladores cuya función aún está sometida a revisión.

Tat es un gen de expresión temprana que codifica una proteína de 86 aminoácidos, p14, que se encuentra en el núcleo y nucleolo de la célula huésped. La proteína Tat actúa sobre una secuencia del ácido nucleico viral, denominada Tar (receptor de Tat), cuya función sería dificultar el uso de los ARN mensajeros. Tat vendría a suprimir esa función haciendo que el ARN iniciado por Tar dirija la síntesis proteica con extraordinaria eficacia. Todos los ARN virales contienen la secuencia Tar en su extremo 5' terminal (35).

El gen Rev codifica una proteína p19 que a su vez regula positivamente la expresión de proteínas virales y negativamente la expresión de genes reguladores. Además facilita el transporte de ARN mensajero al citoplasma.

Nef parece tener un papel en la infectividad del virus y codifica la proteína p27.

El gen Vif produce una proteína, p23, también asociada a la infectividad.

El producto del gen Vpr, p18, acelera el ciclo de replicación.

Tev codifica una proteína, p26, que es un activador de Tat y Rev. Este gen tiene tres fragmentos en Tat, Env y Rev.

El gen Vpu sólo está presente en el VIH tipo 1. Su producto, p15 aumenta la liberación de viriones y evita la formación de sincitios y la muerte celular.

El gen Vpx por el contrario, sólo se encuentra en el VIH tipo 2 y es un factor positivo para la infectividad.

#### **4.2. CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS.**

El conocimiento de este ciclo es de vital importancia pues será el que nos ofrezca las distintas posibilidades existentes para luchar contra el virus.

Se pueden distinguir varias fases en el ciclo vital del virus:  
1) adsorción, fusión e internalización del virión; 2) transcripción inversa; 3) integración; 4) transcripción del mensaje genético; 5) maduración y ensamblaje de proteínas; y 6) salida de la célula.

La fase de adsorción del virus comienza con la interacción de la glicoproteína de membrana gp120 con el receptor CD4, aunque existen otros receptores como los de la fracción Fc de las inmunoglobulinas o los del complemento. Las células así infectadas serán las que expresen estas moléculas espontáneamente, como ocurre con los linfocitos CD4. Pero también se pueden expresar estos receptores tras infecciones previas por otros virus, como les ocurre a los linfocitos T8 tras la infección por herpes virus tipo 6 (37). Además se han descrito receptores distintos de estos en líneas celulares de glioma (38), y pueden existir otros condicionantes del tropismo en la misma gp120 fuera de la región conocida como de la unión a CD4 (39), que pueden explicar mejor la unión a células fagocíticas mononucleares. La lista de células que pueden infectarse por el VIH es muy extensa (34). De ella señalamos los linfocitos T y B, los macrófagos, células dendríticas y progenitoras dentro de la serie hematopoyética, los oligodendrocitos, astrocitos, microglía y posiblemente neuronas dentro del sistema nervioso, los fibroblastos en la piel, las células columnares y epiteliales del intestino y las células trofoblásticas en la placenta.

Después de la interacción debe producirse la fusión de membranas, previa a la internalización, paso en el que desempeña un papel primordial la gp41, con un marcado carácter lipofílico.

Una vez que el virus está en el interior de la célula y se ha desprendido de su cubierta, se produce la replicación del mensaje

genético mediada por la transcriptasa inversa. Esta es una enzima producida por el clivaje que realiza la proteasa sobre la poliproteína Gag-Pol, y se compone de dos subunidades de 66 y 51 Kd respectivamente, que en condiciones fisiológicas forman un heterodímero (40,41). La transcripción se realiza en un primer momento en una cadena simple de DNA. La síntesis de la segunda cadena precisa de la acción de la ribonucleasa H que degrade parcialmente el ARN original (34-36,42,43).

Esta doble cadena de DNA viral se incorpora en el mensaje genético de la célula gracias a la integrasa viral. Si penetran múltiples viriones en la célula y se da un acúmulo de DNA sin integrar puede producirse la lisis celular (44).

Posteriormente la infección entra en estado de latencia. El material genético del virus está integrado en aproximadamente un 1% de los linfocitos CD4 y sólo la décima parte de estos expresa RNA viral. La presencia del provirus o de formas incompletas de transcripción no produce alteraciones patológicas.

La activación de la célula huésped por antígenos, citoquinas y mitógenos provoca la expresión génica del virus en dos fases. Primero se transcriben los genes reguladores y posteriormente los estructurales Gag, Pol y Env y el gen regulador Rev, responsable de la traslación del RNAm al citoplasma. El paso de la transcripción "no estructural" a la "estructural" se ha estudiado por ser un punto posiblemente crítico en la replicación viral.

El montaje y maduración de las proteínas se lleva a cabo en el citoplasma celular. En este paso desempeña un papel primordial y limitante la proteasa viral. Si esta proteína es ineficaz se compromete la infectividad viral (45, 46).

En el momento de la exocitosis, favorecida por la proteína Vpu, se realiza la miristilación de la p17 y se envuelve el virión por la membrana celular en donde estaban expresadas las glicoproteínas de la cubierta viral.

Tras la replicación del VIH se produce la lisis de la célula huésped. Este efecto citopático se ha explicado por múltiples mecanismos, como el acúmulo de DNA viral no integrado (44), el acúmulo de proteínas de la cubierta viral producido por la misma célula (47,48), la apoptosis o muerte celular programada (49), el hecho de que ciertos péptidos virales actúen como superantígenos (50,51), o la interacción de ciertas interleucinas con células infectadas (51).

Sin embargo los monocitos resisten relativamente bien los efectos citopáticos del VIH, probablemente debido a una menor expresión del CD4, y esto constituye para el virus un mecanismo de perpetuación y almacenaje, y permite su distribución por distintos órganos de la economía (52,53).

## **5. TERAPIA ANTIVIRAL.**

### **5.1. GENERALIDADES.**

El conocimiento del ciclo replicativo del VIH ha supuesto por un lado el conocimiento de las dificultades que va a entrañar la lucha contra el virus debido a sus múltiples mecanismos de defensa, y por otro el desarrollo de un serie de productos que dificultan o impiden el ciclo vital del virus. Algunos de estos no han pasado de la fase experimental de laboratorio, otros sin embargo han sido utilizados con éxito en humanos, y sólo unos pocos han pasado a ser aceptados como de uso común.

Se ha intentado inhibir cada paso de la replicación del virus.

La interacción entre el virus y el linfocito se produce gracias a la afinidad de la glicoproteína gp120 por la molécula CD4 de los linfocitos y otras células. Por esto se intentó usar CD4 soluble (54,55) para evitar dicha interacción con diferentes resultados clínicos. Estos fueron mejores al unirlo a un fragmento de la endotoxina A de la pseudomona o al fragmento Fc de las inmunoglobulinas humanas. También se ha ensayado con polisacáridos sulfatados, como el sulfato de dextrano (56), que inhibe la adsorción viral in vitro, pero sin suponer ningún avance en cuanto a eficacia clínica.

El paso limitante en la replicación del VIH es la transcripción del RNA en DNA, realizado por la enzima transcriptasa inversa, y sobre ella actúan multitud de sustancias. Estas se pueden dividir genéricamente en análogos de nucleósidos y no nucleósidos. El primer grupo será descrito en el próximo apartado.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos se agrupan porque parece que inhiben la enzima por un mecanismo similar, aún no bien determinado y distinto de la competencia con los nucleósidos fisiológicos. Ninguno de ellos parece ser efectivo contra la transcriptasa inversa del HIV-2 (57). Este grupo incluye los derivados del TIBO (58), un análogo de las benzodiazepinas, la nevirapina, un derivado de la dipiridodiazepinona (59), el derivado piperacídínico BHAPs (60), y los derivados de las piridinonas L697.639 y L697.661, también llamadas drogas "L" (61). Se han hecho estudios clínicos con derivados de las piridinonas y no se ha encontrado mayor efecto antiviral que con la zidovudina como se había descrito in vitro (61), además de desarrollar resistencias rápidamente, lo que se había anticipado en los estudios de laboratorio (62).

El foscarnet es un inhibidor de la transcriptasa inversa que no pertenece a ninguno de los dos grupos anteriores. Es un análogo del pirofosfato y el porcentaje de respuesta clínica a este fármaco es bajo (63,64).

Como ya hemos señalado la primera fase de expresión del genoma

viral se da en los genes reguladores. La expresión de la proteína codificada por el gen Tat es crítica para la transcripción del resto de proteínas. Tras un programa de búsqueda se descubrió un producto, el Ro 5-3335, que inhibía la transactivación del gen Tat (65). Posee una estructura similar a las benzodiazepinas, pero a diferencia del TIBO, no inhibe la transcriptasa inversa y sí es efectivo contra el VIH-2. Además por su mecanismo de acción es capaz de inhibir la replicación en células crónicamente infectadas, lo que supone una ventaja respecto a los inhibidores de la transcriptasa inversa. Sin embargo no tienen acción conocida en el sistema nervioso central.

La tricosantina (GLQ 223), un compuesto usado como abortivo, parece que inhibe la traducción y que actúa sobre el linfocito T y sobre el sistema monocito macrófago (66), pero no se ha desarrollado su investigación clínica.

Una vez el ARNm del virus en el citoplasma celular hay varios tipos de compuestos que podrían actuar sobre él. La ribavirina, un análogo de la guanosina tiene una conocida actividad antiviral. Su efecto anti VIH ha sido descrito aunque varía según los autores y se han descrito resistencias (67). Esta podría actuar sobre el ARNm o sobre la formación de las proteínas virales. Como monoterapia no ha demostrado gran eficacia clínica (68) y es antagonista de los análogos de nucleósidos procedentes de la pirimidina aunque no de los que provienen de las purinas.

Otro de los puntos críticos en la replicación del virus reside

en la acción de la proteasa (45,46). Esta para ser activa tiene que realizar un proceso autocatalítico del precursor Gag-Pol. Los intentos terapéuticos en este punto del ciclo viral se han intentado con inhibidores del C2 simétrico, que es el lugar de clivaje específico de la proteasa y péptidos que mimetizan el substrato proteico de la proteasa (69,70). Aunque son varios los que han demostrado efectividad tanto in vivo como in vitro, es el Saquinavir el que se ha elegido para múltiples ensayos clínicos demostrando la disminución de la carga viral y el aumento del número de linfocitos CD4, tanto en monoterapia como asociado a zidovudina (71). Actualmente se han ensayado otros inhibidores de la proteasa, como el Ritonavir, con éxito en la mejora de parámetros virológicos, aunque queda por precisar el beneficio clínico (72,73). Sin embargo también se ha observado la aparición de resistencias tempranas, y que estas son cruzadas entre diferentes inhibidores de la proteasa (74), por lo que sus utilidades futuras estarán en la terapia combinada.

Se ha intentado interferir en otros lugares del ciclo viral como en la miristilación de las proteínas ofreciendo al virus ácidos grasos que reduzcan la capacidad hidrófoba de los componentes de la membrana para que emigren al citoplasma, aunque de momento no contamos con resultados.

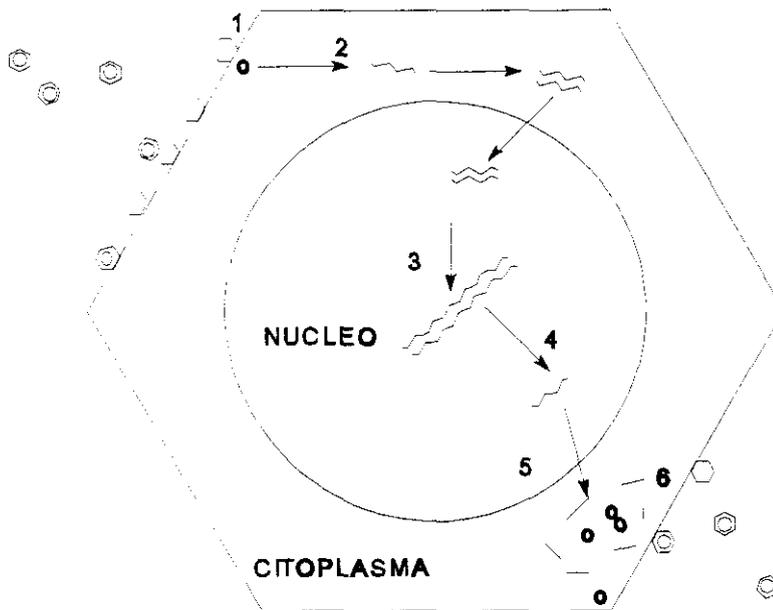
Se postula que la catanospermina impide la glicosilación de las proteínas virales y la formación de sincitios, pero apenas hay experiencia clínica.

El interferón actúa a varios niveles, pues no sólo tiene efectos antivirales sino también inmunomoduladores. De los tres tipos descritos, parece ser que el alfa y el beta interferón son más útiles que el gamma contra el VIH . El más utilizado es el interferón alfa pues se vio que en pacientes VIH con sarcoma de Kaposi disminuía las infecciones oportunistas (75,76). Este efecto beneficioso sobre la enfermedad no ha podido demostrarse en pacientes sin Kaposi (77), por lo que sus indicaciones probablemente estén en la terapia combinada.

Otras sustancias se han empleado como inmunomoduladores, lo que ocurrió con la interleucina-2, aunque pronto se vio que la estimulación indiscriminada de linfocitos era perjudicial, al aumentar la replicación viral (78). Otros modificadores de la respuesta biológica son el ampligén, que inhibe in vitro la replicación del VIH impidiendo la síntesis de proteínas víricas, con pocos resultados in vivo (79), el imutiol y el AS-101, otro compuesto sintético.

En la página siguiente se resume en la figura el ciclo biológico del VIH y los lugares de acción de los fármacos antivirales.

## CICLO BIOLÓGICO DEL HIV Y LUGARES DE ACCIÓN DE LOS FARMACOS ANTIVIRALES



**1 ADSORCIÓN Y PENETRACION:** CD4 soluble, dextrano

**2 TRANSCRIPCIÓN INVERSA:** ZDV, ddi, ddC, d4T, 3TC, TIBO, BHAPs, Nevirapina, Drogas "L"

**3 INTEGRACION:** Inhibidores de la integrasa

**4 TRANSCRIPCIÓN:** Ro 5-3335, Tricosantina

**5 TRANSLACION Y TRADUCCION:** Ribavirina, Ampligén

**6 ENSAMBLAJE Y EXOCITOSIS:** Castanospermina, Inhibidores de la miristilación, Interferón

Inhibidores de la proteasa

## 5.2. NUCLEOSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Los compuestos químicos que han demostrado inhibir in vitro la acción de la transcriptasa inversa son muy numerosos aunque sólo unos pocos se utilizan en la práctica habitual.

Podemos clasificarlos en dos grandes grupos, los dideoxinucléosidos y los derivados acíclicos y carbocíclicos de los análogos de nucleósidos. Dentro del primer grupo y dependiendo del grupo químico que ocupa la posición 2',3' del dideoxinucléosido se pueden distinguir las siguientes clases: 2'-3'dideoxinucléosidos (ddC y ddI); 3'-azido-2'-3'dideoxinucléosidos (AZT y AzddUrd); 3'fluoro-2'-3'dideoxinucléosidos (FddThd y FddGuo); y 2'-3'didehidro-2'-3'dideoxinucléosidos (d4T). A una segunda generación de análogos de la citidina pertenece el 3TC, 2'deoxi-3'tiacitidina.

Para ejercer su acción antiretroviral necesitan ser fosforilados en el citoplasma celular a la forma activa 2'-3'dideoxinucléosido-5'trifosfato.

Los compuestos más representativos del segundo grupo son el 9-(2-fosfonil-metoxi-etil) adenina (PMEA), el 9-(2-fosfonil-metoxi-etil)2-6-diaminopurina (PEMEDAP), y el carbovir (80).

Sólo se tiene experiencia clínica con la zidovudina o ZDV a la que dedicaremos el próximo apartado, la didanosina o ddI, la zalcitabina o ddC, la estavudina o d4T, y la lamivudina o 3TC.

La 2'-3'dideoxiinosina o didanosina o ddI, es un nucleósido análogo de las purinas, producto de la desaminación de la dideoxiadenosina (ddA), que inhibe la acción de transcriptasa inversa (81). Una vez que el ddI penetra en la célula diana es convertido en trifosfato de ddA, que es el metabolito activo. En octubre de 1991 el ddI fue el segundo agente inhibidor de la transcriptasa inversa aprobado para el tratamiento de pacientes con infección VIH avanzada, que no toleraban la zidovudina o que presentaban deterioro clínico o inmunológico a pesar de su uso. Ya se había observado aumento en las cifras de linfocitos CD4, ganancia de peso y disminución de la antigenemia viral con el uso de la didanosina, tanto en adultos (82-86), como en niños mayores de seis meses (87).

Su perfil de toxicidad es totalmente diferente del que presenta la zidovudina pues apenas se refiere toxicidad hematológica (88) y si encontramos neuropatía periférica, hepatitis y pancreatitis severa en relación con la dosis utilizada (82,83,84,85,86).

Tras los primeros años de uso clínico y al igual que con la zidovudina pronto se descubrieron resistencias virales no cruzadas con aquella (89,90).

El ddI se ha mostrado más efectivo que la zidovudina, en pacientes ya tratados con esta (ACTG 116B/117), en cuanto a evitar la progresión a SIDA, aunque el efecto beneficioso era más notable cuanto menos evolucionada estuviese la enfermedad y no se demostró que mejorase la supervivencia. La dosis más efectiva de ddI fue la de 500 mg/día (91).

En el estudio ACTG 116A parece demostrarse que la terapia con ddI es más beneficiosa en los pacientes previamente tratados con ZDV, y que este es preferible como terapia inicial (92).

El hecho de que el cambio de ZDV por ddI produce poco beneficio en fases avanzadas de la enfermedad se confirmó en el estudio Ibérico o BM049. Por otra parte un estudio canadiense con pacientes previamente tratados con ZDV (a dosis plenas durante 6 o más meses) y linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm<sup>3</sup> demuestra mejora de los parámetros inmunológicos, y un retraso en la progresión de la enfermedad con el cambio a ddI a dosis de 500 mg/día (93). Reafirma esta idea otro trabajo que observa retraso de la progresión de la enfermedad y mejoría inmunológica en pacientes pretratados con zidovudina y deterioro clínico con el cambio a ddI y esta mejoría es más evidente si no hay deterioro severo previo de la inmunidad (94).

En el estudio Alfa se compararon dos dosis diferentes de ddI (200 mg/día frente a 750 mg/día), en pacientes intolerantes a zidovudina, obteniéndose mejores resultados inmunológicos y más toxicidad con la dosis mayor, aunque no hubo diferencias en cuanto a supervivencia (95).

Parece que la dosis estándar de ddI en una persona adulta oscila entre 400 y 500 mg/día en dos dosis, y que debe empezar a usarse cuando hay signos de progresión de la enfermedad tras tratamiento con zidovudina o en casos de intolerancia a esta. Las perspectivas más cercanas están en el uso de la terapia combinada que se analizará posteriormente.

La 2'-3'-dideoxycitidina o ddC o zalcitabina es otro de los análogos de nucleósidos con eficacia probada contra el VIH. Para ser activo necesita fosforilarse en el interior celular a través de la dideoxycitidin-quinasa. En los estudios en fase I se observó un aumento transitorio de los recuentos de CD4 y disminución de la antigenemia con dosis entre 0.06 y 0.005 mg/kg/4 horas, pero no se modificaban los aislamientos virales (96,97).

En los ensayos clínicos se ha observado que el ddC es inferior respecto a la ZDV como terapia inicial pues se produce más mortalidad con el primero (98). En pacientes previamente tratados con ZDV no existen diferencias clínicas significativas entre el cambio a ddC o la continuación con zidovudina, aunque los datos inmunológicos son mas favorables al cambio (99).

El tratamiento alternativo ZDV/ ddC parece que mantiene más tiempo la efectividad antiviral reduciendo los efectos secundarios (100).

En pacientes previamente tratados con zidovudina y cifras de CD4 por debajo de 300/mm<sup>3</sup> el cambio a ddI o ddC produce el mismo retraso en la progresión de la enfermedad (101).

El principal efecto secundario es la aparición de neuropatía periférica que afecta mas a miembros inferiores y suele remitir al suspender la medicación (96,97). Otros efectos indeseables son los exantemas, mialgias, prurito y de manera poco frecuente la pancreatitis.

Es probable que el principal papel del ddC en el tratamiento

contra el VIH quede limitado a la terapia combinada. Las dosis óptimas son de 0.03 a 0.06 mg/Kg/día.

La **2'-3'-didehidro-3'-deoxitimina o estavudina o d4T** es otro análogo de nucleósido que inhibe al VIH in vitro con una eficacia similar a la ZDV (102). También debe ser fosforilada en el interior celular por la timidín-quinasa, como la anterior, por lo que se establece un mecanismo competitivo entre ambos.

En ensayos clínicos en fase I y II se ha observado una disminución de la antigenemia del VIH y un ascenso en el número de linfocitos CD4, usando dosis de estavudina entre 0.5 y 12 mg/kg/día . El efecto secundario más frecuente es la neuropatía periférica que se da con más frecuencia con dosis por encima de 2 mg/kg/día, y no produce toxicidad hematológica (103-105).

Con el uso continuado de este fármaco también se producen resistencias virales. Se ha observado una mutación en el codón 75 de la transcriptasa inversa que confiere al virus resistencia al d4T, ddI y ddC (106).

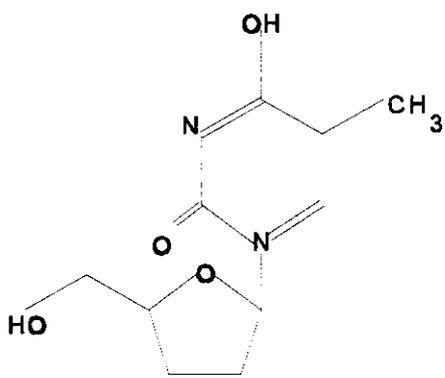
El último análogo de los nucleósidos ensayado en estudios clínicos es la **2'-deoxi-3'-tiacitidina o lamivudina o 3TC**. Se absorbe bien por vía oral, como el resto de fármacos de este grupo y tiene una penetración en líquido cefalorraquídeo similar al ddI o ddC (107).

Se ha ensayado su uso en dosis entre 0.5 y 20 mg/kg/día sin provocar toxicidad. Produce aumentos poco importantes y

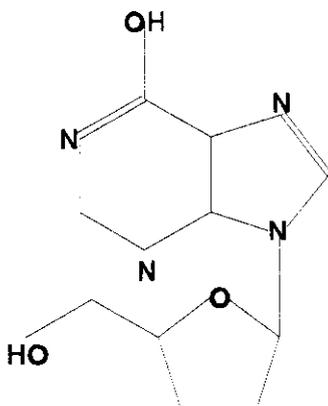
transitorios de CD4, aunque disminuye los niveles de neopterinina,  $\beta$ 2 microglobulina y antígeno p24 por espacios superiores a un año. Sus principales efectos secundarios son la cefalea, el insomnio, las molestias abdominales, la neuropatía periférica y posiblemente el descenso moderado de neutrófilos a dosis muy altas (107,108).

Tras las primeras semanas de tratamiento se pueden encontrar resistencias provocadas por una mutación en el codón 184 de la transcriptasa inversa (109). Esta a su vez disminuye la resistencia a la ZDV, que revierte totalmente si además se produce la mutación 181 (110), lo que supone grandes posibilidades en la terapia combinada. Otra mutación que confiere resistencia cruzada a ddC, ddI, y 3TC es la producida en el codón 65 de la misma enzima, que no potencia la resistencia descrita anteriormente (111).

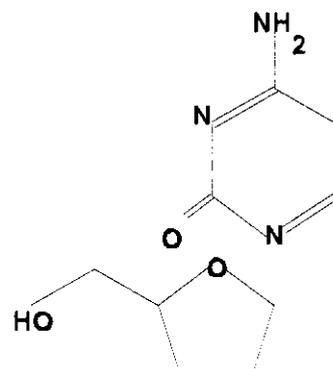
En la página siguiente se representa la estructura química de los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos ensayados clínicamente.



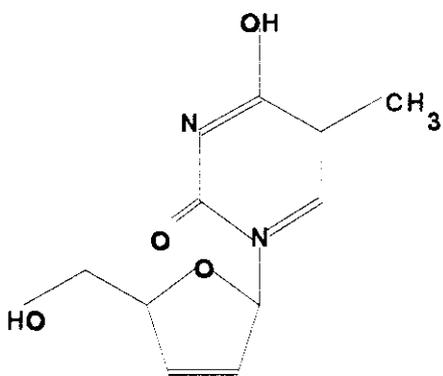
ZIDOVUDINA



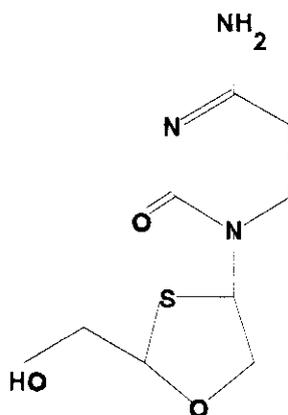
DIDANOSINA



ZALCITABINA



ESTAVUDINA



LAMVUDINA

### 5.3. ZIDOVUDINA.

#### 5.3.1. MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINETICA.

La zidovudina (ZDV) o 3'-azido-3'-deoxitimidina o azidotimidina es un análogo del nucleósido timidina, que fue sintetizado en 1964 como agente quimioterápico por Horwitz y su equipo (112). En 1974 Ostertag y colaboradores observaron la capacidad de la zidovudina para inhibir al retrovirus murino tipo C (113). Fueron Mitsuya y su equipo, en 1985, los primeros en advertir que este fármaco inhibía in vitro la expresión de antígenos y el efecto citopático del VIH-1 al actuar como finalizador de la copia del mensaje genético viral y como inhibidor de la transcriptasa inversa (114). Estos mismos autores comunicaron que se alcanzaba actividad inhibitoria con concentraciones entre 0.01 y 1 micromolar que estaban entre 100 y 1000 veces por debajo del rango tóxico para las células de cultivo.

Este dideoxinucleósido se diferencia de la timidina porque sustituye el grupo hidroxilo en la posición 3' por un grupo azido. La zidovudina entra en la célula por difusión pasiva y es fosforilada por la enzima timidina kinasa y aún sufrirá una segunda y tercera fosforilación por las enzimas timidilato kinasa y nucleósido pirimidina difosfato kinasa (115). Parece ser que la segunda fosforilación es el paso limitante en la actividad del

fármaco. La zidovudina trifosfato inhibe de forma competitiva la utilización de la deoxitimidina trifosfato por la transcriptasa inversa y además interrumpe la continuación de la copia del RNA viral en DNA al no poder añadirse por su extremo 3' otro nucleósido.

La capacidad de las células de fosforilar la zidovudina y la proporción intracelular zidovudina trifosfato/ deoxitimidina trifosfato son los factores determinantes de la capacidad de la zidovudina para inhibir el VIH (114,116).

Otros autores han sugerido que la zidovudina monofosfato también puede tener actividad anti VIH por la inhibición de la ribonucleasa H, que funciona como una endonucleasa en el proceso de transcripción (117).

La zidovudina puede ser utilizada porque su afinidad por la transcriptasa inversa es de 50 a 100 veces mayor que por las DNA polimerasas alfa y beta humanas (115). Sin embargo la polimerasa humana gamma que se encuentra en la mitocondria se inhibe a concentraciones de 1 micromolar, que se alcanzan in vivo con la dosis habitual en el tratamiento con ZDV (118); de aquí los numerosos efectos secundarios que más adelante abordaremos.

Por otra parte la zidovudina es efectiva contra otros retrovirus como el VIH-2, HTLV-1, lentivirus animales, y retrovirus murino. También muestra actividad contra el virus de Epstein-Barr y contra el virus de la hepatitis B. Es inefectiva ante otros virus como el herpes simplex, varicela-zóster, y citomegalovirus. Se ha evidenciado actividad in vitro de la ZDV frente a bacterias

de la familia enterobacteriaceae, aunque no está claro el alcance clínico de estas observaciones (119).

Respecto a su farmacocinética la zidovudina tiene una buena absorción vía oral, alcanzando el nivel pico en suero a la hora de su ingesta, con un biodisponibilidad superior al 60% a pesar del efecto primer paso hepático (120). El pico plasmático tras una dosis oral de 200 mg oscila de 2.35 a 5.5 micromolar, con gran variabilidad interindividual (121).

Aunque la vida media de la ZDV en suero oscila entre 60 y 90 minutos parece que sus metabolitos intracelulares tienen una vida media superior a las 3 horas.

La concentración en líquido cefalorraquídeo es aproximadamente la mitad que en plasma aunque con niveles suficientes para inhibir al virus en sistema nervioso central (120,122).

Su metabolismo fundamental es a nivel hepático por glucuronación originando el 3'-azido-3'-deoxi-5'-glucuroniltimidina, metabolito sin actividad intrínseca que se elimina por orina. En esta forma se puede medir en orina las dos terceras partes de las dosis administradas oralmente. La otra tercera parte se excreta como zidovudina inalterada en orina o por mecanismos extrarenales (120,122,123).

En cuanto a sus interacciones farmacocinéticas su absorción oral está retrasada por las comidas grasas y la claritromicina. Enlentecen el metabolismo hepático o la excreción renal y por tanto alargan la vida media del fármaco el probenecid, la

metadona, la cimetidina, el ácido valpróico y el cloranfenicol. Por el contrario la rifampicina aumenta la glucuronación hepática de la ZDV. La mielotoxicidad se potencia con el empleo de citostáticos, alfa interferón, ganciclovir, pirimetamina y sulfonamidas (124,125).

### 5.3.2. EFICACIA CLINICA.

La eficacia clínica de la zidovudina ha sido puesta de manifiesto en varios estudios clínicos, así como posteriormente se han descrito sus limitaciones.

El primer estudio en fase I que demostró **eficacia de la ZDV** fue llevado a cabo por Yarchoan y colaboradores (126). En él se administraron cuatro diferentes regímenes de tratamiento vía oral, tras una fase de inducción intravenosa a 19 individuos y los siguieron durante 6 semanas. En este tiempo vieron un aumento del número de linfocitos CD4, en 15 sujetos, signos de mejoría clínica y una ganancia de peso de 2.2 Kg de media. Además observaron que las dosis por vía oral mantenían niveles efectivos en suero y que los efectos secundarios, principalmente la cefalea y la disminución de la serie blanca, no hacían suspender el tratamiento.

En 1987 se realizó un estudio doble ciego y controlado que

motivó la **aprobación de la zidovudina** por la Food and Drugs Administration. En este estudio (BW02) se enroló a 282 pacientes con diagnóstico de SIDA o complejo relacionado con SIDA (CRS), y se les asignó aleatoriamente a recibir placebo o 250 mg de ZDV cada cuatro horas vía oral (127). El tiempo de seguimiento máximo fue de 24 semanas y 152 sujetos fueron seguidos al menos 16 semanas. Murieron 19 sujetos durante el estudio de los 137 que recibieron placebo y 1 de los 145 del grupo tratado ( $p < 0.001$ ). Se desarrollaron infecciones oportunistas en 45 personas que recibían placebo, y solo en 24 del grupo AZT ( $p < 0.001$ ). El número de CD4 aumentó en el grupo tratado significativamente hasta la semana 12 en que comenzó a declinar de nuevo. También mejoró en este grupo el índice de Karnofski y el peso. El estudio fue detenido antes de lo previsto por el claro beneficio que obtuvo el grupo que recibía tratamiento. El seguimiento continuado de 229 de estos pacientes durante 21 meses, y todos tratados con zidovudina demostró que la eficacia del tratamiento se mantenía en el tiempo (128,129). Había una diferencia significativa al final del seguimiento entre la supervivencia del grupo originalmente tratado con ZDV, 68%, frente al 51% de los que en un principio recibieron placebo. Hay que resaltar que a lo largo de este último estudio se comenzó a utilizar la profilaxis contra el pneumocystis carinii.

Cabe reseñar que la eficacia del tratamiento se comenzó a medir a raíz de estos primeros trabajos tanto desde el punto de vista clínico ( índice de Karnofski, peso, aparición de nuevos eventos

clínicos, progresión a SIDA en ensayos posteriores, muerte), como inmunológicos (variación en el recuento de linfocitos CD4), como virológicos (antigenemia viral y carga viral).

Entre la aprobación de la ZDV por la FDA y su libre distribución, en los Estados Unidos, se usó esta droga de forma compasiva en 4805 pacientes con SIDA, observando una supervivencia a las 44 semanas del 73%, mientras se esperaba que fuese del 50% sin tratamiento. Además se comunicó que la ausencia de anemia, un índice de Karnofski superior a 90 y el diagnóstico reciente de la enfermedad se asociaban con mejor pronóstico (31). En un estudio similar realizado en España se comunicó una supervivencia al año en pacientes con SIDA tratados con ZDV del 89% frente al 59% en no tratados y estos beneficios se mantenían a los dos y tres años (32).

Pronto se realizaron otros estudios observacionales no controlados con pacientes con infección por VIH avanzada tratados con zidovudina en que se apreciaba un aumento en la supervivencia que parecía relacionada con el tratamiento (130-133). También se describen como datos de buen pronóstico los señalados anteriormente y la cifra de linfocitos CD4 por encima de 150/mm<sup>3</sup>.

En estos trabajos se apreció a existencia de efectos secundarios que se intuía eran dosis-dependientes por lo que se decidió comenzar la búsqueda de **la menor dosis efectiva**. En el primero de estos trabajos Fischl y colaboradores, en el protocolo ACTG

002 (134), compararon la dosis utilizada hasta entonces de 1500 mg/día con otra de 600 mg/día (tras un periodo de inducción de 4 semanas con el doble de esta dosis). Se trata de un estudio aleatorio controlado y doble ciego en el que se siguió a 524 pacientes diagnosticados de SIDA durante 25 meses. Concluyeron que la dosis más bajas eran igual de efectivas pues la supervivencia a los dos años en el grupo con dosis estándar era del 27% frente al 34% en el grupo de dosis inferior, con igual tasa de infecciones oportunistas, y una toxicidad significativamente menor. Mientras Collier y su equipo realizaron un estudio abierto randomizado con tres ramas de tratamiento con zidovudina a dosis de 300, 600 y 1500 mg/día, que a su vez subdividían según recibiesen o no aciclovir, 4.8 g/día (135). Incluyeron 67 sujetos con CD4 entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, pero con antigenemia o viremia en plasma. El estudio, diseñado para medir la eficacia del aciclovir, no fue concluyente en este sentido, pero se comunicó igual efectividad para las dosis más bajas de zidovudina que para las superiores, con una toxicidad menor.

Una vez constatada la eficacia de la zidovudina en estadios avanzados de la enfermedad, se hacía necesario comprobar si este tratamiento tenía **indicación en fases precoces** de la infección por el VIH. Con esta intención se planeó el ACTG 016, un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo (136). En este se reclutaron 711 sujetos con síntomas relacionados con la

infección VIH, pero sin diagnóstico de SIDA, con linfocitos CD4 entre 200 y 800/mm<sup>3</sup> y sin tratamiento previo con zidovudina. Se asignaron aleatoriamente para recibir 1200 mg/día de ZDV o placebo y fueron seguidos durante una media de 11 meses. En el grupo con linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm<sup>3</sup> el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue significativamente superior entre los que no recibieron tratamiento, recogiendo 34 eventos entre 255 sujetos del grupo que recibió placebo y 12 de 262 que fueron tratados (p= 0.002) . Estos beneficios no fueron aparentes en el estrato con más de 500 CD4. También hubo diferencias significativas en los recuentos de linfocitos CD4, que se mantuvieron durante todo el estudio, en ambos estratos.

En este sentido apunta también el trabajo realizado por Volberding y colaboradores, el ACTG 019 (137). Se trata de un estudio doble ciego aleatorizado en el que se sigue a 1338 personas infectadas por el VIH, asintomáticas y con menos de 500 linfocitos CD4, durante una media de 55 semanas. Se distribuyeron en tres grupos, uno recibió placebo y los otros dos zidovudina en dosis de 500 y 1500 mg/día respectivamente. Se encontró que progresaron a SIDA o CRS avanzado 38 sujetos en el grupo placebo, 17 en el grupo que recibía 500 mg/día de ZDV (p= 0.01), y 19 en el grupo con la dosis mayor (p= 0.10) . Además los sujetos tratados con zidovudina tenían aumentos significativos de sus recuentos de CD4 y disminución en la antigenemia viral. Los efectos secundarios fueron mucho más importantes en el grupo tratado con 1500 mg de ZDV/día que en los otros dos grupos.

Esos dos último trabajos llevaron al National Institutes of Health State-of-the-Art Conference a recomendar el uso de zidovudina en pacientes con infección VIH y menos de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, sintomáticos o no a dosis de 500 mg/d (138), lo que posteriormente sería matizado.

El European-Australian Collaborative Study Group, diseñó un protocolo de estudio aleatorizado y doble ciego, para demostrar la eficacia a largo plazo de la ZDV en individuos infectados por el VIH, asintomáticos y con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 400/mm<sup>3</sup> (139). En este se incluyeron 489 sujetos en el grupo placebo y 495 en el tratado, a los que se administró zidovudina a dosis de 500 mg/12 horas. Se incluyeron como eventos finales sucesos precoces en la evolución de la enfermedad como candidiasis oral, leucoplasia vellosa y herpes zóster, además de la progresión a SIDA y la caída de los CD4 por debajo de 350/mm<sup>3</sup>. El seguimiento medio fue de 94 semanas. El riesgo relativo de progresión global en el grupo con zidovudina fue 0.55 (p= 0.004). El tratamiento también redujo la progresión a SIDA en un 51% (p= 0.049), y la caída inmunológica en un 40% (p< 0.001).

Otra cuestión que se planteó, tras advertir la eficacia de la zidovudina incluso en asintomáticos, fue determinar **el momento en que debería introducirse la terapia**. Un estudio doble ciego, aleatorizado, el Veterans Affairs (VA) Cooperative Study (140), incluyó un total de 338 pacientes sintomáticos sin SIDA y con células CD4+ entre 200 y 500/mm<sup>3</sup> en un grupo de tratamiento

inmediato y otro diferido. Al primer grupo se le administró zidovudina a dosis de 1500 mg/día inmediatamente y al segundo grupo se le ofrecía placebo hasta que sus CD4 descendían por debajo de 200 o desarrollaban SIDA; en ese momento pasaban al otro grupo de terapia. Esto supuso un retraso medio en el tratamiento de este último grupo de 14 meses. Las dos cohortes fueron seguidas una media de 27 y 28 meses respectivamente. En el grupo con tratamiento inmediato se produjeron 28 progresiones a SIDA de 170 pacientes, frente a 48 de 168 en el otro grupo ( $p=0.02$ ). La terapia inmediata también retrasó el tiempo que tardaban los CD4 en caer por debajo de  $200/\text{mm}^3$ , y aumentaba la negativización de la antigenemia viral. Sin embargo no hubo diferencias en cuanto a supervivencia, 23 muertes en el primer grupo y 20 en el segundo ( $p=0.48$ ). También se observó mayor beneficio en pacientes con más de  $300$  linfocitos  $\text{CD4}/\text{mm}^3$ , con antigenemia negativa y no pertenecientes a minorías raciales.

Este último extremo ha sido muy controvertido y posteriormente se han achacado las diferencias raciales en la supervivencia y desarrollo de infecciones oportunistas a la situación clínica más avanzada al comenzar tratamiento con zidovudina y el uso menos frecuente de la profilaxis contra *pneumocystis carinii* (131,141). Recientemente, en una observación prospectiva de 1372 pacientes no se ha encontrado relación entre la progresión de la enfermedad o la supervivencia y la raza o el status social y sí con la situación clínica y la terapia antirretroviral (142).

El Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), realizó un seguimiento

prospectivo de 2162 pacientes infectados por el VIH pero sin diagnóstico de SIDA durante más de dos años (143,144). En este se vio que la zidovudina disminuía el riesgo relativo de mortalidad frente al no tratamiento, para cualquier situación clínica al inicio a los 6, 12, 18 y 24 meses. En el estrato de sujetos con más de 350 células CD4+/mm<sup>3</sup> no se pudieron sacar conclusiones por haber muy pocas muertes. Después de ajustar el efecto de la profilaxis frente a pneumocystis carinii (PC), la zidovudina seguía reduciendo significativamente la mortalidad hasta los 18 meses pero no a los 24. También en este trabajo se observó que la profilaxis frente a PC por sí sola reducía la mortalidad en los sujetos con menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> a los 6, 12, 18 y 24 meses.

En tal punto estaba demostrada la eficacia del tratamiento con ZDV en retrasar la progresión de la enfermedad y en aumentar la supervivencia a corto plazo. Sin embargo ya en el año 88 un grupo de investigadores franceses llamaron la atención sobre la **pérdida de efectividad de este tratamiento con el tiempo** (6- 30 meses), aunque señalaron que podía deberse en parte a los abandonos del tratamiento por toxicidad y apuntaron la posibilidad de usar dosis menores de los 200- 250 mg/4 horas recomendados por entonces (145). Un año más tarde aparecieron las primeras evidencias de las resistencias virales a la zidovudina tras 6 meses de tratamiento comunicadas por Larder y su equipo (146,147). Por otra parte en los ensayos clínicos y estudios

observacionales analizados anteriormente se intuía que el efecto de la zidovudina era limitado en el tiempo, a saber, en el ACTG 002 las tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA eran casi el doble entre los meses 18 y 32 que en los primeros 12 meses (134), en el MACS no se encontró que el tratamiento con zidovudina, en pacientes sin diagnóstico de SIDA, redujese la mortalidad a los 24 meses una vez ajustadas las tasas para la profilaxis frente a PC (143,144) y en el estudio de los Veteranos no se observó disminución de la mortalidad a los dos años, en caso de utilizar terapia precoz (140). Ante tales evidencias era necesario determinar qué tiempo se mantenía la efectividad de la zidovudina y su influencia sobre la supervivencia a largo plazo. Tres trabajos aportaron algo de luz sobre este particular, el Concorde, la evaluación prolongada del ACTG 019, y el WB 017.

El Concorde es un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego en que se siguió a 1749 personas infectadas por el VIH, en UK, Irlanda y Francia, durante un periodo superior a 3 años (148). Recibieron zidovudina 250 mg/6 horas desde el principio 877 personas, y placebo 872 pacientes hasta referir CRS o diagnóstico de SIDA, momento en el que comenzaban a recibir tratamiento. No encontraron diferencias en la supervivencia a los tres años, 94 y 92% respectivamente ( $p= 0.13$ ). Tampoco hubo diferencias en este periodo respecto a la progresión de la enfermedad o muerte que fue del 29 y 32% en dichos grupos ( $p= 0.18$ ). En un análisis realizado en la semana 55, 24 participantes de 505 del grupo sometido a tratamiento inmediato habían desarrollado SIDA o CRS,

frente a 37 de 509 del grupo de tratamiento diferido ( $p= 0.09$ ). Sin embargo estas diferencias dejan de tener significación a partir del mes 18. Un importante reparo que se pone a los resultados de este estudio es que se modificaron los criterios iniciales para pasar del grupo placebo al tratado, produciéndose este cambio también en todos los sujetos con cifras de linfocitos CD4 inferiores a  $500/\text{mm}^3$ , que llevasen más de 6 meses en estudio y que fuese considerado indicado por su médico. Más de 300 pacientes pasaron del grupo placebo al tratado por este criterio lo que atenúa las posibles diferencias entre grupos.

Volberding y colaboradores decidieron seguir estudiando los pacientes incluidos en el protocolo ACTG 019, ofreciendo a todos de manera abierta zidovudina a dosis de 500 mg/día (149). El seguimiento medio fue de 2.4 años y se hicieron análisis para el total de los sujetos y para los que recibieron inicialmente placebo censurando o no los datos iniciales. Los resultados de este estudio indican que el riesgo relativo de progresión a SIDA o muerte es de 2.6 el primer año, en el grupo que recibió placebo respecto al total de individuos. Este riesgo relativo disminuye a la unidad a los 2.1 años del comienzo del seguimiento. No hubo diferencias en la mortalidad entre los tratados desde el inicio y los tratados de forma diferida. Esto está matizado por una mortalidad inferior al 7% y la mayoría producida tras la suspensión del tratamiento. Los datos sí parecen demostrar que se mantiene la eficacia de la zidovudina a largo plazo en el subgrupo de pacientes con linfocitos CD4 superiores a  $300/\text{mm}^3$ .

Este mismo protocolo se ha estudiado desde el punto de vista de la mejoría de la calidad de vida con el tratamiento precoz y se afirma que este supone una ganancia de tiempo libre de síntomas de enfermedad y efectos secundarios de la medicación de una semana en 18 meses con la dosis de AZT de 500 mg/día (150).

Por otro lado el protocolo 017 puesto en marcha por el grupo Europeo-Australiano (151) no reveló diferencias entre la zidovudina y el placebo en el retraso de la progresión de la enfermedad tras dos años de seguimiento en pacientes asintomáticos con linfocitos CD4 entre 200 y 400/mm<sup>3</sup>. Sin embargo en el primer año de tratamiento sí había diferencias entre las dos ramas del estudio relativas a la progresión a SIDA o CRS avanzado.

Existen trabajos observacionales a largo plazo en los que se aprecia un efecto positivo de la zidovudina sobre la mortalidad, pero que decae por encima de los dos años de tratamiento (152).

Estos estudios orientan a pensar que el beneficio de la zidovudina no es indefinido en el tiempo y hacen más difícil determinar el momento de comenzar la terapia antiretroviral. De hecho las recomendaciones de la State-of-the-Art Conference en Diciembre de 1993 para pacientes infectados con el VIH asintomáticos y con células CD4+ entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, permiten elegir entre tratar inicialmente o hacer seguimiento clínico e inmunológico estrecho en espera de algún signo de progresión (153).

En un intento de delimitar, aún más las indicaciones de la zidovudina se planteó un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se trató a **pacientes asintomáticos**, con más de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, con 500 o 1500 mg/día de zidovudina o con placebo (154). A los individuos que recibían placebo y disminuían los recuentos de CD4 por debajo de 500 se les ofrecía ZDV a la dosis más baja de forma abierta. En este estudio se incluyeron 1637 sujetos y la mediana de seguimiento fue de 4,8 años. No hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia a largo plazo, aunque parece que los CD4 se mantenían en niveles más altos en el grupo tratado precozmente. En este grupo también era más importante la toxicidad hematológica. Los autores desaconsejan el uso de zidovudina en pacientes con las características indicadas antes de forma rutinaria.

Por tanto la zidovudina parece tener un efecto indiscutible en el retraso de la progresión de la infección por el VIH y en el pronóstico a corto plazo de esta, pero esta acción es limitada en el tiempo. Además no está totalmente aclarado el momento idóneo para instaurar el tratamiento, pues el comienzo precoz de la terapia no aumenta la supervivencia a largo plazo.

### 5.3.3. TOXICIDAD DE LA ZIDOVUDINA.

Aunque la zidovudina parecía relativamente segura desde los primeros momentos quedó definido su perfil tóxico.

La **toxicidad hematológica** es la más severa producida por este fármaco y de hecho la limitante de sus efectos clínicos en muchos casos. Esta se manifiesta como anemia y neutropenia principalmente.

La anemia se observa en más de la tercera parte de los sujetos con SIDA que recibían dosis de 1500 mg de zidovudina al día, y en la sexta parte de los casos si se trata de sujetos sin SIDA aunque sintomáticos (127,134,155). Al disminuir la dosis a 600 mg/día el porcentaje de efectos indeseables se reduce (134), al igual que al tratar a individuos con infección poco sintomática, aunque sea con dosis altas (136). En sujetos asintomáticos con dosis de 500 mg/día de zidovudina se ha encontrado que la anemia severa, por debajo de 8 g/dl de hemoglobina, sólo se da en el 1.1% de los individuos (137).

La incidencia de neutropenia severa ( $< 750$  neutrófilos / $\text{mm}^3$ ) es del 50% utilizando dosis de 1500 mg/día en sujetos con SIDA (134). Sin embargo estas mismas dosis en sujetos infectados por el VIH asintomáticos, sólo causaban neutropenia en 6% de los casos y se reducía aún al 1.8% administrando 500 mg/día (137).

También se refiere macrocitosis en más del 90% de los pacientes tratados con zidovudina, que se empieza a observar a partir de

la sexta semana de tratamiento y es más importante al cabo de 12-18 semanas. Esta alteración no es predictora del desarrollo de anemia (127,137).

La toxicidad hematológica se ha relacionado con el estado de la infección, los recuentos más bajos de linfocitos CD4, niveles bajos de ácido fólico o vitamina B12 en suero y con anemia o neutropenia previas (155,156).

Todavía no se ha aclarado el mecanismo por el que la zidovudina deprime la médula ósea, aunque se sabe que in vitro inhibe el crecimiento de las células precursoras de la serie roja y blanca. Se postula que esta inhibición puede producirse por la incorporación de zidovudina trifosfato en lugar del trifosfato de timidina en la cadena de DNA humano (115). Además la síntesis del grupo heme se produce en la mitocondria por medio de la DNA polimerasa gamma, la más afectada por la acción de la zidovudina (118).

La inhibición de la DNA polimerasa gamma parece que es el mecanismo por el que la zidovudina puede producir **miopatía** (157). Se observó la existencia de mialgias en los tratados con AZT, ya en los primeros ensayos clínicos, aunque no hubo evidencia histológica de miopatía (132,155). Anteriormente se había descrito una miopatía asociada a la infección por el VIH, pero fue tras el uso de la zidovudina cuando se identificó el síndrome caracterizado por cansancio muscular, mialgias, elevaciones de la creatín-quinasa y un patrón electromiográfico miopático (157-

160), el cual se relacionó con un trastorno mitocondrial (161). El dato diferencial de la miopatía por zidovudina respecto a la producida por el VIH es la inclusión paracristalina mitocondrial o fibras "ragged-red", que están relacionadas con la gravedad de la afectación. La miopatía asociada al tratamiento con zidovudina se observa del 6 al 18% de los pacientes que reciben esta terapia por más de 6 meses y su aparición parece relacionada con la dosis acumulada (157,160). Esta alteración responde, en casi la totalidad de los casos, a la retirada del fármaco, a los antiinflamatorios no esteroideos o a la prednisona (157,159,160). En la mayoría de los casos la miopatía afecta a músculo estriado aunque hay casos descritos de miocardiopatía por zidovudina (162).

La zidovudina también produce **toxicidad gastrointestinal**, como náusea, vómitos, dispepsia o sensación de repleción. Las náuseas parecen relacionarse con el estado avanzado de la enfermedad y las dosis altas de zidovudina pues se han comunicado incidencias que oscilan desde el 3% al tratar a individuos asintomáticos con dosis de 500 mg/día (137), hasta el 68% en pacientes sintomáticos que tomaban 1200 mg/día (136). Estos efectos indeseables suelen ser pasajeros y raramente llevan a suspender la medicación.

En los principales estudios se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes que recibían ZDV, aunque no más importantes que en los grupos tratados con placebo (127,136,137). Es posible que se deba a la aparición de

infecciones oportunistas cuyo diagnóstico se retrasa. Sin embargo se ha comunicado un caso de hepatitis por zidovudina (163) y hay evidencias de tres muertes por esta causa.

Cabe señalar además, que se han observado casos de úlceras esofágicas, sin otra causa aparente, en personas encamadas que recibían ZDV sin el suficiente aporte líquido (164).

**Otros efectos colaterales** del tratamiento con ZDV son la cefalea, el cansancio, el malestar, la fatiga y el insomnio (127,136,140,155). Estos sólo excepcionalmente provocan la suspensión del tratamiento.

Se sabe que la zidovudina produce hiperpigmentación de piel, uñas y mucosas (165,166).

También se han comunicado casos de crisis comiciales, que se han puesto en relación con este fármaco (30,128), aunque es difícil delimitar el alcance de este hallazgo, pues en pacientes infectados por el VIH se producen crisis convulsivas incluso en ausencia de hallazgos neurorradiológicos que lo justifiquen.

Existen comunicaciones de efectos indeseables con ZDV excepcionales como son edema macular (167), síndrome de Stevens-Johnson (145), o episodios de manía asociados al uso de zidovudina (168).

#### 5.3.4. INDICACIONES ESPECIALES DE LA ZIDOVUDINA.

Desde que comenzó a describirse el contagio materno-fetal de e la infección VIH, se ha pretendido delimitar la efectividad del tratamiento antirretroviral en la **prevención de la transmisión vertical**, así como sus posibles efectos indeseables.

La zidovudina atraviesa la placenta en un 90%, y de esta parte retenida en placenta la mitad se fosforila y se convierte en droga activa (169).

Aunque en modelos animales se había observado que la zidovudina era tóxica de forma dosis-dependiente para el feto, en un grupo de 43 pacientes embarazadas tratadas con dosis de 300 a 1200 mg/día de AZT, de las cuales más de la mitad tomaron el fármaco más de dos trimestres, y la cuarta parte durante el primer trimestre, no se halló un mayor índice de prematuridad del previsto, ni sus hijos tuvieron mayor tasa de bajo peso, ni de malformaciones que la población general (170).

En 1994 se comunicaron los primeros resultados del ACTG 076, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 363 embarazadas, infectadas por el VIH, que no habían recibido tratamiento antiretroviral durante el embarazo, que a juicio de su médico no tuviesen indicación de este previamente al parto, y con un recuento de linfocitos CD4 superior a 200. Al grupo tratado se le administró zidovudina a dosis habituales, 500 mg/día, comenzando entre las semanas 14 y

34 de gestación, hasta el parto; en el parto se les inyectó una dosis de carga intravenosa y al recién nacido también se le trató con zidovudina oral, 8 mg/Kg/día. El grupo control recibió placebo de igual forma. Se siguió a los hijos de aquellas mujeres los primeros 18 meses de su vida. Mientras en el grupo control hubo una tasa de transmisión vertical del 25,5%, esta se redujo al 8,3% en el grupo tratado, diferencia esta altamente significativa (171). Aunque este ensayo hay que interpretarlo con precauciones pues sólo incluyó mujeres con determinadas características y el seguimiento de los hijos es corto para asegurar la ausencia de efectos indeseables a largo plazo, sí sirvió para que los CDC se planteasen la indicación de la zidovudina en embarazadas.

La invasión del **sistema nervioso central** por el VIH, es un hecho constatado desde las primeras fases de la enfermedad. Yarchoan y colaboradores observaron que dosis de AZT por encima de 1500 mg/día, en 4 pacientes con complejo demencia-SIDA (CDS), mejoraban las manifestaciones clínicas y radiológicas de esta enfermedad (172). Siguiendo a un grupo de pacientes con CDS y tratados con zidovudina a dosis entre 800 y 2000 mg/día se comunicó una mejoría en sus pruebas funcionales que se hacía máxima entre los 4 y los 6 meses (173). Esta tendencia también fue descrita en niños.

Que la ZDV a dosis altas tiene efecto beneficioso sobre el CDS se ha comprobado posteriormente en estudios observacionales,

tanto clínicos como anatomopatológicos. También se ha comprobado el efecto beneficioso de dosis más bajas de zidovudina, entre 500 y 1000 mg/día en pacientes con CDS, aunque se producían recaídas entre los 6 y 12 meses de tratamiento (174).

En un seguimiento a largo plazo de una cohorte de más de 500 pacientes infectados por el VIH, se ha comprobado que los tratados con ZDV raramente presentan un CDS (175).

Otra indicación de la ZDV es la **plaquetopenia** asociada a la infección por VIH. La vida media de las plaquetas está acortada en todos los pacientes infectados por destrucción periférica por anticuerpos. La actividad del sistema reticular-fagocítico no está aumentada. La zidovudina es capaz de aumentar la producción medular de plaquetas con un efecto dosis dependiente, con lo que atenuaría ese aumento de la destrucción plaquetaria. Esto se observó en el primer gran ensayo clínico, el BW 002 (127). Más tarde se comprobó una respuesta en el 75% de los pacientes infectados y con plaquetopenia con dosis de AZT de 1000 mg/día, que disminuía al 50% si la dosis era de 500 mg/día (176,177). Este efecto resulta paradójico pues la zidovudina deprime las otras dos series hematológicas y no se ha demostrado con los otros antirretrovirales.

Se ha especulado sobre la acción de la ZDV sobre el **sarcoma de Kaposi**, neoplasia asociada a la infección por el VIH y definitoria de SIDA. El curso de esta neoplasia no se modifica

con este tratamiento (178). Sin embargo, sí es cierto que asociado con interferon alfa a dosis de 5-10 millones de unidades/día produce un porcentaje de respuestas cercano al 45%, similar al obtenido con el alfa interferon aislado, pero a dosis del doble de las descritas (179).

Hasta ahora no parecía que debiera hacerse rutinariamente profilaxis con zidovudina tras **exposición accidental** con fluidos contaminados con el VIH debido a la escasa tasa de seroconversión, a los efectos secundarios y principalmente a que no se había demostrado que la protección que ofrecía fuese efectiva (180-182). Sin embargo recientemente los CDC han realizado un estudio retrospectivo caso-control, en el que la profilaxis con zidovudina tras una exposición reduce la seroconversión en un 79% (183). En lo que se hagan posteriores análisis este organismo recomienda el uso de la ZDV tras exposición accidental al virus del VIH.

Tampoco está aclarado el papel de la zidovudina en la **primoinfección por el VIH**. En un estudio prospectivo aleatorio y controlado con placebo, en el que se siguió a 77 pacientes con primoinfección durante 6 meses, se comunicó una incidencia siete veces menor de infecciones oportunistas en el grupo tratado con zidovudina que en el que recibió placebo (184). Además los recuentos de CD4 aumentaron en el primer grupo mientras

declinaban en el otro. Sin embargo el logro de la terapia antiviral en la primoinfección sería disminuir la carga viral, lo que no se demostró en este estudio, y se piensa que esta disminución podría inhibir la respuesta inmune del huésped (185).

Existen otras **indicaciones menores** del uso de la zidovudina, como son la infección diseminada por *Salmonella* spp, que tiende a recidivar menos con el tratamiento con ZDV (186), o en el psoriasis asociado al VIH (187). En la primera indicación es difícil discernir el efecto del tratamiento antirretroviral del producido por la profilaxis con cotrimoxazol, sulfonamidas o quinolonas.

#### **5.3.5. ZIDOVUDINA Y RESISTENCIAS.**

El desarrollo de resistencias por parte de los agentes infecciosos a los tratamientos antimicrobianos es un hecho ampliamente conocido. En el caso de los virus se han descrito mutaciones genéticas que confieren resistencia tanto a posibles defensas inducidas por vacunación como a tratamientos antivirales. El VIH es un virus con alta capacidad mutagénica pues su transcriptasa inversa comete un porcentaje relativamente alto de errores al formar el DNA proviral, con lo que cabe esperar un alto número de mutaciones espontáneas (188). Por otra parte el sistema inmune de los pacientes infectados con el VIH

está deteriorado con lo que no ejerce presión sobre esas variantes víricas, que de ser resistentes al tratamiento antirretroviral serán seleccionadas por la acción de este sobre las cepas sensibles.

El hecho de que el beneficio producido por la zidovudina sea parcial y disminuya en el tiempo hace pensar que las resistencias jueguen un papel importante clínicamente.

Larder y su equipo comunicaron como aislamientos virales de personas tratadas con zidovudina tenían una dosis inhibitoria 50 para este fármaco 300 veces superior a las cepas salvajes, cuando el tratamiento se había recibido entre 6 y 18 meses, y 800 veces superior con tratamientos más largos (146,147). Estos mismos autores describieron cuatro cambios en los aminoácidos de la transcriptasa inversa viral y posteriormente se describió un quinto, que se producían por mutaciones en los codones 41, 67, 70, 215 y 219 del gen que codifica esta enzima.

El VIH resistente a ZDV sólo presenta resistencia cruzada con los dideoxinucleósidos con un grupo azido en la posición 3' (como el AZdU y raramente con el d4T), y sigue siendo sensible al resto de los análogos de nucleósidos y a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. De hecho St. Clair y su equipo comunicaron que tras 6-12 meses de suspender tratamiento con ZDV y comenzararlo con ddI, virus previamente resistentes a la zidovudina sufrían una mutación en el codón 74 que hacía disminuir la sensibilidad a ddI, y aumentaba la sensibilidad a aquella a pesar de no haber desaparecido la totalidad de las

mutaciones que se suponía la habían provocado (89).

También se ha estudiado el significado clínico de estos hallazgos de laboratorio, y se ha observado una tendencia a una mayor pérdida de linfocitos CD4 y a un aumento de la carga viral en pacientes que habían recibido terapia con ZDV a largo plazo y eran portadores de cepas de HIV que presentaban una mutación en el codón 215 del gen de la transcriptasa inversa (189).

Las mutaciones que confieren resistencia a los antivirales son estables y se mantienen cuando el virus se replica in vitro, e incluso hay casos descritos de transmisión de virus resistentes tanto por vía sexual, como vertical, con lo que se pueden encontrar cepas resistentes en individuos que no han sido tratados previamente.

Se ha intentado abordar el problema de las resistencia combinando distintos tratamientos antivirales con diferentes resultados. La terapia con ddI en pacientes con resistencias virales a zidovudina no recupera siempre la sensibilidad a este fármaco y se conoce la aparición de cepas resistentes a ambos fármacos. Por otro lado al usar tratamiento combinado con ddI y ZDV aparecen a largo plazo una serie de mutaciones virales que confieren resistencia a ambos fármacos, que se producen lugares diferentes de los descritos hasta ahora ( codones 62,75, 77,116 y 151 ), y que tienen unas implicaciones clínicas no bien determinadas (190).

Cabe señalar que mutaciones producidas tras el uso de otros inhibidores de la transcriptasa inversa, como el 3TC, pueden

aumentar la sensibilidad al AZT (110), lo que abre nuevos caminos de investigación clínica.

En 1993 Chow y colaboradores publicaron un trabajo de laboratorio en el que virus resistentes al ZDV, ddI y a la nevirapina, presentaban mutaciones en los codones 74, 103, 215 y 219 que les hacían inviables (191). Esto sentó la base de la llamada terapia convergente, que consiste en asociar varios fármacos con actividad en el mismo punto del ciclo viral. Sin embargo posteriormente se han detectado fallos en estos experimentos además de no estar claro si este tratamiento tiene una toxicidad tolerable. Por estas razones hay que esperar el resultado de los ensayos clínicos puestos en marcha para poder pronunciarse al respecto.

Parece pues que las mutaciones de la transcriptasa inversa son uno de los factores más importantes que limitan la efectividad clínica de la zidovudina, pero no podemos olvidar otros como la menor capacidad para fosforilar la ZDV, el aumento de la virulencia del VIH incluyendo el desarrollo de cepas inductoras de sincitios (192), o el deterioro del sistema inmune que facilite la expansión de la carga viral.

#### **5.3.6. LUGAR DE LA ZIDOVUDINA EN LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Como ya hemos analizado antes la utilidad de la zidovudina en el tratamiento de la infección VIH es limitada. Esto ha supuesto

el desarrollo e investigación de nuevos fármacos antivirales en el intento de definir qué tratamiento es el más efectivo, cuál debe usarse en primera instancia, cuándo debe cambiarse por otro y por supuesto, cómo se pueden combinar para alcanzar el mejor resultado.

Hasta ahora había consenso en que la **monoterapia**, en pacientes sin tratamiento previo, debía realizarse con zidovudina, pues la comparación, en pacientes no tratados previamente, entre la zidovudina y la didanosina había sido favorable a la primera en términos de supervivencia y progresión de la enfermedad en el ensayo clínico ACTG 116A, que se realizó con pacientes sintomáticos (92). El estudio ACTG 114 que incluyó pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 200 que no habían sido tratados y a los que administraba de forma ciega zidovudina o zalcitabina tuvo que ser suspendido al año por observarse un aumento de la mortalidad con el segundo fármaco (98). Además un subestudio del primario que medía la situación clínica y funcional también fue desfavorable para la zalcitabina (193).

Sin embargo actualmente se han presentado los resultados del ACTG 175, un estudio aleatorizado doble ciego en el que se pretende comparar la monoterapia con didanosina o zidovudina frente al tratamiento combinado (194,195,196,197,198). En este ensayo se han incluido más de 2000 sujetos asintomáticos con linfocitos CD4 entre 200 y 500 y se les ha seguido una mediana de 143 semanas. Los pacientes fueron estratificados según

hubiesen recibido o no tratamiento previo con ZDV. Aunque no era el objetivo principal, se ha realizado un análisis secundario intentando evaluar la eficacia de la didanosina frente a la zidovudina, con mejores resultados de la primera en cuanto a retraso de la enfermedad, supervivencia y prevención del deterioro inmunológico. Este beneficio se constataba en todo el grupo, aunque era más evidente en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con zidovudina. De confirmarse estos hallazgos habrá que replantearse las recomendaciones actuales de tratamiento de la infección VIH.

Desde que se analizó el ensayo clínico 116B/117 (91), se considera que la sustitución de la zidovudina por didanosina es beneficiosa en pacientes sintomáticos o con deterioro inmunológico que han recibido ZDV al menos durante 16 semanas. Este beneficio es evidente en términos de supervivencia y de retraso de la progresión con dosis de ddI de 500 mg/día, y más marcado en sujetos sin diagnóstico de SIDA. No se pudo poner en relación la tendencia a los mejores resultados con el tiempo previo de tratamiento con zidovudina.

Posteriormente un estudio canadiense también aleatorizado, doble ciego y controlado, confirmó esta idea para pacientes con recuentos de linfocitos CD4 entre 200 y 500 por mm<sup>3</sup>. Estos habían recibido previamente al menos 6 meses de tratamiento con ZDV, y según este trabajo el cambio a didanosina a dosis de 500 mg/día producía una disminución de la tasa de progresión, y un aumento mantenido de las células CD4+. No se pudo demostrar aumento de

la supervivencia ni siquiera durante el seguimiento extendido (93).

Existe otro trabajo realizado con pacientes que habían recibido ZDV por periodos superiores a 6 meses, con linfocitos CD4 inferiores a 300 y con signos clínicos de deterioro reciente, a los que se distribuye aleatoriamente en dos grupos que recibieron zidovudina o didanosina a dosis habituales (94). Aquí se demuestra un retraso en la progresión de la enfermedad en los pacientes que recibieron ddI. Este beneficio es más aparente en los sujetos con más de 100 CD4/mm<sup>3</sup>, y en los que llevaban más de un año en tratamiento con zidovudina. Tampoco aquí se advirtieron diferencias en la supervivencia aunque el seguimiento fue de sólo 47 semanas.

El protocolo ACTG 047 (100), estudió la efectividad de tratamientos alternantes con zalcitabina y zidovudina. Aunque esta pauta reducía la toxicidad, el número de participantes fue pequeño para poder demostrar diferencias clínicas respecto al uso de AZT sólo. Otro ensayo, el ACTG 119 (99), comparó el AZT con el ddC en pacientes con SIDA o CRS avanzado y previamente tratados con AZT por tiempo superior a 48 semanas. Se observó mejoría inmunológica y aumento de peso en los sujetos que recibieron ddC, aunque no se pudieron constatar diferencias en cuanto a supervivencia o tasa de progresión de la enfermedad, debido a que el número de sujetos seguidos fue inferior al previsto al diseñar el estudio.

Por otro lado, al comparar la didanosina con la zalcitabina en

pacientes previamente tratados con zidovudina, que no toleraban esta o habían empeorado a pesar del fármaco, y que tenían linfocitos CD4 por debajo de 300 por  $\text{mm}^3$ , no se encontraron diferencias entre ambas respecto a la progresión de la enfermedad, y si hubo una tendencia a una menor mortalidad con la zalcitabina (101).

La actividad investigadora más reciente se está preocupando de constatar la eficacia clínica de la **terapia combinada** con fármacos que se habían mostrado útiles como monoterapia.

Ya los estudios en fase I/II demostraron disminución de la antigenemia y mejoría inmunológica con la combinación zalcitabina más zidovudina, con unos efectos indeseables tolerables (199). El protocolo ACTG 155 estudió esta misma combinación en sujetos con infección HIV sintomáticos con menos de 300 linfocitos CD4 o asintomáticos con recuentos inferiores a 200. Estos pacientes habían recibido tratamiento con ZDV al menos durante 6 meses y fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos de los cuales dos recibieron monoterapia con ZDV o ddC y el tercero ambos fármacos. En el grupo entero no se observaron diferencias en la progresión de la enfermedad, pero al estudiar a los individuos con más de 150 linfocitos CD4 por  $\text{mm}^3$ , se concluyó que la terapia combinada protegía frente a los eventos clínicos, aunque no disminuía la mortalidad. No hubo diferencias significativas entre las dos ramas de monoterapia (200).

En el primer trabajo que comparó la combinación didanosina más zidovudina frente a esta última, en pacientes con menos de 400 células CD4+ por mm<sup>3</sup>, se comunicó un efecto beneficioso de la combinación frente a la monoterapia en términos de disminución de la antigenemia viral y los recuentos inmunológicos (201). Posteriormente se realizó un estudio aleatorizado, abierto, con 41 pacientes con SIDA o infección sintomática por VIH, a los que se siguió durante más de un año administrándoles dosis iguales de zidovudina y didanosina pero de forma simultánea o alternante. La terapia simultánea fue más efectiva para mantener la situación inmunológica, y manifestó una tendencia a proteger mejor frente a las infecciones oportunistas, aunque esta no fue significativa (202).

El efecto de esta última combinación parece ser mantenido a largo plazo, pues en una cohorte de 72 pacientes que comenzaron a ser tratados sólo con didanosina y a los que se ofreció posteriormente añadir zidovudina, se ha observado que el subgrupo que al inicio presentaba recuentos de linfocitos CD4 entre 100 y 300 por mm<sup>3</sup>, tiene una supervivencia estimada a los 4 años del 80% (203).

Los dos trabajos más importantes sobre terapia combinada, el ACTG 175 y el estudio Delta, no han sido publicados todavía aunque ya se conocen parcialmente sus resultados (194-198).

El estudio Delta (196-198) es un ensayo Europeo-Australiano que pretende comparar la terapia con zidovudina frente a las combinaciones zidovudina/didanosina y zidovudina/zalcitabina,

todas usadas a dosis habituales (600 mg/día para la ZDV, 400 mg/día para el ddI y 2.25 mg/día para el ddC). En él se incluyeron 3214 pacientes con SIDA o CRS avanzado y recuentos de CD4 inferiores a 350 células por mm<sup>3</sup>. Consta de dos fases, el Delta 1 que agrupa a los pacientes vírgenes de tratamiento, y el Delta 2 con pacientes previamente tratados con zidovudina. Ambos tuvieron una mediana de seguimiento de 26 meses. La asignación a los regímenes de terapia fue aleatoria y se administraba de forma ciega. En el Delta 1 se comunicó una mayor supervivencia con la terapia combinada (reducción de la mortalidad del 38%,  $p < 0.0003$ ), así como una tasa de progresión menor. Aunque el tratamiento con ddI más zidovudina ofrecía los mejores resultados, los autores recomiendan esperar a posteriores análisis para sacar conclusiones a este respecto. El Delta 2 no mostró diferencias entre las tres ramas de terapia, aunque los resultados combinados de ambas fases muestran una disminución de la mortalidad del 25% en favor de la terapia combinada ( $p < 0.001$ ).

El ACTG 175 es un estudio aleatorizado, doble ciego, que siguió a 2467 pacientes infectados por el VIH, asintomáticos y con linfocitos CD4 entre 200 y 500 por mm<sup>3</sup>, durante una mediana de 33 meses (194-198). Este grupo incluía sujetos previamente tratados (casi exclusivamente con ZDV), y no tratados. Los fármacos que comparó fueron zidovudina y didanosina en monoterapia y combinaciones de didanosina más zidovudina y zalcitabina más zidovudina siempre a dosis usuales. Este trabajo concluye que en pacientes sin tratamiento previo la monoterapia

con ddI o las combinaciones ZDV más ddI o ZDV más ddC son superiores a la monoterapia con ZDV. En pacientes que recibieron tratamiento con zidovudina, el cambio a ddI y la combinación ZDV más ddI son igual de beneficiosas, mientras que la combinación AZT/ddC no disminuye la mortalidad, ni reduce la tasa de progresión comparada con la ZDV, hallazgo este concordante con el resultado del ACTG 155. En este estudio no se aprecia mejoría significativa al comparar la terapia combinada instantánea o diferida al momento de la progresión.

Se están planteando análisis secundarios de este ensayo como la comparación de las dos ramas de monoterapia que se comentó más arriba, y la de las dos ramas de terapia combinada entre sí, la cual no arroja diferencias significativas en análisis preliminares.

Otra forma de terapia combinada muy prometedora es la asociación de la lamivudina o 3TC con la zidovudina, pues parece que los virus resistentes al primer fármaco, recuperan la sensibilidad a la zidovudina. Los resultados preliminares de diferentes ensayos clínicos son esperanzadores aunque sólo hay datos virológicos e inmunológicos, pero falta por confirmar la mejoría clínica esperable (204-207).

También se están ensayando terapias con más de dos fármacos, como asociaciones de nevirapina, didanosina y zidovudina, con aceptable tolerancia, pero sin resultados clínicos definitivos

(208).

Finalmente, vamos a analizar otra de las muchas combinaciones farmacológicas ensayadas en la lucha contra el VIH, que se ha ensayado extensamente. Se trata del aciclovir usado junto a la zidovudina. Esta combinación había demostrado cierta eficacia sobre parámetros inmunológicos y virológicos en estudios en fase I (209), aunque esto no se comprobó en otros trabajos (210). Por esto el Grupo Europeo- Australiano diseñó un estudio aleatorizado, doble ciego, con 265 pacientes con historia de CRS, SIDA o infecciones oportunistas, que trataron con ZDV sólo o con aciclovir (211). Aquí se demostró una mejora de la supervivencia a un año al añadir el aciclovir a la terapia, así como una disminución en la incidencia de infecciones por herpesvirus, a excepción del citomegalovirus. Otro trabajo similar del mismo grupo con 302 pacientes con SIDA y menos de 150 linfocitos CD4 por mm<sup>3</sup> confirmó el aumento de la supervivencia al año al añadir aciclovir a cualquier monoterapia efectiva (ZDV, ddI, ddC), aunque no pudo demostrar efecto protector para la infección por citomegalovirus (212).

Se ha realizado también un amplio estudio observacional con 786 pacientes VIH positivos que recibieron zidovudina y aciclovir, en el que se comunicó una disminución de la mortalidad del 26% para la combinación, aunque sólo tras el diagnóstico de SIDA. Además el aciclovir no pareció retrasar la progresión de este diagnóstico (213).

Estos resultados tan positivos no se han confirmado en un estudio aleatorizado doble ciego, el ACTG 063, que no encontró diferencia en la mortalidad tras añadir aciclovir a la zidovudina, con un seguimiento de 18 meses en pacientes con SIDA (214), lo que deja en entredicho el aumento de supervivencia con esta combinación.

A modo de **conclusión** podemos afirmar que el futuro inmediato del tratamiento contra el SIDA está en la terapia combinada, que de momento tiene como base a la zidovudina y que puede ser instaurada de forma precoz.

## **II. - JUSTIFICACION.**

## JUSTIFICACION

La infección por el VIH es una pandemia, la cual nos ofrece unas cifras que advierten sobre su capacidad de expansión.

Según los datos que publica la OMS, a finales de 1993 habría 14 millones de adultos y uno de niños infectados por el VIH. En Junio de 1995 se habían declarado 1.169.811 casos de SIDA en todo el mundo, de los cuales más de 140.000 se han notificado en Europa (19). Dentro de Europa, nuestro país tiene la tasa más altas de casos declarados de SIDA (787 por millón de habitantes), seguido de Suiza, Francia e Italia, y también contamos con la mayor tasa de nuevos casos en el último año (215). En Junio de 1995 se habían declarado 33.105 casos de SIDA en España. Por Comunidades Autónomas, la de Madrid presenta la mayor tasa de prevalencia, seguida de Cataluña, País Vasco y Baleares (20).

Hasta finales del primer trimestre de 1994 se habían comunicado 45.510 pruebas positivas de detección de anticuerpos contra el VIH, sólo en nuestra comunidad autónoma.

Además en nuestro medio el 80 % de los casos de SIDA se registran en personas con edades entre los 20 y los 39 años (20), lo que supone una enorme cantidad de años de vida perdidos por esta enfermedad.

En 1987 la FDA aprueba el primer fármaco con cierta actividad contra el desarrollo de la infección, la zidovudina. Tanto los

ensayos clínicos iniciales como los estudios de cohortes que han servido para delimitar las dosis adecuadas del fármaco y sus efectos secundarios han sido realizados con una población en la que predominaba la conducta de riesgo homo o bisexual y con escasa representación de minorías étnicas (negros e hispanos). Aunque algunos estudios quisieron demostrar una peor evolución para las minorías y poblaciones marginales (131,140), este extremo no ha podido comprobarse en trabajos diseñados con este fin (142).

Sin embargo, nuestra población infectada por el VIH es radicalmente diferente de aquella estudiada en los trabajos pioneros, ya que según los datos actuales el 66% de los pacientes que desarrollan SIDA en España son usuarios de tóxicos vía parenteral, el 14% han tenido contactos homosexuales y casi el 9% achacan el contagio a la vía heterosexual (20). Mientras, en los EEUU los infectados por el VIH por la vía parenteral constituyen sólo una cuarta parte del total (216).

Aunque no se ha demostrado una mayor progresión de la infección VIH en usuarios de drogas vía parenteral (217, 218), sí existen dificultades añadidas en su manejo (219).

Existe un extenso estudio observacional europeo de pacientes infectados por el VIH con SIDA, que muestra diferencias en la supervivencia según la zona geográfica, con las cifras más pobres para la zona sur del continente (220), aunque bien es verdad que

estas diferencias se mitigan a los tres años y más en los últimos años estudiados, posiblemente tras el uso de fármacos antirretrovirales.

Finalmente, en numerosos trabajos se han constatado las limitaciones del tratamiento con zidovudina (148,149,151,152), y cómo decae su eficacia a corto-medio plazo, llegándose últimamente a cuestionar incluso si es el fármaco de primera línea (194-198).

Nos encontramos con una infección con alta prevalencia, sobre todo en una población joven, con un gran periodo de latencia y mortal en la mayoría de los casos (22). Disponemos de un fármaco, la zidovudina, que fue el primero en aprobarse en la lucha contra esta infección, con una eficacia limitada, y con una toxicidad nada despreciable (136,155,157). Por otro lado contamos con una población compuesta en sus dos terceras partes por adictos a tóxicos vía parenteral (20), que difiere sustancialmente del tipo de población sobre la que se ensayó inicialmente el fármaco, y carecemos de series importantes que describan la eficacia y toxicidad de la zidovudina en estos pacientes.

Estos parecen, a nuestro juicio, motivos suficientes para justificar un estudio observacional a medio-largo plazo sobre la población que recibe tratamiento con zidovudina en nuestro medio, que valore su eficacia clínica, su efecto real sobre la supervivencia y la toxicidad que produce.

## **III. - OBJETIVOS.**

## OBJETIVOS

Al planificar este estudio nos propusimos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la eficacia de la zidovudina en pacientes con infección VIH en diferentes estadios clínicos (asintomático, CRS, SIDA). Para ello se analizaron:

1.1. El riesgo de progresión clínica de la infección:

- De asintomático a CRS o SIDA.
- De CRS a SIDA.

1.2. El deterioro inmunológico.

1.3. La disminución de la antigenemia p24.

1.4. La supervivencia.

2. Determinar qué factores pronósticos clínicos o de laboratorio pueden ayudarnos a predecir el deterioro clínico y/o inmunológico y la supervivencia de los pacientes tratados con zidovudina.

3. Valorar la toxicidad del tratamiento con zidovudina en los pacientes infectados por el VIH, analizando los siguientes puntos:

3.1. Naturaleza de las reacciones adversas, con evaluación de su momento de aparición, gravedad y repercusión sobre el esquema terapéutico.

3.2. Búsqueda de variables individuales que puedan colaborar a la identificación de sujetos con especial riesgo para sufrir efectos indeseables con esta medicación.

4. Objetivar el posible beneficio, que pudiese tener el cambio a didanosina en un grupo de pacientes previamente tratados con zidovudina y con indicación según las recomendaciones internacionales (153) para esta sustitución. Así evaluamos:

- 4.1. La progresión clínica de la infección a cualquier categoría superior de la clasificación de los CDC del 93.
- 4.2. La probabilidad de progresión inmunológica.
- 4.3. La supervivencia.
- 4.4. La toxicidad del tratamiento.

**IV. - PACIENTES Y  
METODOS .**

## 1. PACIENTES Y METODOS

El primer diagnóstico de SIDA se realizó en el Hospital Universitario 12 de Octubre en 1984. En 1987 se creó el "Grupo de seguimiento de la Infección VIH", que dos años más tarde daría lugar a la actual "Unidad de Infección VIH". En esta se ha producido un seguimiento homogéneo a lo largo del tiempo de los pacientes con esta enfermedad y además posee un archivo de historias clínicas que supone un registro centralizado de casi la totalidad de los sujetos diagnosticados en este Hospital.

A fecha de 1 de Diciembre de 1994, se había abierto historia a 2237 pacientes mayores de 14 años y con infección por el VIH. De estos, 1164 enfermos, habían recibido tratamiento con zidovudina (Retrovir®), desde su aprobación en 1987, según constaba en los registros de la citada "Unidad de infección VIH". A todos se les había hecho al menos una serología por ELISA y un test confirmatorio (generalmente un Western-Blot), para realizar el diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las indicaciones y dosis del fármaco variaron según el estado del conocimiento en cada momento. Inicialmente los tratamientos se instauraban con dosis altas de ZDV y sólo en pacientes con

infección muy avanzada (127-129). Posteriormente las dosis con que se comenzaba la terapia fueron menores (134,135), y finalmente se extendió la indicación de tratamiento a personas con la infección menos avanzada (136-138).

Para este estudio se eligió por un sistema de números aleatorios una muestra de **350 sujetos, representativos del total de la población tratada**. Para ser incluido en el estudio los pacientes debían pertenecer al grupo antes descrito y llevar al menos seis meses en tratamiento o cualquier tiempo si el abandono se había producido por intolerancia a la medicación, progresión de la enfermedad o muerte. Si no llevaban el tiempo suficiente en seguimiento eran sustituidos por el inmediatamente posterior en el listado. La evaluación de los individuos estudiados se realizaba en visitas trimestrales o semestrales dependiendo de la situación clínica, y en cualquier momento si ocurría progresión de la enfermedad o efectos indeseables severos. El estudio se prolongó desde el primer día que tomaron la medicación hasta el abandono de esta, o la muerte, o hasta el 31 de Enero de 1995.

Estos 350 individuos constituyen el grupo total o **grupo 0**. Para el análisis de los datos del estudio hemos dividido al grupo 0 en 4 subgrupos A, B, C, y D. Al comienzo del tratamiento 122 pacientes del grupo total permanecían asintomáticos o eran

portadores de linfadenopatía generalizada persistente (LGP), y constituyen el **grupo A**. El **grupo B** lo componen 100 individuos que sufrían enfermedades relacionadas con la infección VIH o entidades conocidas como complejo relacionado con SIDA o CRS. El **grupo C** esta formado por 128 sujetos que antes de comenzar a recibir ZDV ya habían sufrido alguna enfermedad definitiva de SIDA. Estos grupos A, B, y C se corresponden con las categorías clínicas de la clasificación de los CDC del 93 (13). Finalmente el **grupo D** está integrado por 66 pacientes que en un principio pudieron estar incluidos en cualquiera de los grupos anteriores, pero que en algún momento dejaron de tratarse con ZDV, y comenzaron a recibir didanosina, ddI.

Se trata el nuestro de un **estudio observacional**, de cuatro cohortes históricas, lo que supone un análisis retrospectivo (221), y **carente de un grupo control contemporáneo**, pues esto no es posible éticamente desde el trabajo de M. Fischl y colaboradores (127) que dio lugar a la aprobación de la zidovudina por la FDA.

Los datos se han obtenido de las historias clínicas de la "Unidad de Infección VIH", del Hospital Universitario 12 de Octubre, manteniendo escrupulosamente la confidencialidad de estas.

De cada paciente se ha obtenido la siguiente información:

1. Datos de filiación:

- Número de historia.
- Fecha de nacimiento.

2. Datos clínicos antes de iniciar el tratamiento:

- Sexo.
- Edad.
- Conducta de riesgo.
- Estadio clínico según la clasificación de los CDC del 93 (13).
- Tiempo con serología VIH positiva.
- Enfermedades definitorias de SIDA o relacionadas con la infección VIH.
- Primera enfermedad diagnóstica de SIDA.
- Índice de Karnofski.
- Peso.
- Fecha de inicio del tratamiento.

3. Datos de laboratorio al inicio del tratamiento:

- Hematimetría completa: Hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), leucocitos totales (células/mm<sup>3</sup>), neutrófilos (cel/mm<sup>3</sup>), plaquetas (cel/mm<sup>3</sup>), Volumen Corpuscular Medio, VCM (fentolitros, fl).

lactatodeshidrogenasa (LDH); ( Unidades Internacionales/l).

- Velocidad de sedimentación globular en la primera hora, VSG

(mm) .

4. Parámetros "serológicos":

- Serología para virus de la hepatitis B, C, Delta.
- Serología de toxoplasmosis (Ig G).
- Serología de sífilis (test treponémicos).
- Serología grupo herpes.
- Mantoux.
- Antígeno p24, técnica cualitativa y cuantificación en pg/ml. Esta información se ha registrado al inicio y los meses 3, 6, 12, 18, 24 y 36 de tratamiento, cuando existía.

5. Parámetros inmunológicos:

- Recuento de células CD4+ por mm<sup>3</sup> al inicio del tratamiento, confirmada por otra determinación separada al menos un mes.
- Recuento de células CD8+, al inicio (cel/mm<sup>3</sup>).
- Cociente CD4+/CD8+ al inicio del tratamiento.
- Las cifras de células CD4+, se han registrado también en los meses 3, 6, 12, 18, 24 y 36 de tratamiento cuando ha sido posible.
- β2 microglobulina (mg/l).

6. Datos sobre el tratamiento y su toxicidad:

- Dosis de fármaco.
- Naturaleza de la toxicidad.
- Graduación de esta, en la escala de la OMS.

-Si la toxicidad era hematológica, necesidad o no de transfusión.

-Repercusión de la toxicidad sobre el esquema terapéutico. Se valoró el hecho de que la toxicidad no interrumpiese el tratamiento, o que estas interrupciones fuesen leves , menos de 30 días y menos de tres veces al año, o más frecuentes o por periodos más prolongados, o provocase la suspensión definitiva del tratamiento.

-Fecha en que ocurre el efecto secundario y en la que hace suspender el tratamiento.

-Relación del efecto secundario con el fármaco objeto de estudio. Se calificó la relación como:

a/ probable: si existía evidente asociación temporal entre ambos, desaparecía el efecto indeseable con la retirada del fármaco y no se conocía otra etiología que pudiese causarlo.

b/ posible: cuando a pesar de la asociación temporal había otros fármacos implicados o no se podía desligar el efecto nocivo de la propia infección VIH.

c/ probablemente no relacionado: si no había clara coincidencia en el tiempo y existían otras etiologías reconocidas y más probables para el evento.

d/ no relacionado: cuando el evento se podía atribuir de manera segura a otra causa.

7. Existencia o no de profilaxis, cuando hay indicación:

- Frente a pneumocystis carinii.
- Frente a micobacterium tuberculosis.

8. Datos sobre la eficacia clínica, inmunológica y virológica del tratamiento:

8.1 En el grupo 0 se estudió:

- La probabilidad de progresión inmunológica, definido esta como una caída en el recuento de linfocitos CD4+ igual o mayor del 50% y comprobado por al menos dos determinaciones separadas más de un mes.
- La evolución de la antigenemia viral.
- La supervivencia de estos pacientes. Denominamos supervivencia el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la muerte del paciente o la finalización del estudio o la pérdida del paciente. Consideramos perdido a un paciente cuando no acude a consulta en un periodo de tiempo mayor de 6 meses.
- La progresión global, entendida esta como la aparición de cualquier evento clínico que supusiese un cambio de grupo en la clasificación de los CDC del 93, o la progresión inmunológica, o la muerte. Los eventos clínicos o inmunológicos se observaron durante el tiempo de tratamiento o 45 días después de suspender este, mientras que la muerte fue considerada un evento si ocurría durante cualquier momento del tiempo de estudio.

8.2 En el grupo A observamos:

- El riesgo de progresión a las categorías clínicas B o C de la clasificación de los CDC de 1993 (13).
- La probabilidad de progresión inmunológica.
- La evolución de la antigenemia viral.
- La supervivencia de estos pacientes.
- La progresión global

8.3 En el grupo B recogimos:

- La probabilidad de progresión a SIDA.
- El riesgo de progresión inmunológica.
- la variación de la antigenemia viral.
- La supervivencia de los individuos de este grupo.
- La progresión global.

8.4 En el grupo C medimos:

- La aparición de nuevas enfermedades definitorias de SIDA.
- La probabilidad de deterioro inmunológico a lo largo del tiempo de tratamiento.
- Los cambios en la antigenemia viral.
- La supervivencia.
- La progresión global.

8.5 Finalmente en el grupo D determinamos:

- Tiempo de tratamiento previo con ZDV y motivo de cambio.
- Riesgo de progresión clínica.
- Supervivencia.
- Posibles efectos secundarios con la didanosina, gradación de estos, momento en que ocurren y relación con el fármaco.

## 2. ANALISIS ESTADISTICO

### 2.1. DESCRIPCION DE PARAMETROS

En el caso de variables cualitativas describiremos las mediciones como número absoluto y porcentajes, señalando las mediciones realizadas (número de sujetos con ese dato disponible). Si las variables son cuantitativas se ofrecerán las medias con su desviación típica y el número de mediciones realizadas .

Para comparar dos muestras, si los datos son cuantitativos usamos la T-Student o la U de Mann-Withney para medias independientes y la T-Student o el test de Wilcoxon en casos de datos apareados.

Para comparar datos cualitativos realizamos el test de la Chi cuadrado con la corrección de Yates si fue preciso, o el test de Fischer (222).

En el caso de sucesos dicotómicos como la aparición de toxicidad, sí toxicidad o no toxicidad, hemos realizado una regresión logística para relacionar las variables individuales con la probabilidad de que no aparezca el evento.

## 2.2. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

Para realizar el estudio de la supervivencia hemos aplicado el método de Kaplan-Meier (223)

Entendemos por supervivencia en este estudio el tiempo que transcurre entre que se administra por primera vez el tratamiento al individuo y ocurre su fallecimiento, o acaba el estudio, o se pierde. Pero también se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para estudiar la probabilidad de ocurrencia de otros sucesos, como la progresión clínica o inmunológica, o la supervivencia libre de toxicidad.

Hemos comparado las curvas de Kaplan-Meier utilizando el test de Mantel-Cox, log-rank (224-226), con intención de poder identificar parámetros clínicos o de laboratorio asociados tanto al mejor pronóstico con el tratamiento, así como a una menor toxicidad con este. Para poder establecer comparaciones, en el caso de variables cuantitativas, se han establecido puntos de corte arbitrarios, pero significativos en la práctica clínica a la hora de modificar el tratamiento a un paciente.

Se han calculado los riesgos relativos que suponían las variables estudiadas para la aparición de los eventos con un modelo univariante de Cox, categorizando las variables continuas con los mismos puntos de corte utilizados en el log-rank. Los datos con más poder de discriminación en el análisis univariante

y siempre que tuviesen una significación,  $p < 0.1$ , han servido para construir un modelo de regresión de Cox (227-229) con el objeto de identificar el poder predictor independiente de cada una de ellas para la ocurrencia del evento.

Todos los test fueron bilaterales y el nivel de significación estadístico se fijó en una  $p < 0.05$ .

El estudio estadístico se realizó con el programa informático "R-SIGMA (Horus Hardware, S.A.)".

## **V. - RESULTADOS .**

## **RESULTADOS**

La exposición de los resultados se hará de la siguiente forma. En primer lugar presentaremos los correspondientes al grupo total o grupo 0, y posteriormente los de los grupos A, B y C, que coinciden con las categorías clínicas de la clasificación de los CDC del 93 (13). Tras esto expondremos los resultados del estudio de la toxicidad producida por el tratamiento con zidovudina. Finalmente haremos referencia a ese conjunto de individuos que también recibieron didanosina y que hemos designado grupo D.

### **1. GRUPO 0.**

#### **1.1. CARACTERISTICAS GENERALES.**

El total del grupo estudiado está constituido por 350 sujetos mayores de 14 años e infectados por el VIH, de los cuales 260 (74.3%) son varones y 90 (25.7%) hembras (figura 1).

La edad media al comienzo del tratamiento era de 30.95 +/- 6.79 años con un mínimo de 17 y un máximo de 78 años. La distribución por edades puede verse en la figura 2.

En cuanto a sus conductas de riesgo para adquirir la infección, predomina el uso de drogas por vía parenteral en un 71.1%, seguido de contactos de riesgo hetero y homosexuales, 14.3 y 12.9% respectivamente, mientras que en el 1.1% de los sujetos es desconocida la forma de contagio (figura 3 y tabla 1).

El tratamiento se comenzó con dosis de zidovudina de 600 mg/día en 165 sujetos (47.4%), de 500 mg/día en 146 (41.9%) y en el resto con otras dosis (tabla 2). Se habían administrado dosis de 1000 o 1200 mg/día antes de quedar determinada en los ensayos clínicos la mínima dosis efectiva (132,133). También se emplearon dosis más pequeñas de las habituales, 300 mg/día, en aquellos pacientes que presentaban anemia o neutropenia al inicio del tratamiento.

Cuando se comenzó a administrar la zidovudina se disponía de una serología positiva y una prueba confirmatoria en todos los sujetos. El tiempo medio transcurrido entre la confirmación de la infección y el inicio del tratamiento fue de  $29.46 \pm 26.19$  meses (desde 0.5 hasta 108 meses).

A este grupo se le siguió durante una mediana de 21 meses. El 75% del total permaneció en estudio más de un año y al menos el 25% más de 30 meses (figura 4). La mediana de tiempo en tratamiento fue de 16 meses, el 75% recibió ZDV casi un año, y la cuarta parte más de dos años, (figura 4).

La situación clínico-inmunológica de este grupo se ve reflejada en la tabla 3. Al inicio 122 sujetos (34.9%) eran asintomáticos o portadores de linfadenopatía generalizada persistente (LGP), y se agrupan por tanto en el estadio A de la última clasificación de los CDC (13); 100 personas (28.6%) presentaban síntomas relacionados con la infección y 128 (36.5%), habían sufrido alguna enfermedad definitoria de SIDA, grupos B y C respectivamente de la citada clasificación.

Se pudieron obtener recuentos de linfocitos CD4 antes de comenzar con el tratamiento en 344 individuos, 13 (3.7%) tenían más de 500/mm<sup>3</sup>, 168 (48.0%) presentaban recuentos entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, y 169 (48.3%) contaban con menos de 200/mm<sup>3</sup>. La media de estas células era de 236.52 ± 157.15, con valores entre 2 y 980.

Valoramos el índice de Karnofski antes de administrar el tratamiento, y encontramos un valor de este entre 80 y 100 en 339 personas (96.9%), entre 50 y 70 en 10 (2.8%), y sólo en un caso era menor de 40 (0.3%).

Se realizaron serologías para el virus de la hepatitis C que resultaron positivas (Ig G+) en 247 sujetos (70.6%), y de forma más frecuentes entre UDVP que entre otras conductas de riesgo (89.2% y 24.8% respectivamente, p< 0.0001). Encontramos indicios de hepatitis B crónica ( antígeno HBs positivo o biopsia de hepatitis crónica con serología compatible ) en 62 casos (17.7%).

La serología de sífilis (test treponémico) fue positiva en 21 pacientes (6.0%), y la de toxoplasma (Ig G +) en 118 (33.7%), como puede verse en la tabla 4.

El Mantoux fue positivo en 71 sujetos (20.3%). De estos 24 habían tenido ya alguna manifestación de enfermedad tuberculosa. En 56 casos se halló necesaria realizar profilaxis secundaria y sólo dos personas no la realizaron, una de las cuales desarrolló una tuberculosis, al igual que tres personas que sí aceptaron dicha profilaxis.

Se indicó profilaxis primaria o secundaria para pneumocystis carinii en 154 individuos, que debían recibirla según las recomendaciones internacionales (230). De estos 149 pacientes, el 96.7%, la realizaron, mientras que 5, el 3.3%, no lo hicieron.

Se había observado como aumentaba el Volumen Corpuscular Medio (VCM), al administrar zidovudina, desde los primeros ensayos clínicos (125,132). Nosotros medimos este parámetro antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hicimos la media de los tres valores más altos. Obtuvimos la media de los valores iniciales,  $89.52 \pm 6.59$ , y de los más elevados,  $107.29 \pm 8.72$ , encontrando que esta diferencia tenía significación estadística (T-Student para datos apareados  $p < 0.0001$ ).

La adhesión al tratamiento se evaluó en todas las entrevistas

clínicas, y asumimos que esta era mala cuando el paciente reconocía en una visita no haber tomado el tratamiento desde la anterior, o en más de una no hacerlo regularmente. Esto ocurrió en 22 individuos (6.3% del total).

### **1.2. PROGRESION CLINICA.**

Consideramos que un sujeto estudiado había progresado clínicamente, cuando se le diagnosticaba alguna enfermedad que le hacía progresar de grupo en la clasificación de los CDC (13), o si estando incluido en el grupo C, volvía a sufrir un nuevo evento definitorio de SIDA. Se consideraba el periodo desde que iniciaba el tratamiento hasta 45 días después de suspenderlo.

Estos resultados se analizarán para los grupos A, B y C, en los siguientes apartados.

### **1.3. PROGRESION INMUNOLOGICA.**

Para el grupo 0 se obtuvo una media de  $236.52 \pm 157.15$  linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al comienzo del tratamiento con zidovudina. Esta cifra aumentó en 32 células el mes 3 ( $p=0.0055$ ) y en 36 el mes 6 ( $p=0.0208$ ). Al cabo de un año vuelven a los niveles iniciales y a partir de aquí disminuyen continuamente y de forma significativa hasta el mes 36 de estudio (figura 5 y tabla 5).

En las figuras 6 y 7 se aprecia la evolución de los recuentos de linfocitos CD4 y su variación sobre el nivel basal, según el estadio clínico al inicio. Aunque el incremento de los recuentos al iniciar el tratamiento parece mayor para los grupos A y C que para el B, las diferencias no son significativas.

Definimos la progresión inmunológica como la caída de las células CD4+ por debajo del 50% del total al iniciar el tratamiento. Esta ocurrió en 118 individuos (36.8%) y no ocurrió en 203 (63.2%). En 27 individuos faltaba algún dato para determinar si ocurría o no tal evento. Según un modelo de Kaplan-Meier la mediana de tiempo de caída de los CD4 por debajo del 50% estaría en 26 meses (figura 8).

La mediana de tiempo de progresión inmunológica fue de 34 meses para el grupo A, de 25 meses para el grupo B, y de 18 para el C (log-rank,  $p < 0.0001$ , figura 9).

En el análisis univariante encontramos que se asociaban a un mayor riesgo de deterioro inmunológico, aparte de la situación clínica al inicio, la hemoglobina, la VSG, la  $\beta 2$  microglobulina, la Ig A, la LDH, las cifras de linfocitos CD4 y el cociente CD4/CD8, y la antigenemia p 24 al inicio del tratamiento. Los neutrófilos alcanzaron significación con el punto de corte elegido en el log-rank, pero no en el modelo de Cox.

No se asociaban con una progresión distinta las cifras de plaquetas, ni la Ig G, ni la Ig M, ni la FA.

En la tabla 6 se muestra este análisis con los puntos de corte elegidos y las probabilidades de que estos hallazgos se deban al azar. En las figuras 10 a 17 se aprecian las supervivencias libre de progresión de los pacientes de este grupo en relación a sus características al inicio del tratamiento.

También introdujimos las variables continuas categorizadas en un modelo univariante de Cox lo que nos permitió calcular los riesgos relativos de deterioro inmunológico (tabla 7). El parámetro que más protegía de la progresión resultó ser la antigenemia p24 negativa al inicio, Riesgo relativo (R.r.) 0.41, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), (0.28, 0.61). Al contrario el tener una LDH superior a 230 UI/l supone un R.R. de progresión de 2.14, (IC 95%= 1.32, 3.46), el más elevado de los encontrados.

En una regresión de Cox se introdujeron como variables explicativas la situación clínica inicial, la VSG, la LDH, la antigenemia p24, y el número de linfocitos CD4. No utilizamos el cociente CD4/CD8 por estar íntimamente relacionado con esta última variable y no se incluyeron en el modelo final la Ig A, ni la  $\beta$ 2 microglobulina pues no eran explicativas y perdía verosimilitud la función. Se obtuvieron los datos en 279 pacientes de los cuales 101 sufren progresión inmunológica. Se

asociaron de forma significativa con este hecho la situación clínica al inicio ( $p=0.0337$ ), la VSG ( $p=0.0028$ ), el número de linfocitos CD4 ( $p=0.0225$ ), y la antigenemia positiva al inicio del tratamiento ( $p=0.0340$ ). En la tabla 8 presentamos la función construida.

#### **1.4. EFECTO SOBRE LA ANTIGENEMIA P24.**

Cuando se comenzó a realizar este estudio no se disponía en nuestro medio de técnicas que midiesen de forma directa la carga viral como la PCR u otras. Por este motivo usamos la antigenemia p24 como indicador del efecto supresor de la ZDV sobre la replicación viral.

El antígeno p24 se ha medido de forma cualitativa en 312 sujetos al inicio del tratamiento, y después dos veces en el primer semestre y dos veces al año en sucesivas ocasiones (tabla 9). El 33.3% de los sujetos presentaban antigenemia positiva en la primera determinación frente a un 66.7% con antígeno negativo. La antigenemia positiva al inicio era más frecuente en el grupo C (45.7%), que en los grupos A , y B (21.7% y 32.6%,  $p=0.0001$  y  $p=0.0558$  respectivamente).

No se observaron diferencias significativas en estas proporciones en los meses 3, 6, 12, 18, 24 y 30. En el mes 36 el 40% de los sujetos tienen Ag p24+, aunque el número de mediciones

totales es sólo de 15.

De los que tenían antigenemia positiva en la primera medición, en 44 se pudo hacer determinación cuantitativa. La media fue de  $60.68 \pm 51.02$  picogramos/ml. Esta cifra fue significativamente más baja los meses 3 y 6 (T-Student para medias apareadas  $p=0.0023$ ,  $p=0.0272$ ). Para estudiar la diferencia del mes 12 respecto al inicio, debido al escaso número de mediciones, usamos la prueba de Wilcoxon y esta no fue significativa ( $p=0.9053$ ). No obtuvimos datos suficientes para poder hacer comparaciones a más largo plazo.

En las figuras 19 y 20 se muestra la evolución de la antigenemia circulante en aquellos pacientes en que se pudo cuantificar esta y las variaciones respecto al nivel basal, según el estadio clínico. Las escasas mediciones no permiten hallar diferencias significativas entre los grupos. Los cambios dentro de cada grupo serán analizados posteriormente.

#### **1.5. SUPERVIVENCIA.**

Al finalizar el estudio estaban vivos 215 pacientes (61.43 % del total), 101 habían fallecido (28.86%) y a 34 los habíamos perdido (9.71%). Según el método de Kaplan-Meier la mediana de supervivencia del grupo 0 es de 39 meses (figura 21).

No influyen en la supervivencia , las conductas de riesgo que originaron el contagio de la infección (log-rank,  $p=0.6405$ ).

Si agrupamos por el estadio clínico al inicio, encontramos que este está asociado con la supervivencia. En el grupo A se alcanza el cuantil 75 de supervivencia en el mes 46, en el grupo B se observa una mediana de 40 meses y en el C de 26 meses (log-rank,  $p<0.0001$  figura 22).

En el análisis univariante encontramos también asociadas con la supervivencia la hemoglobina, los neutrófilos, la VSG, la LDH, la FA, la Ig A, la  $\beta 2$  microglobulina, las cifras de linfocitos CD4 y el cociente CD4/CD8, y la antigenemia p24 antes de recibir ZDV.

En la tabla 11 se exponen estos resultados, con los puntos de corte que se han utilizado en el test de log-rank y la significación alcanzada. En las figuras 23 a 31 se ven los diferentes riesgos de mortalidad según las características individuales al comenzar el tratamiento.

En la tabla 12 convertimos en categóricas las variables continuas con los mismos puntos de corte para poder calcular los riesgos relativos de mortalidad según el modelo de Cox. Suponen un elevado riesgo relativo el tener una VSG superior a 20 mm respecto a niveles inferiores, R.r. 5.67 (IC 95%= 3.01,10.70), o una  $\beta 2$  microglobulina mayor de 3.5 mg/dl, R.r 3.40 (IC 95%=

1.81, 6.40). Sin embargo el tener antigenemia negativa o linfocitos CD4 por encima de 200/mm<sup>3</sup> protegen significativamente de la mortalidad, R.r. 0.30 (IC 95%= 0.19, 0.47), y R.r. 0.27 (IC 95%= 0.17, 0.42). Otras variables también significativas pueden observarse en la citada tabla.

En el análisis multivariante de Cox finalmente no introdujimos las variables hematológicas, ni la FA, ni la antigenemia circulante, aunque tenían significación en el modelo univariante, porque no explicaban la supervivencia y reducían la significación global. Tampoco utilizamos el cociente CD4/CD8 por estar relacionado con el número total de linfocitos CD4. Encontramos que explican de forma independiente la supervivencia la situación clínica inicial (p=0.0205), la VSG (p=0.0087), la LDH (p=0.0448), la  $\beta$ 2 microglobulina (p=0.0408) y el número de linfocitos CD4 (p=0.0036). En la tabla 13 se muestran los resultados de esta regresión de Cox.

#### **1.6. PROGRESION GLOBAL.**

Definimos la progresión global de los sujetos en estudio como la aparición de cualquier entidad clínica que condicione el cambio de categoría en la clasificación de los CDC, o la caída en el número de células CD4 superior al 50% y confirmada en dos ocasiones, o la muerte del individuo. Los dos primeros tipos de

eventos se tendrán en cuenta sólo si ocurren durante el tiempo en que se administró zidovudina o en los 45 días siguientes, mientras que la muerte se interpretó como progresión aunque sucediese una vez suspendido el tratamiento, pero durante el tiempo de estudio.

Al finalizar nuestra observación habían progresado 195 sujetos, 55.71% del total, y no lo habían hecho 155, 44.29%. En la figura 32 se aprecia que la mediana de progresión se produce en el mes 17.

No encontramos diferencias en la mediana de progresión al comparar las conductas de riesgo (log-rank,  $p=0.1856$ ).

En la figura 33 mostramos cómo la situación clínica al inicio del tratamiento condiciona la progresión global. En el grupo A la mediana de tiempo en que ocurre este evento es de 24 meses, mientras que es de 20 meses para el grupo B y de 12 meses para el C (log-rank,  $p<0.0001$ )

En el modelo univariante se asociaban además con distinta progresión global la hemoglobina, los neutrófilos, la VSG, la LDH, la FA, la Ig A, la  $\beta 2$  microglobulina, los recuentos de linfocitos CD4 y la ratio CD4/CD8 y la antigenemia p24 antes de recibir tratamiento.

En la tabla 14 se encuentra este análisis, con los puntos de

corte escogidos y la significación de cada variable.

En las figuras 34 a 42 se aprecian los riesgos de progresión global para este grupo.

El análisis univariante de Cox con las variables significativas categorizadas nos permitió calcular los riesgos de progresión que a priori tiene un sujeto según sus determinaciones se encuentren por encima o debajo de los niveles elegidos (tabla 15). La estimación del riesgo relativo de progresión fue de 2.12 para los sujetos con  $\beta_2$  microglobulina mayor de 3.5 mg/l (IC 95%= 1.47, 3.07), de 2.18 si la LDH es superior a 230 UI/l (IC 95%= 1.51, 3.15), de 1.56 si la FA está por encima de las 115 UI/l (IC 95%= 1.16, 2.11), y de 2.21 si la VSG superaba los 20 mm (IC 95%= 1.61, 3.04). Los niveles de IgA superiores a 280 UI/l suponen un riesgo de deterioro significativamente mayor de la unidad, R.r. 1.91 (IC 95%= 1.37, 2.67). Entre las variables que relacionamos con una menor progresión se encuentran la hemoglobina mayor de 12 g/dl, R.r. 0.46 (IC 95%= 0.33, 0.63), los neutrófilos por encima de 1500/mm<sup>3</sup>, R.r. 0.55 (IC 95%= 0.37, 0.81), los recuentos de CD4 superiores a 200/mm<sup>3</sup>, R.r. de 0.40 (IC 95%= 0.30, 0.54), la antigenemia p24 negativa, R.r. de 0.56 (IC 95%= 0.41, 0.76), y la ratio CD4/CD8 superior a 0.3, R.r. de 0.42 (IC 95%= 0.29, 0.59).

En la tabla 16 vemos una regresión de Cox, construida con las variables más significativas, en el que aparecen relacionados con

un mayor riesgo de deterioro global la LDH ( $p=0.0014$ ) y la  $\beta 2$  microglobulina ( $p=0.0165$ ), mientras que el aumento del número de linfocitos CD4 y una hemoglobina preservada protegen de ésta ( $p=0.0077$  y  $p=0.0027$ ). No consideramos en el modelo final los neutrófilos, ni la VSG, ni la FA, ni la Ig A porque no resultaban explicativas y restaban significación al análisis.

## 2. GRUPO A.

### 2.1. CARACTERISTICAS GENERALES.

El grupo A está constituido por todos aquellos individuos del estudio que antes de recibir el tratamiento permanecían asintomáticos o presentaban LGP.

En esta situación estaban un total de 122 personas, de las cuales 85 eran varones, 69.7%, y 37 hembras, 30.3%. La edad media era de  $30.38 \pm 7.27$  años (entre 17 y 78).

La media del VCM antes de iniciar el tratamiento estaba en  $89.62 \pm 5.90$  fl, mientras que el máximo alcanzado fue de  $108.35 \pm 8.60$  fl (T-Student para datos apareados,  $p < 0.0001$ ). Encontramos buena adherencia al tratamiento en 115 sujetos, 94.3% del total.

Cuando se comenzó a administrar zidovudina, los pacientes llevaban diagnosticados de infección VIH entre 1 y 96 meses con una media de  $29.67 \pm 23.49$  meses.

La mediana de seguimiento para el grupo A fue de 23.57 meses (entre 3.4 y 71 meses), y permanecieron recibiendo zidovudina una mediana de 19.07 meses (entre 3.4 y 61 meses).

## 2.2 PROGRESION CLINICA.

Ocurrieron enfermedades relacionadas con la infección, pero no definitivas de SIDA, en 40 sujetos (32.8%), y no ocurrieron en 82 casos (67.2%). El tiempo en que sucedieron estas tras comenzar el tratamiento se observa en la figura 43, donde la mediana es de 33 meses.

Progresaron a SIDA 15 personas de este grupo (12.4%) mientras que 106 no lo hicieron (87.6%). El 25% del grupo había progresado en el mes 29 y no se alcanzó la mediana en el tiempo de observación (figura 44). La primera enfermedad definitiva de SIDA fue la tuberculosis en 4 casos, de los cuales sólo uno recibía profilaxis, seguida de la enfermedad intestinal por *Cryptosporidium* en 3 (tabla 17).

Las variables que se relacionaban con un deterioro clínico más precoz, en el análisis univariante fueron la LDH, la  $\beta_2$  microglobulina y los linfocitos CD4, aunque la LDH no alcanzó significación en el modelo de Cox (tablas 18 y 19).

En las figuras 45 a 50 se ve de forma gráfica el riesgo de progresión clínica en este grupo.

Estimamos los riesgos relativos de progresión clínica para este grupo categorizando las variables significativas continuas e introduciéndolas en un modelo de Cox univariante (tablas 20 y 21). El riesgo de progresión a grupo C es muy pequeño para estos

sujetos cuando los linfocitos CD4 están por encima de  $200/\text{mm}^3$ , respecto a aquellos con recuentos inferiores, R.r.0.20 (I.C.95%= 0.07, 0.55). El resto de variables predictivas de riesgo se reflejan en las citadas tablas.

Las variables significativas y no relacionadas entre sí a priori fueron introducidas en una regresión de Cox (tablas 22 y 23). Para la progresión a grupo B resultaron predictoras la  $\beta 2$  microglobulina ( $p=0.0099$ ), la Ig A ( $p=0.0341$ ) y el número de linfocitos CD4 ( $p=0.0035$ ). Sólo estos últimos tenían capacidad predictiva para la progresión a grupo C ( $p=0.0020$ ).

### **2.3. PROGRESION INMUNOLOGICA**

El número de linfocitos CD4 en la primera determinación, antes de recibir tratamiento, osciló entre 4 y 787, con una media de  $297.03 \pm 125.29$  células/ $\text{mm}^3$ . Las mediciones obtenidas en meses posteriores arrojan un incremento de 37 células/ $\text{mm}^3$  la media de CD4 el mes 3 ( $p=0.0335$ ), y de 39 células/ $\text{mm}^3$  el mes 6 ( $p=0.0993$ ). Al año comienzan a acercarse las cifras al valor basal, y en el mes 18 se observa ya un descenso significativo, que se acentúa posteriormente, aunque el escaso número de mediciones no le dan valor estadístico (figuras 6 y 7 y tabla 24).

Se produjo progresión inmunológica, caída de los recuentos de

CD4 mayor a un 50%, en 32 sujetos (26.5%), y que no sucedió en 89 (73.5%). La mediana de tiempo en que encontramos este evento fue de 34 meses (figura 9).

Encontramos asociadas a un deterioro inmunológico más precoz, de forma univariante, a los neutrófilos, las cifras de CD4 y el cociente CD4/CD8 (tabla 25). Los neutrófilos no fueron significativos en el modelo de Cox y sí lo fue la  $\beta 2$  microglobulina.

En las figuras 51 y 52 se muestran los riesgos de deterioro inmunológico para los pacientes de este grupo según sus recuentos de linfocitos CD4 y neutrófilos al inicio del tratamiento.

Los modelos de Cox de forma univariante con variables categorizadas permitieron estimar los riesgos relativos al convertir en cualitativas las variables continuas relacionadas con el deterioro inmunológico (tabla 26).

Al realizar un análisis multivariante de Cox (tabla 27) con los datos significativos o al borde de la significación estadística ( $p < 0.1$ ) en el modelo univariante, vemos que sólo se relacionan de forma independiente con una menor progresión inmunológica un mayor número de plaquetas ( $p = 0.0026$ ) o de linfocitos CD4 ( $p = 0.0288$ ). No incluimos en la función el cociente CD4/CD8 por su dependencia del número total de linfocitos CD4.

#### **2.4. EFECTO SOBRE LA ANTIGENEMIA P24.**

Se encontró antigenemia p24 positiva en 25 sujetos (21.7%), antes de recibir tratamiento, mientras que en 90 (78.3%), fue negativa. No hallamos diferencias significativas en estas proporciones en los meses 3, 6, 12, 18, 24 y 36 (tabla 28).

De los que tenían antígeno p24 circulante antes de comenzar el tratamiento, en 15 casos se pudo determinar este de forma cuantitativa (figuras 19 y 20, tabla 29), encontrando una media de  $54.80 \pm 44.17$  pg/ml. Esta media bajó en 14 pg/ml el mes 3, caída que tiene significación estadística ( $p < 0.05$ ), a pesar del pequeño número de mediciones, 7 casos. En meses posteriores las escasas mediciones no permitieron alcanzar la significación estadística, aunque esa tendencia a disminuir se observa hasta el mes 18 ( $40.25 \pm 40.04$  pg/ml).

#### **2.5. SUPERVIVENCIA.**

Durante el tiempo de observación de la cohorte que ahora analizamos, grupo A, se produjeron 12 muertes (9.8%), mientras que 110 sujetos (90.2%), estaban vivos al final del tiempo de estudio. Según el modelo de Kaplan-Meier el cuantil 75 de supervivencia se alcanza en el mes 46 (figura 22).

Se encuentran asociados con la supervivencia de forma significativa en este grupo las siguientes variables: FA, LDH, B2 microglobulina y recuentos de linfocitos CD4 (tabla 30).

Las figuras 53 a 56 muestran los diferentes riesgos de mortalidad según los valores que tomen los citados parámetros en los sujetos.

Al categorizar estas variables e introducirlas de nuevo en un modelo univariante de Cox calculamos los riesgos relativos de mortalidad (tabla 31). En este paso perdió significación el número de linfocitos CD4 pues con los puntos de corte habituales (200 y 300/mm<sup>3</sup>) el intervalo de confianza al 95% englobaba la unidad. No se pudo calcular el R.r. de mortalidad para los sujetos con LDH superior a 230 UI/l por tener el exponente 5 cifras y superar las posibilidades de los programas de cálculo.

En una regresión de Cox, en la que introdujimos las variables que alcanzaban significación individualmente, sólo el número de linfocitos CD4 parecía estar relacionado con el riesgo de morir (p=0.0278, tabla 32).

## **2.6. PROGRESION GENERAL.**

Consideramos que progresaron 54 sujetos (44.3%), y no lo hicieron 89 (55.7%). La mediana de tiempo en que ocurre esta

progresión es de 24 meses (Kaplan-Meier, figura 33).

Con el modelo univariante advertimos asociación entre las siguientes variables y la progresión global: Ig A,  $\beta 2$  microglobulina, cifras de linfocitos CD4 y cociente CD4/CD8 (tabla 33). En las figuras 57 a 59 se muestran los riesgos de progresión en este grupo en relación con estas variables.

Al categorizar estas variables y con el método univariante de Cox (tabla 34), hemos estimado que el riesgo relativo de progresión para estos pacientes cuando su  $\beta 2$  microglobulina asciende a más de 3.5 mg/l es de 2.36 (I.C. 95%= 1.30, 4.29), si los CD4 son mayores de 200/mm<sup>3</sup> de 0.30 (I.C. 95%= 0.17, 0.52), y si la ratio CD4/CD8 es mayor de 0.3 el riesgo relativo queda en 0.50 (I.C. 95%= 0.27, 0.94). La Ig A por encima de la normalidad no suponía un R.r. de progresión significativamente distinto de la unidad.

En el modelo multivariante (tabla 35), de todas los parámetros significativas en el análisis univariante, sólo la  $\beta 2$  microglobulina y los linfocitos CD4 se relacionan con el riesgo de progresión (p=0.0020 y p=0.0016).

### 3. GRUPO B.

#### 3.1. CARACTERISTICAS GENERALES.

El grupo B lo constituyen 100 pacientes, que padecen enfermedades relacionadas con la infección VIH, aunque no definitivas de SIDA en la clasificación de los CDC del 93 (13). De estos pacientes 69 (69%), son varones y 31 (31%), son hembras. La edad media al inicio del tratamiento era de  $30.81 \pm 5.90$  años (edades entre 22 y 51 años), y cuando se comenzó este hacía una media de  $32.11 \pm 28.41$  meses que se había diagnosticado la infección (entre 0.5 y 96 meses).

Cuando comenzaron a recibir tratamiento dos sujetos del grupo B (2%) tenían más de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, 51 (51%) tenían recuentos entre 200 y 500, y 47 (47%) estaban por debajo de 200 células CD4 por mm<sup>3</sup>. Estas proporciones corresponden a los sujetos en estadio B1, B2 y B3 respectivamente.

En cuanto a los síntomas del grupo B que presentaban los pacientes (tabla 36), la candidiasis orofaríngea se encontró en el 61% de los sujetos, la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), y el herpes zóster multimetamérico en el 18% cada uno, y la leucoplasia vellosa oral (LVO), y la displasia de cérvix (CIN), en el 9%. La media de síntomas B por individuo era de  $1.32 \pm 0.58$

al inicio del tratamiento, el 70% presentaba un sólo síntoma, el 26% dos y el 4% tres.

El tiempo que fue sometida a estudio esta población alcanza una mediana de casi 22 meses. El 75% del grupo permaneció en seguimiento más de 14 meses y la cuarta parte más de 31 meses. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 16 meses, las tres cuartas partes del grupo fueron tratadas casi un año, y la cuarta parte 25 meses.

Antes de recibir zidovudina el Volumen Corpuscular Medio (VCM), tenía unos valores medios de  $89.76 \pm 7.45$  fl en este grupo, alcanzando la media un valor máximo de  $107.16 \pm 9.71$  fl (T-Student para medias apareadas,  $p < 0.0001$ ). Catalogamos como buena la adherencia al tratamiento en el 92% de los pacientes y como mala en el 8% de estos.

### **3.2. PROGRESION CLINICA.**

En el caso particular del grupo B entendemos por progresión clínica la aparición de algún evento clínico definitorio de SIDA. Esta ocurrió en 19 sujetos (19%), mientras se administraba zidovudina o 45 días tras la suspensión del fármaco, mientras que en 89 pacientes (89%) no la observamos.

En la tabla 37 encontramos la primera enfermedad definitoria de

SIDA en los pacientes del grupo B. Vemos que esta fue la tuberculosis en 5 sujetos, de los cuales sólo uno hacía profilaxis primaria pues en los otros casos no estaba indicada. En 3 casos la primera enfermedad fue la candidiasis esofágica y con menos frecuencia aparecen la criptosporidiasis, la neumonía por pneumocistys carinii y la retinitis por citomegalovirus.

En la figura 60 aparece una curva de Kaplan-Meier en la que mostramos como el percentil 75 de la progresión clínica en este grupo se alcanza el mes 22 de tratamiento.

Con el test del log-rank no encontramos diferencias en la evolución clínica según sea el muguet la primera enfermedad del grupo B u otra ( $p=0.1091$ ).

En el estudio univariante de los factores pronósticos se asociaban con la progresión clínica el tener más de tres síntomas B en el test del log-rank, pero en una rama sólo teníamos 4 pacientes y la VSG en el modelo de Cox. Con ambos test queda al borde de la significación la  $\beta 2$  microglobulina (tabla 38).

En el modelo de Cox con variables categorizadas sólo introdujimos la VSG y la  $\beta 2$  microglobulina (tabla 39). Únicamente unos valores de esta por encima de 3.5 mg/dl suponían un R.r. significativamente mayor de la unidad, R.r. 3.49 (IC 95%= 1.01, 12.15).

En el modelo multivariante (tabla 40) sólo se introdujeron la VSG y  $\beta 2$  microglobulina y ninguna de las dos se asoció con la progresión clínica con el nivel de significación impuesto ( $p < 0.05$ ).

### 3.3. PROGRESION INMUNOLOGICA.

Al inicio del estudio la media de linfocitos CD4 en este grupo B era de  $247.58 \pm 158.92$  células/mm<sup>3</sup>, que era significativamente distinta de la del grupo A ( $p = 0.0009$ ). En el mes 3 se observa un aumento de 23 células en la media, pero debido a que este dato sólo podemos recogerlo en 53 individuos, la diferencia no es significativa (tabla 41, figuras 6 y 7). A partir de este momento empiezan a declinar los recuentos de células CD4+, aunque las diferencias sólo alcanzan significación a partir del mes 24.

Constatamos que ocurrió progresión inmunológica en 35 individuos (35%) y no sucede en 65 (65%). La mediana de tiempo en que esta ocurre es de 25 meses (Kaplan-Meier, figura 9). Esta es significativamente más rápida que en el grupo A (log-rank,  $p = 0.0076$ ).

Al investigar qué variables podían ser pronósticas respecto a la progresión inmunológica (tabla 42) encontramos que eran significativas la antigenemia p24, el cociente CD4/CD8 y el tener

3 o más eventos del grupo B con el test de log-rank, pero que en este último caso no contábamos con más de 4 sujetos en una rama lo que matiza la validez del test. Con el test de Cox no se confirmaba la relación número de eventos/deterioro inmunológico y la antigenemia p24 estaba al límite de la significación, sin embargo, la Ig A si se asociaba con el deterioro inmunológico. En las figuras 61 y 62 se encuentra cómo modifican los riesgos de progresión estas variables. No incluimos la figura con el número de eventos porque no reúne un número homogéneo de pacientes en cada grupo.

Si convertimos en categóricas las variables continuas que alcanzaron significación (tabla 43), podemos estimar que el riesgo de progresión de un paciente de este grupo es de 0.35 (I.C. 95%= 0.15, 0.80) si el cociente CD4/CD8 es superior a 0.3, y de 0.48 (I.C. 90%= 0.26, 0.89) si no tiene antígeno p24 circulante al comenzar el tratamiento. Ni esta última variable, ni la Ig A categorizada, alcanzan R.r. diferentes de la unidad si exigimos niveles de confianza del 95% (tabla 43).

En el análisis multivariante de las variables relacionadas con el deterioro inmunológico (tabla 44), sólo el cociente CD4/CD8 antes de recibir ZDV está al límite de la significación estadística ( $p=0.0555$ ).

### **3.4. EFECTO SOBRE LA ANTIGENEMIA P24.**

Al comienzo del estudio 31 sujetos presentan antigenemia p24 positiva, el 32.6%, y en 64, 67.4%, esta es negativa, (tabla 45). Estas proporciones son significativamente mayores de las encontradas en el grupo A ( $p=0.0043$ ), pero no se observan diferencias significativas dentro del grupo B a lo largo de 36 meses de seguimiento.

En 15 sujetos pudo determinarse de forma cuantitativa el antígeno p24 circulante al inicio del tratamiento (figuras 19 y 20, tabla 46) y encontramos una media de  $44.67 \pm 30.12$  pg/ml, y hubo una tendencia a disminuir hasta el mes 12, en que aumenta de nuevo, aunque ninguna diferencia fue significativa debido al pequeño número de determinaciones.

### **3.5. SUPERVIVENCIA.**

Al final del tiempo de seguimiento de los 100 pacientes del grupo B, 70 seguían vivos (70%), 18 habían fallecido (18%) y 12 se habían dado por perdidos (12%).

La mediana de supervivencia en una curva de Kaplan-Meier resultó de 40 meses (figura 22). La supervivencia es menor que en los pacientes del grupo A (log-rank,  $p=0.0267$ ).

En el análisis univariante encontramos asociadas con la supervivencia las siguientes variables (tabla 47): hemoglobina, VSG, LDH, Ig A, cifras de linfocitos CD4 y antigenemia p24 al inicio. La B2 microglobulina quedó al borde de la significación estadística con el modelo univariante de Cox, y los recuentos de CD4 no se asociaban con la supervivencia con este modelo. El número de eventos B fue significativo en el log-rank pero con sólo 4 pacientes en una rama. Las figuras 63 a 68 nos muestran como modifican estas variables los riesgos de mortalidad.

El modelo univariante de Cox con las variables significativas categorizadas (tabla 48) señala los riesgos relativos de mortalidad más elevados para la VSG mayor de 20 mm, R.r. 15.91 (I.C. 95%= 2.09, 120.82), y los más bajos para los pacientes sin antigenemia viral respecto a los que sí la tienen, R.r. 0.13 (I.C. 95%= 0.04, 0.39). El resto de resultados los presentamos en dicha tabla.

Estas dos variables, VSG y antigenemia p24, son las únicas que alcanzan significación estadística en una regresión de Cox con todos los parámetros significativos del análisis univariante (tabla 49).

### 3.6. PROGRESION GLOBAL.

Esta ocurrió en 45 individuos de este grupo (45%), mientras que 55, permanecieron estables (55%). La mediana de progresión sucedió en el mes 20 (Kaplan-Meier, figura 33). No encontramos diferencias entre los tiempos globales de progresión de este grupo y el A (log-rank,  $p=0.5013$ ).

En el análisis univariante encontramos relacionadas con la progresión global en este grupo la VSG y la Ig A (tabla 50), la primera de ellas con una significación límite. Con el test del log-rank vimos que el tener tres o más eventos del grupo B se asociaba con una progresión más rápida pero sólo 4 pacientes cumplían esta condición. La hemoglobina y las plaquetas, significativas en el modelo de Cox, no pasaron el límite de la significación en el test de log-rank y con los puntos de corte habituales. Las figuras 69 y 70 nos muestran las probabilidades de progresión global en este grupo según los valores de la VSG e Ig A al comienzo del tratamiento.

Al establecer puntos de corte en las variables continuas (tabla 51), vemos que el riesgo relativo de progresión si la VSG es mayor de 20 mm es de 2.62 (I.C. 95%= 1.32, 5.17), y pierden significación la hemoglobina y las plaquetas.

En el análisis multivariante con la regresión de Cox (tabla 52), sólo el número de plaquetas, resultó predictora de una progresión global más temprana.

#### 4. GRUPO C.

##### 4.1. CARACTERISTICAS GENERALES.

Este grupo está constituido por 128 pacientes que tenían enfermedades definitorias de SIDA antes de recibir tratamiento. De estos 106 eran varones (82.8%), y 22 hembras (17.2%).

La edad media al comienzo del seguimiento era de  $31.61 \pm 6.95$  años (entre 22 y 65), y su infección se había diagnosticado entre 1 y 108 meses antes (media  $27.09 \pm 26.97$  meses).

Del total del conjunto 8 individuos (6.3%) tenían recuentos de linfocitos CD4 superiores a  $500/\text{mm}^3$ , 31 entre 200 y  $500/\text{mm}^3$  (24.2%), y 89 inferiores a  $200/\text{mm}^3$  (69.5%).

En 71 sujetos (61.7%) encontramos una sólo enfermedad definitoria de SIDA, 36 pacientes tenían dos (28.1%), 11 fueron diagnosticados de 3 enfermedades SIDA antes de comenzar el tratamiento (8.6%), y dos casos (0.6%), presentaban 4 enfermedades.

La primera enfermedad que hizo considerar al sujeto portador de SIDA fue la tuberculosis en 58 casos (45.3%), seguida de la neumonía por pneumocystis carinii en 27 casos (21.1%), la candidiasis esofágica en 15 (11.7%), y la toxoplasmosis cerebral

en 9 (7.0%). En la tabla 53 exponemos como se distribuyen el resto de los casos.

De los 49 individuos que presentaban más de una enfermedad definitoria de SIDA, 17 tuvieron candidiasis esofágica, 12 neumonía por pneumocystis carinii, y 10 tuberculosis, (13.3%, 9.4% y 7.8% respectivamente, tabla 54).

La media de eventos del grupo C de la clasificación de los CDC (13) al iniciar el tratamiento fue de  $1.50 \pm 0.72$ .

En 101 casos encontramos además enfermedades encuadradas en el grupo B de la anterior clasificación, (tabla 55). Predominaba la candidiasis orofaríngea con 94 casos (73.4%), la pérdida de peso no explicada vista en 15 casos (11.7%), la leucoplasia vellosa oral (LVO) en 12 (9.4%), y el herpes zóster multimetamérico en 10 (7.8%). En la citada tabla se pueden encontrar los datos completos.

La media de eventos del grupo B era de  $1.16 \pm 0.87$ , entre 0 y 4, y la media de la suma de eventos o entidades clínicas de los grupos B y C en estos 128 sujetos fue de  $2.64 \pm 1.24$ , oscilando entre 1 y 6.

Este grupo C fue seguido una mediana de tiempo de 18.18 meses, entre 0.77 y 47.23 meses. Al 75% del grupo se le siguió casi un

año y a la cuarta parte más de 2 años.

Estuvieron recibiendo ZDV una mediana de 15 meses, entre 0.77 y 47.23 meses.

Consideramos que tuvieron una adherencia al tratamiento buena 121 sujetos (94.5%), y mala 7 individuos (5.5%). La media del VCM al inicio era de  $90.06 \pm 6.52$  fl y la media máxima observada fue de  $106.33 \pm 5.47\%$  (T-Student  $p < 0.0001$ ).

#### **4.2. PROGRESION CLINICA.**

Este termino no se puede aplicar como lo definimos anteriormente en este grupo C, pues no existe otra categoría clínica a la que progresar. Sin embargo sí tendremos en cuenta, al hablar más abajo de progresión global, la aparición de nuevos eventos definitorios de SIDA.

Estos aparecieron en 57 sujetos (44.5%), mientras que los restantes 71 (55.5%) no los sufrieron.

Recogimos datos de 97 enfermedades en estos 57 pacientes (tabla 56) encontrando candidiasis esofágica en 21 pacientes (16.4%), neumonía por pneumocystis en 17 (13.3%), y retinitis por citomegalovirus, CMV, en 16 (12.5%).

Si agrupamos a los pacientes por la primera enfermedad definitoria de SIDA que se les diagnosticó, según fuese esta

tuberculosis, neumonía por pneumocystis u otras, nos encontramos con tres subgrupos de 58, 27 y 43 individuos, que sufrieron nuevas enfermedades diagnósticas de SIDA tras recibir tratamiento en 21, 14 y 22 casos respectivamente, lo que no tiene significación estadística (Chi cuadrado,  $p=0.5601$ ).

#### **4.3. PROGRESION INMUNOLOGICA.**

Al inicio del tratamiento la media de linfocitos CD4 en este grupo era de  $166.6 \pm 158.03$  células/mm<sup>3</sup>, la cual difería significativamente de las medias de los grupos A y B (T-Student,  $p < 0.0001$  y  $p=0.0002$  respectivamente). Se dio un aumento en la media de 30 células/mm<sup>3</sup> en el tercer mes ( $p=0.0160$ ) y después de este no alcanzó significación ninguna diferencia hasta el descenso del mes 18 (figuras 6 y 7, tabla 57).

Encontramos caída de los CD4 al 50% en 51 sujetos, 39.8% del total. La mediana de progresión se situó en 18 meses (Kaplan-Meier, figura 9). Esta es más temprana que para los grupos A y B (log-rank, para los tres grupos  $p < 0.0001$ , para B y C  $p=0.0207$ ).

No se relaciona con el deterioro inmunológico el que la primer enfermedad definitoria de SIDA fuese la TB, la neumonía por pneumocystis u otra ( $p=0.2602$ ).

En el análisis univariante (tabla 58) encontramos relación entre las siguientes variables al inicio del tratamiento y el deterioro inmunológico: Número de eventos C, suma de eventos B y C, VSG, LDH, y antigenemia p24. Los linfocitos CD4 no estaban asociados con este deterioro en el modelo de Cox, pero sí con el test de log-rank al poner el punto de corte en las 300 células/mm<sup>3</sup>.

En las figuras 71 a 75 puede verse como cambia la probabilidad de progresión inmunológica al relacionarla con estas variables. No exponemos la suma de eventos B y C por su íntima relación con el número de enfermedades del grupo C.

Con nuestros puntos de corte habituales convertimos en cualitativas las variables continuas significativas para poder estimar los riesgos relativos de progresión inmunológica con el modelo de Cox (tabla 59), de los cuales el mayor fue de 2.89 (I.C.95%= 1.29, 6.56) para la VSG mayor de 20 mm y el menor de 0.50 (I.C.95%= 0.27, 0.92) para los pacientes con antigenemia negativa.

Para el análisis multivariante (tabla 60) escogimos como variables explicativas de la progresión inmunológica el número de enfermedades del grupo C, la VSG, la LDH, el cociente CD4/CD8 y la antigenemia p24 al inicio del tratamiento. Rechazamos el número de eventos B y C por su inmediata relación con la primera variable elegida. De estas la VSG ( $p=0.0111$ ), la LDH ( $p=0.0084$ ), y el número de enfermedades del grupo C ( $p=0.0464$ ) parecían

explicar significativamente un deterioro en los recuentos de CD4.

#### **4.4. EFECTO SOBRE LA ANTIGENEMIA P24.**

La existencia de antígeno p24 circulante se confirmó en el 45.71% de las determinaciones realizadas antes de administrar zidovudina a los pacientes y estos porcentajes no variaron a lo largo del tratamiento (tabla 61).

En 14 sujetos con antigenemia positiva al inicio del tratamiento se pudo determinar la cantidad de antígeno p24 circulante (figuras 19 y 20, tabla 62). Encontramos una media de  $84.14 \pm 67.84$  pg/ml. En el tercer mes de tratamiento esta medición se realizó en 9 individuos y la media había caído hasta  $32.55 \pm 34.74$  pg/ml ( $p < 0.05$ ). La antigenemia se mantuvo en estas cifras hasta el mes 18 aunque ya las diferencias no fueron significativas (tabla 62).

#### **4.5. SUPERVIVENCIA.**

Al final del tiempo de seguimiento habían muerto 71 sujetos de este grupo (55.5%), mientras que 50 (39.1%) seguían vivos, y 7 (5.4%), se habían perdido del estudio. En la figura 22 apreciamos la mediana de supervivencia de este grupo en una curva de Kaplan-

Meier, que se encuentra en 26 meses. Esta es menor que para los grupos A y B (log-rank, para los tres grupos  $p < 0.0001$ , para B y C  $p < 0.0001$ ).

El que la primera enfermedad definitoria de SIDA hubiese sido una TB, una neumonía por pneumocystis u otra no se relacionó con la supervivencia ( $p = 0.1271$ ).

Encontramos relacionadas de forma univariante con la supervivencia las siguientes variables (tabla 63): Numero de enfermedades del grupo C y suma de eventos B y C, neutrófilos, VSG, FA, cifras de linfocitos CD4 y cociente CD4/CD8 y antigenemia p24 al inicio del tratamiento, aunque esta última se quedó al límite de la significación estadística en el modelo de Cox, mientras que la hemoglobina se asociaba con la supervivencia en este modelo.

Se aprecia la influencia de estas variables sobre la supervivencia en las figuras 76 a 81.

Con todas las variables significativas categorizadas (tabla 64) estimamos los riesgos de mortalidad, siendo los más elevados los de los pacientes con VSG mayor de 20 mm , R.r. 4.75 (I.C.95%= 1.48, 15.24) ,frente a los que tienen cifras inferiores, y los menores para aquellos otros con linfocitos CD4 superiores a  $300/\text{mm}^3$ , R.r 0.31 (I.C. 95%= 0.14, 0.65).

En una regresión de Cox (tabla 65) introdujimos las variables explicativas de forma univariante, dejando fuera el número de enfermedades del grupo C, pues esta quedaba englobada en la suma de eventos B y C. También excluimos el cociente CD4/CD8 por estar en estrecha relación con las cifras absolutas de células CD4. Alcanzaron significación en este modelo el número de enfermedades B y C ( $p=0.0343$ ) y la VSG ( $p=0.0468$ ).

#### 4.6. PROGRESION GLOBAL

Consideramos que sí habían progresado 96 sujetos (75.0%), y que no lo habían hecho 32 (25.0%). En un modelo de Kaplan-Meier (figura 33), la mediana ocurría en el mes 12, la cual es significativamente distinta de la de los grupos A y B (log-rank, para los 3 grupos  $p<0.0001$ , para B y C  $p<0.0001$ ).

La mediana de progresión global es distinta según la primera enfermedad definitoria de SIDA fuese TB, neumonía por pneumocystis u otras, siendo superior para la TB ( $p=0.0284$ , figura 82). Aunque los enfermos con TB tenían una media de linfocitos CD4 superior a los otros grupos las diferencias no eran significativas ( $p=0.0890$  y  $p=0.1205$ ).

En el análisis univariante encontramos asociadas a la progresión

global de este grupo los siguientes parámetros (tabla 66): número de eventos del grupo C y suma de eventos de los grupos B y C, neutrófilos, VSG, LDH, linfocitos CD4 y cociente CD4/CD8, y antigenemia p24 al inicio del tratamiento. Sólo en el modelo de Cox fueron además significativas la hemoglobina y la FA.

Vemos en las figuras 82 a 87 cómo modifican las probabilidades de progresión estas variables. El cociente CD4/CD8 no aparece por su íntima relación con el número absoluto de células CD4.

Al categorizar las variables continuas significativas (tabla 67), volvemos a encontrar los riesgos más altos de progresión en aquellos pacientes con VSG superior a 20 mm, respecto a los que presentan cifras inferiores, R.r 3.53 (I.C. 95%= 1.69, 7.36), mientras que los individuos con linfocitos CD4 superiores a  $300/\text{mm}^3$  tienen el menor riesgo de progresión al compararlos con los que poseen cifras menores, R.r. 0.30 (I.C.95%= 0.16, 0.57).

En el análisis multivariante de Cox (tabla 68), dejamos fuera del modelo, a pesar de ser significativas de forma univariante, la suma de eventos B y C por su relación directa con el número de eventos C, y el cociente CD4/CD8 por su dependencia del número de CD4 por  $\text{mm}^3$ . También sacamos de la función aquellas variables que no alcanzaron significación en el test del log-rank, como la hemoglobina y la FA. Parecen explicar la progresión de forma significativa el número de enfermedades definitorias de SIDA ( $p=0.0133$ ), la VSG ( $p=0.0022$ ) y los recuentos de linfocitos CD4 antes de recibir ZDV ( $p=0.0082$ ).

## 5. TOXICIDAD.

Uno de los objetivos de este trabajo fue describir la naturaleza de la toxicidad del tratamiento con zidovudina, la gravedad de esta, el momento en que se produce y su posible relación con las características clínicas y de laboratorio de los sujetos que la padecen.

Del total de 350 individuos estudiados, 123 (35.1%), sufrieron alguna forma de efecto indeseable. En estos 123 pacientes observamos 141 efectos secundarios. La forma más frecuente de presentación fue la hematológica con 94 casos (76.4%), seguida de la gastrointestinal con 28 (22.8%). En 6 ocasiones los enfermos relataban insomnio (4.9%), en una se detectó aumento de las enzimas musculares sin otra explicación que no fuese la propia infección por el VIH o el tratamiento (0.8%), y en 12 (9.8%) se observaron otros tipos de efectos secundarios entre los que se incluyen astenia, malestar general, cefalea, y tres casos de hepatotoxicidad cuya relación con el tratamiento no quedó totalmente demostrada (tabla 69).

De los 97 casos de toxicidad hematológica, 47 fueron anemia (13.4% del total de pacientes), y de estos 17 (4.9%) resultaron de grado 3 o superior en la escala de la OMS, lo que supone una hemoglobina por debajo de los 8 g/dl. De estos 17 pacientes, 3 pertenecen al grupo A (2.5% del grupo), 5 al B (5%), y 9 al C

(7%). Recibieron transfusiones 15 de estos 17 pacientes y otros 6 con anemia grado 2 de la anterior escala. Se transfundieron una media de  $4.86 \pm 4.34$  concentrados de hematíes, entre 2 y 20 aunque este extremo corresponde a un individuo con una infección oportunista por micobacterias atípicas, por lo que no se puede achacar la anemia a la zidovudina.

Se observó neutropenia en 89 sujetos, y de estos 76 (21.8% del total), tenían en algún momento recuentos de neutrófilos por debajo de  $1000/\text{mm}^3$ , grado 3 o superior de la OMS. Los casos de neutropenia grado 3 o superior de la OMS ocurrieron en 13 pacientes del grupo A (10.7% del grupo), 22 del grupo B (22%), y 41 del grupo C (32%).

Los problemas gastrointestinales sólo en 3 casos alcanzaron un grado 3 o superior en la escala de la OMS, dos por diarrea y uno por náuseas y vómitos.

Interpretamos la relación de los efectos adversos y la zidovudina como probables en 95 casos (77.3% del total), como posible en 18 (14.6%), y supusimos que probablemente no estaban relacionados en 10 ocasiones (8.1%).

Encontramos otros fármacos que podían ser responsables de la toxicidad, de los cuales el trimetoprim-sulfametoxazol apareció en 12 casos, y aisladamente recogimos la dapsona, el fansidar, el foscarnet y el ganciclovir.

También intentamos medir la importancia de la toxicidad según su repercusión sobre el esquema terapéutico.

Los efectos adversos no obligaron a suspender el tratamiento en 27 casos (22.0%). La suspensión se catalogó como leve en 46 casos (37.4%), mientras que fue frecuente en 32 (26%). La toxicidad obligó a retirar el tratamiento en 18 pacientes (14.6%).

La aparición del primer efecto indeseable osciló entre los 0.27 meses para un trastorno gastrointestinal y los 37.33 meses de una alteración hematológica. Sin embargo al comparar los tiempos de aparición de la toxicidad hematológica y el resto no hay diferencias significativas. En la figura 88 se observa el tiempo en que ocurre el primer efecto indeseable en aquellos sujetos en que se observó toxicidad.

La media de tiempo en que se suspendió la medicación en aquellos sujetos que había sufrido cualquier tipo de efecto secundario fue de  $19.64 \pm 10.37$  meses, y no hubo diferencias significativas al agrupar la toxicidad en hematológica y otros tipos.

Según la situación clínica al inicio del tratamiento encontramos efectos adversos en 30 individuos del grupo A (24.6%), 35 del B (35%), y en 58 del grupo C (45.3%). Comparando las proporciones hubo diferencias significativas entre los grupos A y B, y A y C, pero no entre los grupos B y C ( $p=0.0111$ ,  $p=0.0004$  y  $p=0.1120$ )

En la tabla 70 recogemos la repercusión de la toxicidad sobre el esquema terapéutico según la situación clínica al inicio, Si

agrupamos las interrupciones frecuentes y definitivas, estas se produjeron en el 6.6% de los sujetos del grupo A, en el 10.0% del B, y en el 25.0% de los sujetos del grupo C. Estas diferencias son significativas estadísticamente ( $p < 0.0001$ ).

Observamos que los pacientes que sufrían toxicidad sufrían un deterioro inmunológico más temprano ( $p = 0.0075$ , figura 89), una mayor mortalidad ( $p = 0.0239$ , figura 90), y una progresión global más temprana ( $p = 0.0117$ , figura 91). El efecto negativo de la toxicidad sobre el deterioro inmunológico se mantenía al ajustar por el número de linfocitos CD4 al inicio del tratamiento ( $p = 0.0535$ ), pero no ocurría lo mismo con la supervivencia y la progresión global ( $p = 0.7352$  y  $p = 0.2210$ ).

Para poder relacionar las variables de laboratorio con la aparición o no de toxicidad hemos elegido puntos de corte aleatorios en las variables continuas, que son coincidentes con los establecidos anteriormente al estudiar los factores pronósticos. Así encontramos que la hemoglobina, los neutrófilos, el número de linfocitos CD4, la VSG, la LDH, la Ig A, y la antigenemia p24 se relacionan con la aparición de toxicidad y su repercusión sobre el esquema terapéutico, mientras que no lo hacen la  $\beta 2$  microglobulina y el número de plaquetas (tabla 71).

El tener una hemoglobina al comienzo del tratamiento menor de 12 g/dl también se asocia con el riesgo de desarrollar anemia menor de 8.0 g/dl ( $p = 0.0594$ , casi significativo) y neutropenia

menor de 1000 células/mm<sup>3</sup> (p<0.0001). Lo mismo sucede al considerar unos neutrófilos inferiores a 1500/mm<sup>3</sup> al comenzar el tratamiento (p=0.0309 y p=0.0295).

Con todas las variables que consideradas aisladamente se relacionaban con mayor riesgo de toxicidad construimos una regresión logística donde el término independiente era la probabilidad de no sufrir toxicidad. El modelo fue válido (p<0.0001), pero sólo alcanzó significación el número de neutrófilos (p=0.0007), y las probabilidades de error más bajas aunque no significativas fueron para la Ig A, antigenemia p24 al inicio y linfocitos CD4 al inicio. Con estas 4 variables se construyó un nuevo modelo de regresión también válido (p<0.0001) y en el cual alcanzaron significación los neutrófilos (p=0.0008) y la Ig A (p=0.0243), como se ve en la tabla 72.

Para poder estimar los riesgos relativos se convirtieron en categóricas las 3 variables continuas de este modelo con los puntos de corte habituales, 1500 células/mm<sup>3</sup> para los neutrófilos, 280 mg/dl para la Ig A, y 200 células/mm<sup>3</sup> para los CD4. La función de verosimilitud de esta regresión también alcanzó significación (p<0.0001). Según esta función (tabla 73) el tener unos neutrófilos mayores de 1500 aumentaba la probabilidad de no tener toxicidad, esto es protegía de esta, con un R.r de 2.78 (I.C. 95%= 1.19, 6.48). Sin embargo el tener unos valores de Ig A mayores de 280 mg/dl disminuía la probabilidad de no sufrir toxicidad, esto es se relacionaba con un mayor

riesgo de padecerla. El riesgo relativo de no tener toxicidad de los valores mayores de 280 mg/dl respecto a los menores se estimó en 0.42 (I.C. 95%= 0.23, 0.77). La antigenemia al inicio y los recuentos de CD4 no alcanzaron significación estadística, aunque su tendencia es protectora frente a la toxicidad.

## 6. GRUPO D.

Este grupo está constituido por 66 individuos, 50 varones (75.8%), y 16 mujeres (24.2%), los cuales recibieron didanosina tras haberse suspendido el tratamiento con zidovudina en algún momento.

Esta suspensión se produjo en 3 casos (4.5%) por toxicidad, en 25 (37.8%) por progresión de la enfermedad, y en 38 (57.6%) tras indicación médica. La indicación médica aparece tras objetivarse que el beneficio del tratamiento con zidovudina está limitado en el tiempo y publicarse algunos trabajos que apuntan a que la sustitución de la zidovudina por didanosina puede ser positiva para los pacientes aún en ausencia de clara progresión (89,91,92). En conjunto llevaban una mediana de 22.5 meses en tratamiento con ZDV, 18 meses si el cambio se había producido por progresión y 25 si este se hizo por indicación médica.

Al inicio del tratamiento con didanosina o ddI (tabla 74), 16 sujetos permanecían asintomáticos clínicamente (24.2%), 32 presentaban enfermedades relacionadas con la infección (48.5%), y en 18 casos estas enfermedades eran además definatorias de SIDA (27.3%). De estos 66 individuos sólo 1 (1.5%), tenía recuentos comprobados y permanentes de linfocitos CD4 superiores a  $500/\text{mm}^3$ , 21 (31.8%), los tenían entre 200 y  $500/\text{mm}^3$ , y en 44 casos (66.7%), eran iguales o inferiores a  $200/\text{mm}^3$ .

La media de linfocitos CD4 antes de comenzar a administrar ddI

era de  $188.88 \pm 163.25$  células/mm<sup>3</sup>, con una medición mínima de 4 y una máxima de 703 CD4/mm<sup>3</sup>. Esta media es significativamente más baja que la referida para el grupo general ( $p=0.0250$ ).

El tiempo de observación para este grupo tras comenzar tratamiento con ddI alcanza una mediana de 12 meses, y el 75% del grupo fue seguido más de 9 meses, mientras que el 25% tuvo un seguimiento de casi 15 meses. El seguimiento total osciló entre 3.73 y 19.80 meses.

El 50% del grupo recibió ddI durante casi 10 meses, y al menos un 25% recibió tratamiento más de un año. Los tiempos mínimo y máximo en tratamiento fueron de 3.73 y 19.80 meses respectivamente (figura 92).

La mediana de seguimiento del grupo desde que comenzaron a recibir tratamiento con zidovudina es de 35.82 meses (entre 14.47 y 71.06 meses).

En este grupo D consideramos que habían sufrido **progresión inmunológica** 16 pacientes (24.2%), mientras que 50 (75.8%), no lo habían hecho, durante el tiempo de tratamiento con ddI. En un modelo de Kaplan-Meier (figura 93) el cuantil 75 de progresión ocurre en el mes 10.

Al estudiar la **supervivencia** nos encontramos que al final del estudio, 5 pacientes habían fallecido (7.6%), 58 permanecían vivos (87.9%), y 3 se habían perdido (4.5%).

A los 13 meses tras el inicio de la administración de ddI el 90% de los pacientes en estudio estaban vivos (figura 94). Si contabilizamos el tiempo desde el momento en que los pacientes comienzan a recibir zidovudina, encontramos que en el mes 35 el 90% de los pacientes del grupo D permanecen vivos (figura 95).

Este tiempo de supervivencia no es comparable con el del grupo general pues en este grupo D, más de la mitad de los pacientes entraron por indicación médica, esto es, por llevar más de 18 meses tratados con zidovudina, con lo que hemos elegido un subgrupo de larga supervivencia.

Encontramos **cualquier tipo de evento**, ya sea clínico, inmunológico, o la muerte, en 23 pacientes (34.8%). No ocurrieron eventos durante el tiempo de observación en 43 casos (65.2%). Midiendo el número de eventos según la situación clínica al inicio no hallamos diferencias significativas ( $p=0.5269$ ). El 60% de los sujetos observados no habían progresado a los 11 meses (Kaplan-Meier, figura 96).

Presentaron algún tipo de **toxicidad** 22 pacientes (33.3%), en los que recogimos 29 efectos adversos. Los efectos indeseables se presentaron de forma más frecuente en pacientes con SIDA, que en aquellos sin diagnóstico de la enfermedad al inicio del tratamiento con ddI ( $p<0.0001$ ).

En la tabla 74 mostramos los efectos secundarios encontrados.

Destacan por su número la elevación de enzimas pancreáticas que ocurrió en 13 personas (19.7%), los trastornos gastrointestinales de otro tipo, que vimos en 11 pacientes (16.7%) y la neuropatía que observamos en dos casos (3%).

Atendiendo a la escala de a OMS, el tipo más grave de pancreatitis, con elevación de lipasa y amilasa, lo encontramos en 7 casos, de los cuales 3 tenían una amilasa antes de recibir ddI superior a 250 UI/l, y otro tenía una medición de lipasa al inicio superior a 200 UI/l.

De los dos casos en que se produjo neuropatía sólo uno alcanzó un grado dos en la escala de la OMS, mientras que ninguno de los efectos adversos gastrointestinales llegó a ser de grado 3 en la citada escala.

Detectamos un caso de hepatitis concurrente con el tratamiento con didanosina, aunque probablemente no estuviese relacionado con el fármaco.

## **VI. - DISCUSSION.**

## **DISCUSION**

En esta discusión vamos a hacer referencia primero al grupo de pacientes tratado con zidovudina, a su evolución clínica y a los factores pronósticos relacionados con esta. Posteriormente analizaremos la toxicidad de este tratamiento y por último la eficacia del cambio de ZDV por ddI.

### **1. EFICACIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON ZIDOVUDINA**

#### **1.1. GRUPO 0.**

##### **1.1.1. CARACTERISTICAS GENERALES.**

La población de pacientes infectados por el VIH, de la que procede nuestra cohorte fue estudiada hasta finales de 1992, buscando factores pronósticos de la evolución de la infección (231). Respecto a este trabajo, se observa una ligera disminución del uso de drogas vía parenteral como factor de riesgo y un aumento del contagio vía heterosexual, tendencia esta observada a nivel nacional (20).

El porcentaje de varones y mujeres no ha variado respecto al

estudio mencionado (231). La frecuencia de serología positiva para toxoplasma o para VHC y la proporción de sujetos con Mantoux positivo al inicio del tratamiento, 20 de cada 100, tampoco han cambiado respecto al trabajo anterior.

La adherencia al tratamiento, según los criterios establecidos, puede considerarse satisfactoria, ya que supera el 93%, aunque hemos desechado del estudio a aquellos pacientes que sin haber sufrido efecto secundario o progresión de la enfermedad abandonaron el seguimiento antes de los seis meses.

Al estudiar la eficacia del tratamiento con ZDV, o posteriormente del cambio a ddI, debemos tener presente que no se puede independizar el efecto positivo del tratamiento antirretroviral, del producido por la profilaxis contra el pneumocystis carinii, que realizaron el 97% de los sujetos con indicación para recibirla (230). En cualquier caso los principales trabajos que nos servirán de referencia tampoco pudieron independizar el efecto de ambos tratamientos, y en el estudio MACS parecía más prolongado el efecto sobre la supervivencia de la profilaxis contra pneumocystis que el beneficio producido por la ZDV (143).

### 1.1.2. PROGRESION INMUNOLOGICA.

Al comienzo del tratamiento observamos un aumento de hasta 35 células/mm<sup>3</sup> en la media de linfocitos CD4. Estas cifras vuelven al nivel basal alrededor del año y a partir de ahí disminuyen constantemente (figura 5). En los principales estudios sobre la zidovudina, tanto con pacientes asintomáticos (137,139,148,154), como de individuos con síntomas o con SIDA establecido (127,134,136,140,145), se ha utilizado el aumento de los linfocitos CD4 como criterio de efectividad del tratamiento. Además los recuentos seriados de linfocitos CD4 se han utilizado con éxito para predecir la aparición de la enfermedad en sujetos infectados por el VIH (232-234). Aunque el efecto beneficioso de la zidovudina no quede totalmente explicada por el aumento de los linfocitos CD4 (235), estos hallazgos permiten intuir un efecto positivo del tratamiento en nuestra serie.

Se produjo descenso del número de linfocitos CD4 mayor del 50% en el 36.8% de los individuos, durante el tiempo que fueron tratados (mediana de 21 meses), y se calcula que habría ocurrido en la mitad de los individuos a los 26 meses de comenzado el tratamiento (figura 8). Esta cifra no es comparable con la obtenida en ningún otro trabajo debido a la heterogeneidad del grupo 0.

### 1.1.3. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA P24.

En el momento en que se comenzó la observación de nuestras cohortes no estaba disponible el estudio de la carga viral. Sin embargo sí se realizó medición de la antigenemia p24. No encontramos diferencias a lo largo del tiempo en la proporción de pacientes con antígeno circulante (tabla 9). En un pequeño número de pacientes con antigenemia positiva se pudo medir ésta de forma cuantitativa (tabla 10, figura 18), y se observa una disminución significativa hasta el sexto mes, que se mantiene a lo largo del tratamiento aunque con muy pocas mediciones como para poder alcanzar significación. Sin embargo esta tendencia a disminuir los niveles de antígeno p24 circulante puede ser un índice de que el tratamiento ha sido inicialmente efectivo (236). No obstante los cambios en la antigenemia p24 no han demostrado ser predictores de la evolución de la infección (237), e incluso hay autores que piensan que este parámetro está más relacionado con marcadores biológicos de activación del sistema inmune como la  $\beta 2$  microglobulina o la neopterinina, que con la carga viral (238). Parece que la carga viral junto a los linfocitos CD4 serán sin duda los marcadores de eficacia del tratamiento en estudios diseñados posteriormente (239).

#### 1.1.4. SUPERVIVENCIA

La mediana de supervivencia observada es de 39 meses en este grupo (figura 21). Esta cifra es intermedia entre la supervivencia observada en los pacientes asintomáticos y tratados con zidovudina, que está alrededor del 90% a los 3 años (137,139,148), y la de aquellos individuos con SIDA y con el mismo tratamiento, en los que la mediana de supervivencia es de 18 meses aproximadamente (128,133). Este hecho se debe obviamente a la heterogeneidad de la cohorte inicial en cuanto a su situación clínico-inmunológica previa al tratamiento.

#### 1.1.5. FACTORES PRONOSTICOS

En este grupo encontramos que se asociaban con la caída de las cifras de CD4 de forma independiente, la antigenemia p24, la VSG, y los linfocitos CD4 al inicio del tratamiento (tabla 8). Con la supervivencia se relacionaban la VSG, la  $\beta$ 2 microglobulina, la LDH y los recuentos de CD4 (tabla 13). Estas dos últimas variables, además de la hemoglobina y la  $\beta$ 2 microglobulina eran explicativas en el análisis multivariante de cualquier tipo de progresión (tabla 16). La situación clínica antes de comenzar el tratamiento se asociaba de forma independiente con la progresión inmunológica y con la supervivencia.

La **LDH** es una enzima que se encuentra en múltiples tejidos, entre ellos corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas, músculo, células sanguíneas y sistema retículo-endotelial. La afectación de alguno de estos tejidos eleva los niveles sanguíneos de esta sustancia y nosotros hemos encontrado que se relacionan estos niveles elevados con una menor supervivencia, y con una peor evolución de la infección. Esto no se había descrito en el seguimiento de otras cohortes y quizá la relación sólo sea la expresión de una peor situación clínica al inicio del tratamiento.

La **hemoglobina** no hace sino traducir un mejor estado general del paciente y posiblemente una menor afectación del tejido hematopoyético por el VIH o por otras infecciones oportunistas. En numerosos trabajos se había mostrado predictora de progresión a SIDA y supervivencia en pacientes tratados o no (132,231,240).

La existencia de **antigenemia p24** circulante se ha discutido ampliamente como factor pronóstico independiente de la evolución de la infección (26,235,240-242). Además parece que su elevación durante el tratamiento debe interpretarse como signo de deterioro que puede preceder incluso al descenso de los linfocitos CD4 (243). Recientemente en un análisis del papel de este marcador en varios ensayos clínicos (237), se concluyó que la antigenemia p24 al inicio del tratamiento sí era predictora de una peor evolución en pacientes que aún no habían desarrollado SIDA y

recibían zidovudina, pero que la reducción de los niveles de esta durante el tratamiento no se relacionaban con un mayor tiempo libre de progresión. Nosotros sólo encontramos relacionada la existencia de Ag p24 al inicio del tratamiento con el deterioro inmunológico en este grupo 0.

El papel de las cifras de **linfocitos CD4** como predictor del pronóstico de los pacientes tratados, es algo obvio si se conoce la evolución natural de la infección por el VIH y de hecho han sido utilizadas como elemento clasificador por los CDC (13). Además en todos los estudios que agrupaban pacientes con cifras dispares de linfocitos CD4 se ha observado peor evolución clínica y una menor supervivencia para aquellos con recuentos inferiores (137,139,143,148,154). En nuestra serie las cifras iniciales de linfocitos CD4 se relacionaban con la caída posterior de estos, con la supervivencia y con cualquier tipo de progresión.

Además algunos autores han querido relacionar con la evolución de la enfermedad no sólo el número de linfocitos CD4, sino la funcionalidad de estos, medida como la reacción a estímulos efectivos en células no infectadas (244,245).

La **VSG** es una variable que ha sido relativamente poco estudiada, quizás por su inespecificidad, pero que ha demostrado asociarse con una mayor progresión a SIDA (240,246) y con una mayor mortalidad (246), en pacientes infectados por el VIH. En un estudio realizado previamente sobre nuestra población (231)

también se había señalado la capacidad de esta variable para predecir la aparición de SIDA, mientras que nosotros la encontramos relacionada con el deterioro inmunológico, con la supervivencia, y con cualquier tipo de progresión de forma independiente a los linfocitos CD4.

Multitud de trabajos avalan el valor pronóstico de la  **$\beta$ 2 microglobulina** en los pacientes infectados por el VIH, una vez controlado el efecto de los linfocitos CD4 (26,246,248), y algunos ponen en relación el aumento de los niveles de esta con una mayor mortalidad en pacientes tratados con zidovudina (249). En algún caso, como en una cohorte española de UDVPs no se pudo independizar el valor pronóstico de la  $\beta$ 2 microglobulina de las cifras de linfocitos CD4 (250). En nuestra serie, donde los UDVPs constituyen más de las dos terceras partes de la cohorte los niveles de  $\beta$ 2 microglobulina antes de recibir tratamiento estaban asociados con la supervivencia, y con la progresión global.

La **situación clínica** inicial, categorizada por los estadios clínicos de los CDC, se asocia con la progresión inmunológica y con la supervivencia de forma independiente. No ocurre así con la progresión global quizás por la gran interdependencia que existe entre el deterioro clínico y el aumento de la LDH y la disminución de la hemoglobina. De hecho al sacar estas dos variables del análisis multivariante adquiere significación la situación clínica inicial.

No hallamos relacionadas con la supervivencia, ni con la progresión global la forma de transmisión de la infección. En anteriores trabajos se había desechado la idea de que los UDVP tenían una peor evolución (217,218), e incluso algún estudio encontró una menor progresión de la enfermedad en pacientes UDVP, respecto a los homosexuales (31,248).

Para poder comparar nuestra serie con otras históricas o con los resultados hallados en los principales ensayos clínicos realizaremos por separado el análisis de los grupos A, B y C, coincidentes con las categorías clínicas de la clasificación de los CDC (13).

## **1.2. GRUPO A.**

### **1.2.1. PROGRESION CLINICA.**

En este grupo observamos la aparición de algún evento del grupo B en casi la tercera parte de los pacientes durante el tiempo de tratamiento (mediana 19 meses), y la mitad del grupo habría avanzado a grupo B a los 33 meses (figura 43). Progresaron a SIDA el 12% de los sujetos durante el tiempo en que recibieron ZDV, y sólo el 25% lo habrían hecho el mes 29 (figura 44). Estos

resultados difieren de los encontrados por Volberding en el ACTG 019, donde incluyó enfermos asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm<sup>3</sup> (137). En este se encontró un deterioro de la situación clínica en el 12% de los pacientes que recibían zidovudina desde el comienzo del estudio a los 2 años, que contrasta con el 33.3% que vimos en nuestra serie en ese mismo tiempo (figura 43). En cuanto a la progresión a SIDA, las diferencias fueron más pequeñas. En este trabajo apenas un 10% de los pacientes tratados desarrollaron la enfermedad a los 22 meses, mientras que nosotros observamos que había ocurrido en un 12% de nuestros sujetos en el mismo tiempo (figura 44). Estas diferencias pueden deberse a una diferente situación inmunológica al comienzo del tratamiento, o a la diferencia en el tiempo de seguimiento. La media de linfocitos CD4 era de 348/mm<sup>3</sup> al comenzar el seguimiento extendido del ACTG 019 (149), frente a 297 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> en nuestros pacientes. La mediana de seguimiento en el ACTG 019 es inferior al año en las 2 ramas que recibieron tratamiento, lo que matiza la validez de los hallazgos a los 2 años de estudio. De hecho, en el seguimiento ampliado de este estudio (149), más del 15% de los pacientes en tratamiento con zidovudina habían progresado a SIDA o habían muerto a los dos años de iniciado el seguimiento, si consideramos a los individuos con linfocitos CD4 entre 200 y 300/mm<sup>3</sup>.

En el trabajo Europeo-Australiano con pacientes asintomáticos con recuentos de células CD4 superiores a 400/mm<sup>3</sup> (139), desarrollaron eventos SIDA de la antigua clasificación de los CDC

(11), el 10% de los pacientes a los dos años. Estos resultados son ligeramente superiores a los observados por nosotros, aunque la situación inmunológica de los individuos incluidos en aquel ensayo clínico era sensiblemente mejor que la de nuestros pacientes.

En el "Concorde", estudio en que se siguió a pacientes asintomáticos (148), se comunico una progresión a SIDA o muerte a los dos años del 10%, mientras que la progresión a CRS, SIDA o muerte era del 20% en el mismo periodo, siempre para pacientes tratados con zidovudina de forma inmediata, valores estos inferiores a los observados en nuestra serie, lo que se puede deber a un mejor estado inmunológico de los pacientes del "Concorde".

En un estudio realizado con pacientes asintomáticos con menos de 400 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, o con algún signo de progresión inminente (151,251), se encontró una progresión a SIDA o CRS avanzado del 15% a los dos años en los pacientes que recibieron tratamiento, y el 45% habían presentado alguna enfermedad relacionada con la infección en el mismo periodo, cifras algo superiores a las de nuestra serie y comparables pues el estadio inicial de los sujetos es similar al de nuestro grupo A. Sin embargo al iniciarse este estudio no se utilizaba rutinariamente la profilaxis frente al pneumocystis carinii lo que puede empeorar sus cifras de progresión.

Antes de estar aprobada la terapia con ZDV se siguió a muchas cohortes de enfermos infectados por el VIH. En uno de estos

estudios (239), realizado con enfermos asintomáticos y con una media de linfocitos CD4 superior a los 600/mm<sup>3</sup>, se encontró que habían progresado a SIDA el 11% a los dos años. Este porcentaje es similar al que referimos en nuestra serie para pacientes que reciben tratamiento, pero con una media de linfocitos CD4 al inicio inferior a 300/mm<sup>3</sup>.

### 1.2.2. PROGRESION INMUNOLOGICA.

Las cifras medias de linfocitos CD4 aumentan en este grupo A hasta un máximo de casi 40 células/mm<sup>3</sup> en el mes 3 y descienden de nuevo al nivel basal alrededor del año, disminuyendo posteriormente de forma constante (figuras 6 y 7). Estas curvas parecen intermedias entre las observadas en el "Concorde" y en el ACTG 019, en las ramas de los estudios que recibían zidovudina de forma precoz. En el primero el ascenso es menor y vuelve a los niveles basales en el mes 6 (148). En el segundo se comunica una ganancia anual en la media de CD4 de 25 a 40 células/mm<sup>3</sup>, dependiendo de la dosis de ZDV administrada (137).

En el estudio Europeo-Australiano 017 (151,251), comentado anteriormente, se encuentra que las cifras de linfocitos CD4 no decaen por debajo de los niveles basales en la mitad de los pacientes tratados hasta el mes 18.

Encontramos que los recuentos de CD4 habían disminuido más de

un 50% respecto a los iniciales en la cuarta parte de los sujetos durante el tiempo de observación. A los dos años el 30% de los sujetos habrían sufrido este evento según un modelo de Kaplan-Meier (figura 9). Contrasta este dato con los del primer estudio Europeo-Australiano (139). En este, uno de los eventos estudiados era la caída de los CD4 por debajo de  $350/\text{mm}^3$ , criterio a priori menos estricto que el nuestro, y que sólo ocurre en el 20% de los pacientes a los 2 años. No conocemos con exactitud la media de linfocitos CD4 en este estudio, pero por definición tiene que ser superior a la de nuestra cohorte, pues sólo se incluyeron en él pacientes con más de  $400 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ , razón esta que puede explicar las diferencias encontradas.

### **1.2.3. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA P24.**

A los tres meses de comenzado el tratamiento la cifra de Ag p24 circulante había disminuido de forma significativa en los sujetos en los que se había detectado inicialmente. Posteriormente, y debido al escaso número de mediciones las diferencias no alcanzaron significación (tabla 29). Esta disminución se había observado en otros estudios (137,251) y posteriormente las cifras vuelven a los niveles basales, lo que nosotros no pudimos evidenciar. En pacientes asintomáticos tratados con ZDV no se había podido relacionar la caída en las cifras de Ag p24 circulante con un mejor pronóstico de la infección (252).

La proporción de sujetos con Ag p24 circulante no varía a lo largo del tiempo de tratamiento.

#### 1.2.4. SUPERVIVENCIA.

Durante el tiempo de seguimiento (mediana de 23.6 meses), se produjeron 12 muertes en esta cohorte, y casi el 75% de los sujetos estarían vivos a los 4 años (figura 22).

En el ACTG 019, en los pacientes tratados se observa una mortalidad del 0.5% en el primer año (137), cifra similar a la de nuestro trabajo, pues sólo constatamos una muerte en el mes 12 de observación. En el "Concorde", el 95% de los pacientes tratados de forma precoz siguen vivos a los 2 años y el 85% aproximadamente a los 4 años (148). La proporción de sujetos vivos a los 2 años es idéntica a la observada en nuestra cohorte (95%), y algo superior a los 4 años. En el estudio MACS, en los pacientes asintomáticos y tratados con zidovudina se encuentra una mortalidad a los dos años de casi el 4% en aquellos sujetos con recuentos iniciales de linfocitos CD4 entre 200 y 350/mm<sup>3</sup>, grupo muy comparable al nuestro y con supervivencia muy parecida (144). La cohorte de control de este grupo en el MACS tuvo una mortalidad superior al 8% en el mismo periodo, cifra superior a la encontrada en nuestra serie. En los pacientes con menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, asintomáticos y que recibían zidovudina, la mortalidad ascendía al 17% a los dos años.

#### **1.2.5. PROGRESION GLOBAL.**

La mitad del grupo A había progresado de categoría clínica, o habían sufrido un descenso mayor del 50% en sus linfocitos CD4 o habían muerto a los dos años de comenzado el seguimiento (figura 33). En el estudio extendido del ACTG 019, en el que sólo consideraron eventos clínicos y no inmunológicos, sólo un 10% de los pacientes tratados desde el inicio habían progresado a los dos años, cifra que sube al 15% en los sujetos con menos de 300 CD4/mm<sup>3</sup> al inicio del tratamiento (149). En el estudio Europeo-Australiano sólo un 17% de los pacientes habían sufrido eventos clínicos o inmunológicos a los dos años (139), pero ya hemos señalado las diferencias entre esos pacientes y los seguidos en nuestro caso. En el Concorde estos eventos sólo habían ocurrido en el 25% de los pacientes con tratamiento inmediato a los dos años, pero sólo la cuarta parte de este grupo tenía menos de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al inicio (148).

#### **1.2.6. FACTORES PRONOSTICOS.**

En este grupo A hemos encontrado como factores predictores independientes de progresión clínica el número de linfocitos CD4 por mm<sup>3</sup>, la Ig A y la β2 microglobulina (tablas 22 y 23). Las plaquetas y los CD4 se asocian con el deterioro inmunológico, y los linfocitos CD4 y la β2 microglobulina con la supervivencia

(tablas 27 y 32). Sólo estos dos últimos se relacionan con la progresión global (tabla 35).

Como se aprecia los **linfocitos CD4** al inicio del tratamiento son predictores de la futura evolución clínica, del deterioro inmunológico y de la supervivencia. En el seguimiento extendido del ACTG 019 (149), se observaron diferentes tasas de progresión a SIDA para aquellos sujetos que partían con más de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, respecto a los sujetos con recuentos inferiores. También era mayor el tiempo de progresión a SIDA o muerte de los primeros. En el "Concorde" la tasa de progresión clínica o muerte en pacientes tratados, es 10 veces superior entre los pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, que entre aquellos con recuentos superiores a 500/mm<sup>3</sup>. Esta tendencia a una progresión más rápida en pacientes con peor situación inmunológica, aunque estuviesen asintomáticos ya se había observado previamente en pacientes no tratados (240). La tasa de mortalidad a los dos años en el MACS en pacientes tratados y asintomáticos era 3.5 veces superior en aquellos con linfocitos CD4 al inicio menores de 200/mm<sup>3</sup>, que entre los que tenían recuentos entre 200 y 350/mm<sup>3</sup> (144).

La **Ig A** apareció como predictora de evolución clínica a grupo B en nuestra serie una vez se ajustaba por el número de linfocitos CD4, y por los niveles de  $\beta$ 2 microglobulina. Ya se había descrito anteriormente su asociación con la progresión a

SIDA en pacientes asintomáticos sin tratamiento, una vez controlado el efecto de los linfocitos CD4 y lo mismo ocurría con la **β2 microglobulina** (240). Las dos variables de laboratorio han demostrado capacidad predictora de progresión a SIDA en pacientes tratados con ZDV, añadida a la de los recuentos de CD4 (246,248,252). En cohortes de homosexuales la Ig A se ha mostrado como la mejor predictora de progresión a SIDA en pacientes con buen estado inmunológico (246). Cuando se estudian grupos de UDVPs ambas variables pierden valor predictivo (248,250), especialmente la β2 microglobulina, que en estos pacientes puede estar elevada por razones distintas a la propia infección VIH. En nuestro grupo A, pacientes asintomáticos, la elevación de los niveles de β2 microglobulina se asociaban a un deterioro clínico más temprano y a una menor supervivencia de forma independiente.

La disminución de las **plaquetas** apareció asociada a un descenso de los linfocitos CD4 más precoz. En un estudio realizado sobre la misma población previamente (231), se apreció una posible relación entre el descenso de las plaquetas y una menor supervivencia en los pacientes con menos de 200 células CD4+/mm<sup>3</sup> y sin diagnóstico de SIDA. El autor achacaba esta relación a una mayor toxicidad por la ZDV en estos individuos, que acortase la supervivencia. En cohortes de UDVPs no se ha visto relación entre el descenso del número de plaquetas y la progresión a SIDA (218), y en cohortes de homosexuales no se ha podido demostrar capacidad predictiva independiente de la situación inmunológica (240).

Tampoco se ha encontrado relación entre el descenso de las plaquetas y la supervivencia en pacientes con infección avanzada y tratados con ZDV (130). Por otra parte la trombocitopenia asociada a la infección VIH no ha demostrado ser factor de riesgo para progresar a SIDA ni en homosexuales (253), ni en UDVPs (254).

### **1.3. GRUPO B.**

#### **1.3.1. PROGRESION CLINICA.**

En el grupo B sólo 19 de los 100 pacientes progresaron a SIDA durante el tiempo que recibieron ZDV (mediana 16 meses), y estimamos que la cuarta parte de la cohorte lo habría hecho en el mes 22 (figura 60).

En la observación extendida de los pacientes del BW 002 (128), estudio que sirvió para que la FDA aprobase el tratamiento con ZDV, se encontró una progresión a SIDA del 50% a los 21 meses entre aquellos pacientes con CRS que recibieron tratamiento desde el principio, cifra casi el doble de la observada en nuestra serie, aunque su media de linfocitos CD4 al inicio de la observación no llegaba a 200/mm<sup>3</sup>, frente a los 247/mm<sup>3</sup> de nuestra cohorte. En el ACTG 016, estudio realizado con pacientes sintomáticos, no SIDA (136), se observó una progresión a SIDA o

CRS avanzado en los pacientes tratados del 9% a los 18 meses. En nuestra serie a los 18 meses había progresado a SIDA el 12%. Esta diferencia con el ACTG 016, queda matizada por el hecho de que, en este, la tercera parte de los pacientes tenían más de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y el resto entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, mientras que en nuestro grupo la mitad de los pacientes tenían entre 200 y 500 CD4/mm<sup>3</sup> y la otra mitad presentaban recuentos inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>. En el estudio de los Veteranos (140), también con pacientes sintomáticos, pero sin SIDA, aunque con una media de células CD4 de 360/mm<sup>3</sup>, se encontró una tasa de progresión a SIDA del 15% a los 2 años, en la rama de tratamiento con ZDV precoz. En ese tiempo en nuestra cohorte habían progresado el 29% de los sujetos. En el estudio observacional de Moore y cols. (130) se recogió una progresión a SIDA superior al 30% a los dos años, en pacientes sintomáticos, que recibieron ZDV y con unos linfocitos CD4 superiores a 150/mm<sup>3</sup> al inicio del tratamiento. En un trabajo del grupo Australiano (255), con pacientes sintomáticos, sin SIDA, y con peor estado inmunológico que nuestra cohorte (media de linfocitos CD4 de 112/mm<sup>3</sup>), se comunicó una mediana de progresión a SIDA de 110 semanas para los que recibían 1200 mg de ZDV/día y de 63 semanas para los tratados con dosis menores, aunque estos habían sufrido algún tipo de toxicidad lo que matiza las diferencias.

### 1.3.2. PROGRESION INMUNOLOGICA.

La media de linfocitos CD4 (figuras 6 y 7, tabla 41), asciende el tercer mes, con un incremento de 23 células/mm<sup>3</sup>, aunque las diferencias no alcanzan significación, y aproximadamente en el mes 9 vuelven a los valores basales, y continúan cayendo hasta el final del estudio. Esta curva es similar a la encontrada en el ACTG 016 (136), en el cuál los CD4 caen al nivel basal en la semana 40 en la rama tratada. Se observó un aumento algo mayor en el estudio de Collier y cols. (135), con pacientes sintomáticos sin SIDA y con linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, aunque el seguimiento no llegó a los 6 meses. La evolución de la media de linfocitos CD4 de nuestra cohorte es muy similar a la descrita en el estudio de los Veteranos (140), donde también se alcanza un ascenso máximo de unas 25 células/mm<sup>3</sup> en el tercer mes y se retorna a los niveles iniciales en el mes 8. En estos trabajos se interpretaron estas variaciones como prueba de la eficacia inicial del tratamiento, lo que también puede aplicarse a nuestra cohorte.

La amplitud del ascenso de los linfocitos CD4 fue inferior a la observada en el grupo A, aunque la diferencia no fue significativa.

Estimamos que la mitad del grupo habría perdido el 50% de los linfocitos CD4 en poco más de 2 años (figura 9), lo que supone una caída significativamente más rápida que la observada en el

grupo A. Esta tendencia a un deterioro inmunológico más temprano en pacientes con peor situación inicial, a pesar del tratamiento, había sido descrita en pacientes asintomáticos (139).

### 1.3.3. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA P24.

Encontramos antígeno p24 circulante antes de iniciar el tratamiento en la tercera parte de los individuos de este grupo (tabla 45). Las proporciones no variaron a lo largo del tiempo, pero inicialmente eran significativamente más altas que en el grupo A. En el ACTG 016, ya se había descrito esta relación entre la antigenemia positiva y la situación clínico-inmunológica (136). En este estudio se observó una caída en la media de antígeno p24 circulante que volvía a los niveles iniciales al año aproximadamente, entre los pacientes tratados con ZDV. Este comportamiento se describe también en el estudio de los Veteranos (140). La caída de la antigenemia circulante se ha interpretado un efecto positivo del tratamiento que disminuía la replicación viral, pero que desaparecía en el tiempo. En nuestra cohorte también se observó una tendencia a disminuir la media de Ag p24 circulante en los sujetos con niveles detectables al inicio del tratamiento, que se prolongaba hasta los 9 meses (tabla 46). Sin embargo el escaso número de mediciones motivó que las diferencias no fuesen significativas.

#### 1.3.4. SUPERVIVENCIA.

La mediana de supervivencia en este grupo B fue de 45 meses (figura 22), y como era de esperar es significativamente menor que la descrita para el grupo A. En este mismo periodo habían fallecido menos del 30% de los sujetos que recibieron tratamiento inmediato en el estudio de los Veteranos (140), aunque ya hemos llamado la atención sobre su mejor situación inmunológica al inicio. Nuestros datos sobre supervivencia son muy similares a los encontrada en el MACS en los pacientes tratados con ZDV y con linfocitos CD4 entre 200 y 350/mm<sup>3</sup> y sintomáticos, alrededor del 85% a los dos años (144). En el estudio observacional de Moore y cols, se comunicó una supervivencia del 65% a los dos años en sujetos con CRS al inicio del tratamiento (132), mientras que en nuestro grupo, el 85% de los individuos estaban vivos en ese tiempo, pero partían de una mejor situación inmunológica. En el estudio Australiano (255), la mediana de supervivencia fue de 110 semanas, poco más de dos años, pero también estos pacientes estaban más deteriorados que los nuestros al inicio del tratamiento. Fischl y cols. comunicaron una supervivencia del 71% a los 21 meses entre sujetos con CRS tratados con ZDV (128), cifra inferior al 89% hallado en nuestra serie en el mismo periodo (figura 22), aunque ya hemos señalado el mayor deterioro inmunológico de aquel grupo.

### **1.3.5. PROGRESION GLOBAL.**

La mitad del grupo B habría sufrido algún tipo de progresión en el mes 20 (figura 33), dato que no difiere significativamente del hallado para el grupo A, aunque en conjunto el pronóstico es más ominoso para el grupo B (menor supervivencia, deterioro inmunológico más rápido).

Los datos que ofrece nuestra serie en este grupo B coinciden con los obtenidos en los principales estudios, dependiendo siempre de la situación clínico-inmunológica al comienzo de la observación.

### **1.3.6. FACTORES PRONOSTICOS.**

Las variables que habían demostrado capacidad predictiva para la progresión de la infección en la cohorte general o en el grupo A perdían esa capacidad en el grupo B. Los linfocitos CD4 al inicio del tratamiento, no se encontraron relacionados con la supervivencia, ni con el deterioro clínico ni inmunológico. Sólo el cociente CD4/CD8 sirvió como factor predictivo del deterioro inmunológico (tabla 44). La VSG y la antigenemia p24 al inicio del tratamiento se asociaban de forma independiente con la supervivencia (tabla 45), y las plaquetas con la progresión global (tabla 46).

Swanson y cols. encontraron relacionados con el desarrollo de la enfermedad en un grupo de pacientes con CRS tratados con ZDV, los linfocitos CD4 inferiores a  $100/\text{mm}^3$ , la hemoglobina menor de 13 g/dl, y un bajo índice de Karnofski al inicio del tratamiento (255). Moore y cols. encontraron asociados con una mayor progresión a SIDA la caída del hematocrito, unos linfocitos CD4 menores de  $150/\text{mm}^3$  al inicio del tratamiento y la presencia de candidiasis, fiebre o pérdida de peso (132). En el ACTG 016 también se puso en relación la presencia de muguet anterior al tratamiento con una mayor progresión clínica, al igual que la antigenemia p24, (136). En nuestra cohorte, en el análisis univariante no encontramos relacionada la existencia de muguet con la progresión clínica, ni tampoco la hemoglobina, ni los linfocitos CD4. El tener más de tres síntomas definitorios de grupo B si se relacionaba de forma univariante con una mayor progresión a SIDA. Esto se había descrito ya en el estudio de los Veteranos (140).

El **cociente CD4/CD8** elevado al inicio del tratamiento apareció relacionado con una menor progresión inmunológica, lo que puede evidenciar la influencia del recuento total de linfocitos CD4, sobre el futuro deterioro inmunológico. En algunos trabajos se ha equiparado la capacidad predictiva del cociente con la de las cifras totales de CD4 (26). En nuestra cohorte sólo esta variable parecía ser predictora del deterioro inmunológico. En otras series se había encontrado una mayor supervivencia en pacientes

con SIDA y un cociente CD4/CD8 superior a 0.3, respecto a aquellos con cifras inferiores, y estas diferencias se hacían más relevantes cuando se recibía tratamiento con ZDV (133).

La existencia de **Ag p24** al inicio del tratamiento se asoció de forma independiente a una peor supervivencia. Esto difiere de lo que se comunica en el estudio de los Veteranos (140), en el que sólo se relaciona con la supervivencia el número de linfocitos CD4 al inicio del tratamiento. En un estudio en que se analizó específicamente el papel de la antigenemia p24 en varios ensayos clínicos, en sujetos con síntomas, pero sin SIDA, el riesgo de sufrir algún evento clínico o la muerte, tanto con tratamiento como sin él era el doble si se había detectado Ag p24 circulante previo a la observación (237).

En este grupo, quizás por la heterogeneidad que implica la misma clasificación de los CDC (13), que incluye en el grupo B sujetos con muy diferente situación clínica e inmunológica y por tanto con pronósticos muy dispares, las variables de laboratorio pierden capacidad para predecir la evolución de la infección. En este contexto tiene especial utilidad la **VSG** como variable predictiva. En el análisis univariante encontramos que los valores de la VSG por encima de la normalidad (20 mm en la 1ª hora), antes de comenzar el tratamiento, suponían para los pacientes de esta cohorte, un riesgo relativo de mortalidad 15 veces superior, que si se mantenían por debajo de estas cifras

(tabla 48). Este riesgo es dos veces superior si nos referimos a cualquier tipo de progresión (tabla 51), y es una variable predictiva independiente de supervivencia.

En un estudio realizado con pacientes homosexuales sin tratamiento en su mayor parte, en los sujetos con linfocitos CD4 al inicio entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>, se observó una mediana de progresión a SIDA de 44 meses para aquellos con VSG mayor de 9 mm, y de 64 para los que tenían una VSG menor de 9 mm (246). Estudiando los pacientes con menos de 200 células CD4/mm<sup>3</sup>, las diferencias son más marcadas, 48 y 9 meses respectivamente. Se concluye en este trabajo que para pacientes infectados por el VIH, y con menos de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, la VSG junto a la  $\beta$ 2 microglobulina son los dos parámetros que más significación pronóstica aportan a los recuentos de linfocitos CD4.

Los recuentos bajos de **plaquetas** se pusieron en relación en un trabajo realizado en esta población con una menor supervivencia en pacientes con gran deterioro inmunológico sin diagnóstico de SIDA (231). Nosotros las encontramos asociados a una progresión global más temprana en este grupo B.

#### **1.4. GRUPO C.**

##### **1.4.1. CARACTERISTICAS GENERALES.**

En este grupo C, encontramos algunas peculiaridades respecto a los pacientes con SIDA de los principales estudios. La más reseñable es que casi la mitad tuvieron como primer evento una tuberculosis (tabla 53). En los trabajos que nos han servido de referencia, la mayor parte de los pacientes presentaban como enfermedad definitoria de SIDA la neumonía por pneumocystis carinii (128,131,134,145), salvo en una serie española en que también predominaba la tuberculosis como enfermedad definitoria de SIDA (31), y una europea en la cual sobresalían los pacientes con candidiasis esofágica (133).

##### **1.4.2. PROGRESION CLINICA.**

Este grupo fue seguido una mediana de tiempo de 18 meses, y la mitad de los sujetos recibieron tratamiento 15 meses. Durante este periodo se registraron nuevos eventos definitorios de SIDA en casi la mitad de los sujetos (45.5%). En el ACTG 002, estudio en que se siguió a pacientes con SIDA una mediana de tiempo de 25 meses, se observaron nuevos eventos en el 83% de los sujetos con cualquiera de las dosis de ZDV utilizada (134). En un estudio

observacional en Francia, se encontraron nuevas enfermedades SIDA en el 38% de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 10 meses, aunque con peor situación inmunológica al inicio (145).

No encontramos diferencias en la progresión clínica al agrupar por la primera enfermedad definitoria de grupo C.

#### **1.4.3. PROGRESION INMUNOLOGICA.**

Observamos que la media de linfocitos CD4 aumentó en 30 células/mm<sup>3</sup> el tercer mes (figuras 6 y 7, tabla 57). En el mes 6 las diferencias no fueron significativas, antes del año se vuelve a las cifras basales y en el mes 18 la caída ya es significativa. En el ACTG 002 se describe un ascenso similar y una caída a las cifras iniciales al sexto mes (134). En el estudio ampliado del BW02 se comunica un aumento máximo de 45-50 células/mm<sup>3</sup> al inicio del tratamiento con ZDV, en pacientes con SIDA o CRS avanzado y un descenso gradual en los siguientes 12 meses de tratamiento (128). En el trabajo de Dournon, realizado en Francia, se observó un aumento de los linfocitos CD4 mayor para los pacientes con cifras más bajas al inicio y dosis de ZDV de 600 mg/día, que entonces se consideraban bajas, pero que corresponden a la dosis estándar de nuestro estudio. En cualquier caso los CD4 comenzaban a descender después del mes 2 y en pacientes con SIDA al inicio del tratamiento en el mes 5 volvían a los valores originales (145).

La caída de los linfocitos CD4 por debajo del 50% de los valores iniciales ocurre en la mitad del grupo C en el mes 18 (figura 9). Esta caída es significativamente más pronunciada que en los grupos A y B.

#### **1.4.4. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA P24.**

Encontramos Ag p24 circulante en 46% de los sujetos al inicio del tratamiento, cifra más elevada que en los grupos A y B. Este incremento en la proporción de sujetos con Ag p24 detectable al avanzar la infección se ha observado en otros trabajos (237). No hallamos diferencias en el porcentaje de sujetos con Ag p24 circulante a lo largo del tratamiento (tabla 61). Sin embargo en los pacientes en que se pudo cuantificar la antigenemia al inicio del tratamiento, sí hubo un descenso en los valores medios que fue significativo en el mes 3 (tabla 62). También se encontró un descenso en la media del Ag p24 en los pacientes con SIDA y CRS avanzado y tratados con ZDV a los dos meses en el estudio de Dournon y cols. (145), más marcada cuanto mayores eran los niveles al inicio. Esta misma caída de los niveles de Ag p24 se describe en el ACTG 002 con un pico máximo a las 8 semanas y persistencia durante todo el estudio (134).

#### 1.4.5. SUPERVIVENCIA.

La mediana de supervivencia de este grupo C se alcanzó a los 26 meses de comenzar el tratamiento (figura 22). Esta cifra es muy superior a la que se observó para cohortes de sujetos con SIDA que no recibieron ningún tratamiento, ni profilaxis para pneumocystis, que estaba alrededor del año (28,29,32). En estudios observacionales a largo plazo de pacientes con SIDA no tratados se refiere una supervivencia a los dos años del 20% (133) y a los 3 años del 11% (256). En una serie española se encontraron supervivencias más altas para pacientes no tratados, 59% al año y 48% a los 2 años (32). En nuestra cohorte de pacientes con SIDA al inicio del tratamiento observamos una supervivencia del 82%, 58% y 32% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente (figura 22). En otras series históricas de pacientes tratados con ZDV, pero sin empleo habitual de profilaxis primaria o secundaria frente a pneumocystis, la supervivencia observada fue menor. En el programa de uso compasivo de ZDV (31) se comunicó una supervivencia del 73% a las 44 semanas, y en la serie de Vella ésta fue del 85% a los 12 meses y del 46% a los 24 meses (133). En un estudio español, se observa una supervivencia a los 3 años del 55% entre pacientes con SIDA y tratados con ZDV (32). Muy similares son nuestros resultados a los obtenidos por Moore y cols., que encuentran una supervivencia en pacientes con SIDA, tratados con ZDV del 83% al año y del 67% a los 18 meses (132).

#### **1.4.6. PROGRESION GLOBAL.**

Al año de recibir tratamiento la mitad de los pacientes de este grupo C habrían sufrido algún nuevo evento SIDA, o caída de los linfocitos CD4 por debajo del 50% de los recuentos iniciales o habrían muerto. Esto implica una progresión global significativamente más rápida que la sufrida por los grupos A y B (figura 33).

#### **1.4.7. FACTORES PRONOSTICOS.**

En el análisis multivariante hallamos asociados de forma independiente con la progresión inmunológica la VSG, la LDH y el número de enfermedades definitorias de SIDA al inicio del tratamiento. La VSG y la suma de eventos de los grupos B y C, explicaban una peor supervivencia. El número de eventos SIDA, la VSG y los recuentos de linfocitos CD4 previos al tratamiento se relacionan con la progresión global.

En el trabajo de Moore se asoció con peor pronóstico el pertenecer a minorías raciales, la edad mayor de 45, el ser mujer, y el tener otro modo de transmisión de la infección distinto de la homosexualidad o el uso de tóxicos vía intravenosa

(131). Posteriormente, este mismo grupo no ha encontrado relacionada la raza, ni el sexo, ni la conducta de riesgo con la progresión de la infección por el VIH (142). Nosotros no encontramos asociada a ningún tipo de progresión el modo de transmisión de la infección, a diferencia de la serie de Buirá (32), en que se describe mayor supervivencia para los UDVPs.

En este mismo trabajo se describe una supervivencia mayor para aquellos pacientes que presentan una TB como primera manifestación de SIDA, hecho que nosotros no pudimos comprobar. Sin embargo sí observamos una progresión inmunológica más tardía para los sujetos que sufrían una TB como primer evento SIDA, a pesar de no tener una situación inmunológica significativamente diferente de los otros pacientes. En algunas series se había referido una menor mortalidad tras el diagnóstico de una neumonía por pneumocystis, que tras otras enfermedades definitorias de SIDA (130,132), cosa que no sucede en nuestro grupo.

La asociación de la **LDH** con la progresión inmunológica puede interpretarse como la expresión de una afectación multiorgánica que se manifieste como una peor situación clínica al inicio.

La **VSG** elevada al inicio del tratamiento explica de forma independiente cualquier tipo de progresión. Anteriormente se había descrito la capacidad predictiva de esta variable en pacientes infectados por el VIH respecto a la progresión de la enfermedad y a la supervivencia (240,246,247). Esta capacidad se

mantiene en pacientes con SIDA que reciben ZDV.

El **número de eventos definitorio de SIDA** se relaciona con la gravedad de la inmunodepresión, pues cuanto mayor sea esta, más probable es que el paciente sufra infecciones oportunistas. La relación de la situación clínica con la progresión de la enfermedad parece inmediata, y así se ha demostrado anteriormente (29,257). Nuestro trabajo confirma esta asociación en pacientes tratados con ZDV.

Los **recuentos de linfocitos CD4** al inicio del tratamiento han demostrado ser el principal predictor de la evolución de la infección en pacientes tratados (128,131,134,145), pero en nuestro grupo B, parecían perder esta capacidad. Sin embargo la recuperan en el grupo de pacientes diagnosticados de SIDA al inicio del tratamiento. Este hecho se había observado en algunos trabajos previamente. En una cohorte de homosexuales en la que se estudió la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA, la caída de linfocitos CD4 previa al diagnóstico de SIDA no fue predictora de la supervivencia y sí lo fue el número de linfocitos CD4 en el diagnóstico de SIDA (245).

En nuestro grupo C, en los pacientes que parten con más de 300 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al inicio del tratamiento, se reduce en un 70% el riesgo de cualquier tipo de progresión, y su poder predictivo es independiente de la situación clínica del paciente.

Otras variables como la hemoglobina, los neutrófilos o la antigenemia p24 al inicio del tratamiento, que de forma univariante tenían capacidad predictiva para la progresión de la enfermedad, perdieron esta al ajustar por la situación clínico-inmunológica al inicio del tratamiento.

## 2. TOXICIDAD

### 2.1. TIPOS DE TOXICIDAD.

Durante el tiempo de tratamiento con ZDV observamos algún tipo de efecto indeseable en más de la tercera parte de los individuos. La toxicidad de la ZDV se puso de manifiesto ya en los primeros ensayos clínicos (155), y se advirtió que esta disminuía al administrar dosis más bajas de fármaco (134,135), y al tratar a sujetos con mejor situación clínica (136,137).

Encontramos que la toxicidad más frecuente fue la **hematológica**, que se observó en 3 de cada 4 sujetos con efectos adversos, seguida de la gastrointestinal, lo que coincide con la experiencia previa (127,129,134-137,155).

La **neutropenia** se observó en 89 pacientes (25%), y de estos en 75 (21%) fue superior a un grado 3 en la escala de la OMS. En estudios previos se había observado neutropenia severa en el 50% de los pacientes con SIDA tratados con 1500 mg de ZDV/día (127,128,155) y esta cifra disminuía al 7% al tratar a sujetos asintomáticos con la misma dosis de fármaco y al 2% si se reducía la dosis a 500 mg/día (137). La neutropenia es el efecto adverso más frecuente y el que más repercute sobre el esquema terapéutico por su severidad, independientemente de la dosis de ZDV empleada (127,134,137,155).

El 13% de los sujetos tratados sufrieron **anemia**, pero sólo el 5% alcanzó un grado 3 o superior en la escala de la OMS. La anemia severa se había encontrado en la tercera parte de los sujetos con enfermedad avanzada que recibían 1500 mg/día de ZDV (127,155) y disminuía al 6% en pacientes asintomáticos tratados con 1500 mg/día de ZDV, y al 1% si la dosis era de 500 mg/día (137).

La **intolerancia gastrointestinal** sólo apareció en el 8% de los pacientes y quizás esté infravalorada porque los casos leves pueden no haber sido recogidos en la historia clínica. Sólo en 3 ocasiones (0.9%), los efectos adversos gastrointestinales alcanzan un grado 3 o superior en la escala de la OMS.

No encontramos diferencias en el tiempo de aparición de la toxicidad según fuese hematológica o de otro tipo, aunque se observó una tendencia no significativa a que primero se manifestase la intolerancia gastrointestinal y la hematológica fuese más tardía. El 50% de los pacientes que sufrían efectos adversos lo habían hecho en los primeros 4 meses de tratamiento (figura 88).

## 2.2 REPERCUSION DE LA TOXICIDAD SOBRE EL ESQUEMA TERAPEUTICO, SEGUN LA SITUACION CLINICA AL INICIO.

Del grupo de pacientes que sufrieron algún efecto indeseable, hubo que suspender la medicación de manera definitiva en el 15% de los casos, y en el 26% la suspensión fue muy frecuente. Esto implica cierta tolerancia del paciente a los efectos adversos de la ZDV, pues sólo en el 5% del grupo total se requirió retirar el tratamiento por toxicidad.

La frecuencia de efectos adversos y la severidad de estos va aumentando según empeora la **situación clínica** del paciente al inicio del tratamiento. En el grupo A se registraron efectos adversos en el 25% de los individuos, pero sólo en el 7% tuvieron repercusión seria sobre el esquema terapéutico. En un estudio sobre la calidad de vida asociado al tratamiento con ZDV en pacientes asintomáticos, en la rama que recibía 500 mg/día del fármaco se encontraron efectos adversos en el 30% de los sujetos (150). En otro grupo de pacientes asintomáticos, pero con mejor situación inmunológica al inicio, sólo el 3% de los tratados presentaron anemia o neutropenia severa a pesar de administrarse 1000 mg/día de ZDV. Nosotros hallamos anemia severa en menos del 3% de los sujetos del grupo A, y neutropenia severa, grado 3 o superior de la OMS, en poco más del 10%. Sin embargo, cabe señalar que consideran severa la neutropenia cuando los neutrófilos bajan de las 750 células/mm<sup>3</sup>, mientras que se define

neutropenia grado 3 de la OMS a unos neutrófilos inferiores a 1000 células/mm<sup>3</sup>. En el estudio de los Veteranos en que se trataba a pacientes asintomáticos con 1500 mg/día de ZDV se observó neutropenia severa en el 14% de los sujetos y anemia severa en el 5% (140).

El 35% de los pacientes sintomáticos sin SIDA al inicio del tratamiento sufrieron algún efecto indeseable, y en el 10% de los casos estos hicieron suspender el tratamiento de forma frecuente o definitiva. En un trabajo australiano con pacientes homosexuales con CRS sin SIDA que recibían 1200 mg/día de ZDV, se encontró que el 60% de la cohorte había tenido que ser retirada del tratamiento con dosis plena a los 6 meses. Sin embargo el 60% pudieron tomar 600 mg/día de ZDV durante más de un año sin interrupción (255). En el ACTG 016 se emplearon dosis de ZDV de 1200 mg/día en pacientes sintomáticos sin SIDA, y se refieren síntomas menores gastrointestinales en más de la mitad de los pacientes. En nuestro caso las cifras son mucho menores, apenas llegaron al 10% en el grupo B, no sólo por emplear una dosis menor sino también probablemente porque los efectos leves estén infravalorados. Sin embargo la proporción de toxicidad severa es idéntica a la nuestra, pues se observaron cifras de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 5% de los sujetos. El 4% de los pacientes tratados tuvieron neutropenia inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> en este estudio (136), mientras que en nuestro grupo B un 22% de los pacientes tuvieron recuentos de neutrófilos inferiores a 1000 células/mm<sup>3</sup>, y un 3% inferiores a 500/mm<sup>3</sup>, en

algún momento.

De los pacientes que comenzaron a recibir ZDV ya diagnosticados de SIDA, el 45% sufrió algún efecto indeseable, y el 25% se vio obligado a suspender el tratamiento de forma frecuente o definitiva. Un 7% de estos individuos sufrió anemia severa y un 32% neutropenia severa durante el tratamiento. En el ensayo de Fischl y cols. de los pacientes con SIDA que recibían 1500 mg/día de ZDV, casi el 75% tuvo un descenso del 25% en sus recuentos de neutrófilos y casi la mitad sufrió un descenso de igual magnitud en los niveles de hemoglobina. El 58% de los sujetos sufrió una neutropenia severa y el 32% una anemia severa (128,155). En el estudio de Moore con pacientes con infección avanzada que recibían 1200 mg/día de ZDV se observó anemia severa en el 30% de los sujetos, neutropenia severa en el 37%, mientras que efectos adversos gastrointestinales se refieren en el 13% (132). En el trabajo de Dournon con las mismas dosis y un similar estadio clínico al inicio hubo que reducir la dosis en el 50% de los pacientes por anemia, neutropenia o ambas (145). En el ACTG 002 se observó una disminución de la incidencia de anemia grado 3 o superior de la OMS, del 39% en pacientes con SIDA que recibían 1500 mg/día de ZDV, al 29% en los que tomaban sólo 600 mg/día. Los neutrófilos descendieron de  $750/\text{mm}^3$  en el 51% de los sujetos del primer grupo y en el 37% de los del segundo (134).

En nuestra serie, encontramos niveles de toxicidad menores que los referidos en los principales ensayos clínicos, ya que se

emplearon dosis de fármaco muy superiores a las utilizadas actualmente. Los estudios realizados con las mismas dosis de ZDV usadas en nuestro trabajo muestran porcentajes de efectos indeseables similares a los referidos por nosotros.

Los efectos adversos menores, o que no alteran la pauta de tratamiento pueden estar infraestimados en nuestra cohorte.

### **2.3. FACTORES PRONOSTICOS DE TOXICIDAD.**

En el análisis univariante, se asociaban a la toxicidad la hemoglobina, los neutrófilos, la VSG, la LDH, la Ig A, la antigenemia p24 y los recuentos de linfocitos CD4 al inicio del tratamiento (tabla 71). También encontramos relacionada con la toxicidad la situación clínica al inicio. Sin embargo al introducir estos factores en una regresión logística sólo las cifras iniciales de neutrófilos mayores de  $1500/\text{mm}^3$ , y la Ig A en valores normales, parecían proteger de forma independiente de la aparición de toxicidad (tablas 72 y 73).

En los primeros estudios sobre la tolerancia a la ZDV, se relacionó con la toxicidad hematológica la situación clínica al inicio o el estado funcional y los niveles de hemoglobina o leucocitos previos al tratamiento. Los recuentos de CD4 previos al tratamiento fueron considerados como factor pronóstico de toxicidad en algunos casos (155), y en otros no (132). Parecía que no añadían capacidad predictora a estas variables la raza,

ni el sexo, ni el mecanismo de transmisión de la infección.

Dournon y cols. refieren en su serie como factores relacionados con la aparición de efectos secundarios, la situación clínica y el estado funcional, los linfocitos totales y los recuentos de CD4 al comienzo del tratamiento. No refieren que las cifras de neutrófilos se relacionen con la toxicidad de forma independiente (145). Swanson y cols, utilizando en su estudio, al igual que los citados anteriormente, dosis de 1200 mg/día de ZDV, encontraron que se relacionaba con una tolerancia a la dosis plena el tener una hemoglobina basal mayor de 13 g/dl, y que no se asociaban con este hecho la edad, ni el estadio clínico, ni el índice de Karnofski, ni el número de leucocitos, ni los linfocitos CD4 al inicio del tratamiento. Estos últimos y la hemoglobina protegían de la intolerancia a la ZDV (255).

Es difícil determinar por qué la **Ig A** puede tener capacidad predictiva en la aparición de la toxicidad. Si está demostrada su asociación con la evolución natural de la enfermedad tanto en pacientes con tratamiento como sin él (240,246,248), y quizás por estar más elevada en pacientes con peor pronóstico también se asocie con una mayor toxicidad. Sin embargo ni la situación clínica, ni los recuentos de CD4 al inicio del tratamiento añadían valor predictivo a esta variable. El que las cifras bajas de **neutrófilos** se relacionen con una mayor toxicidad parece obvio, pues el efecto adverso más frecuente y que se presenta en grado más severo es la neutropenia, y es de esperar que esta

ocurra con más facilidad en aquellos sujetos que tengan recuentos inferiores al inicio del tratamiento.

#### **2.4. TOXICIDAD Y EVOLUCION DE LA INFECCION.**

La aparición de toxicidad implica un deterioro inmunológico y una progresión global más temprana, y una menor supervivencia (figuras 89, 90 y 91). Anteriormente se había señalado que los sujetos que recibiendo ZDV, sufren efectos indeseables, progresan más rápidamente a SIDA que los que no presentan intolerancia (255). En nuestra serie el poder predictor de la toxicidad se pierde al ajustar por los linfocitos CD4 al inicio, salvo para el deterioro inmunológico.

### 3. EFICACIA Y TOXICIDAD DEL CAMBIO A DDI.

#### 3.1. CARACTERISTICAS GENERALES.

Este estudio se realizó sobre un subgrupo de 66 personas que dejaron de recibir ZDV y comenzaron a ser tratados con ddI por alguna de las razones explicadas, principalmente por haber progresado la infección o tras publicarse los resultados del estudio ACTG 116B/117 (91). La mitad del grupo llevaba casi dos años en tratamiento con ZDV, 22.5 meses, y no había diferencias entre el grupo que había progresado y el que no. Los que sufrieron el cambio por toxicidad de la ZDV sí llevaban menos tiempo tratado, pero eran sólo 3 sujetos. La mediana de seguimiento fue de un año, para todo el grupo y la mitad de este estuvo al menos 10 meses en tratamiento con ddI.

El tratamiento se realizó con 200 mg de ddI cada 12 horas para los sujetos que pesaban más de 50 Kg, y con 100 mg cada 12 horas para los que tenían menos peso.

Nuestro grupo era bastante heterogéneo en cuanto a su situación clínico-inmunológica, la cuarta parte permanecían asintomáticos, otra cuarta parte tenían SIDA y la mitad sufrían enfermedades relacionadas con la infección pero no definitivas de SIDA. Presentaban una media de 188.9 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>,

significativamente más baja que la del grupo global.

### **3.2. PROGRESION INMUNOLOGICA.**

A los 10 meses de tratamiento con ddI, el 75% de los pacientes presentaban unos recuentos de linfocitos CD4 mayores del 50% de los iniciales, esto es consideramos que no habían sufrido progresión inmunológica (figura 93). En el estudio Canadiense los pacientes partían de una situación inmunológica más favorable, con una media de 312 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> en la rama que recibió ddI (93). De estos pacientes el 10% habían sufrido un descenso del 33% a las 48 semanas de tratamiento, mientras que en nuestra cohorte un 28% habían sufrido un descenso del 50% en el mismo tiempo. Esas diferencias eran esperables pues se sabe que los pacientes que parten de peor situación inmunológica se deterioran más deprisa.

### **3.3. SUPERVIVENCIA.**

La supervivencia al año de tratamiento con ddI es del 6% (figura 94). En el estudio Canadiense no se observaron muertes en las primeras 48 semanas en los pacientes tratados con ddI, pero tampoco en los que siguieron con ZDV, posiblemente por su buena situación clínico-inmunológica al comienzo (93).

Ni en el ACTG 116B/117 (92), ni en el trabajo de Spruance y cols. (94), se observaron diferencias en la supervivencia en los sujetos que recibieron tratamiento con ddI respecto a los que siguieron con ZDV. En nuestro trabajo no podemos comparar la supervivencia del grupo D con la del grupo 0. Los pacientes que recibieron ddI tienen una supervivencia notablemente más larga que la del grupo general (figuras 95 y 21), pero se incluyeron en el grupo D aquellos sujetos que llevaban mucho tiempo tratados con ZDV, con lo que está sesgada cualquier comparación global. Sin embargo sí podemos confrontar la supervivencia de los pacientes del grupo D desde que comenzaron a recibir ddI, con la del grupo general (figuras 94 y 21), y vemos que esta es muy similar al año a pesar de que el grupo D parte de una peor situación inmunológica y ha tenido más tiempo de evolución de la infección.

#### **3.4. PROGRESION GLOBAL.**

Considerando cualquier tipo de progresión, el 61% de los sujetos que recibieron ddI no habían presentado ningún nuevo evento a los 11 meses. Estas cifras son casi idénticas a las obtenidas en el trabajo de Spruance y cols. en los sujetos tratados con ddI, que tienen una situación clínica y unos linfocitos CD4 similares a nuestros pacientes (94). En el ACTG 116B/117 se refieren unas cifras de progresión algo inferiores al año, el 25%, en los

individuos tratados con 500 mg/día de ddI, pero no tienen en cuenta eventos del grupo B, ni la caída de los CD4 (92), y aún más marcada es la diferencia con el estudio Canadiense (93), pero con las mismas salvedades.

### **3.5. TOXICIDAD.**

Encontramos efectos indeseables en la tercera parte de los pacientes que recibieron ddI. La elevación de las enzimas pancreáticas fue el efecto que hallamos con más frecuencia, y en 11 casos (16.7%), fue grado 3 o superior de la OMS, aunque esto no implica un diagnóstico clínico de pancreatitis. Esto contrasta con lo encontrado por Montaner y cols. que sólo refieren elevaciones de la amilasa grado 2 o inferiores en el 3% de los pacientes tratados (258). Ya se había descrito una mayor tendencia a elevar las enzimas pancreáticas en pacientes que recibían ddI (91-94). La neuropatía periférica afectó al 3% de los pacientes pero en ninguno fue severa, lo que coincide con lo descrito por Montaner y cols. quienes refieren neuropatía en casi el 10% de los pacientes, pero sólo un 0.8% es de grado 3 o superior en la escala de la OMS (258).

El riesgo de toxicidad fue más evidente en pacientes con diagnóstico de SIDA antes de recibir ddI, lo que ya fue descrito en el estudio Canadiense (258).

## **VII. - CONCLUSIONES.**

## CONCLUSIONES

1.- La **zidovudina** es **eficaz** en el tratamiento de los pacientes con infección VIH con **linfocitos CD4 inferiores a 500/mm<sup>3</sup>**: **retrasa la progresión clínica, el deterioro inmunológico, disminuye la antigenemia p24 y mejora la supervivencia**. Esa eficacia es **limitada** en el tiempo.

2.- La **situación clínica** en el momento de iniciar el tratamiento con zidovudina se asocia significativamente con la **progresión inmunológica y con la supervivencia**.

En pacientes asintomáticos, **grupo A de los CDC**, se relacionan de forma significativa con la **progresión clínica** los linfocitos CD4, la  $\beta$ 2 microglobulina, y la Ig A al comienzo del tratamiento; con la **progresión inmunológica** las plaquetas y los linfocitos CD4; con la **supervivencia** la  $\beta$ 2 microglobulina y los recuentos de linfocitos CD4; y con la **progresión global** los linfocitos CD4 y la  $\beta$ 2 microglobulina.

En individuos pertenecientes al **grupo B de los CDC** se asociaba significativamente con la **progresión inmunológica** el cociente CD4/CD8 previo al tratamiento; con la **supervivencia** la existencia de Ag p24 y la VSG; y con la **progresión global** el número de plaquetas al comienzo de la observación.

En pacientes con diagnóstico de SIDA, **grupo C de los CDC**, se

relacionan significativamente con la **progresión inmunológica** la LDH, la VSG y el número de enfermedades diagnósticas de SIDA al inicio de la terapia; con la **supervivencia** el número de eventos clínicos y la VSG; y con la **progresión global** la VSG, los linfocitos CD4 y el número de eventos definitorios de SIDA.

**3.-** La zidovudina es **relativamente bien tolerada**. La tercera parte de los sujetos de nuestra serie sufrieron algún efecto secundario, aunque sólo en el 15% de los casos tuvo repercusiones importantes sobre el esquema terapéutico. Los efectos adversos más frecuentes son los hematológicos.

Se observan efectos indeseables con más frecuencia en pacientes con peor situación clínico-inmunológica previa al tratamiento, pero los únicos predictores de toxicidad fueron los neutrófilos y la Ig A antes de recibir ZDV.

**4.-** El **cambio de ZDV a ddI puede retrasar la progresión global** de la infección VIH y **mejorar la supervivencia**. La **toxicidad** asociada a la didanosina es **aceptable**.

**VIII. - TABLAS Y  
FIGURAS.**

# **1 . - TABLAS .**

**TABLA 1. CONDUCTAS DE RIESGO RELACIONADAS CON LA ADQUISICION DE LA INFECCION HIV.**

Conducta	U.D.V.P.	Homosexual	Homo y UDVP	Heterosexual	Desconocido
Pacientes	249	45	2	50	4
Porcentaje	71.14	12.86	0.57	14.29	1.14

U.D.V.P.: Usuario de drogas vía parenteral.

**TABLA 2. DOSIS DE ZIDOVUDINA EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO.**

Dosis/día	600 mg.	500 mg.	300 mg.	Otras
Pacientes	165	146	25	12
Porcentaje	47.41	41.95	7.18	3.45

**TABLA 3. SITUACION CLINICO-INMUNOLOGICA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

Grupo de los CDC	A 1	A 2	A 3	B 1	B 2	B 3	C 1	C 2	C 3
Pacientes	3	86	33	20	51	47	8	31	89
Porcentaje	0.86	24.57	9.43	5.70	14.57	13.43	2.29	8.86	25.42

**TABLA 4. ESTUDIO SEROLOGICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

	Hepatitis B*	Hepatitis C (Ig G +)	Hepatitis D (Ig G+)	Sífilis (Test treponémico )	Toxoplasma (Ig G+)
Numero	62	247	15	21	118
Porcentaje	17.71	70.57	4.20	6.00	33.71

\* Situación de cronicidad con clínica y serología compatible o biopsia.

**TABLA 5. EVOLUCION DE LOS RECUENTOS DE LINFOCITOS CD4 EN EL GRUPO 0 A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Media*	236.52	268.38	272.81	240.77	214.20	216.69	177.51	190.81
IC 95%**	±16.61	±26.01	±27.01	±24.50	±29.16	±37.93	±41.27	±71.25
Pacientes	344	186	223	212	144	78	39	22
valor p***		0.0055	0.0258	0.2533	0.0005	0.0038	0.0025	<0.05

\* Medidas en células/mm<sup>3</sup>.

\*\* Amplitud del intervalo de confianza del 95% para la media.

\*\*\* Valor de p al comparar la media con el valor al inicio del tratamiento con una T-Student o una prueba de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 6. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO 0. FACTORES PRONOSTICOS EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.2056	0.0497	0.0001	>12 g/dl	248/60	0.0004
Neutrófilos	-8.5 e-5	8.2 e-5	0.2991	>1500 c/mm <sup>3</sup>	273/38	0.0020
Plaquetas	9.9 e-7	1.6 e-6	0.4764	>125000c/mm <sup>3</sup>	280/30	0.3653
VSG	0.0135	0.0027	<0.0001	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	147/149	0.0001
FA	0.0002	0.0012	0.8654	>115 UI/l	91/223	0.4512
LDH	0.0026	0.0008	0.0018	>230 UI/l	36/271	0.0012
$\beta$ 2microglobulina	0.2337	0.0677	0.0006	>3.5 mg/l	187/105	0.0027
Ig G	-6.4 e-5	0.0002	0.6448	>1600 mg/dl	157/82	0.5264
Ig A	0.0009	0.0003	0.0074	>280 mg/dl	92/147	0.0038
Ig M	-0.0008	0.0009	0.3651	>210 mg/dl	119/121	0.7040
CD4	-0.0022	0.0007	0.0020	>200 cél/mm <sup>3</sup>	181/138	<0.0001
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	118/201	0.0003
Ratio CD4/CD8	-3.2117	0.6796	<0.0001	>0.3	113/158	<0.0001
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.8888	0.1972	<0.0001	+/-	92/201	<0.0001

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\* Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 7. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO 0. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E.S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina	>12 g/dl	-0.8301	0.2146	0.44	0.29, 0.66	0.0001
VSG	>20 mm	0.7071	0.0677	2.03	1.53, 2.70	0.0003
LDH	>230 UI/l	0.7599	0.2433	2.14	1.32, 3.46	0.0018
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	0.7169	0.2328	2.05	1.30, 3.23	0.0021
Ig A	>280mg/dl	0.5289	0.2151	1.70	1.11, 2.59	0.0139
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-0.7729	0.1863	0.46	0.32, 0.67	<0.0001
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-0.6949	0.2063	0.50	0.33, 0.75	0.0007
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.0362	0.2272	0.35	0.23, 0.55	<0.0001
Ag p24	+/-	-0.8888	0.1972	0.41	0.28, 0.61	<0.0001

**TABLA 8. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO 0. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONOSTICOS CON EL MODELO DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Grupo CDC	0.3072	0.1447	2.1231	0.0337
VSG	0.0099	0.0033	2.9882	0.0028
LDH	0.0013	0.0009	1.3946	0.1631
CD4 al inicio	-0.0017	0.0007	-2.2819	0.0225
Ag p24 al inicio (+/-)	-0.4679	0.2207	-2.1204	0.0334

Tamaño de la muestra: 279 pacientes.  
 Progresión inmunológica: 101 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -458.5287  
 Razón de verosimilitud: 52.5894  
 P < 0.0001

**TABLA 9. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL A LO LARGO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO 0. DATOS CUALITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Ag p24 +/-	104/208	43/94	50/124	54/122	35/65	25/53	8/24	6/9
% de Ag +	33.33	31.39	28.74	30.68	35.00	32.05	25.00	40.00
p*		0.6838	0.2901	0.5452	0.7604	0.8285	0.3040	0.6060

\*valor de la p al comparar los porcentajes con el encontrado al inicio del tratamiento en una Chi2.

**TABLA 10. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL EN LOS PACIENTES CON ANTÍGENO CIRCULANTE AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO 0. DATOS CUANTITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18	24
Media de Ag p24*	60.68	35.32	39.04	41.57	38.10	42.20
IC 95% **	±15.07	±12.41	±13.62	±19.64	±27.07	±46.42
Número de mediciones	44	25	23	19	10	5
p***		0.0002	0.0083	0.9053	>0.05	>0.05

\*medido en pg/ml.

\*\* Amplitud del intervalo de confianza del 95% para la media.

\*\*\* valor de p al comparar la media con la hallada al comienzo del tratamiento con una T-Student o una prueba de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 11. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO 0. FACTORES PRONOSTICOS EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.4199	0.0583	<0.0001	>12 g/dl	261/86	<0.0001
Neutrófilos	-0.0003	0.0001	0.0028	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	291/50	<0.0001
Plaquetas	3.4 e-6	1.3 e-6	0.0028	>125000c/mm <sup>3</sup>	276/65	0.0589
VSG	0.0227	0.0029	<0.0001	>20 mm en 1ª h	181/149	<0.0001
FA	0.0036	0.0007	<0.0001	>115 UI/l	108/232	<0.0001
LDH	0.0039	0.0008	<0.0001	>230 UI/l	44/294	<0.0001
$\beta$ 2microglobulina	0.3610	0.0740	<0.0001	>3.5 mg/l	201/108	0.0423
Ig G	-4.3 e-5	0.0002	0.8085	>1600 mg/dl	169/87	0.9463
Ig A	0.0014	0.0003	<0.0001	>280 mg/dl	104/152	<0.0001
Ig M	0.0010	0.0008	0.1915	>210 mg/dl	128/129	0.8194
CD4	-0.0062	0.0009	<0.0001	>200 cél/mm <sup>3</sup>	184/160	<0.0001
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	121/223	<0.0001
Ratio CD4/CD8	-4.1421	0.8540	<0.0001	>0.3	115/174	<0.0001
Antígeno p24 circulante (+/-)	-1.2127	0.2375	<0.0001	+/-	104/209	<0.0001

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 12. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO 0. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina	>12 g/dl	-1.3886	0.2067	0.25	0.17, 0.37	<0.0001
Neutrófilos	>1500/mm <sup>3</sup>	-0.0003	0.0001	0.38	0.24, 0.61	<0.0001
VSG	>20 mm	1.7358	0.0029	5.67	3.01, 10.70	<0.0001
FA	>115 UI/l	0.0036	0.0007	3.20	2.12, 4.83	<0.0001
LDH	>230 UI/l	1.0574	0.2257	2.88	1.85, 4.48	<0.0001
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	1.2226	0.3219	3.40	1.81, 6.40	0.0002
Ig A	>280mg/dl	0.9266	0.2512	2.53	1.54, 4.13	<0.0001
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-1.3137	0.2311	0.27	0.17, 0.42	<0.0001
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-1.2567	0.2753	0.28	0.17, 0.49	<0.0001
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.2755	0.2894	0.28	0.16, 0.31	<0.0001
Ag p24	+/-	-1.2171	0.2375	0.30	0.19, 0.47	<0.0001

**TABLA 13. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO 0. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONOSTICOS CON EL MODELO DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Grupo CDC	0.5147	0.2222	2.3162	0.0205
VSG	0.0120	0.0046	2.6256	0.0087
LDH	0.0027	0.0013	2.0065	0.0448
$\beta$ 2microglobulina	0.2098	0.1022	2.0455	0.0408
CD4 al inicio	-0.0034	0.0012	-2.9112	0.0036

Tamaño de la muestra: 287 pacientes.

Mueren: 57 pacientes

Ln función de verosimilitud: -234.6626

Razón de verosimilitud: 67.8666

P < 0.0001

**TABLA 14. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO 0. FACTORES PRONOSTICOS EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.2505	0.0379	<0.0001	>12 g/dl	261/86	<0.0001
Neutrófilos	-0.0002	0.0001	0.0208	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	291/50	0.0003
Plaquetas	2.3 e-6	1.0 e-6	<0.0001	>125000c/mm <sup>3</sup>	276/65	0.3726
VSG	0.0129	0.0020	<0.0001	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	181/149	<0.0001
FA	0.0019	0.0007	0.0033	>115 UI/l	108/232	0.0032
LDH	0.0026	0.0006	<0.0001	>230 UI/l	44/294	<0.0001
$\beta$ 2microglobulina	0.2506	0.0510	<0.0001	>3.5 mg/l	201/108	<0.0001
Ig G	0.0007	0.0001	0.6000	>1600 mg/dl	169/87	0.3878
Ig A	0.0010	0.0002	<0.0001	>280 mg/dl	104/152	<0.0001
Ig M	0.0003	0.0006	0.6267	>210 mg/dl	128/129	0.9793
CD4	-0.0030	0.0006	<0.0001	>200 cél/mm <sup>3</sup>	184/160	<0.0001
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	121/223	<0.0001
Ratio CD4/CD8	-2.6262	0.5216	<0.0001	>0.3	115/174	<0.0001
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.5853	0.1598	0.0002	+/-	104/209	0.0001

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 15. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO 0. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina	>12 g/dl	-0.7865	0.1606	0.46	0.33, 0.63	<0.0001
Neutrófilos	>1500/mm <sup>3</sup>	-0.5985	0.1988	0.55	0.37, 0.81	0.0026
VSG	>20 mm	0.7932	0.1619	2.21	1.61, 3.04	<0.0001
FA	>115 UI/l	0.4460	0.1534	1.56	1.16, 2.11	0.0036
LDH	>230 UI/l	0.7801	0.1881	2.18	1.51, 3.15	<0.0001
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	0.7520	0.1883	2.12	1.47, 3.07	0.0006
Ig A	>280mg/dl	0.6490	0.1704	1.91	1.37, 2.67	<0.0001
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-0.9162	0.1495	0.40	0.30, 0.54	<0.0001
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-0.7528	0.1659	0.47	0.34, 0.65	<0.0001
Ratio CD4/CD8	>0.3	-0.8806	0.1796	0.42	0.29, 0.59	<0.0001
Ag p24	+/-	-0.5853	0.1598	0.56	0.41, 0.76	0.0002

**TABLA 16. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO 0. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONOSTICOS CON EL MODELO DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Grupo CDC	0.0794	0.1208	0.6578	0.5107
Hemoglobina	-0.1440	0.0478	-3.0019	0.0027
LDH	0.0037	0.0012	3.1953	0.0014
$\beta$ 2microglobulina	0.1428	0.0596	2.3980	0.0165
CD4 al inicio	-0.0016	0.0006	-2.6666	0.0077

Tamaño de la muestra: 300 pacientes.

Progresan: 155 pacientes

Ln función de verosimilitud: -735.4863

Razón de verosimilitud: 57.2115

P < 0.0001

**TABLA 17. PRIMERA ENFERMEDAD DIAGNOSTICA DE SIDA EN LOS PACIENTES DEL GRUPO A.**

DIAGNOSTICO	NUMERO TOTAL	PORCENTAJE
Candidiasis esofágica	1	0.82
Herpes simple	1	0.82
Criptosporidium	3	2.46
Citomegalovirus	2	1.64
Neumonía por pneumocystis carinii	2	1.64
Sarcoma de Kaposi	1	0.82
Toxoplasmosis	1	0.82
Tuberculosis	4	3.28

**TABLA 18. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.1928	0.0992	0.0544	>12 g/dl	109/11	0.4664
Neutrófilos	-0.0001	0.0001	0.3154	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	112/8	0.4476
Plaquetas	7.1 e-7	2.6 e-6	0.7837	>125000c/mm <sup>3</sup>	98/21	0.5968
VSG	0.0060	0.0096	0.5325	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	35/83	0.9447
FA	0.0045	0.0048	0.3453	>115 UI/l	21/97	0.3795
LDH	0.0052	0.004	0.1915	>230 UI/l	7/110	0.0095
$\beta$ 2microglobulina	0.3413	0.1240	0.0069	>3.5 mg/l	57/58	0.0026
Ig G	0.0003	0.0002	0.3149	>1600 mg/dl	61/33	0.3252
Ig A	0.0012	0.0005	0.0234	>280 mg/dl	31/63	0.1805
Ig M	0.0005	0.0014	0.7019	>210 mg/dl	44/50	0.3367
CD4	-0.0037	0.0014	0.0104	>200 cél/mm <sup>3</sup>	89/32	0.0016
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	61/60	0.0631
Ratio CD4/CD8	-1.7117	1.1445	0.1378	>0.3	53/53	0.5167
Antígeno p24 circulante (+/-)	0.3093	0.4532	0.4964	+/-	25/90	0.4648

\*E. S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 19. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.1459	0.1694	0.3908	>12 g/dl	109/11	0.1446
Neutrófilos	-6.1 e-5	0.0002	0.7857	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	112/8	0.7896
Plaquetas	2.6 e-6	4.2 e-6	0.5399	>125000c/mm <sup>3</sup>	98/21	0.6500
VSG	0.0084	0.0149	0.5699	>20 mm en 1ª h	34/83	0.8612
FA	0.0040	0.0077	0.6015	>115 UI/l	21/97	0.2315
LDH	0.0078	0.0051	0.1299	>230 UI/l	7/111	0.0052
$\beta$ 2microglobul.	0.3485	0.2186	0.1138	>3.5 mg/l	57/58	0.0143
Ig G	-0.0001	0.0004	0.7967	>1600 mg/dl	60/33	0.9422
Ig A	0.0005	0.0011	0.6740	>280 mg/dl	30/63	0.2997
Ig M	0.0003	0.0023	0.9143	>210 mg/dl	43/50	0.6654
CD4	-0.0089	0.0028	0.0020	>200 cél/mm <sup>3</sup>	89/32	<0.0001
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	61/60	0.0027
Ratio CD4/CD8	-8.6337	3.3215	0.0107	>0.3	54/53	0.0234
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.4627	0.6795	0.4973	+/-	25/89	0.5868

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 20 GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO B. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	0.9547	0.3585	2.60	1.29, 5.25	0.0089
Ig A	>280mg/dl	0.4056	0.3553	1.50	0.80, 2.84	0.2566
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-0.9739	0.3251	0.38	0.20, 0.71	0.0033
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-0.5775	0.3252	0.56	0.30, 1.06	0.0784

**TABLA 21. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO C. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-1.6249	0.5282	0.20	0.07, 0.55	0.0026
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-1.4698	0.6480	0.23	0.06, 0.82	0.0251
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.2233	0.6983	0.29	0.07, 1.16	0.0827

**TABLA 22. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Hemoglobina	-0.21865	0.1227	-1.7822	0.0783
$\beta$ 2microglobulina	0.5379	0.1443	3.7281	0.0003
Ig A	0.0012	0.0005	2.1546	0.0341
CD4 al inicio	-0.0051	0.0017	-3.0013	0.0035

Tamaño de la muestra: 89 pacientes.  
 Progresan a grupo B: 31 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -99.1774  
 Razón de verosimilitud: 25.9142  
 P < 0.0001

**TABLA 23. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
CD4 al inicio	-0.0089	0.0028	-3.1652	0.0020

Tamaño de la muestra: 121 pacientes.  
 Progresan a grupo C: 15 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -52.5047  
 Razón de verosimilitud: 11.9255  
 P = 0.0005

**TABLA 24. EVOLUCION DE LOS RECUENTOS DE LINFOCITOS CD4 EN EL GRUPO A, A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Media*	297.03	334.39	338.11	319.10	275.18	251.62	246.64	211.39
IC 95%**	±22.23	±41.91	±40.77	±37.89	±42.91	±55.30	±112.1	±66.50
Pacientes	122	67	84	83	60	34	11	18
valor p***		0.0335	0.0992	0.3719	0.0498	0.2576	>0.05	>0.05

\* Medidas en células/mm<sup>3</sup>.

\*\* Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% para la media.

\*\*\* Valor de p al comparar la media con el valor al inicio del tratamiento con una T-Student o una prueba de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 25. GRUPO A. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	0.0985	0.1267	0.4385	>12 g/dl	109/10	0.2652
Neutrófilos	-0.0003	0.0002	0.1167	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	111/8	0.04482
Plaquetas	-5.8 e-6	3.1 e-6	0.0593	>125000c/mm <sup>3</sup>	97/21	0.4340
VSG	0.0665	0.0117	0.5802	>20 mm en 1ª h	34/83	0.3358
FA	0.0074	0.0054	0.1706	>115 UI/l	21/97	0.8554
LDH	-0.0046	0.0050	0.3642	>230 UI/l	6/111	0.7884
$\beta$ 2microglobulina	0.3650	0.1449	0.0132	>3.5 mg/l	57/58	0.1041
Ig G	-0.0002	0.0003	0.4974	>1600 mg/dl	61/33	0.7473
Ig A	-0.0005	0.0010	0.6148	>280 mg/dl	31/63	0.3275
Ig M	0.0007	0.0018	0.7190	>210 mg/dl	43/51	0.5897
CD4	-0.0030	0.0015	0.0469	>200 cél/mm <sup>3</sup>	89/31	0.0023
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	61/59	0.0733
Ratio CD4/CD8	-3.7095	1.3361	0.0065	>0.3	54/53	0.0013
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.6920	0.4054	0.0906	+/-	25/89	0.0704

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 26. GRUPO A. PROGRESION INMUNOLOGICA. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	0.8327	0.3953	2.30	1.06, 4.99	0.0374
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-1.1250	0.3553	0.32	0.16, 0.65	0.0020
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-0.5494	0.3665	0.58	0.28, 1.18	0.1365
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.1673	0.4105	0.31	0.14, 0.70	0.0053

**TABLA 27. GRUPO A. PROGRESION INMUNOLOGICA. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Plaquetas	-8.1 e-6	3.6 e-6	-2.2643	0.0256
$\beta$ 2microglobulina	0.2956	0.1743	1.6962	0.929
CD4 al inicio	-0.0039	0.0017	-2.2176	0.0288
Ag p24 al inicio (+/-)	-0.5693	0.4359	-1.3060	0.1945

Tamaño de la muestra: 108 pacientes.  
 Progresión inmunológica: 27 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -88.9954  
 Razón de verosimilitud: 17.3419  
 P = 0.0017

**TABLA 28. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL A LO LARGO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO A. DATOS CUALITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Ag p24 +/-	25/90	7/44	11/48	17/56	13/30	9/27	4/11	1/5
% de Ag +	21.74	13.73	18.64	23.29	30.23	25.00	26.67	11.67
p*		0.1937	0.6267	0.8048	0.2678	0.6901	0.6826	0.7465

\*valor de la p al comparar los porcentajes con el encontrado al inicio del tratamiento en una Chi2.

**TABLA 29. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL EN LOS PACIENTES CON ANTÍGENO CIRCULANTE AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO A. DATOS CUANTITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18
Media de Ag p24*	54.80	41.24	37.60	38.00	40.25
IC 95%**	±22.35	±30.06	±7.56	±25.80	±39.23
Número de mediciones	15	7	5	6	4
p***		<0.05	no calculable	>0.05	no calculable

\*medido en pg/ml.

\*\*Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% ara la media.

\*\*\* valor de p al comparar la media con la hallada al comienzo del tratamiento con un test de Wilcoxon.

**TABLA 30. GRUPO A. FACTORES PRONOSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N**	P
Hemoglobina	-0.0659	0.1861	0.7238	>12 g/dl	109/12	0.0638
Neutrófilos	3 e-5	0.0002	0.8890	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	112/9	0.9163
Plaquetas	6.8 e-6	4.4 e-6	0.1243	>125000c/mm <sup>3</sup>	99/21	0.0534
VSG	0.0079	0.0158	0.6173	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	36/83	0.9637
FA	0.0154	0.0054	0.0049	>115 UI/l	21/98	0.0002
LDH	0.0135	0.0049	0.0070	>230 UI/l	7/111	<0.0001
$\beta$ 2microglobulina	0.4580	0.1996	0.0258	>3.5 mg/l	57/59	0.0059
Ig G	8 e-5	0.0005	0.8767	>1600 mg/dl	62/33	0.7670
Ig A	0.0014	0.0009	0.1126	>280 mg/dl	32/63	0.0864
Ig M	0.0027	0.0022	0.2226	>210 mg/dl	44/51	0.2583
CD4	-0.0053	0.0027	0.0048	>200 cél/mm <sup>3</sup>	90/32	0.0146
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	62/60	0.1093
Ratio CD4/CD8	-5.5457	2.8702	0.0560	>0.3	54/53	0.4190
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.2801	0.8176	0.7325	+/-	25/90	0.7293

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 31. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO A. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
FA	>115 UI/l	2.0888	0.6809	8.06	2.13, 30.67	0.0027
LDH	>230 UI/l	69823.0	2.2 e-9	no calculable	no calculable	<0.0001
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	2.2947	1.0554	9.92	1.25, 78.51	0.0318
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-1.0863	0.5779	0.34	0.11, 1.05	0.0626
CD4	>300/mm <sup>3</sup>	-1.1455	0.6670	0.32	0.09, 1.18	0.0885

**TABLA 32. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO A. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
FA	9.2 e-5	0.0079	0.0116	0.9907
LDH	0.0051	0.0091	0.5579	0.9907
$\beta$ 2microglobulina	0.4948	0.2959	1.6722	0.0974
CD4 al inicio	-0.0079	0.0035	-2.2312	0.0278

Tamaño de la muestra: 112 pacientes.

Mueren: 9 pacientes

Ln función de verosimilitud: -26.9604

Razón de verosimilitud: 12.6937

P = 0.0129

**TABLA 33. GRUPO A. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION GLOBAL EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Hemoglobina	-0.0989	0.0879	0.2629	>12 g/dl	109/12	0.3600
Neutrófilos	-0.0002	0.0001	0.0678	1500 cél/mm <sup>3</sup>	112/9	0.1266
Plaquetas	-2.8 e-6	2.9 e-6	0.2523	>125000c/mm <sup>3</sup>	99/21	0.0743
VSG	0.0070	0.0085	0.4135	>20 mm en 1ª h	36/83	0.9458
FA	0.0038	0.0042	0.3682	>115 UI/l	21/98	0.9866
LDH	0.0021	0.0034	0.5483	>230 UI/l	7/111	0.0915
$\beta$ 2microglobulina	0.3035	0.1079	0.0058	>3.5 mg/l	57/59	0.0080
Ig G	0.0002	0.0002	0.3454	>1600 mg/dl	62/33	0.4610
Ig A	0.0010	0.0005	0.0419	>280 mg/dl	32/63	0.0463
Ig M	0.0014	0.0012	0.2492	>210 mg/dl	44/51	0.0773
CD4	-0.0040	0.0012	0.0012	>200 cél/mm <sup>3</sup>	90/32	<0.0001
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	62/60	0.0326
Ratio CD4/CD8	-2.8672	1.0572	0.0078	>0.3	54/53	0.0188
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.3295	0.3375	0.3310	+/-	25/90	0.2307

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\* \*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 34. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO A. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
$\beta$ 2microglob.	>3.5 mg/l	0.8601	0.3041	2.36	1.30, 4.29	0.0055
Ig A	>280 mg/dl	0.4972	0.3029	1.64	0.91, 2.98	0.1040
CD4	>200/mm <sup>3</sup>	-1.2136	0.2870	0.30	0.17, 0.52	<0.0001
CD4	300/mm <sup>3</sup>	-0.5605	0.2792	0.57	0.33, 0.99	0.0469

**TABLA 35. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO A. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Neutrófilos	-0.0003	0.0002	-1.5840	0.1169
$\beta$ 2microglobulina	0.4032	0.1267	3.1826	0.0020
Ig A	0.0009	0.0004	1.9105	0.0594
CD4 al inicio	-0.0043	0.0013	-3.2527	0.0016

Tamaño de la muestra: 90 pacientes.  
 Progresan: 43 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -141.1126  
 Razón de verosimilitud: 24.3688  
 P <0.0001

**TABLA 36. GRUPO B. ENFERMEDADES AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

ENFERMEDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis oral	61	61
Candidiasis vulvovaginal > 1 mes	1	1
Leucoplasia vellosa oral	9	9
CIN	9	9
Herpes zoster multimetamérico	18	18
Salmonellosis	2	2
Enfermedad de Hodgkin	2	2
Púrpura trombocitopénica inmune	18	18
Pérdida de peso inexplicada >10%	3	3
Fiebre inexplicada de más de 15 días	2	2
Diarrea inexplicada de más de 1 mes	1	1
Neuropatía VIH	2	2
Otros	5	5

**TABLA 37. PRIMERA ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA EN EL GRUPO B.**

ENFERMEDAD	NUMERO DE ENFERMOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis esofágica	3	3
Citomegalovirus	2	2
Criptosporidium	2	2
Leucoencefalopatía multifocal progr.	3	3
Linfoma no Hodgkin tipo B	1	1
Micobacterium avium intracelular	1	1
Neumonía por neumocystis carinii	2	2
Salmonellosis recurrente	1	1
Toxoplasmosis cerebral	1	1
Tuberculosis	5	5

**TABLA 38. GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION CLINICA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Enfermedades B	0.4759	0.4359	0.2776	3 o más	4/96	<0.0001
Hemoglobina	-0.2242	0.1448	0.1247	>12 g/dl	84/16	0.1323
Neutrófilos	-5.2 e-5	0.0002	0.8018	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	87/10	0.3502
Plaquetas	4.2 e-6	3.7 e-6	0.2723	>125000c/mm <sup>3</sup>	75/24	0.3546
VSG	0.0200	0.0079	0.0126	>20 mm en 1ª h	54/45	0.0841
FA	-0.0013	0.0029	0.6618	>115 UI/l	31/68	0.1217
LDH	0.0041	0.0041	0.9900	>230 UI/l	10/84	0.9627
$\beta$ 2microglobulina	0.3265	0.1668	0.0535	>3.5 mg/l	59/35	0.0683
Ig G	0.0004	0.0004	0.3205	>1600 mg/dl	51/22	0.1430
Ig A	0.0016	0.0011	0.1488	>280 mg/dl	21/52	0.0884
Ig M	0.0010	0.0013	0.4498	>210 mg/dl	41/33	0.4012
CD4	-0.0030	0.0019	0.1114	>200 cél/mm <sup>3</sup>	54/46	0.1005
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	36/65	0.0698
Ratio CD4/CD8	-1.8861	1.5494	0.2269	>0.3	40/47	0.1160
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.5928	0.4749	0.2151	+/-	31/64	0.2155

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\* Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 39. PROGRESION CLINICA EN EL GRUPO B. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
VSG	>20 mm	0.8565	0.5270	2.35	0.84, 6.62	0.1074
$\beta$ 2microglob.*	>3.5 mg/l	0.3262	0.1668	3.49	1.01, 12.15	0.0502

\*Categorizamos la  $\beta$ 2microglobulina porque en el modelo anterior tenía significacion si sólo consideramos las 2 primeras cifras decimales.

**TABLA 40. PROGRESION CLINICA EN EL GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
VSG	0.0188	0.0097	1.9456	0.0548
$\beta$ 2microglobulina	0.1764	0.1855	0.9506	0.3443

Tamaño de la muestra: 93 pacientes.

Progresan: 18 pacientes

Ln función de verosimilitud: -64.8018

Razón de verosimilitud: 7.4407

P = 0.0242

**TABLA 41. EVOLUCION DE LOS RECUENTOS DE LINFOCITOS CD4 EN EL GRUPO B, A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Media*	247.58	270.76	265.29	218.25	205.81	192.68	169.92	161.71
IC 95%**	$\pm$ 31.14	$\pm$ 39.20	$\pm$ 45.10	$\pm$ 38.38	$\pm$ 48.74	$\pm$ 57.28	$\pm$ 57.74	$\pm$ 121.4
Pacientes	100	56	75	72	43	25	12	7
valor p***		0.8446	0.1754	0.1396	0.1408	<0.05	<0.05	>0.05

\* Medidas en células/mm<sup>3</sup>.

\*\*Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% para la media.

\*\*\* Valor de p al comparar la media con el valor al inicio del tratamiento con una T-Student o una prueba de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 42. GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Enfermedades B	0.3955	0.3193	0.2186	3 o más	4/92	<0.0001
Hemoglobina	-0.1955	0.1061	0.0684	>12 g/dl	81/15	0.3903
Neutrófilos	0.0002	0.0002	0.2829	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	84/9	0.9994
Plaquetas	4.8 e-6	2.7 e-6	0.0806	>125000c/mm <sup>3</sup>	74/21	0.3610
VSG	0.0059	0.0069	0.3941	>20 mm en 1ª h	50/45	0.0889
FA	-0.0015	0.0023	0.5150	>115 UI/l	29/66	0.8451
LDH	0.0020	0.0035	0.5633	>230 UI/l	9/86	0.6115
$\beta$ 2microglobulina	0.0063	0.1338	0.9621	>3.5 mg/l	57/34	0.5765
Ig G	0.0001	0.0003	0.8263	>1600 mg/dl	48/22	0.7327
Ig A	0.0024	0.0011	0.0301	>280 mg/dl	20/50	0.0605
Ig M	-0.0012	0.0018	0.4884	>210 mg/dl	38/33	0.5870
CD4	-6.7 e-5	0.0014	0.9614	>200 cél/mm <sup>3</sup>	53/43	0.4248
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	34/62	0.5796
Ratio CD4/CD8	-3.0829	1.2969	0.0198	>0.3	39/49	0.0143
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.7253	0.3719	0.0543	+/-	28/63	0.0439

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\* Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 43. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO B. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Ig A	>280 mg/dl	0.6418	0.4456	1.90	0.79, 4.55	0.1544
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.0487	0.4185	0.35	0.15, 0.80	0.0142
Ag p24 al inicio *	+/-	-0.7253	0.3719	0.48	0.23, 1.00	0.0543

\* Presentamos la antigenemia p24 al inicio porque en el modelo anterior tenía significación si sólo consideramos las 2 primeras cifras decimales.

**TABLA 44. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Hemoglobina	-0.3031	0.1750	-1.7314	0.0887
Ig A	0.0004	0.0013	0.2897	0.7731
Ratio CD4/CD8	-3.0002	1.5354	-1.954	0.0555
Ag p24 al inicio (+/-)	-0.4293	0.5874	-0.7307	0.4679

Tamaño de la muestra: 63 pacientes.

Progresan: 20 pacientes

Ln función de verosimilitud: -59.3453

Razón de verosimilitud: 11.5092

P = 0.0214

**TABLA 45. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL A LO LARGO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO B. DATOS CUALITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Ag p24 +/-	31/64	15/28	18/46	17/43	10/22	8/15	2/8	2/4
% de Ag +	32.63	34.88	28.12	28.33	31.25	34.78	20.00	33.33
p*		0.7961	0.5424	0.5691	0.8844	0.8455	0.3506	0.9718

\*valor de la p al comparar los porcentajes con el encontrado al inicio del tratamiento en una Chi2.

**TABLA 46. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGENEMIA VIRAL EN LOS PACIENTES CON ANTÍGENO CIRCULANTE AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO B. DATOS CUANTITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18
Media de Ag p24*	44.67	33.44	35.81	52.00	33.33
IC 95%**	±15.24	±21.85	±18.34	±33.30	±65.34
Número de mediciones	15	9	11	6	3
p***		>0.05	>0.05	no calculable	no calculable

\*medido en pg/ml.

\*\* Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% para la media.

\*\*\* valor de p al comparar la media con la hallada al comienzo del tratamiento con un test de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 47. GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Enfermedades B	0.5987	0.4369	0.1737	3 o más	4/96	<0.0001
Hemoglobina	-0.5744	0.1694	0.0010	>12 g/dl	84/16	0.0035
Neutrófilos	-0.0001	0.0002	0.5852	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	87/10	0.3371
Plaquetas	6.7 e-7	4.2 e-6	0.8745	>125000c/mm <sup>3</sup>	75/24	0.8789
VSG	0.0324	0.0080	0.0001	>20 mm en 1ª h	54/45	0.0003
FA	-0.0025	0.0042	0.5458	>115 UI/l	31/68	0.4392
LDH	0.0113	0.0038	0.0037	>230 UI/l	10/89	0.0110
$\beta$ 2microglobulina	0.3623	0.1864	0.0551	>3.5 mg/l	59/35	0.0625
Ig G	0.0004	0.0004	0.8908	>1600 mg/dl	51/22	0.1171
Ig A	0.0030	0.0011	0.0115	>280 mg/dl	21/52	0.0214
Ig M	0.0027	0.0013	0.0455	>210 mg/dl	41/33	0.3465
CD4	-0.0038	0.0021	0.0793	>200 cél/mm <sup>3</sup>	54/46	0.0493
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	35/65	0.0943
Ratio CD4/CD8	-0.6672	1.5807	0.6740	>0.3	40/47	0.0793
Antígeno p24 circulante (+/-)	-2.0316	0.5610	0.0005	+/-	31/64	<0.0001

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 48. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO B. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina	>12 g/dl	-1.9312	0.5045	0.1450	0.05, 0.39	0.0002
VSG	>20 mm	2.7669	1.0344	15.91	2.09, 120.8	0.0088
LDH	>230 UI/l	1.3292	0.0038	3.77	1.18, 12.12	0.0278
Ig A	>280 mg/dl	1.1470	0.5442	3.15	1.08, 9.15	0.0386
Ig M	>210 mg/dl	0.5024	0.5625	1.65	0.55, 4.98	0.3748
Ag p24 al inicio	+/-	-2.0316	0.5610	0.13	0.04, 0.39	0.0005

**TABLA 49. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Hemoglobina	0.0129	0.2459	0.0524	0.9583
VSG	0.0453	0.0222	2.039	0.0457
LDH	0.0038	0.0054	0.7188	0.4749
Ig A	-0.0012	0.0021	-0.5777	0.5655
CD4 al inicio	-0.0009	0.0026	-0.3616	0.7189
Ag p24 al inicio (+/-)	-2.4699	0.8634	-2.8609	0.0057

Tamaño de la muestra: 70 pacientes.

Mueren: 13 pacientes

Ln función de verosimilitud: -28.8945

Razón de verosimilitud: 24.3879

P <0.0001

**TABLA 50. GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION GLOBAL EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Enfermedades B	0.3053	0.2933	0.3004	3 o más	4/96	<0.0001
Hemoglobina	-0.2363	0.0931	0.0127	12 g/dl	84/16	0.3007
Neutrófilos	0.0001	0.0001	0.2884	>1500 cél/mm <sup>3</sup>	87/10	0.7865
Plaquetas	5.1 e-6	2.5 e-6	0.0453	>125000c/mm <sup>3</sup>	75/24	0.2743
VSG	0.0103	0.0053	0.0549	>20 mm en 1ª h	54/45	0.0037
FA	-0.0022	0.0022	0.3345	>115 UI/l	31/68	0.8982
LDH	0.0035	0.0027	0.2036	>230 UI/l	10/89	0.4383
$\beta$ 2microglobulina	0.1321	0.1192	0.2706	>3.5 mg/l	59/35	0.3185
Ig G	0.0002	0.0003	0.5088	>1600 mg/dl	51/22	0.9154
Ig A	0.0017	0.0007	0.0227	>280 mg/dl	21/52	0.0087
Ig M	0.0003	0.0010	0.7668	>210 mg/dl	41/33	0.7803
CD4	0.0004	0.0011	0.7482	>200 cél/mm <sup>3</sup>	54/46	0.5363
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	35/65	0.7302
Ratio CD4/CD8	-1.1280	0.3413	0.2591	>0.3	40/47	0.0634
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.4631	0.3240	0.1563	+/-	31/64	0.1478

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 51. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO B. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina	>12 g/dl	-0.7107	0.3759	0.49	0.23, 1.03	0.0616
Plaquetas	>125000 cel/mm <sup>3</sup>	0.4127	0.3763	1.5	0.72, 3.16	0.2755
VSG*	>20 mm	0.9599	0.3487	2.61	1.32, 5.17	0.0070
Ig A	>280 mg/dl	0.8150	0.3715	2.26	1.09, 4.68	0.0314

\* Se categoriza la VSG por ser significativa como variable continua si sólo consideramos las dos primera cifras decimales.

**TABLA 52. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO B. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Hemoglobina	-0.2351	0.1349	-1.7430	0.0858
Plaquetas	6.3 e-6	3.0 2-6	2.1103	0.0385
VSG	0.0100	0.0090	1.1151	0.2688
Ig A	0.0007	0.0008	0.7742	0.4415

Tamaño de la muestra: 73 pacientes.

Progresan: 33 pacientes

Ln función de verosimilitud: -107.8450

Razón de verosimilitud: 15.7763

P =0.0033

**TABLA 53. PRIMERA ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA EN EL GRUPO C.**

ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA	NUMERO DE ENFERMOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis esofágica	15	11.72
Citomegalovirus	2	1.56
Criptosporidium	1	0.78
Leucoencefalopatía multifocal progr.	2	1.56
Herpes simple	2	1.56
Linfoma no Hodgkin tipo B	2	1.56
Micobacterium avium intracelular	1	0.78
Neumonía por neumocystis carinii	27	21.09
Salmonelosis recurrente	2	1.56
Toxoplasmosis cerebral	9	7.03
Tuberculosis	58	45.31
Carcinoma de cérvix	1	0.78
Neumonía recurrente	2	1.56

**TABLA 54. OTRAS ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA, DIAGNOSTICADAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO EN EL GRUPO C.**

ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA	NUMERO DE ENFERMOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis esofágica	17	13.28
Citomegalovirus	5	3.91
Criptosporidium	3	2.34
Leucoencefalopatía multifocal progr.	4	3.13
Linfoma no Hodgkin tipo B	1	0.78
Micobacterium avium intracelular	1	0.78
Neumonía por pneumocystis carinii	12	9.38
Síndrome consuntivo	3	2.34
Toxoplasmosis cerebral	3	2.34
Tuberculosis	10	7.81
Neumonía recurrente	2	1.56

**TABLA 55. GRUPO C. SINTOMAS DEFINITORIOS DE ESTADIO B AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

ENFERMEDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis oral	94	73.44
Candidiasis vulvovaginal > 1 mes	2	1.56
Leucoplasia vellosa oral	12	9.38
Herpes zoster multimetamérico	10	7.81
Púrpura trombocitopénica inmune	3	2.34
Pérdida de peso inexplicada >10%	15	11.72
Fiebre inexplicada de más de 15 días	4	3.13
Diarrea inexplicada de más de 1 mes		
Neuropatía VIH	6	4.69
Otros	2	1.56

**TABLA 56. GRUPO C. NUEVAS ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA, DURANTE EL TRATAMIENTO .**

ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA	NUMERO DE ENFERMOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Candidiasis esofágica	21	16.41
Citomegalovirus	16	12.50
Encefalopatía VIH	6	4.69
Leucoencefalopatía multifocal progr.	1	0.78
Linfoma cerebral primario	1	0.78
Linfoma no Hodgkin tipo B	1	0.78
Micobacterium avium intracelular	6	4.69
Neumonía por pneumocystis carinii	17	13.28
Sarcoma de Kaposi	2	1.56
Síndrome consuntivo	4	3.13
Toxoplasmosis cerebral	6	4.69
Tuberculosis	9	7.03
Neumonía recurrente	2	1.56

**TABLA 57. EVOLUCION DE LOS RECUENTOS DE LINFOCITOS CD4 EN EL GRUPO C, A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Media*	166.95	196.17	195.92	164.51	133.78	185.78	119.89	88.25
IC 95%**	±28.04	±46.51	±48.00	±40.30	±54.18	±102.2	±86.11	±48.18
Pacientes	122	63	64	64	41	19	9	4
valor p***		0.016	0.2549	0.1149	0.0178	>0.05	>0.05	no calculable

\* Medidas en células/mm<sup>3</sup>.

\*\* Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% para la media.

\*\*\* Valor de p al comparar la media con el valor al inicio del tratamiento con una T-Student o un test de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 58. GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N**	P
Eventos C	0.3648	0.1981	0.0684	2 o más	35/68	0.0197
Eventos B y C	0.2597	0.1165	0.0323	3 o más	45/58	0.0086
Hemoglobina	-0.1580	0.0739	0.027	>12 g/dl	58/43	0.2270
Neutrófilos	-1.0 e-5	0.0001	0.9389	>1500 cél/mm	78/21	0.0992
Plaquetas	1.4 e-6	2.0 e-6	0.4826	>125000c/mm <sup>3</sup>	81/16	0.1494
VSG	0.0085	0.0035	0.0187	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	73/21	0.0069
FA	-0.0001	0.0021	0.6318	>115 UI/l	42/59	0.7148
LDH	0.0018	0.0009	0.0444	>230 UI/l	21/79	0.0119
$\beta$ 2microglobulina	0.1493	0.1278	0.2459	>3.5 mg/l	74/12	0.2899
Ig G	-0.0002	0.0002	0.4396	>1600 mg/dl	48/27	0.0930
Ig A	0.0011	0.0005	0.0517	>280 mg/dl	41/34	0.3965
Ig M	-0.0022	0.0014	0.1187	>210 mg/dl	38/37	0.1580
CD4	-0.0014	0.0009	0.1464	>200 cél/mm <sup>3</sup>	39/64	0.0930
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	23/80	0.0059
Ratio CD4/CD8	-1.7664	1.0415	0.0939	>0.3	20/66	0.0501
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.6960	0.3100	0.0273	+/-	17/23	0.0208

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 59. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO C. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Eventos C	2 o más	0.6217	0.2865	1.86	1.06, 3.26	0.0323
Eventos B y C	3 o más	0.6904	0.2876	1.99	1.13, 3.50	0.0270
VSG	>20 mm	1.0689	0.4143	2.89	1.29, 6.56	0.0115
LDH	>230 UI/l	0.7480	0.3063	2.11	1.16, 3.85	0.0164
Ag p24 al inicio	+/-	-0.6960	0.3100	0.50	0.27, 0.92	0.0273

**TABLA 60. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Eventos C	0.5136	0.2522	2.0361	0.0464
VSG	0.0118	0.0045	2.6235	0.0111
LDH	0.0044	0.0016	2.7300	0.0084
Ratio CD4/CD8	-1.9439	1.3221	-1.4703	0.1470
Ag p24 al inicio (+/-)	-0.3414	0.4040	-0.8451	0.4016

Tamaño de la muestra: 63 pacientes.

Progresan: 35 pacientes

Ln función de verosimilitud: -110.634

Razón de verosimilitud: 23.540

P = 0.0003

**TABLA 61. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA VIRAL A LO LARGO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO C. DATOS CUALITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18	24	30	36
Ag p24 +/-	48/57	21/22	21/30	20/23	12/13	8/11	2/5	3/0
% de Ag +	45.71	48.84	41.18	39.22	46.51	42.10	40.00	100
p*		0.7298	0.5905	0.4385	0.9296	0.7697	n.c.**	n.c.**

\*valor de la p al comparar los porcentajes con el encontrado al inicio del tratamiento en una Chi2.

\*\*el paquete estadístico usado no puede calcular el valor de la p por los escasos datos.

**TABLA 62. EVOLUCION DE LA ANTIGENEMIA VIRAL EN LOS PACIENTES CON ANTIGENO CIRCULANTE AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL GRUPO C. DATOS CUANTITATIVOS.**

Mes	0	3	6	12	18
Media de Ag p24*	84.14	32.55	41.42	35.71	40.00
IC 95%**	±35.54	±22.70	±30.33	±25.54	±59.88
Número de mediciones	14	9	7	7	3
p***		<0.05	>0.05	>0.05	no calculable

\*medido en pg/ml.

\*\* Amplitud del Intervalo de Confianza al 95% para la media.

\*\*\* valor de p al comparar la media con la hallada al comienzo del tratamiento con un test de Wilcoxon para datos apareados.

**TABLA 63. GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	$\beta$	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N**	P
Eventos C	0.4940	0.1667	0.0036	2 o más	79/49	0.0435
Eventos B y C	0.3955	0.1045	0.0002	3 o más	65/63	0.0001
Hemoglobina	-0.2087	0.0662	0.0021	>12 g/dl	68/58	0.1383
Neutrófilos	-0.0003	0.0001	0.0177	>1500 cél/mm	92/31	0.0053
Plaquetas	2.7 e-7	1.6 e-6	0.8652	>125000c/mm <sup>3</sup>	102/20	0.7009
VSG	0.0099	0.0038	0.0102	>20 mm en 1ª h	91/21	0.0034
FA	0.0032	0.0010	0.0012	>115 UI/l	56/66	0.0072
LDH	0.0013	0.0010	0.2113	>230 UI/l	27/94	0.4946
$\beta$ 2microglobulina	0.0620	0.1148	0.5903	>3.5 mg/l	85/14	0.9834
Ig G	-0.0002	0.0002	0.2896	>1600 mg/dl	56/32	0.4636
Ig A	0.0004	0.0005	0.4344	>280 mg/dl	51/37	0.4969
Ig M	-0.0008	0.0011	0.4769	>210 mg/dl	43/45	0.1442
CD4	-0.0038	0.0010	0.0003	>200 cél/mm <sup>3</sup>	40/82	0.0015
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	24/98	0.0016
Ratio CD4/CD8	-2.5148	0.9898	0.0127	>0.3	21/74	0.0016
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.5555	0.2927	0.0606	+/-	48/55	0.0481

\*E.S.: error estándar de  $\beta$

\* \*\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 64. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO C. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Eventos C	2 o más	0.4844	0.2408	1.62	1.01, 2.60	0.046
Eventos B y C	3 o más	0.9180	0.2472	2.50	1.54, 4.07	0.0003
Hemoglobina	>12 g/dl	-0.2937	0.2422	0.75	0.59, 1.20	0.2275
Neutrófilos	>1500 c/mm <sup>3</sup>	-0.8131	0.2802	0.44	0.26, 0.77	0.0044
VSG	>20 mm	1.5573	0.5951	4.75	1.48, 15.24	0.0101
FA	>115 UI/l	0.2553	0.0135	1.90	1.15, 3.13	0.0135
CD4	>200 c/mm <sup>3</sup>	-0.9464	0.3058	0.39	0.21, 0.71	0.0024
CD4	>300 c/mm <sup>3</sup>	-1.1832	0.3854	0.31	0.14, 0.65	0.0026
Ratio CD4/CD8	>0.3	-1.1697	0.4104	0.31	0.14, 0.69	0.0054

**TABLA 65. SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Eventos B y C	0.3794	0.1762	2.1534	0.0343
Neutrófilos	0.0003	0.0002	-1.5776	0.1186
VSG	0.0101	0.0050	2.0191	0.0468
FA	0.0023	0.0017	1.3371	0.1850
CD4 al inicio	-0.0024	0.0016	-1.4024	0.1647
Ag p24 al inicio (+/-)	0.1345	0.3684	0.3652	0.7159

Tamaño de la muestra: 87 pacientes.  
 Mueren: 37 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -120.5226  
 Razón de verosimilitud: 24.1305  
 P = 0.0005

**TABLA 66. GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION GLOBAL EN EL ANALISIS UNIVARIANTE .**

VARIABLE	MODELO DE COX			LOG-RANK		
	β	E. S.*	P	PUNTO DE CORTE	N **	P
Eventos C	0.4416	0.1383	0.0018	2 o más	79/49	0.0015
Eventos B y C	0.2835	0.0813	0.0007	3 o más	65/63	0.0001
Hemoglobina	-0.1831	0.0559	0.0014	>12 g/dl	68/58	0.0907
Neutrófilos	-0.0002	0.0001	0.1083	>1500 cél/mm	92/31	0.0076
Plaquetas	1.6 e-6	1.3 e-6	0.2380	>125000c/mm <sup>3</sup>	102/20	0.1303
VSG	0.0084	0.0028	0.0033	>20 mm en 1 <sup>a</sup> h	91/21	0.0002
FA	0.0031	0.0009	0.0005	>115 UI/l	56/66	0.0552
LDH	0.0014	0.0007	0.0237	>230 UI/l	27/94	0.0133
β2microglobulina	0.1224	0.0843	0.1499	>3.5 mg/l	85/14	0.4151
Ig G	-0.0001	0.0002	0.4771	>1600 mg/dl	56/32	0.0683
Ig A	0.0005	0.0004	0.2667	>280 mg/dl	51/37	0.3146
Ig M	-0.0007	0.0011	0.4866	>210 mg/dl	43/45	0.0342
CD4	-0.0027	0.0008	0.0010	>200 cél/mm <sup>3</sup>	40/82	0.0002
				>300 cel/mm <sup>3</sup>	24/98	<0.0001
Ratio CD4/CD8	-1.9223	0.8403	0.0244	>0.3	21/74	0.0062
Antígeno p24 circulante (+/-)	-0.5036	0.2338	0.0336	+/-	48/55	0.00287

\*E.S.: error estándar de β

\*\* Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

**TABLA 67. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO C. RESUMEN DEL ANALISIS UNIVARIANTE DE COX CON LAS VARIABLES CATEGORIZADAS.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Eventos C	2 o más	0.6500	0.2106	1.92	1.27, 2.89	0.0025
Eventos B y C	3 o más	0.7804	0.2218	2.18	1.41, 3.37	0.0003
Neutrófilos	>1500 c/mm <sup>3</sup>	-0.5708	0.2478	0.57	0.35, 0.92	0.0229
VSG	>20 mm	1.2608	0.3754	3.53	1.69, 7.36	0.0011
LDH	>230 UI/l	0.5492	0.2397	1.73	1.08, 2.77	0.0237
CD4	>200 c/mm <sup>3</sup>	-0.8775	0.2488	0.42	0.26, 0.68	0.0006
CD4	>300 c/mm <sup>3</sup>	-1.1991	0.3271	0.30	0.16, 0.57	0.0004
Ratio CD4/CD8	>0.3	-0.7617	0.3094	0.47	0.25, 0.86	0.0336
Ag p24 al inicio (+/-)	+/-	-0.5036	0.2338	0.60	0.38, 0.96	0.0336

**TABLA 68. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO C. FACTORES PRONOSTICOS EN EL MODELO MULTIVARIANTE DE COX.**

VARIABLE	$\beta$	E. S.	T	P
Eventos C	0.4808	0.1897	2.5303	0.0133
VSG	0.0114	0.0036	3.1559	0.0022
LDH	5.2 e-6	0.0001	-0.0054	0.9958
CD4 al inicio	-0.0029	0.0011	-2.7125	0.0082
Ag p24 al inicio (+/-)	0.1543	0.2901	0.5320	0.5962

Tamaño de la muestra: 87 pacientes.  
 Progresan: 61 pacientes  
 Ln función de verosimilitud: -211.8448  
 Razón de verosimilitud: 26.7632  
 P < 0.0001

**TABLA 69. TIPO DE TOXICIDAD TRAS EL TRATAMIENTO CON ZIDOVUDINA.**

TIPO DE TOXICIDAD	SUJETOS QUE LA SUFREN	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE EFECTOS SECUNDARIOS
HEMATOLOGICA	94	76.42
GASTROINTESTINAL	28	22.76
MUSCULAR	1	0.81
INSOMNIO	6	4.88
DERMATOLOGICA	0	0
OTROS	12	9.75

**TABLA 70. REPERCUSION DE LA TOXICIDAD SOBRE EL ESQUEMA TERAPEUTICO SEGUN EL ESTADIO CLINICO AL INICIO.**

SUSPENSION DEL TTO.	NO n° total (%)	LEVE n°total (%)	FRECUENTE n° total (%)	DEFINITIVA n° total (%)	TOTAL n° (%)
GRUPO A	7 (23.33)	15 (50.00)	4 (13.33)	4 (13.33)	30 (100)
GRUPO B	12 (34.29)	13 (37.14)	5 (14.28)	5 (14.28)	35 (100)
GRUPO C	8 (13.79)	18 (31.03)	23 (39.66)	9 (15.58)	58 (100)
GRUPO 0	27 (21.95)	46 (37.39)	32 (26.02)	18 (14.63)	123 (100)

**TABLA 71. RELACION ENTRE LAS VARIABLES DE LABORATORIO DEL SUJETO, AL INICIO DEL TRATAMIENTO, Y LA TOXICIDAD POR ZIDOVUDINA.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	PACIENTES*	CASOS DE TOXICIDAD**	p***
Hemoglobina	>12 g/dl	261/86	80/40	0.0029
Neutrófilos	>1500 c/mm <sup>3</sup>	291/50	90/30	0.0009
Plaquetas	>125000 c/mm <sup>3</sup>	276/65	100/18	0.1725
VSG	>20 mm	181/149	43/36	<0.0001
LDH	>230 UI/l	44/294	23/91	0.0077
β2microglobulina	>3.5 mg/l	201/108	83/29	0.1192
Ig A	>280 mg/dl	104/152	51/42	0.0004
CD4 al inicio	>200 cel/mm <sup>3</sup>	184/160	49/71	0.0005
Ag p24 al inicio	+/-	104/209	43/58	0.0178

\*Pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

\*\*Casos de toxicidad en pacientes con el valor de la variable por encima o debajo del punto de corte.

\*\*\*Valor de la p al comparar las proporciones con una Chi cuadrado.

**TABLA 72. RELACION ENTRE LAS VARIABLES DE LABORATORIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y LA TOXICIDAD POR ZIDOVUDINA. REGRESION LOGISTICA\*.**

VARIABLE	COEF. DE REGRESION	ERROR ESTANDAR	T	P	COEF. ESTANDAR
Independiente	-0.8351	0.5694	1.4665	0.1452	
Neutrófilos	0.0006	0.0002	3.3417	0.0008	4.2 e-7
Ig A	-0.0015	0.0007	2.2525	0.0243	-6.1 e-6
CD4 al inicio	0.0012	0.0011	1.1064	0.2686	7.5 e-6
Ag p 24 al inicio	0.4354	0.3274	1.3297	0.1836	0.9493

\*El término independiente de esta regresión es la probabilidad de que no ocurra toxicidad.

Ln Función de verosimilitud: -131.2528.

Razón verosimilitud: 57.7285.

Tamaño de la muestra: 231 pacientes.

p<0.0001

**TABLA 73. RELACION ENTRE LAS VARIABLES CATEGORIZADAS Y LA TOXICIDAD POR ZIDOVUDINA. REGRESION LOGISTICA\*.**

VARIABLE	PTO. DE CORTE	$\beta$	E. S.	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Independiente		-0.4312	0.4889			0.3777
Neutrófilos	>1500 c/mm <sup>3</sup>	1.0208	0.4323	2.78	1.19, 6.48	0.0182
Ig A	>280 UI/l	-0.8657	0.3093	0.42	0.23, 0.77	0.0052
CD4	>200 c/mm <sup>3</sup>	0.4674	0.3139	1.60	0.86, 2.95	0.1366
Ag p24 al inicio (+/-)	+/-	0.4907	0.3219	1.63	0.87, 3.07	0.1274

\*El término independiente de esta regresión es la **probabilidad de que no ocurra toxicidad.**

Ln Función de verosimilitud: -133.0361.

Razón verosimilitud: 54.1618.

Tamaño de la muestra: 231 pacientes.

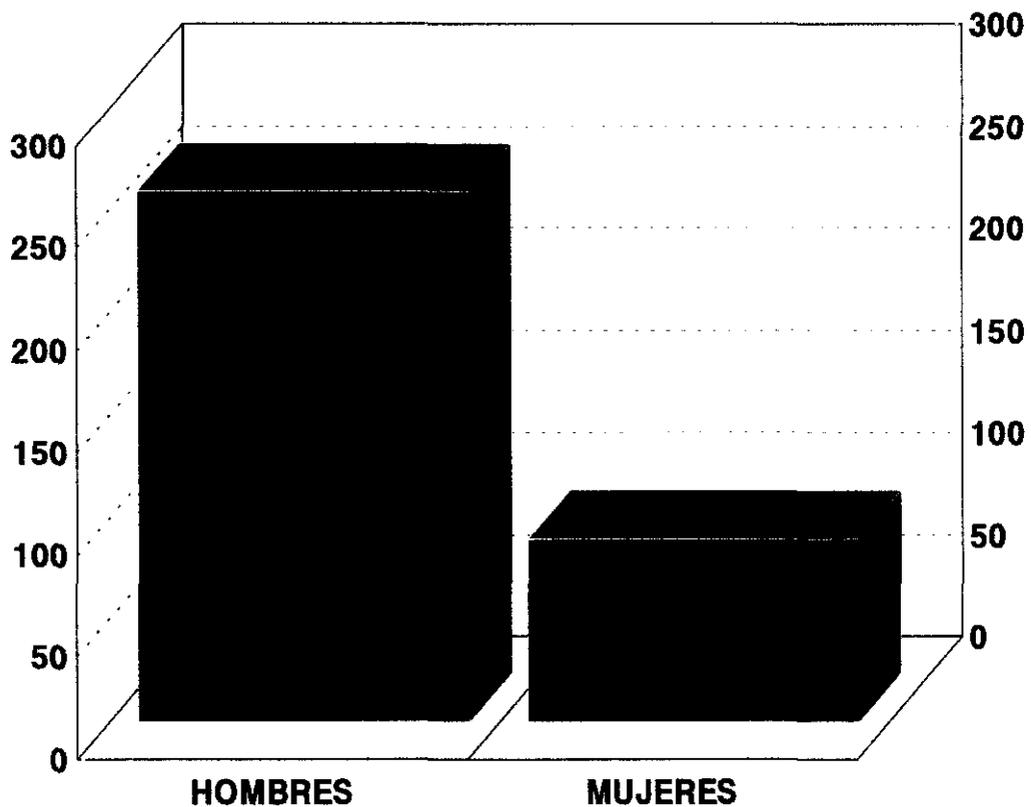
p<0.0001

**TABLA 74. TOXICIDAD PRODUCIDA POR EL TRATAMIENTO CON DIDANOSINA.**

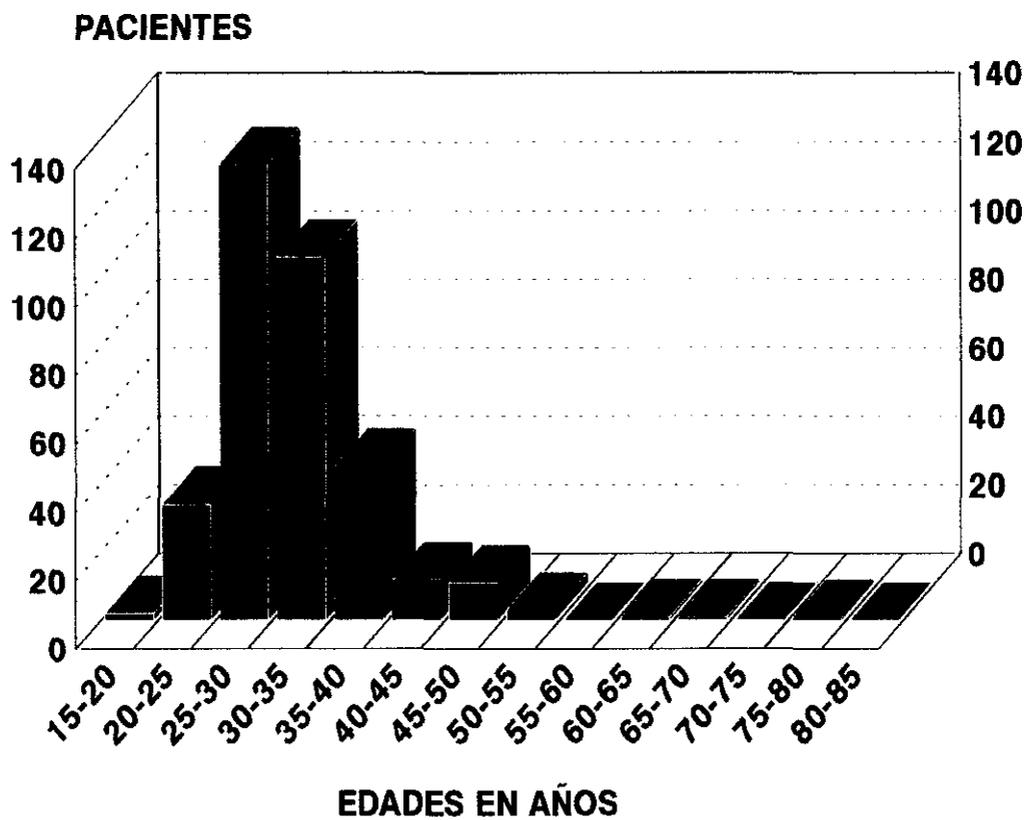
TIPO DE TOXICIDAD	NUMERO DE CASOS	% SOBRE EL TOTAL
Alteración de enzimas pancreáticas	13	19.70
Neuropatía	2	3.03
Hepática	1	1.52
Gastrointestinal	11	16.67
Dermatológica	2	3.03

## **2. - FIGURAS.**

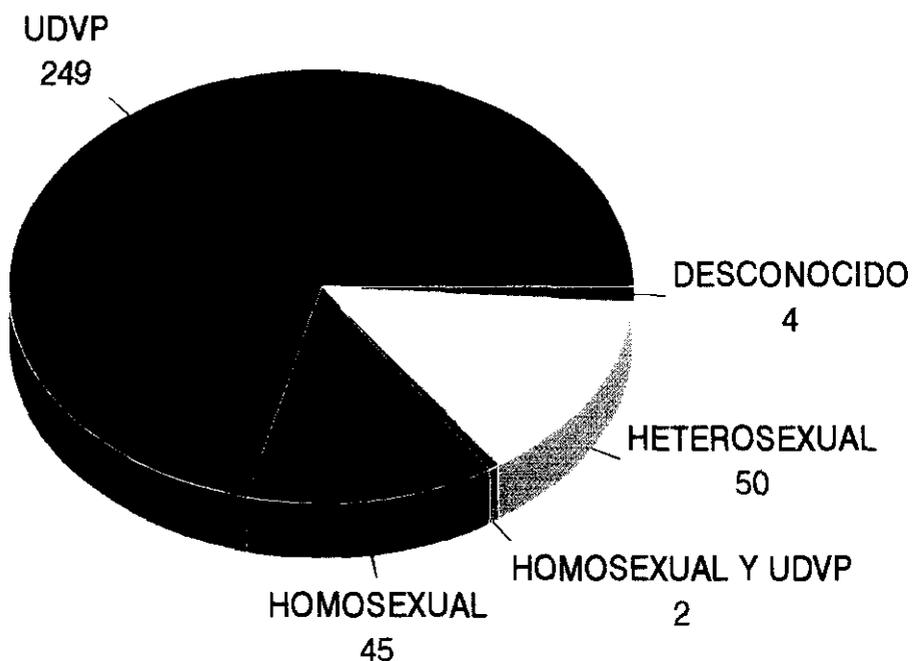
**FIGURA 1. DISTRIBUCION POR SEXOS DEL GRUPO 0**



**FIGURA 2. DISTRIBUCION POR EDADES DEL GRUPO 0**

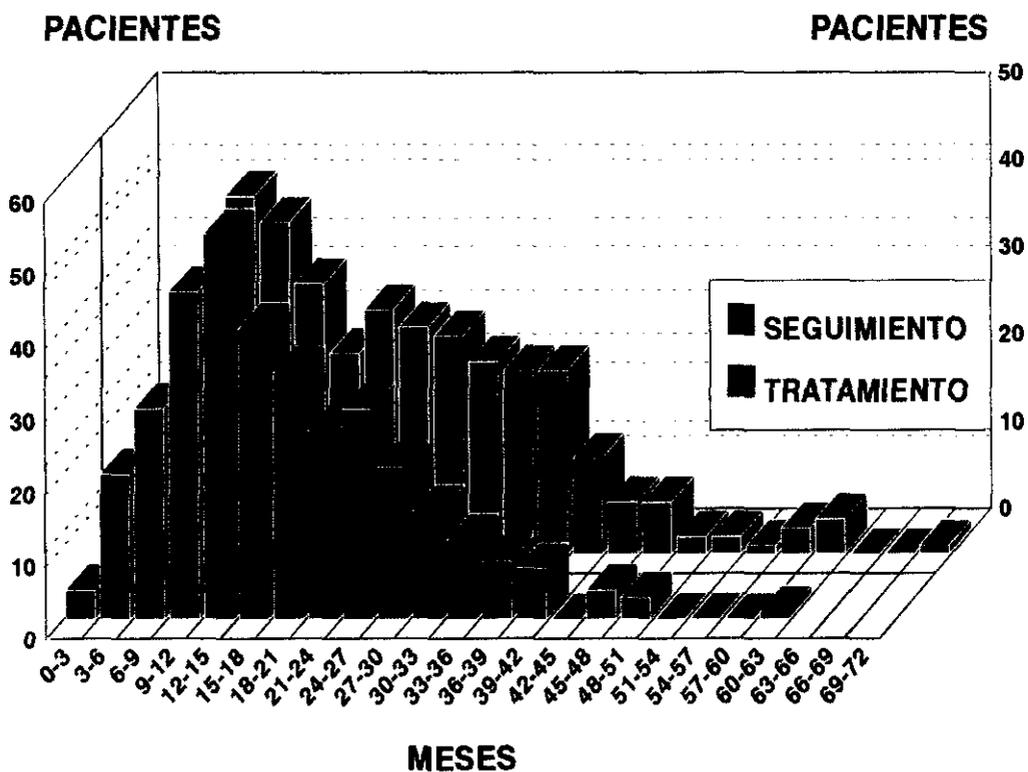


**FIGURA 3. CONDUCTAS DE RIESGO RELACIONADAS CON LA ADQUISICION DE LA INFECCION VIH**

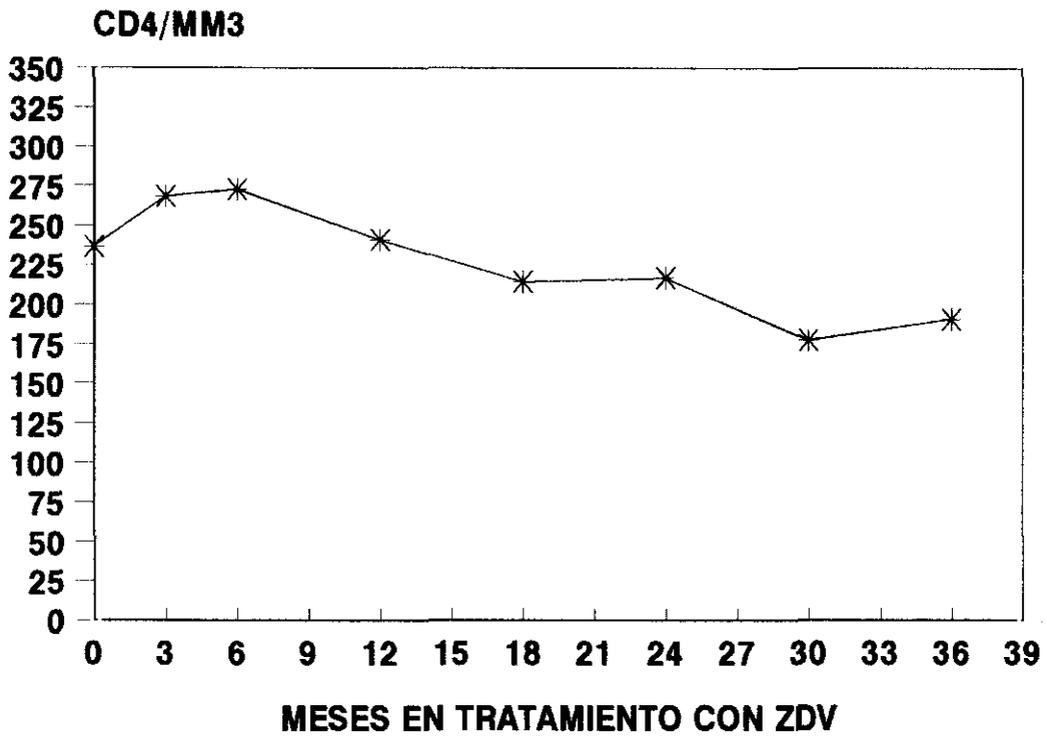


UDVP: Usuario de drogas vía parenteral

**FIGURA 4. GRUPO 0. TIEMPO EN TRATAMIENTO Y TIEMPO EN ESTUDIO**

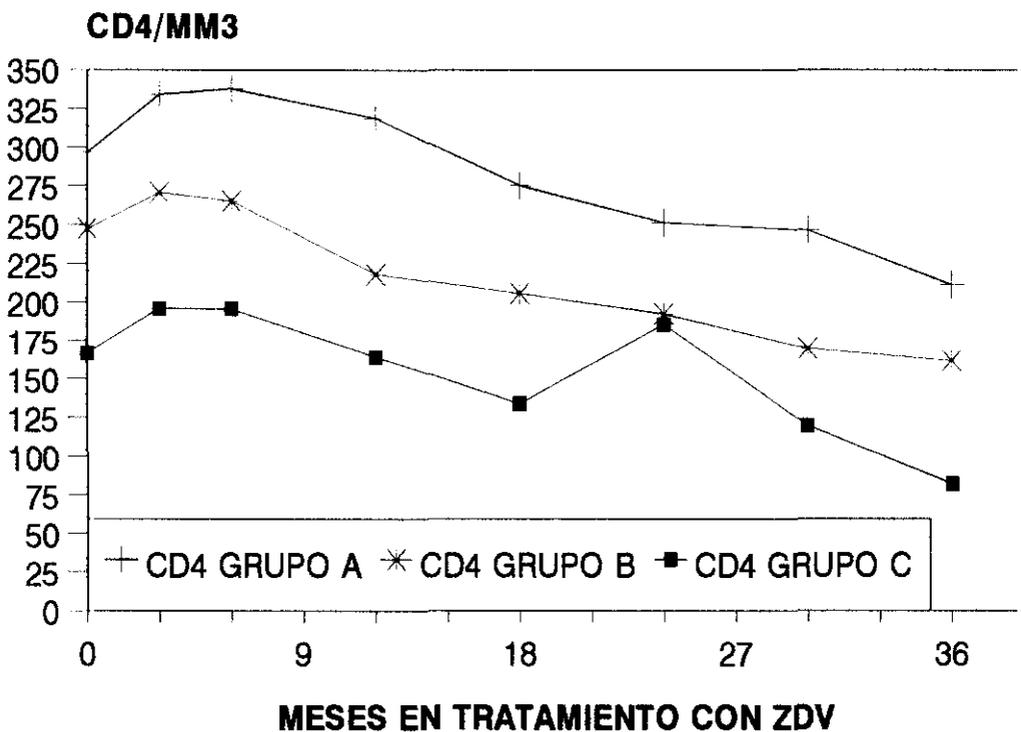


**FIGURA 5. EVOLUCION DE LA MEDIA DE LINFOCITOS CD4 EN EL GRUPO 0**



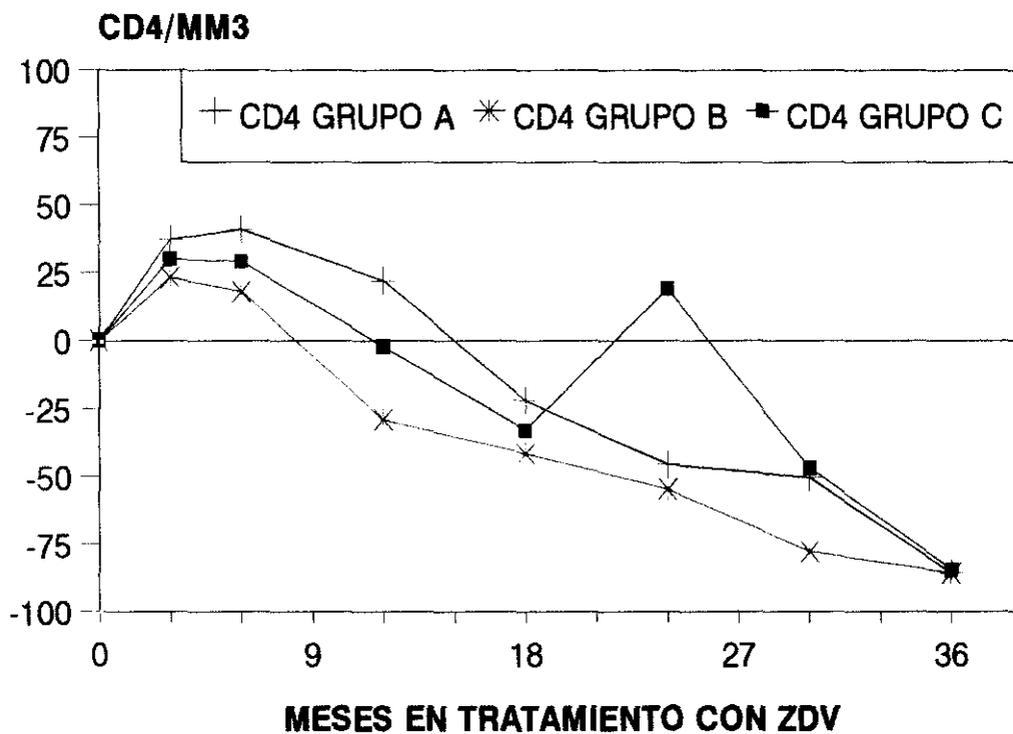
Intervalos de confianza de las medias y número de mediciones en la tabla 5.

**FIGURA 6. EVOLUCION DE LA MEDIA DE LINFOCITOS CD4 SEGUN LA SITUACION CLINICA AL INICIO**



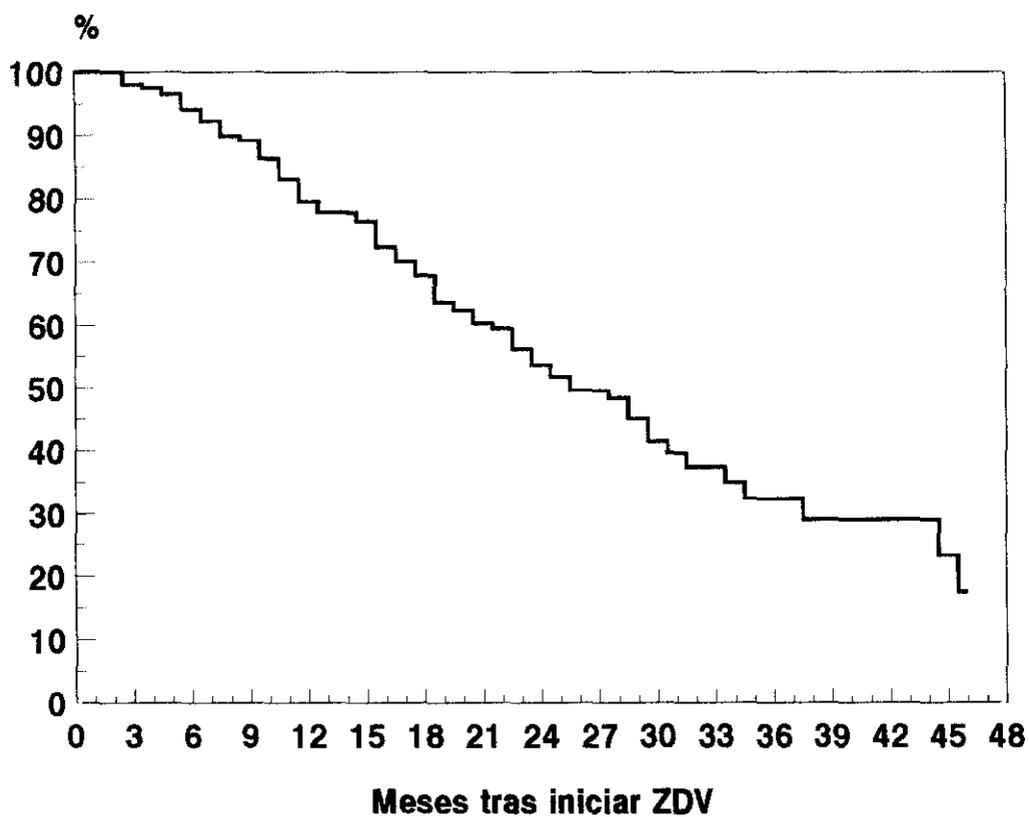
Intervalos de confianza de las medias y número de mediciones en las tablas 24, 41 y 57.

**FIGURA 7. EVOLUCION DE LOS INCREMENTOS DE LA MEDIA DE CELULAS CD4 SEGUN ESTADIO CLINICO AL INICIO.**

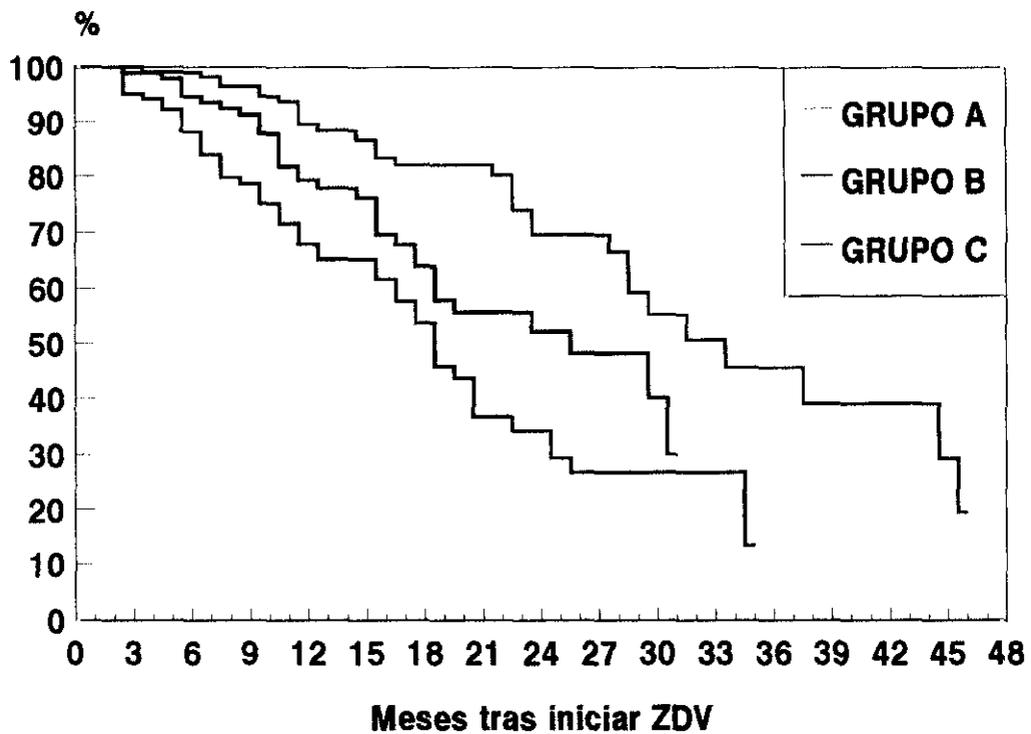


Intervalo de confianza para las medias y número de mediciones en las tablas 24, 41 y 57.

**FIGURA 8. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO 0**

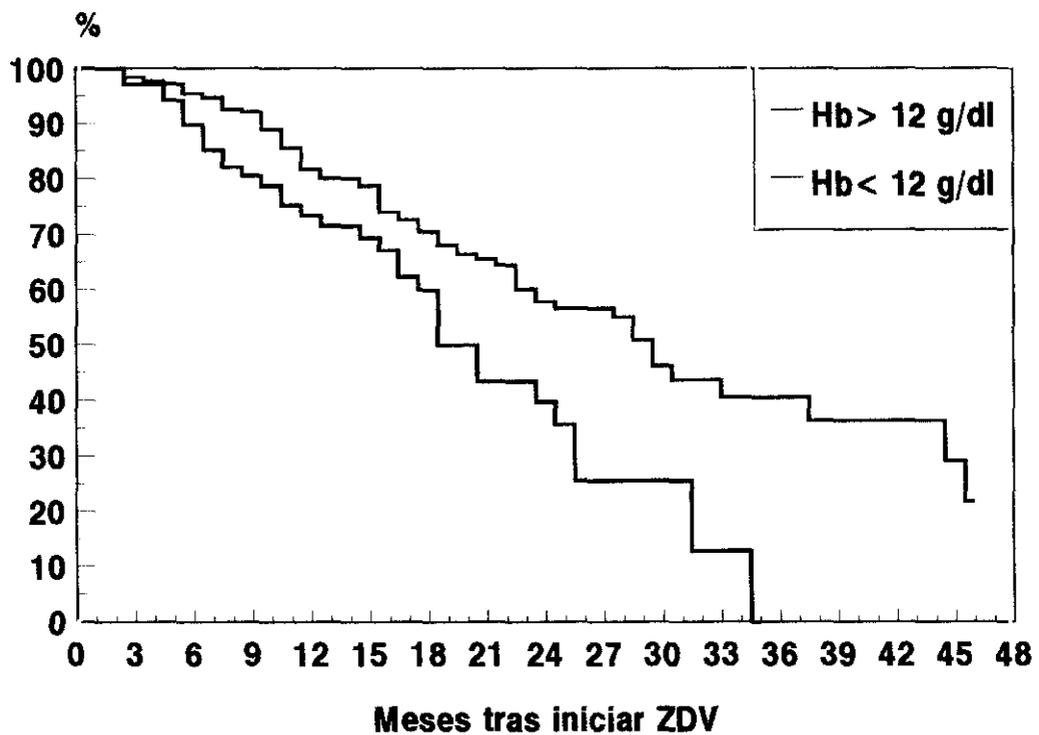


**FIGURA 9. PROGRESION INMUNOLOGICA SEGUN ESTADIO CLINICO AL INICIO**



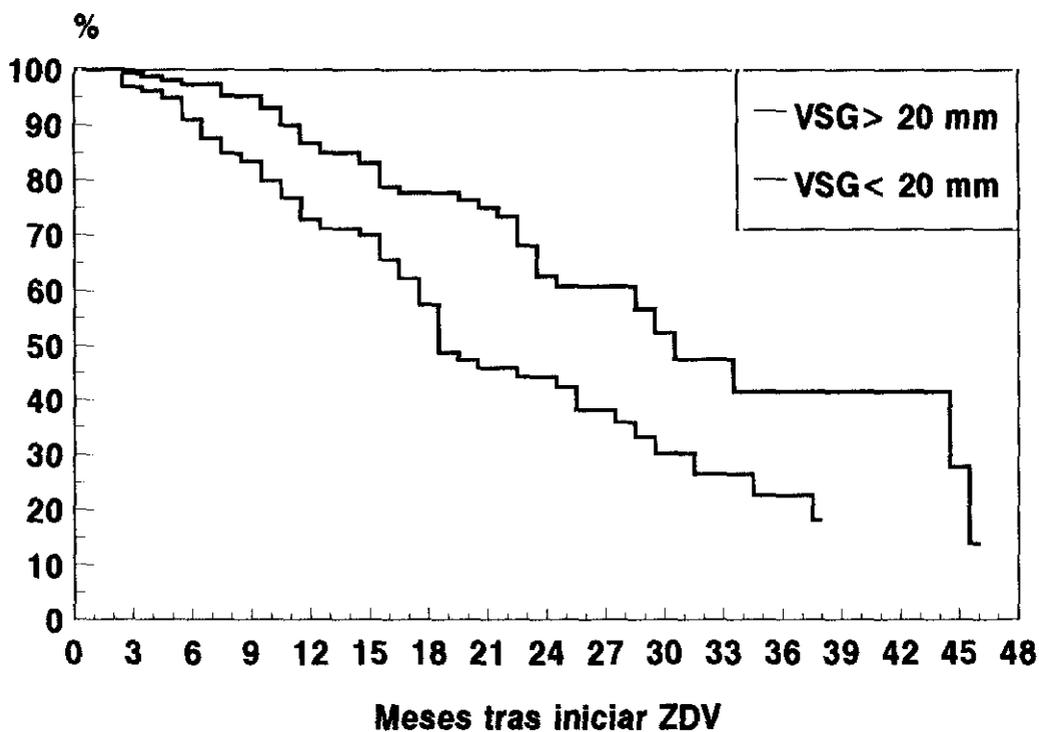
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 10. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



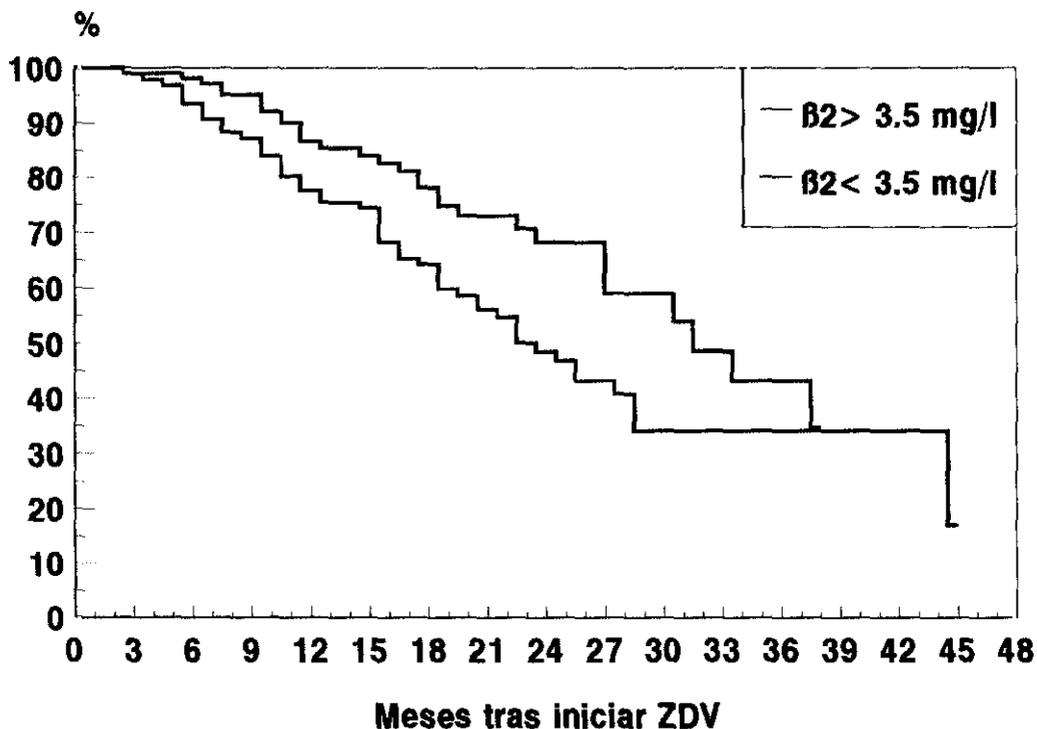
Log-rank,  $p = 0.0004$

**FIGURA 11. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



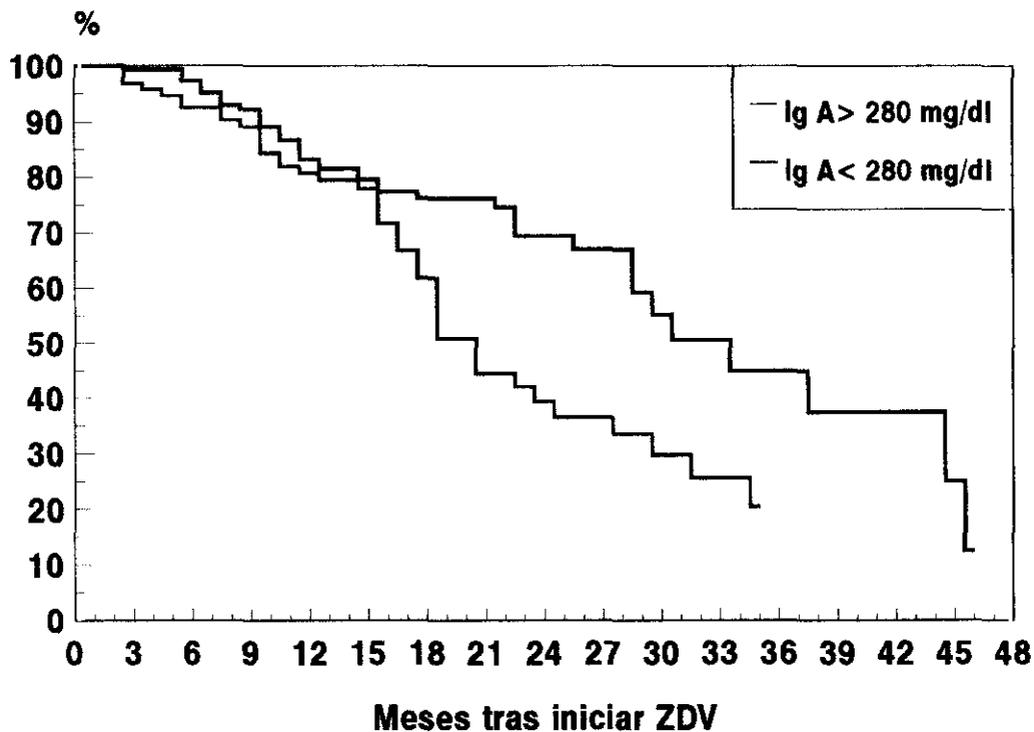
Log-rank,  $p=0.0001$

**FIGURA 12. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA  $\beta$ 2MICROGLOBULINA AL INICIO.**



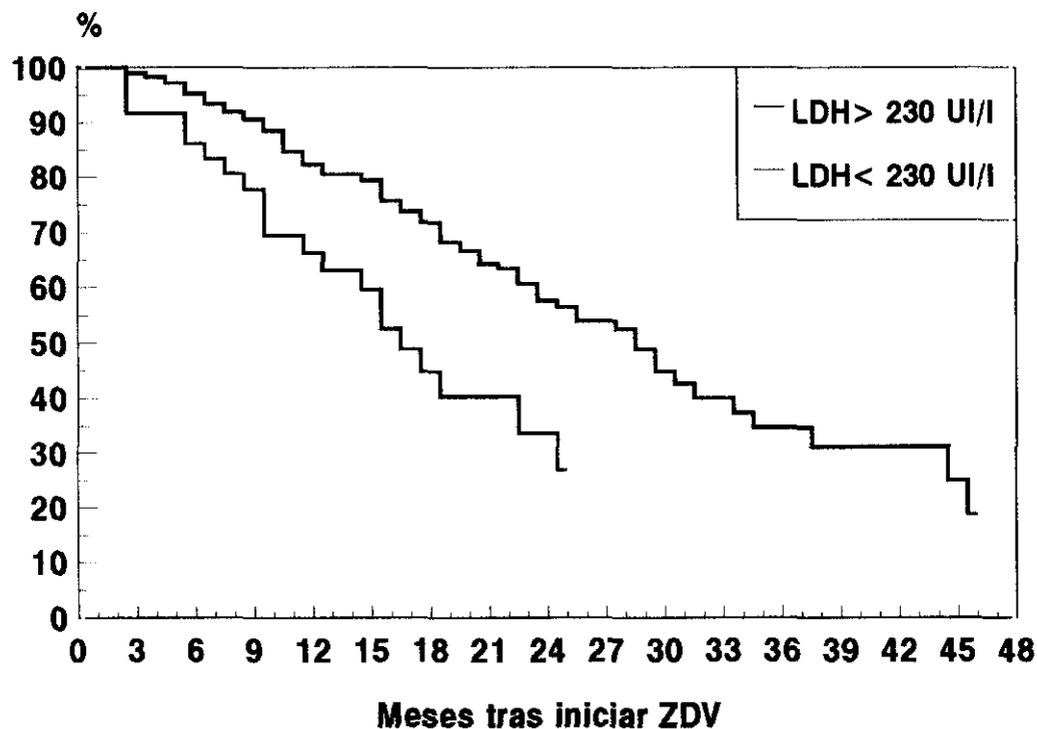
Log-rank,  $p=0.0027$

**FIGURA 13.GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



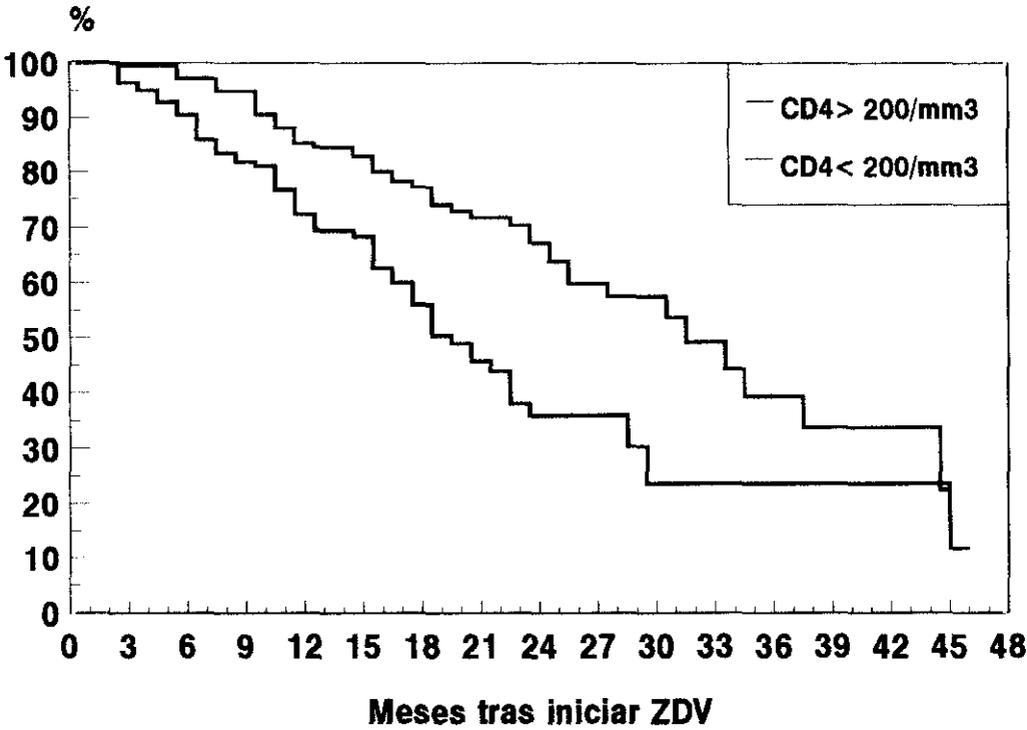
Log-rank,  $p=0.0038$

**FIGURA 14.GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



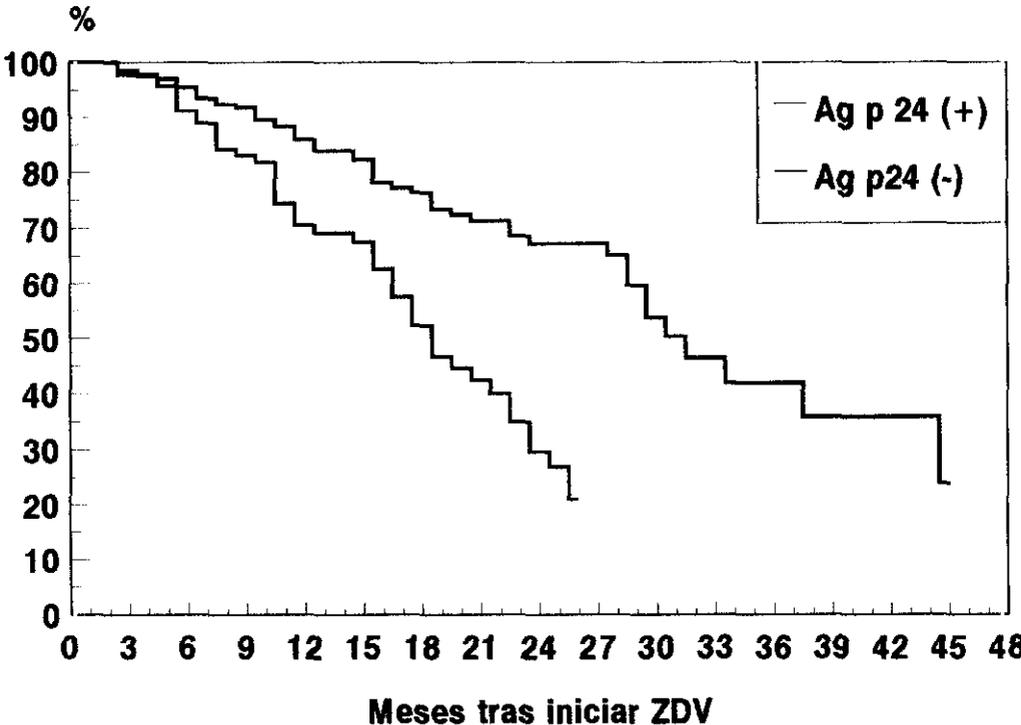
Log-rank,  $p=0.0009$

**FIGURA 15. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



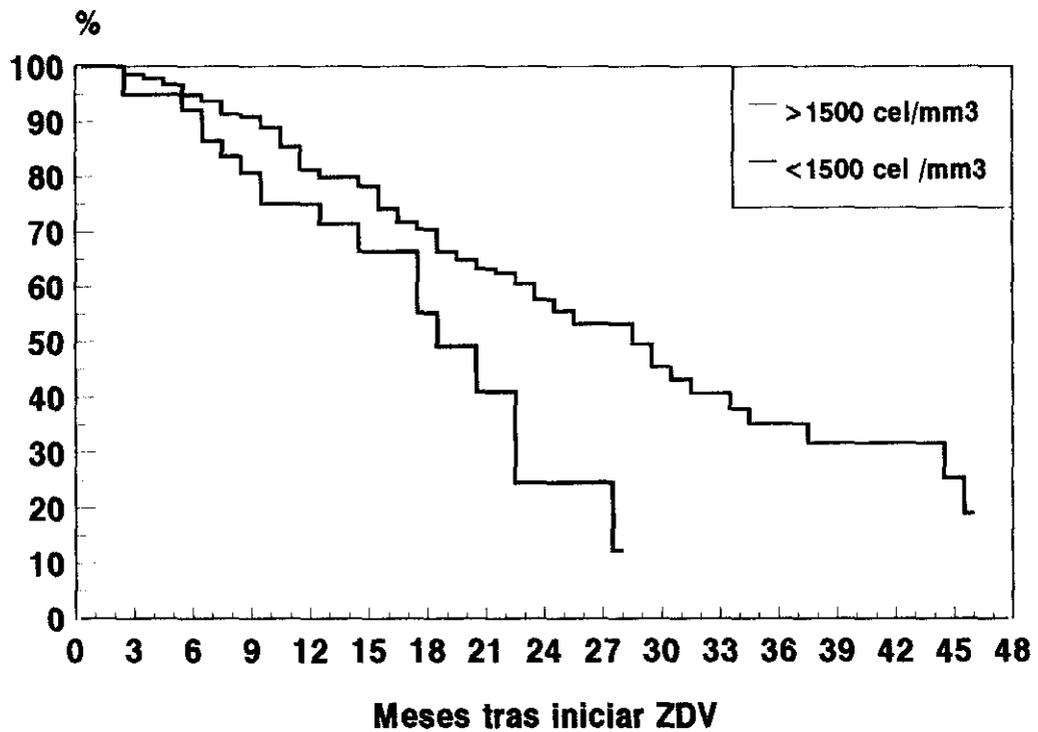
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 16. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO.**



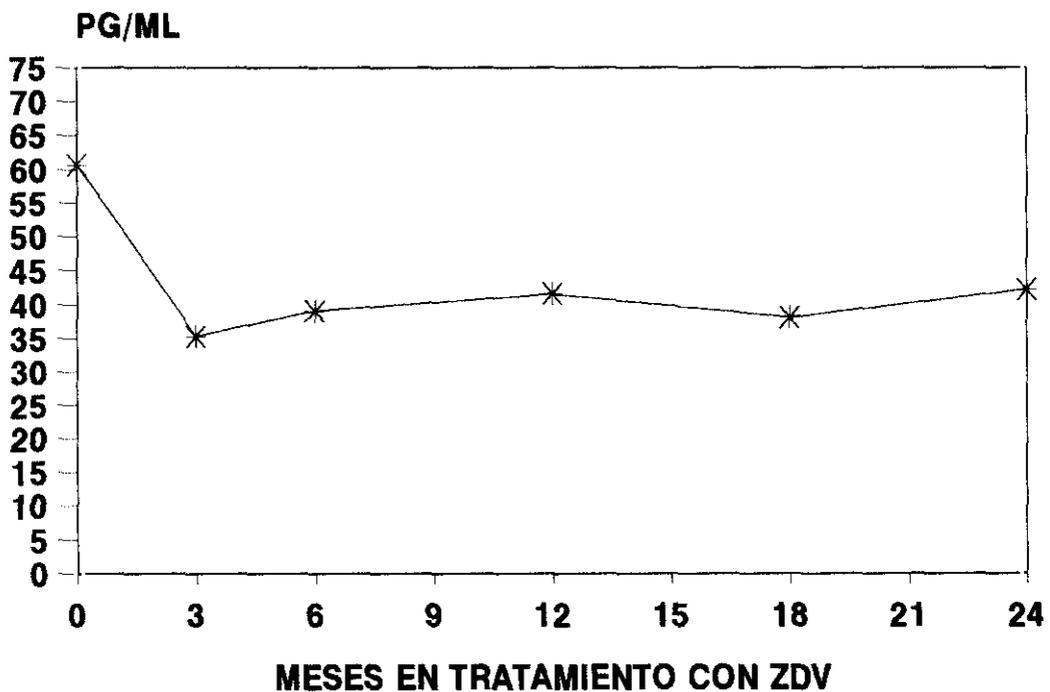
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 17. GRUPO 0: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



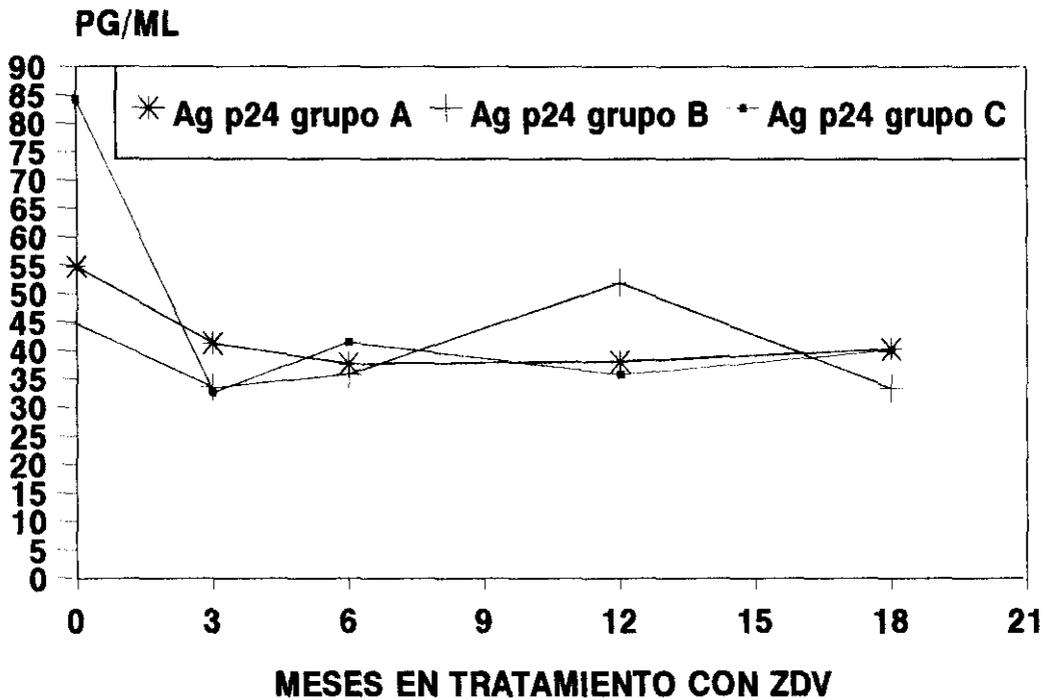
Log-rank,  $p=0.0020$

**FIGURA 18. EVOLUCION DE LA MEDIA DE ANTIGENO P24 CIRCULANTE EN EL GRUPO 0**



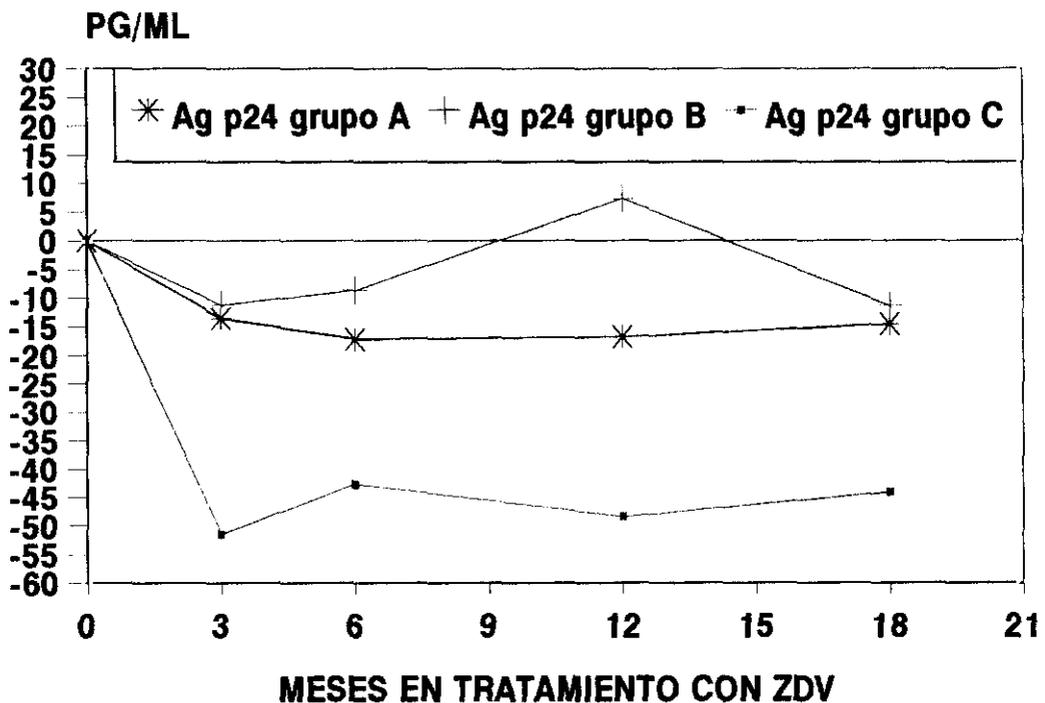
Sólo consideramos los sujetos con antigenemia positiva al inicio del tratamiento  
Intervalos de confianza de las medias y número de mediciones en tabla 10.

**FIGURA 19. EVOLUCION DE LA MEDIA DE ANTIGENO P24 CIRCULANTE SEGUN EL ESTADIO CLINICO**



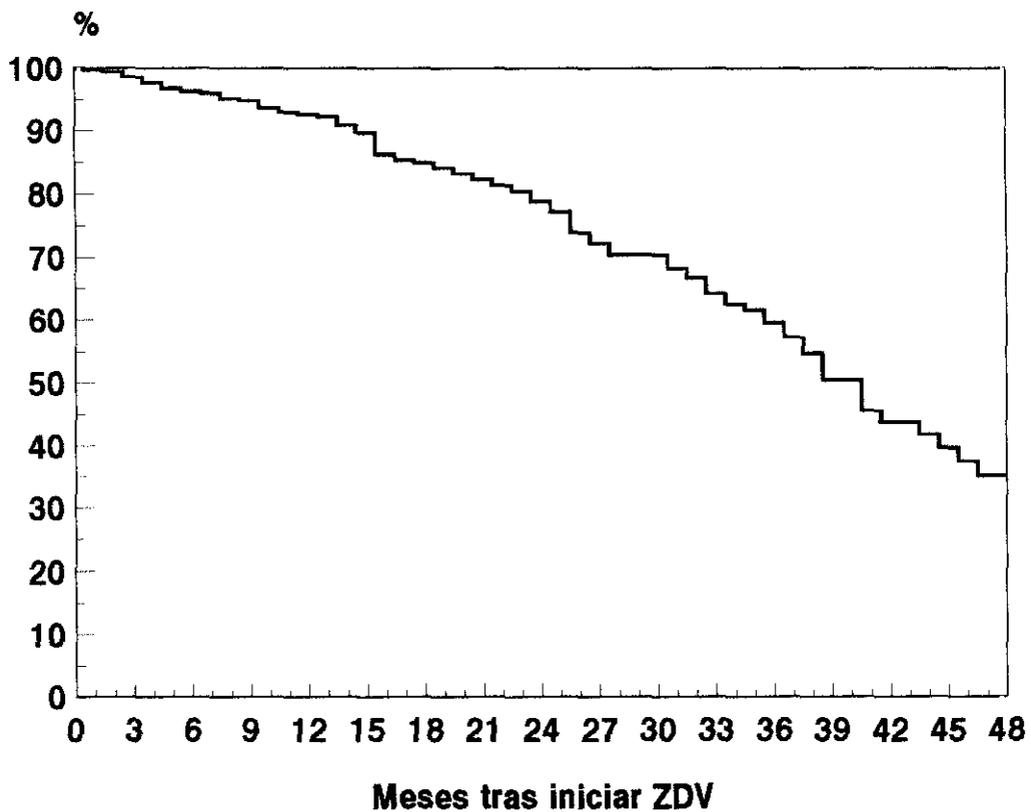
Sólo consideramos los sujetos con antigenemia positiva al inicio del tratamiento  
Intervalos de confianza de las medias y número de mediciones en tablas 29, 46 y 62.

**FIGURA 20. INCREMENTOS EN LA MEDIA DE ANTIGENO P24 CIRCULANTE SEGUN EL ESTADIO CLINICO.**

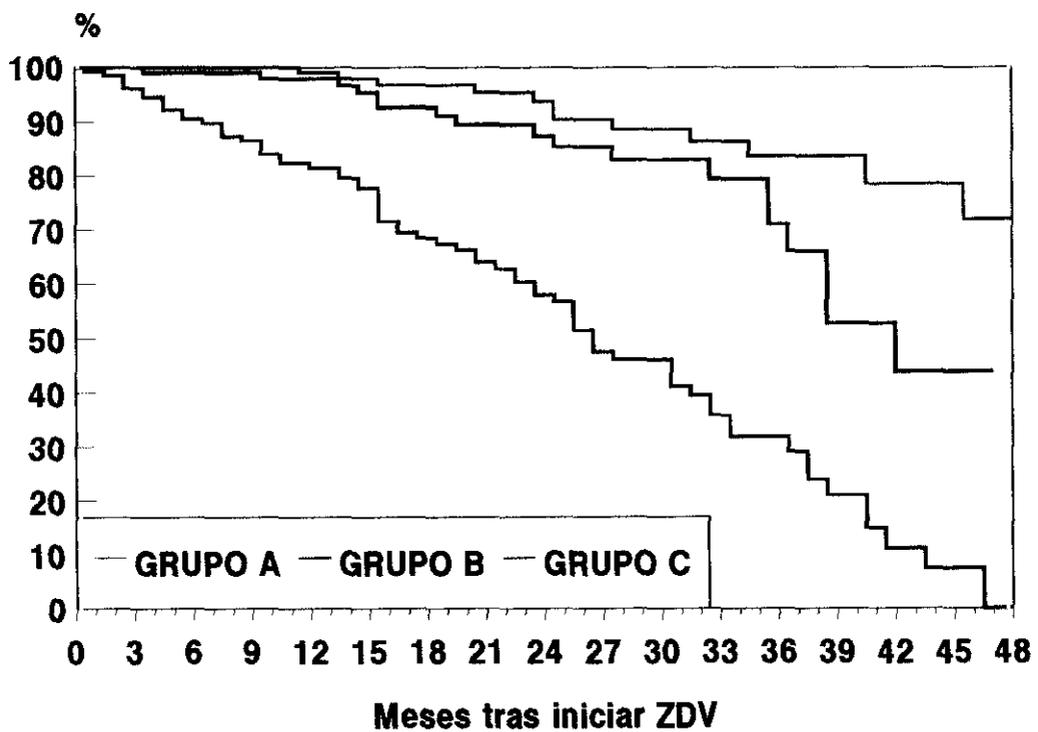


Sólo consideramos los sujetos con antigenemia positiva al inicio del tratamiento  
Intervalos de confianza de las medias y número de mediciones en tablas 29, 46 y 62.

**FIGURA 21. SUPERVIVENCIA DEL GRUPO 0**

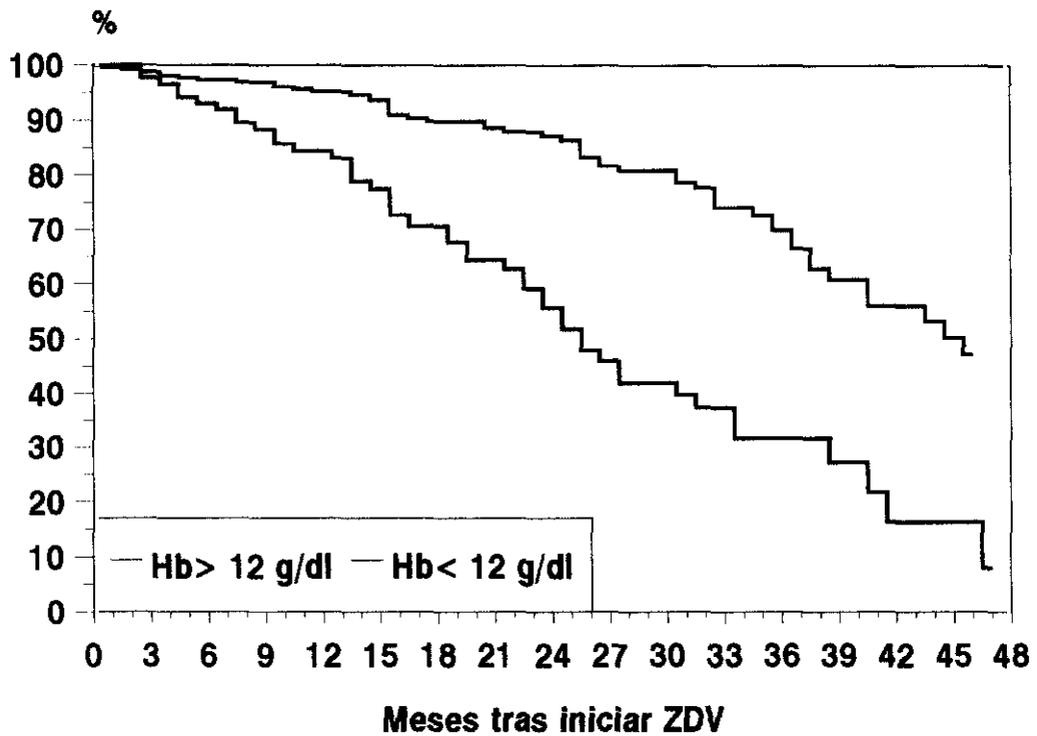


**FIGURA 22. SUPERVIVENCIA SEGUN ESTADIO CLINICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO**



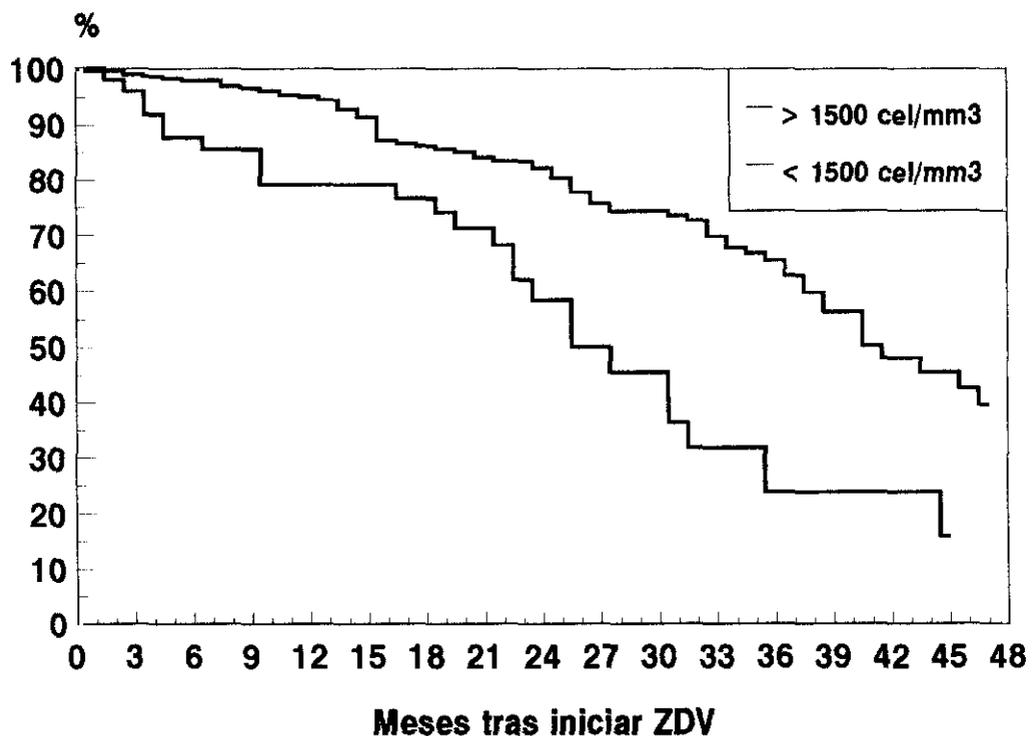
Log-rank,  $p < 0.001$

**FIGURA 23. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



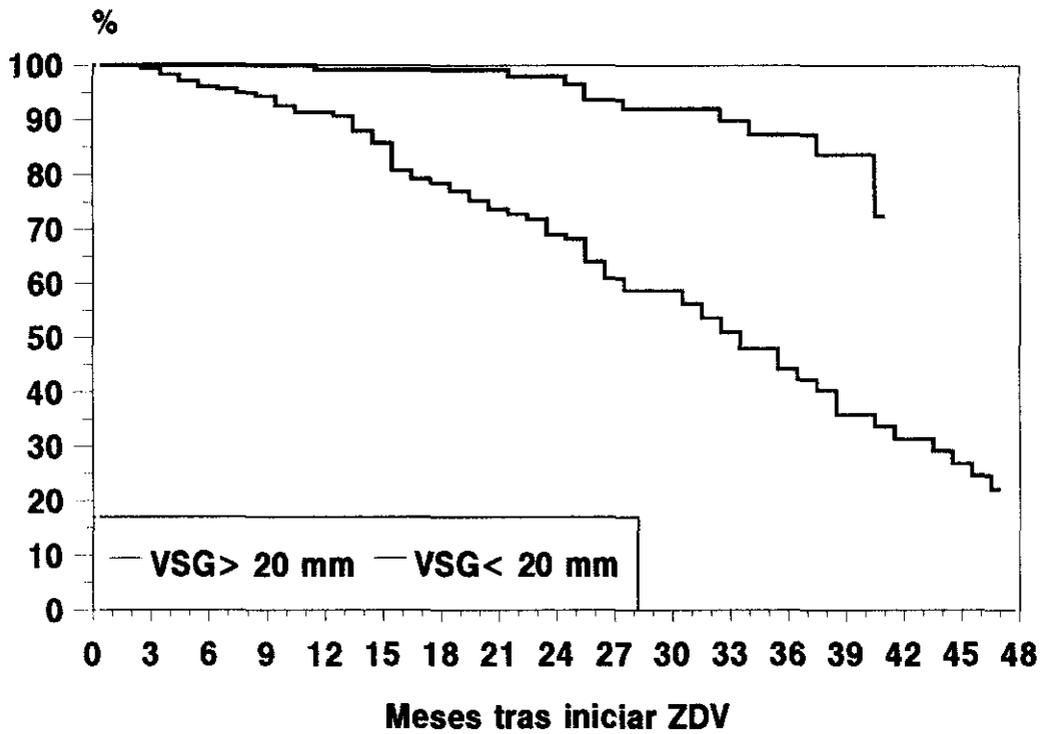
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 24. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



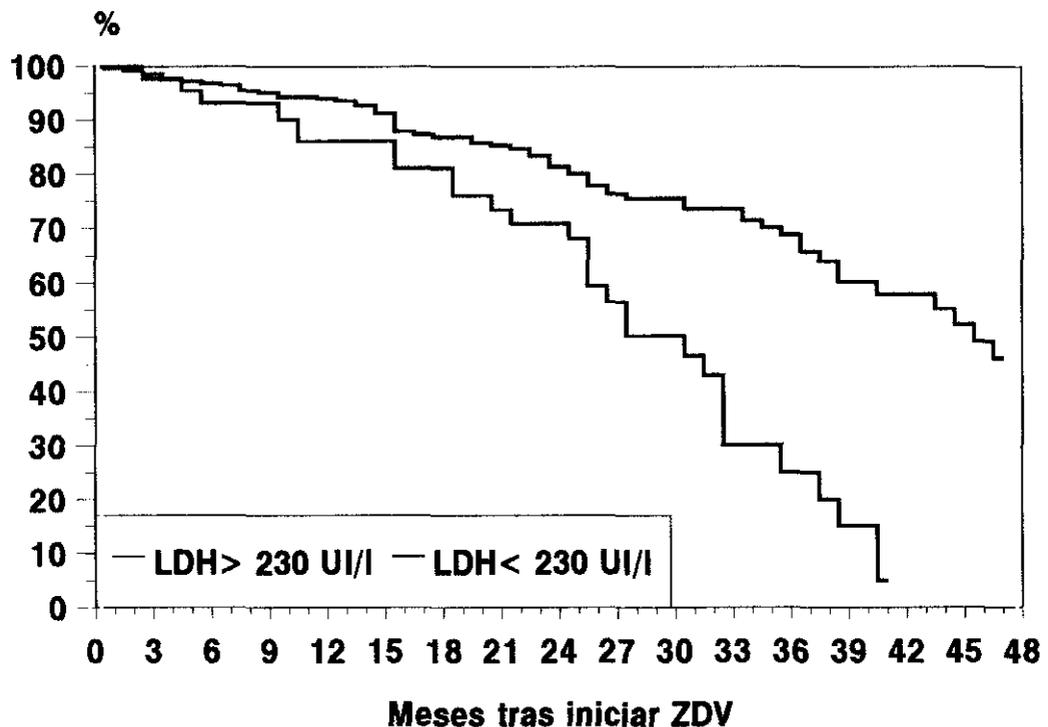
Log-rank,  $p = 0.0003$

**FIGURA 25. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



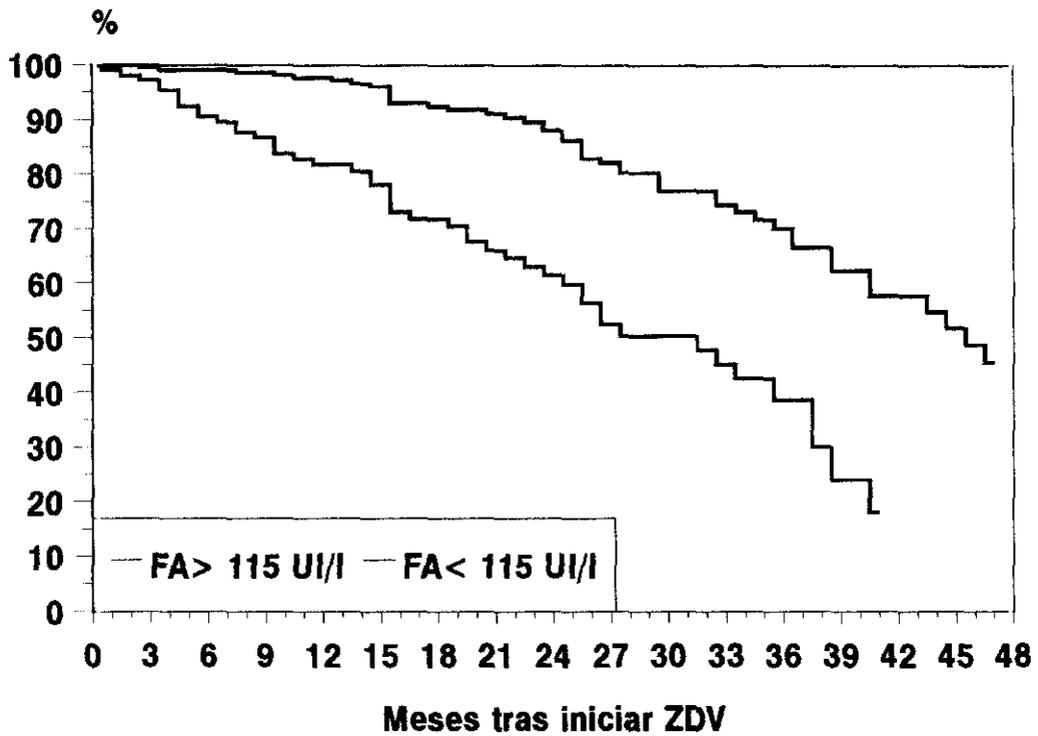
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 26. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



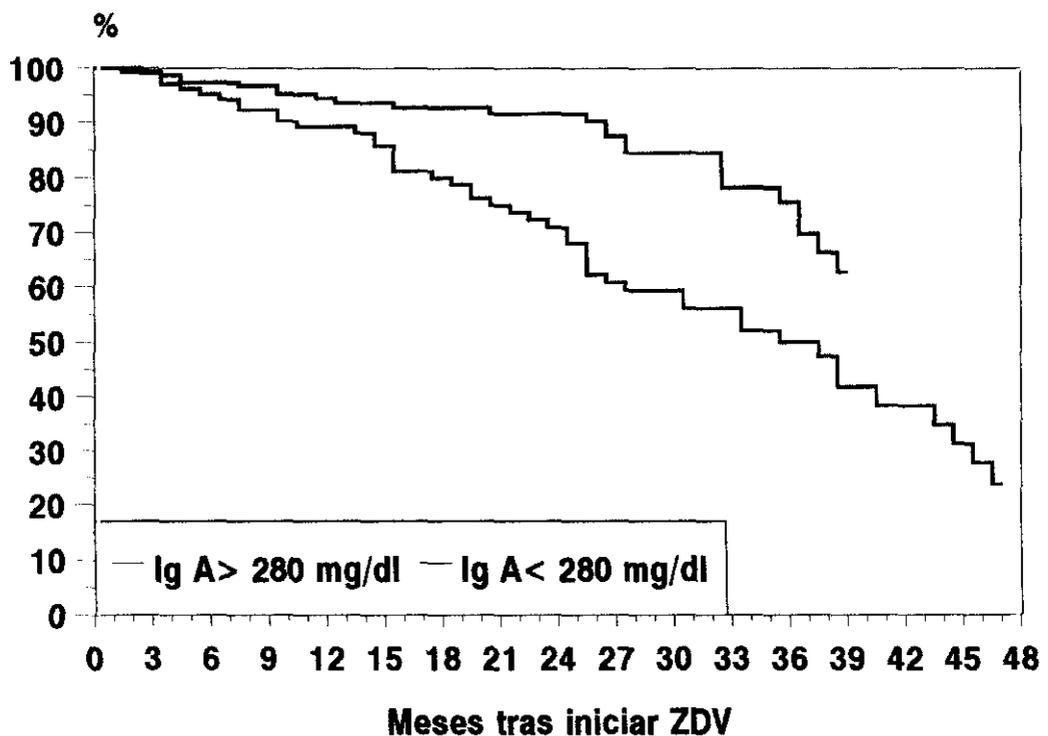
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 27. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA FA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



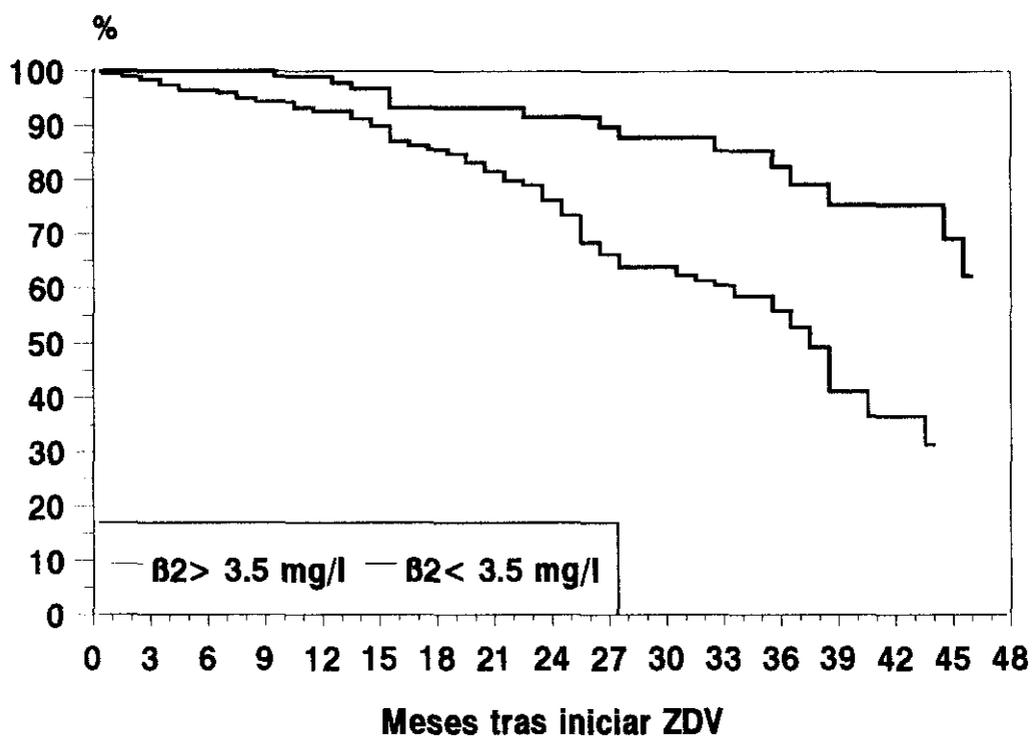
Log-rank,  $p=0.0032$

**FIGURA 28. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



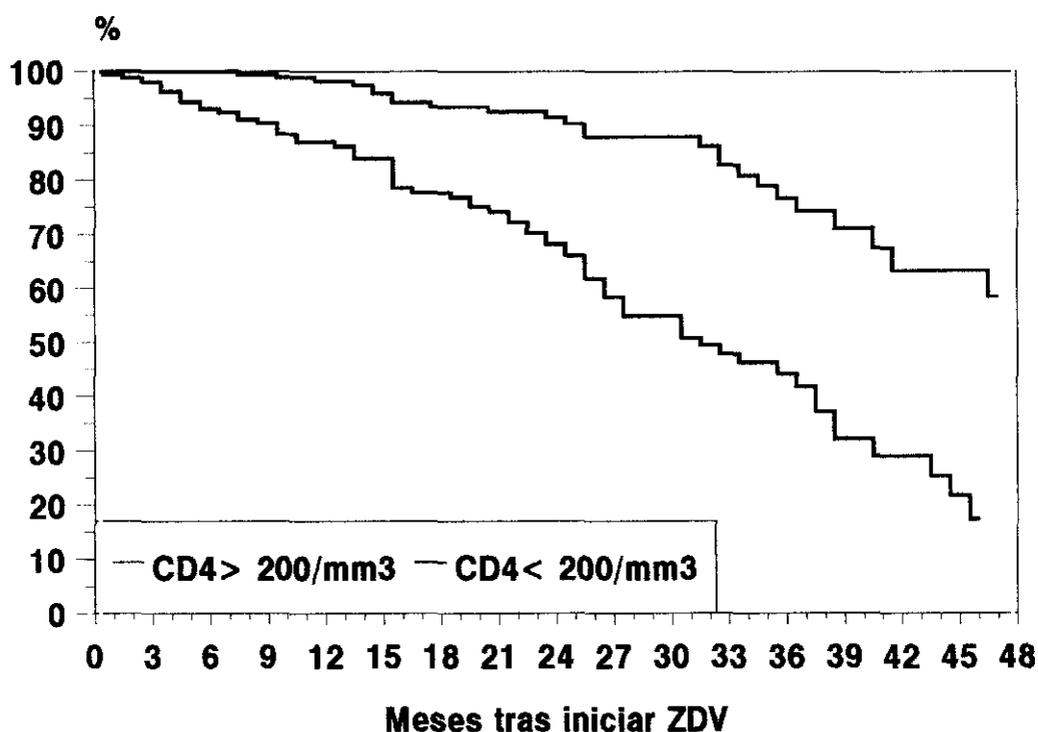
Log-rank,  $p<0.0001$

**FIGURA 29. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA  $\beta 2$  MICROGLOBULINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



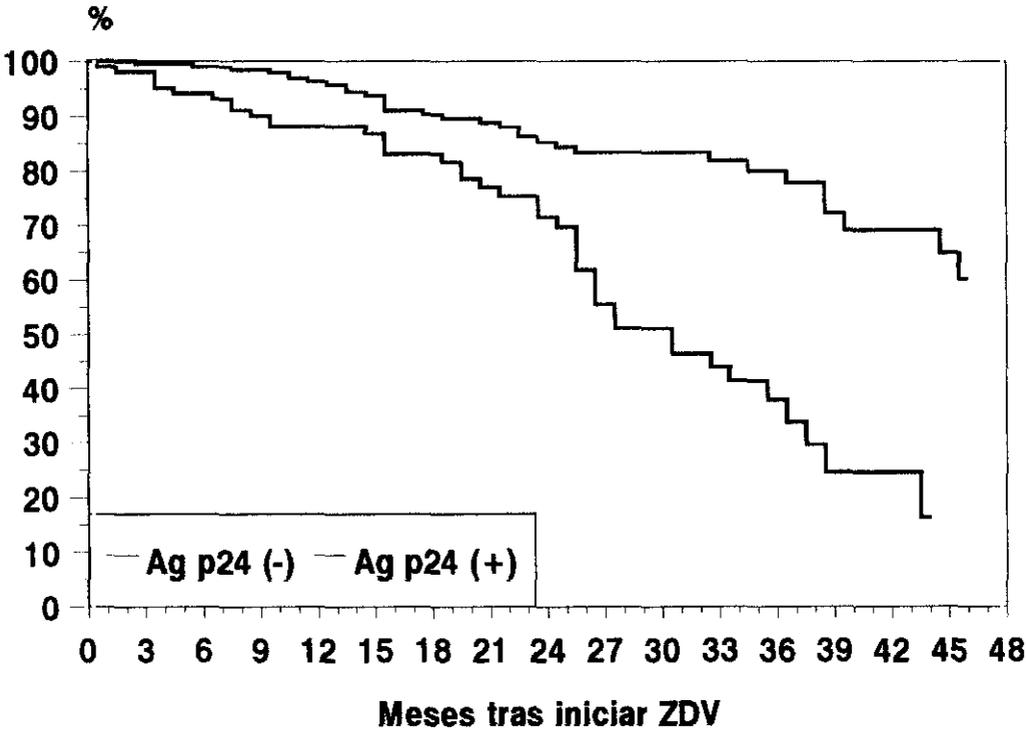
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 30. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



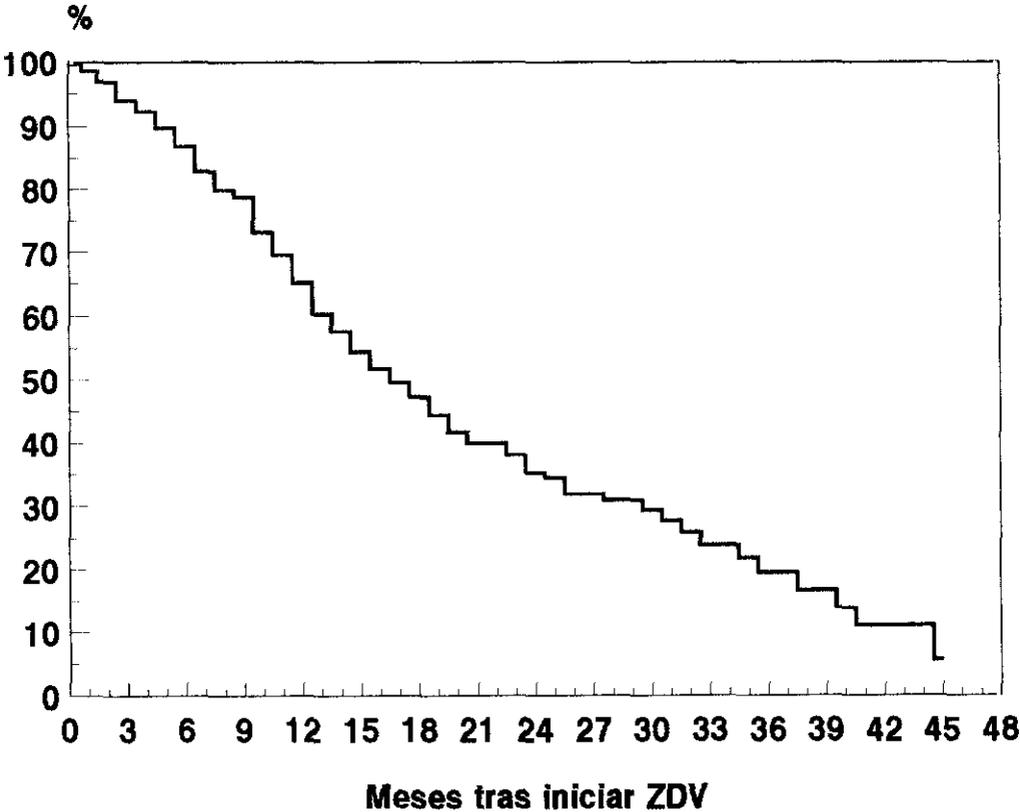
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 31. GRUPO 0: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

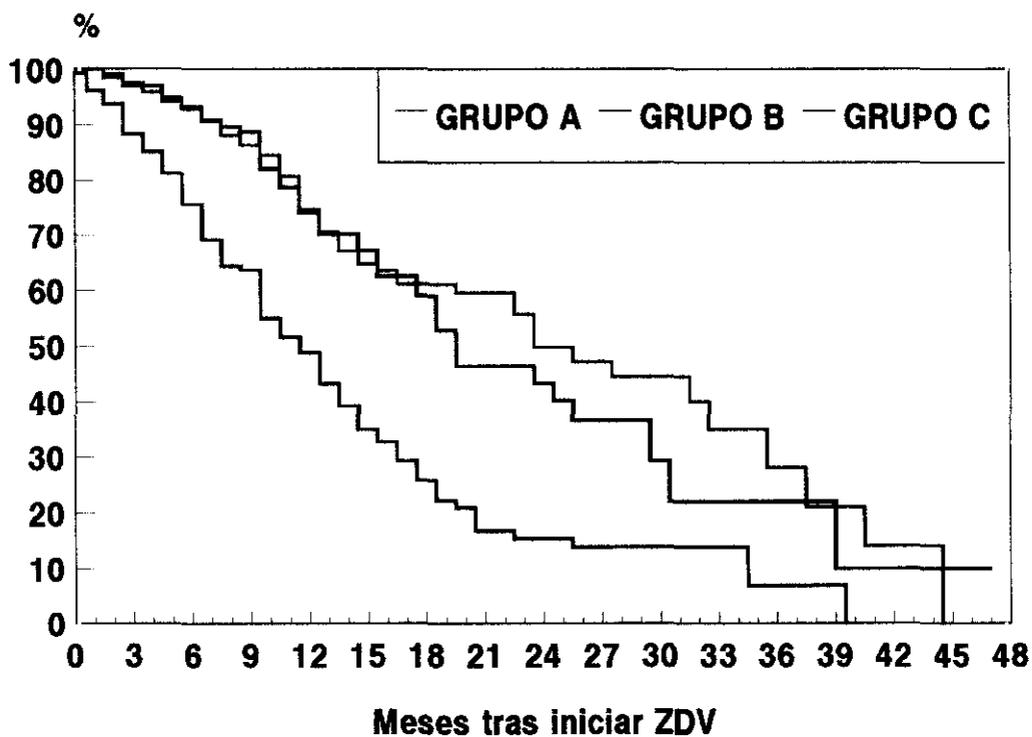


Log-rank,  $p=0.0001$

**FIGURA 32. PROGRESION GLOBAL GRUPO 0**

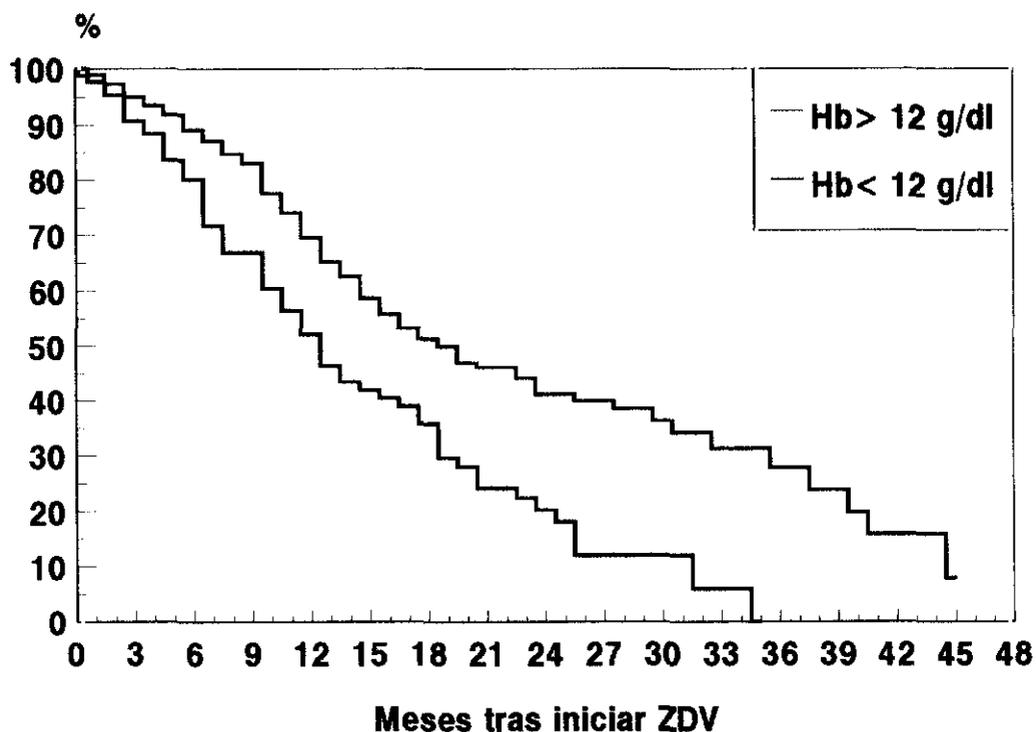


**FIGURA 33. PROGRESION GLOBAL SEGUN ESTADIO CLINICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO**



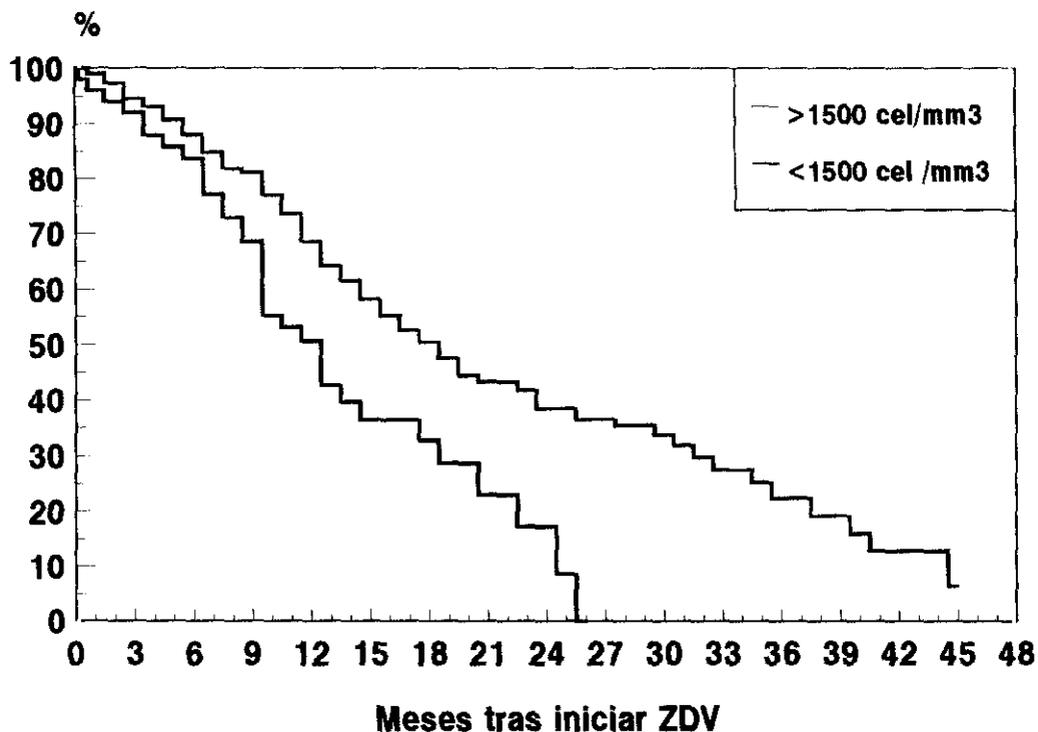
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 34. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



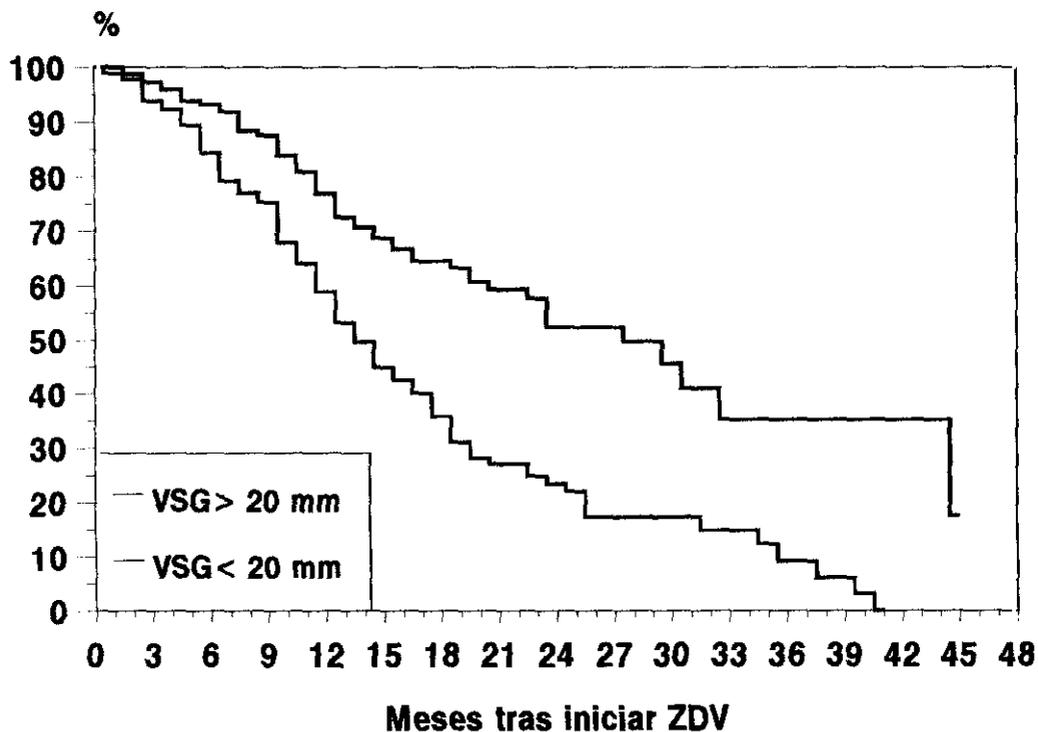
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 35. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



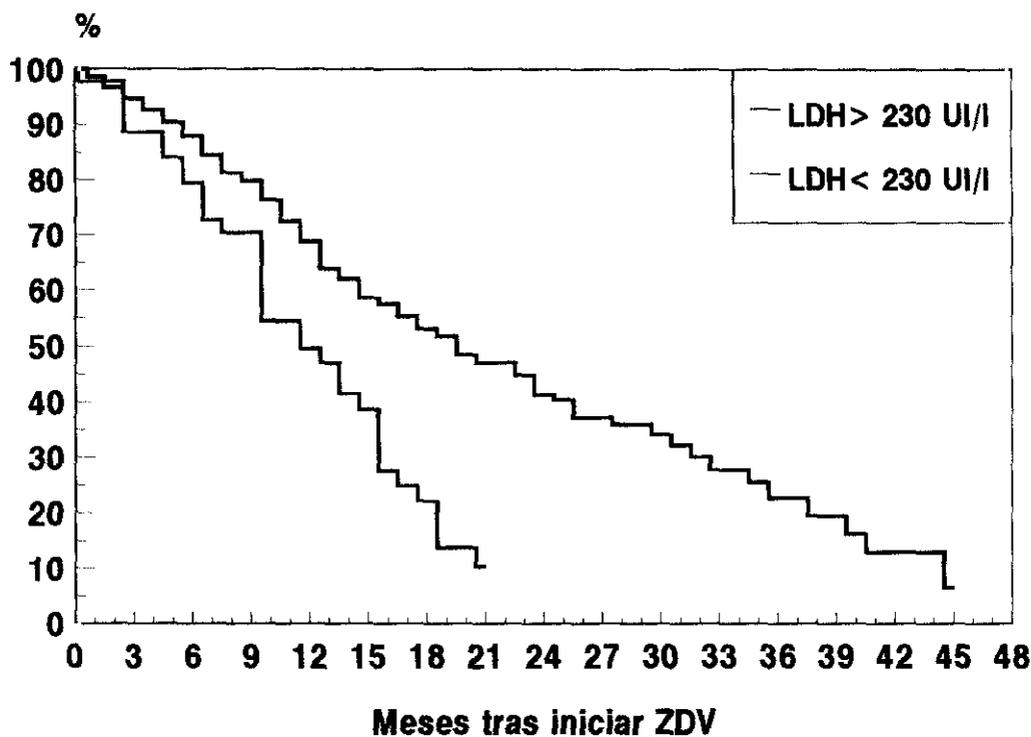
Log-rank,  $p=0.0003$

**FIGURA 36. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



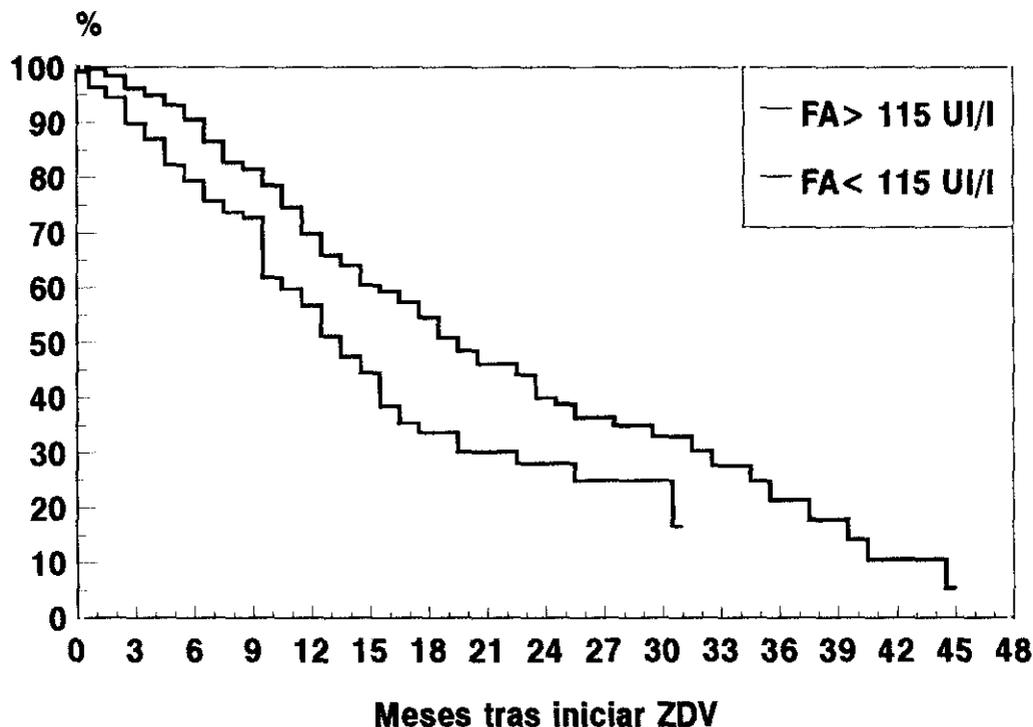
Log-rank,  $p<0.0001$

**FIGURA 37. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



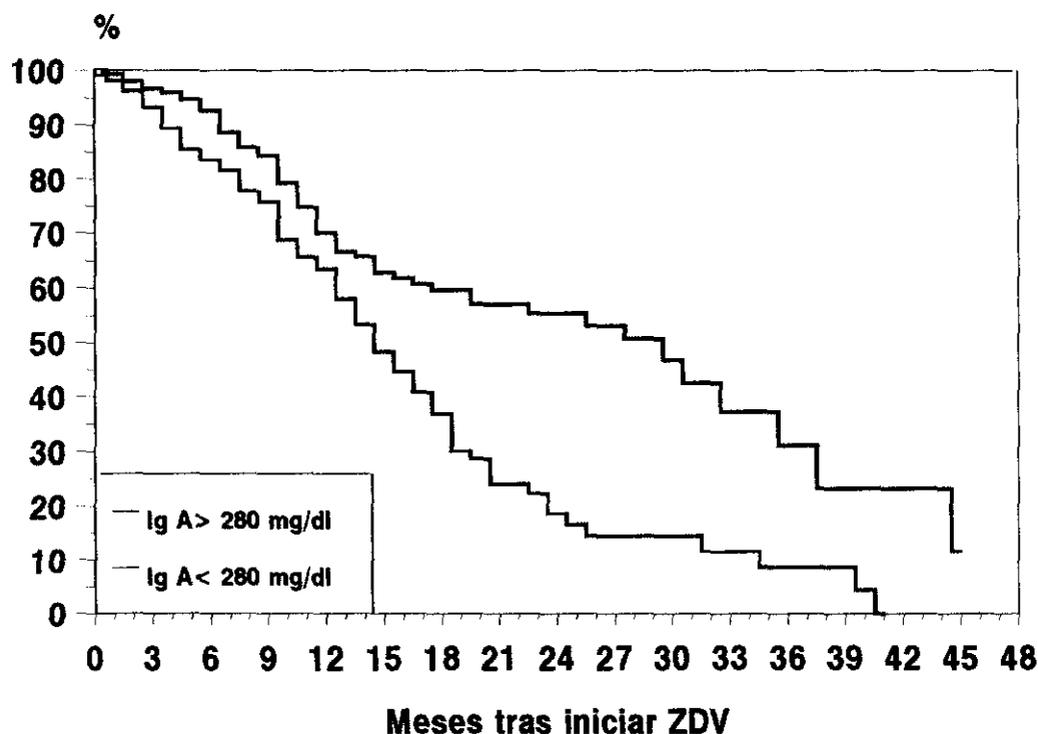
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 38. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA FA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



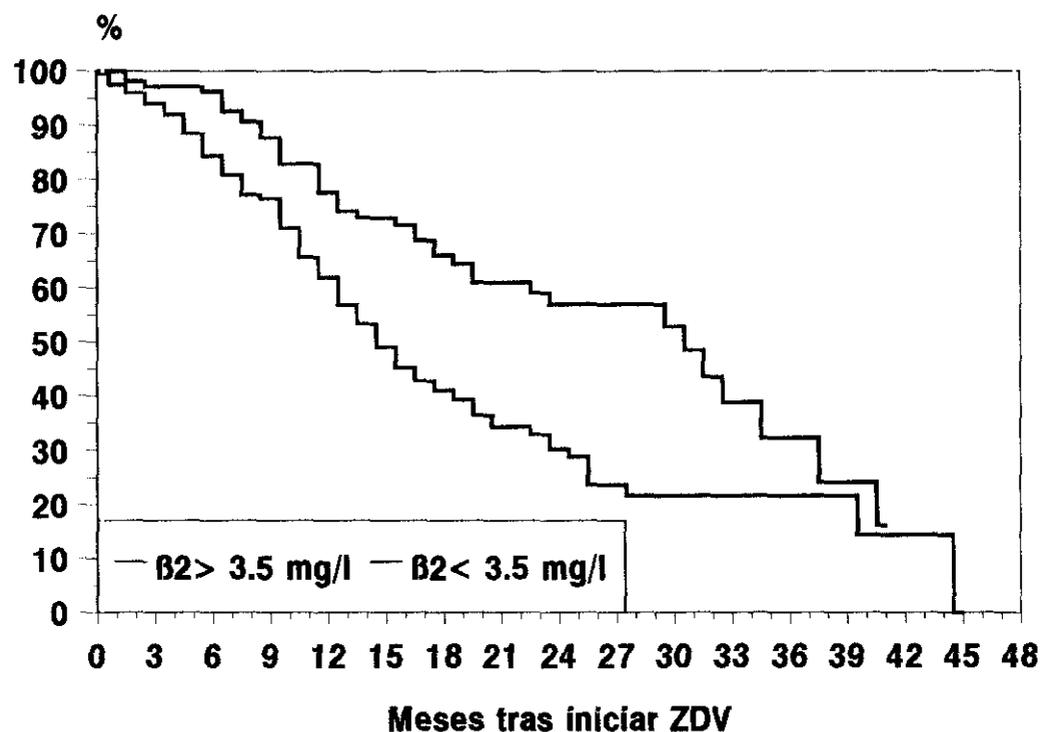
Log-rank,  $p = 0.0032$

**FIGURA 39. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



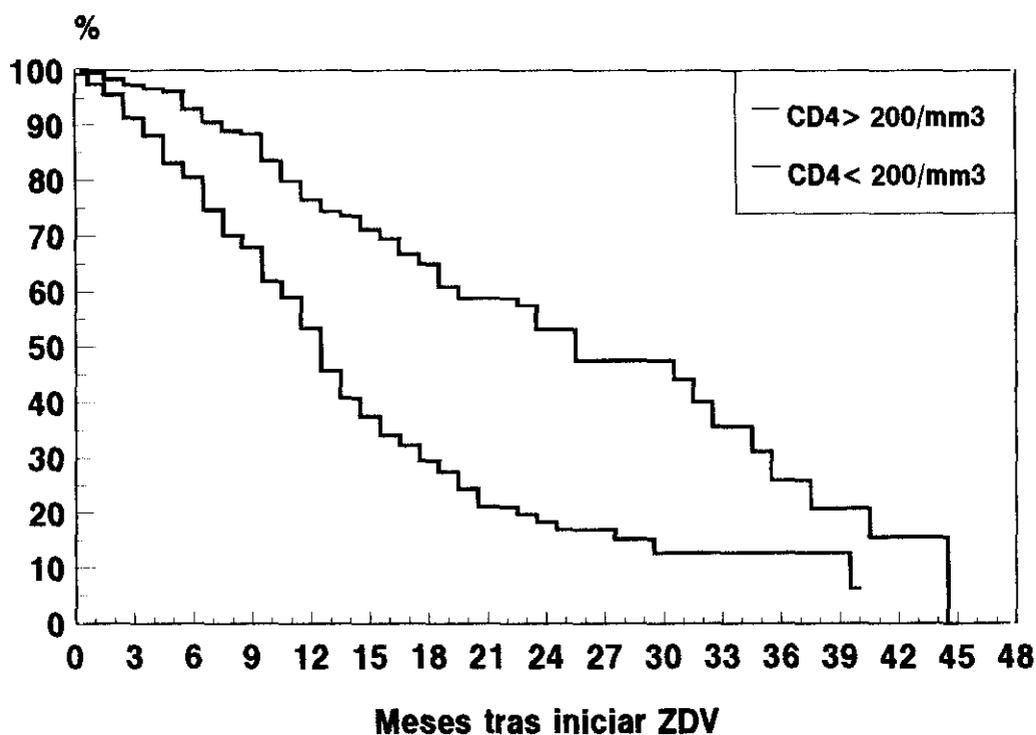
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 40. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA  $\beta 2$  MICROGLOBULINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



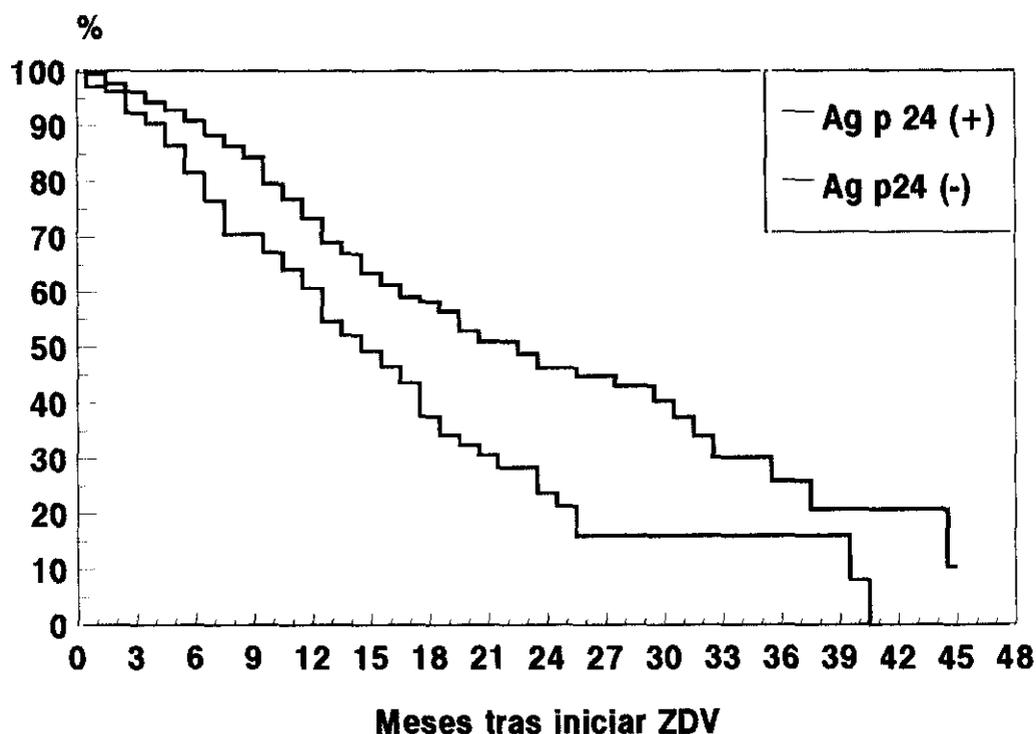
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 41. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



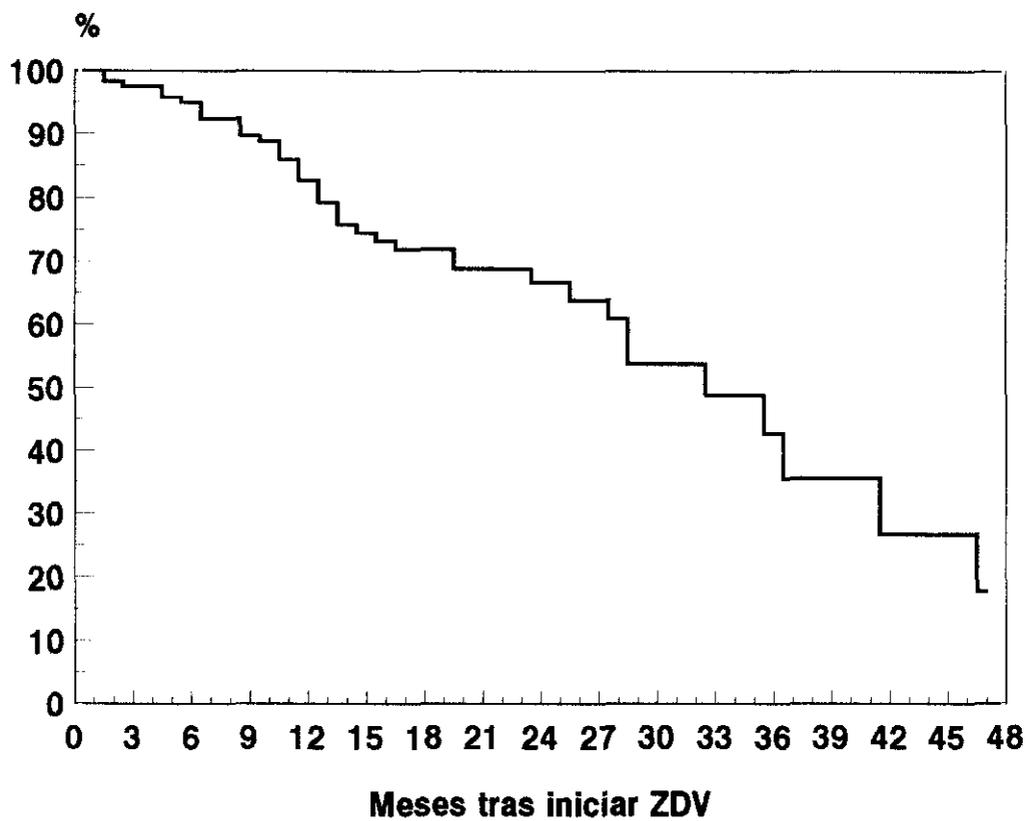
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 42. GRUPO 0: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

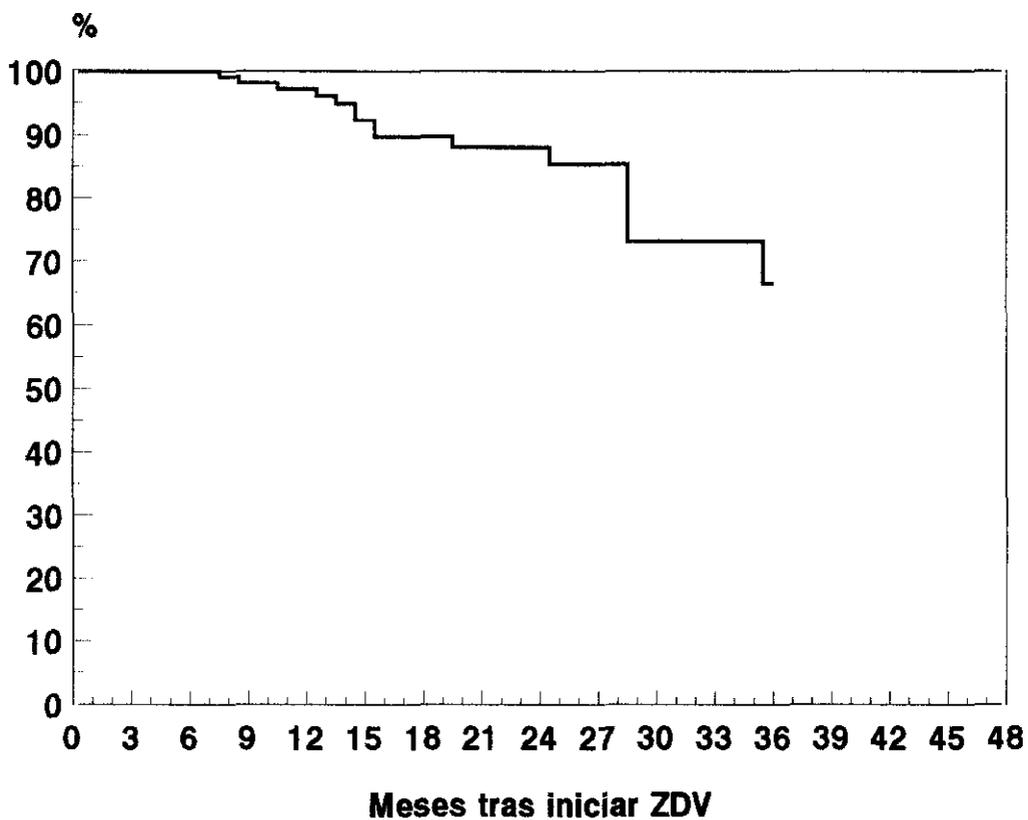


Log-rank,  $p < 0.0001$

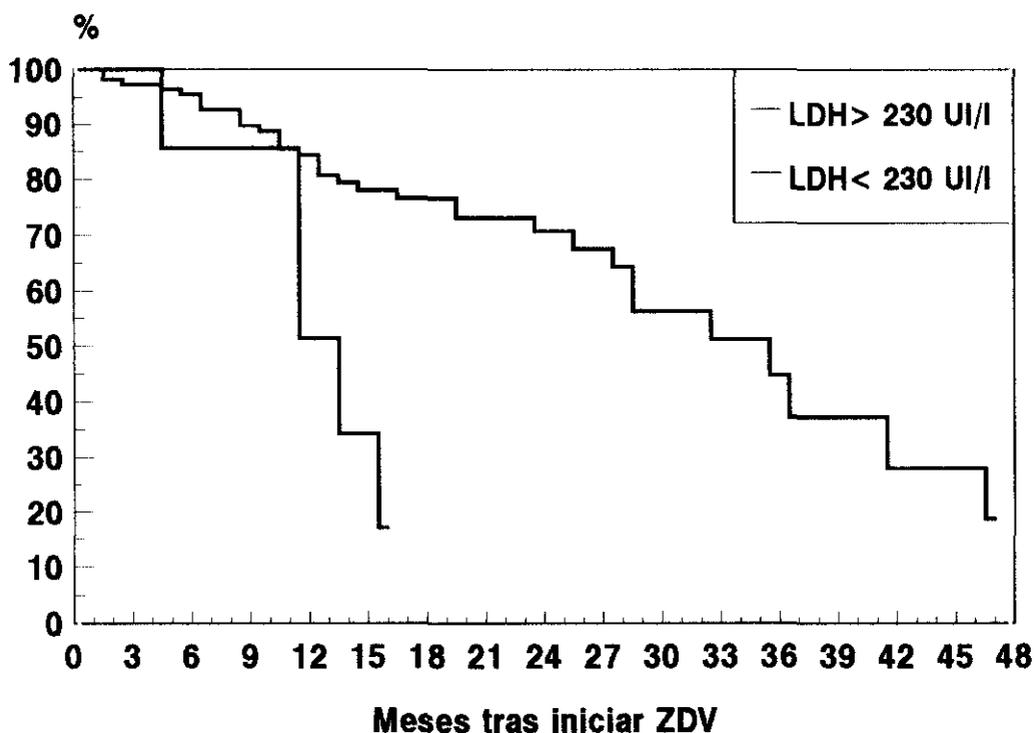
**FIGURA 43. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A ESTADIO B.**



**FIGURA 44. GRUPO A. PROGRESION CLINICA A ESTADIO C.**

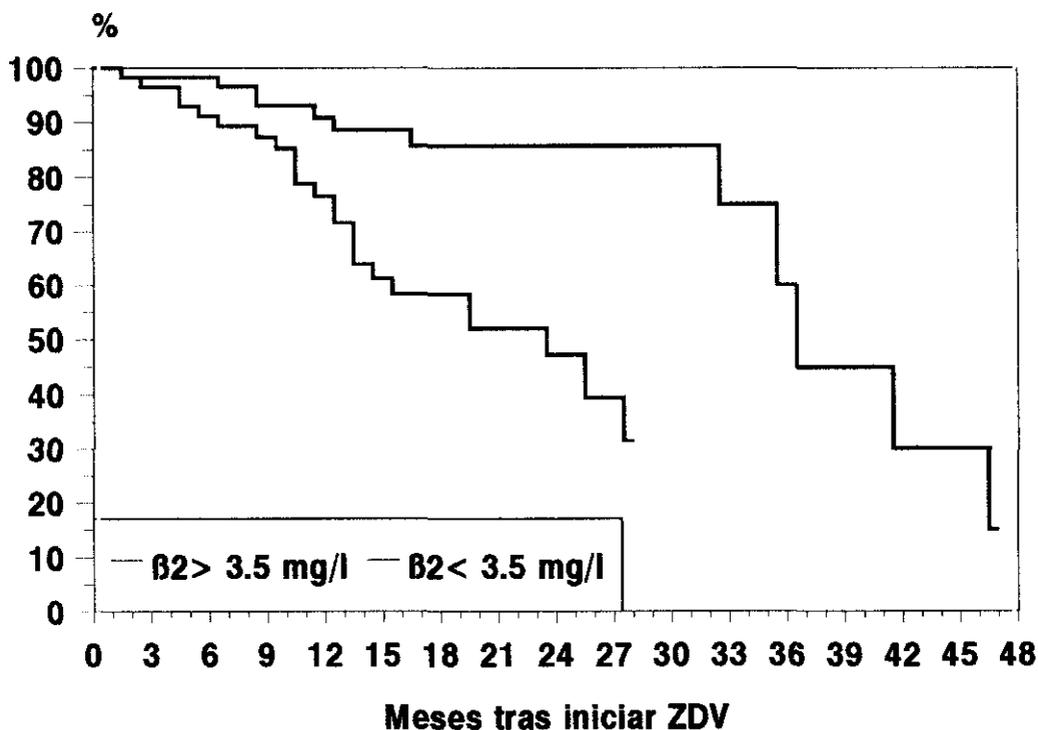


**FIGURA 45. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO B EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



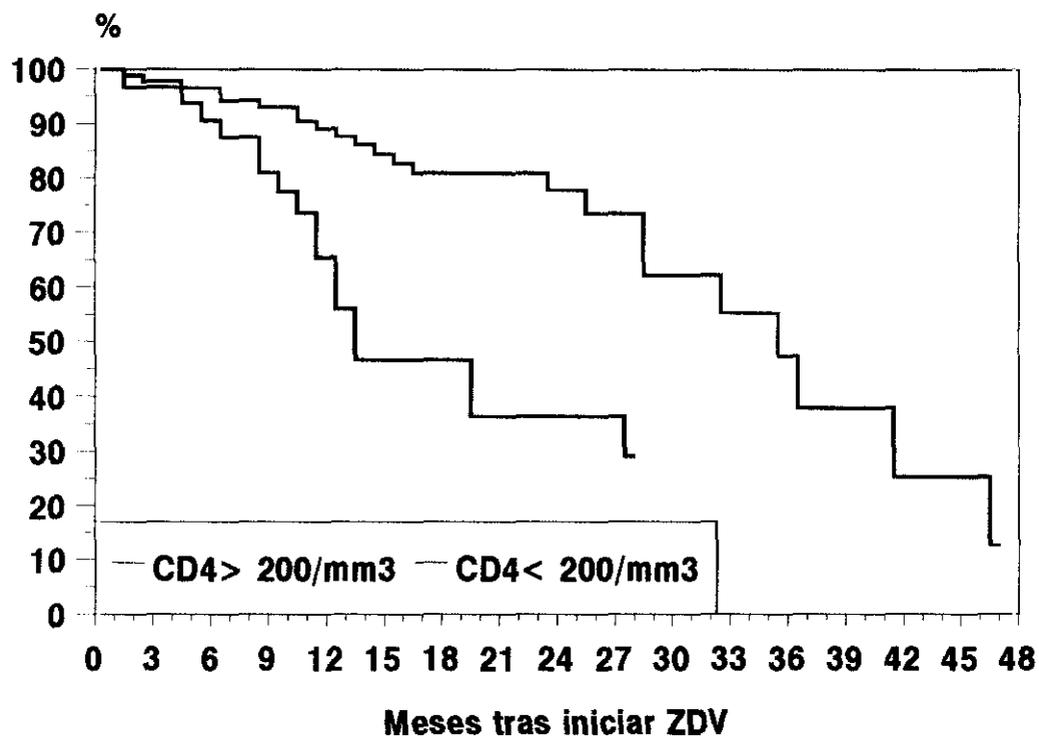
Log-rank,  $p=0.0095$

**FIGURA 46. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO B EN FUNCION DE LA B2 MICROGLOBULINA AL INICIO.**



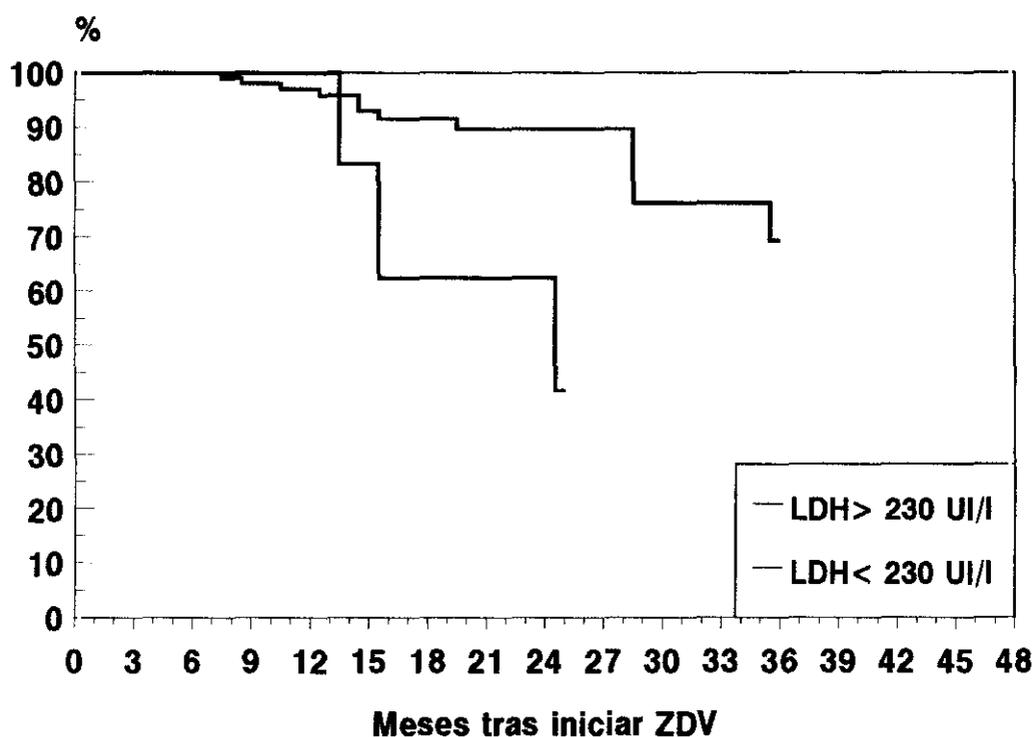
Log-rank,  $p=0.0026$

**FIGURA 47. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO B EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



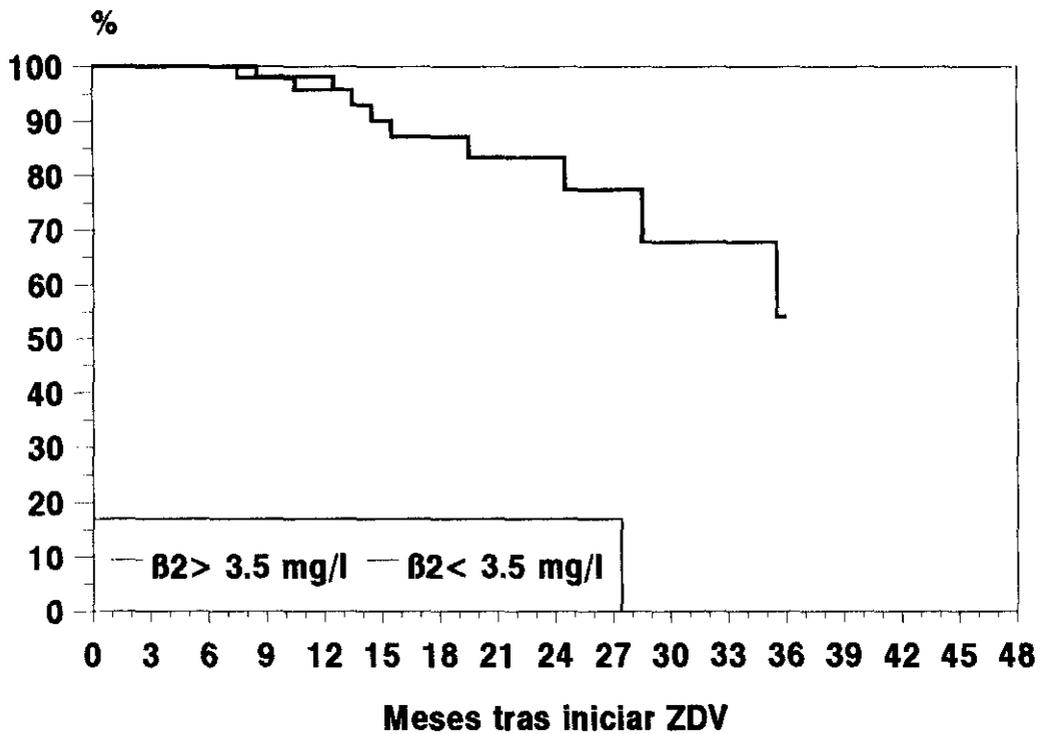
Log-rank,  $p=0.0016$

**FIGURA 48. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO C EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



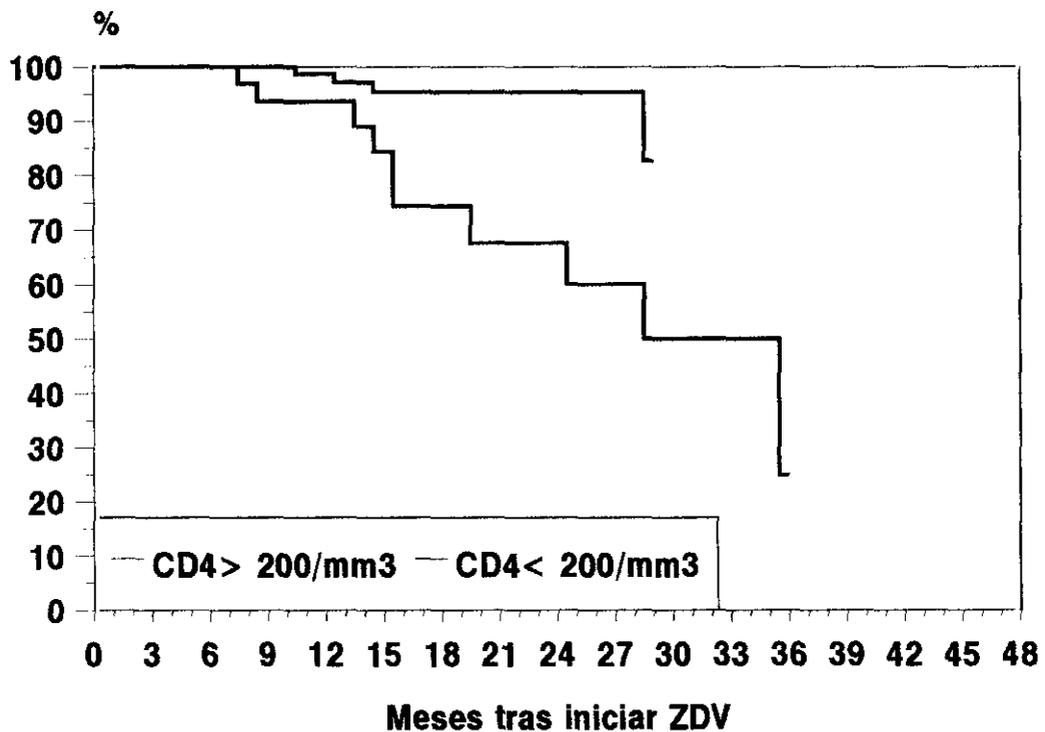
Log-rank,  $p=0.0052$

**FIGURA 49. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO C EN FUNCION DE LA B2 MICROGLOBULINA AL INICIO.**



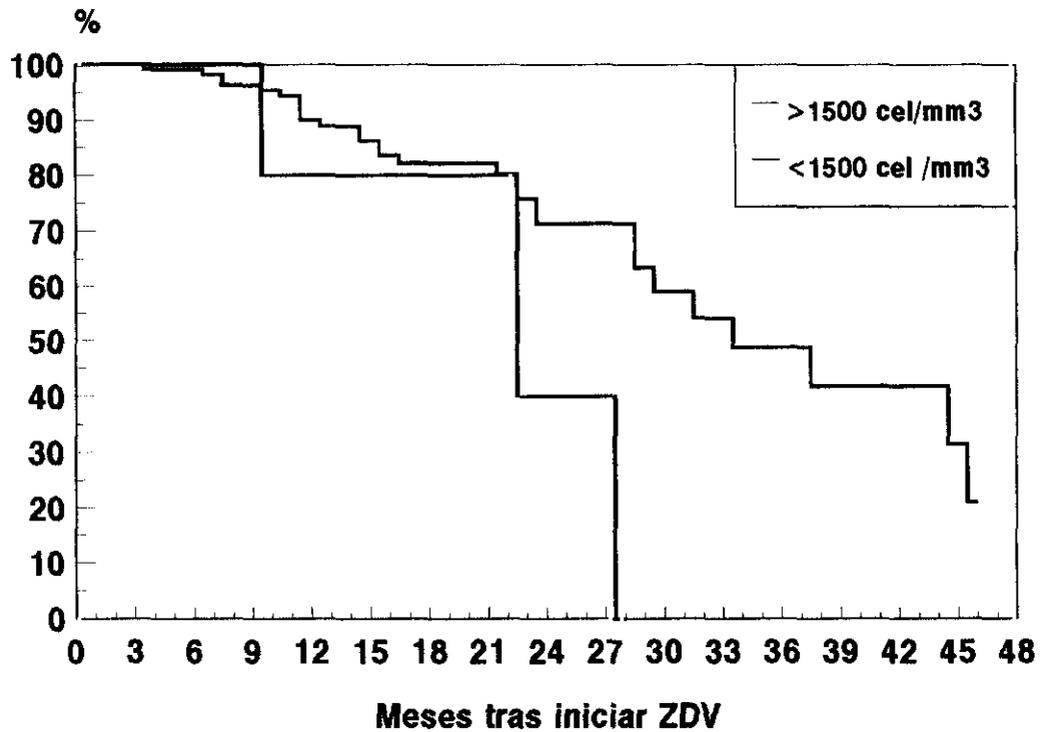
Log-rank,  $p=0.0143$

**FIGURA 50. GRUPO A: PROGRESION A GRUPO C EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



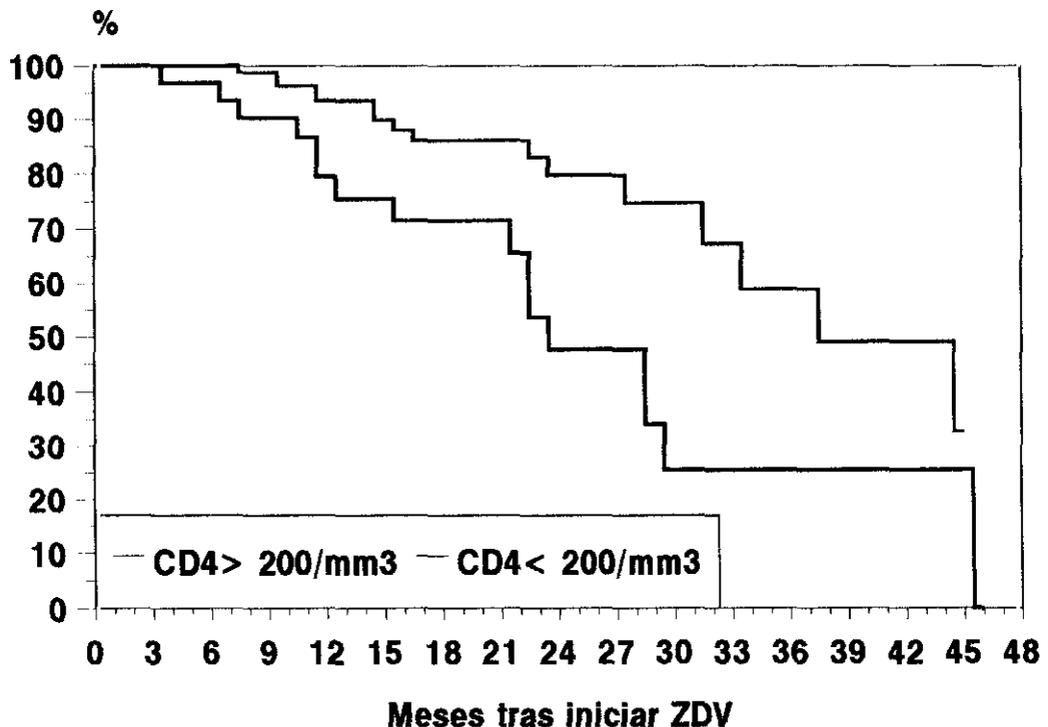
Log-rank,  $p<0.0001$

**FIGURA 51. GRUPO A: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



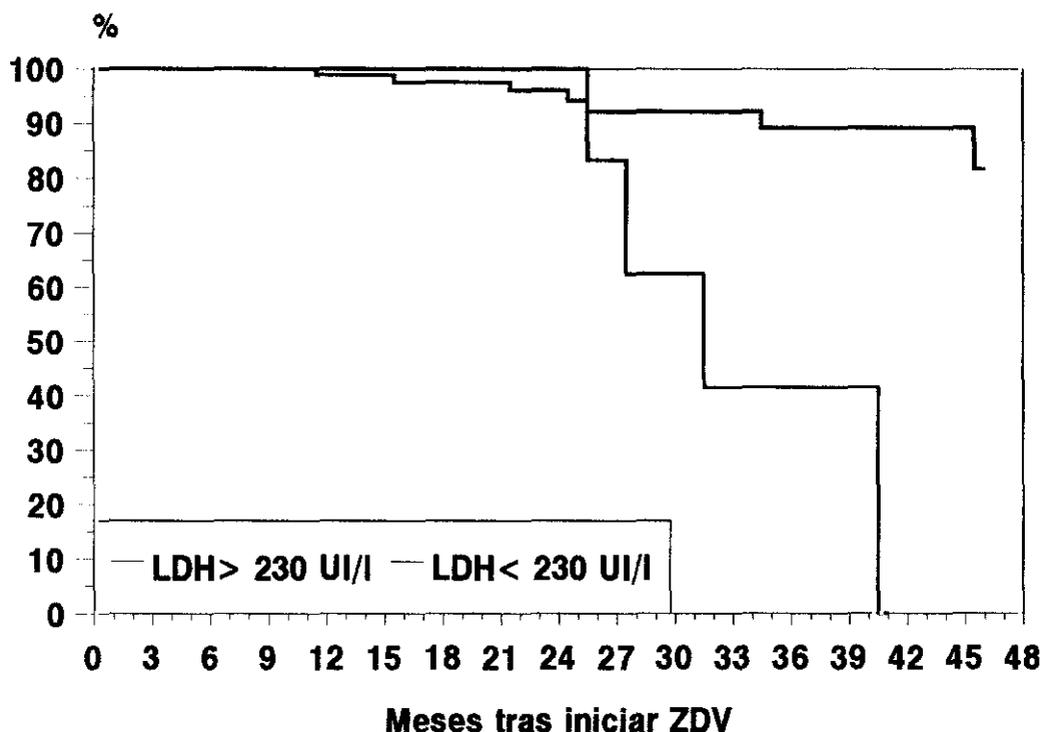
Log-rank,  $p=0.0448$

**FIGURA 52. GRUPO A: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



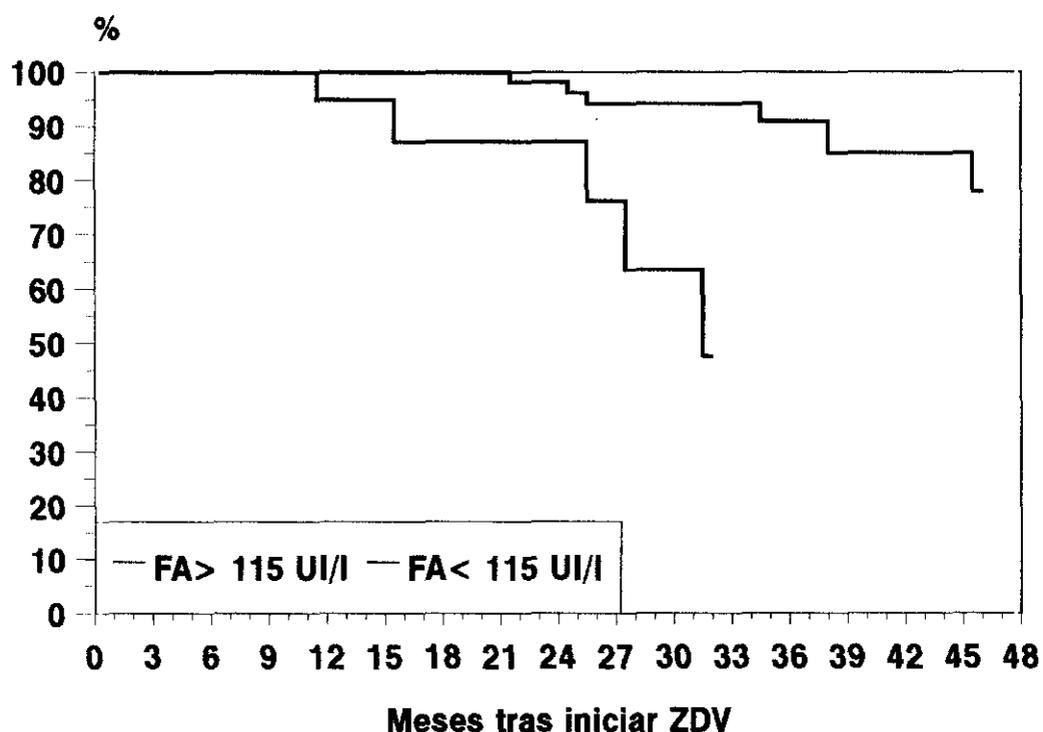
Log-rank,  $p=0.0023$

**FIGURA 53. GRUPO A: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



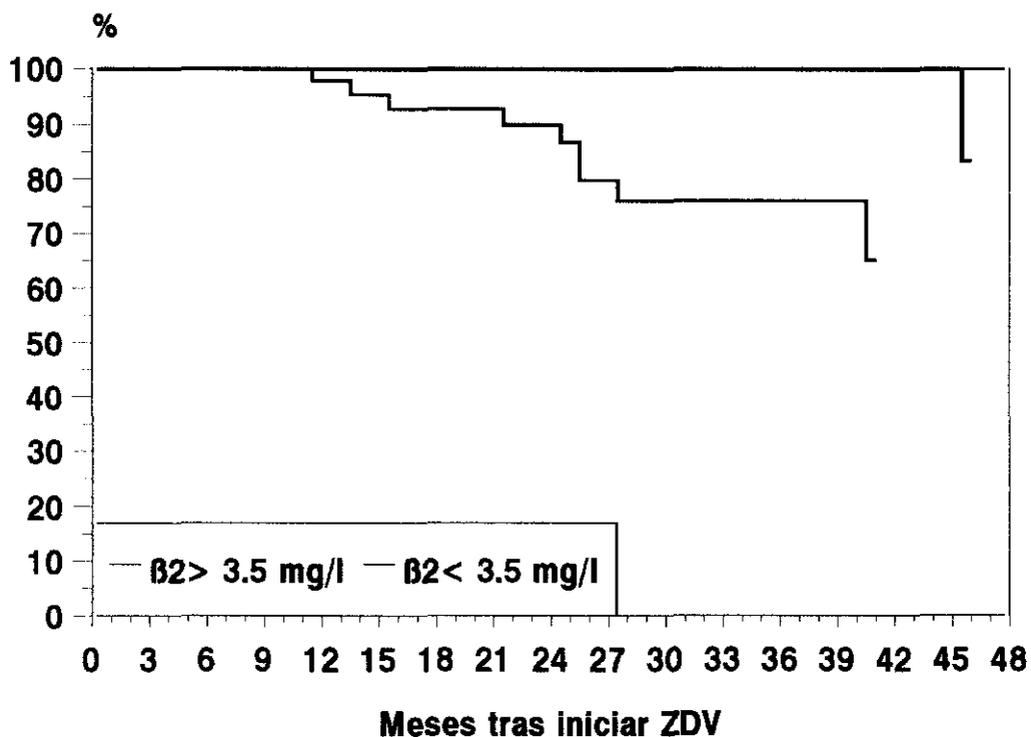
Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 54. GRUPO A: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA FA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



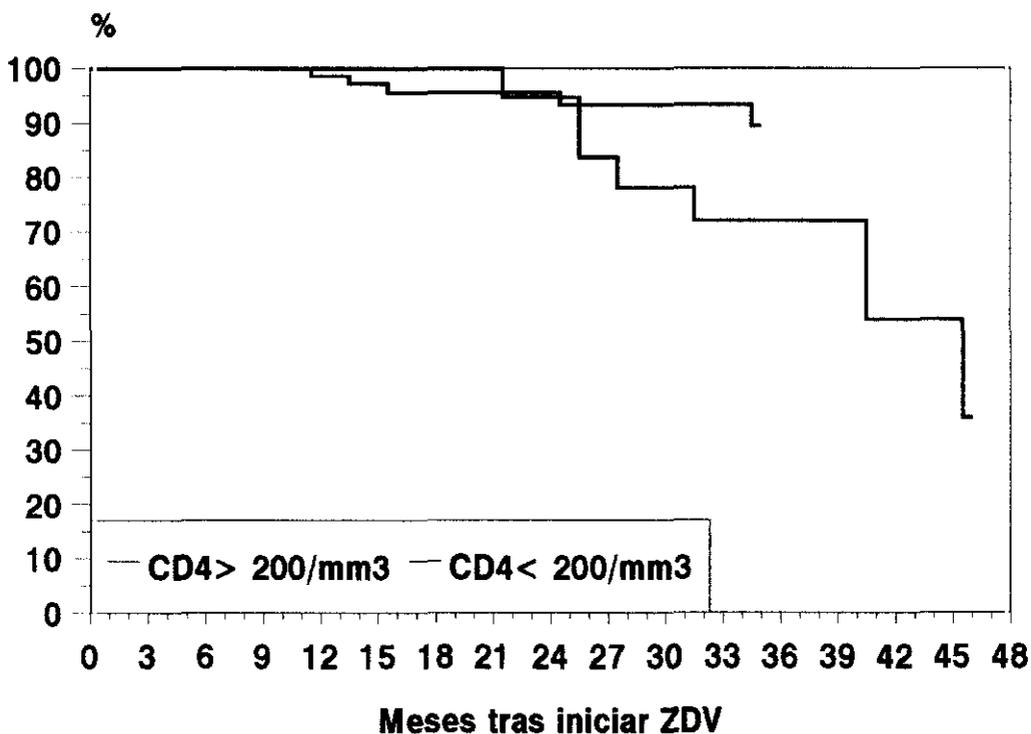
Log-rank,  $p = 0.0002$

**FIGURA 55. GRUPO A: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA  $\beta 2$  MICROGLOBULINA AL INICIO.**



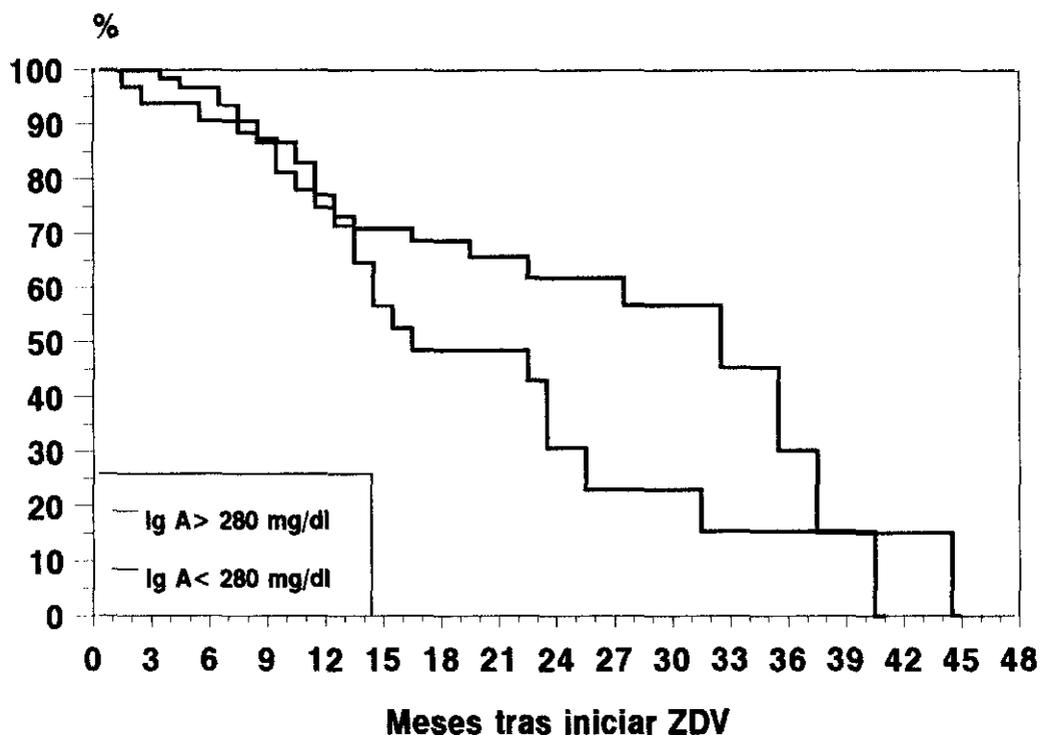
Log-rank,  $p=0.0059$

**FIGURA 56. GRUPO A: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



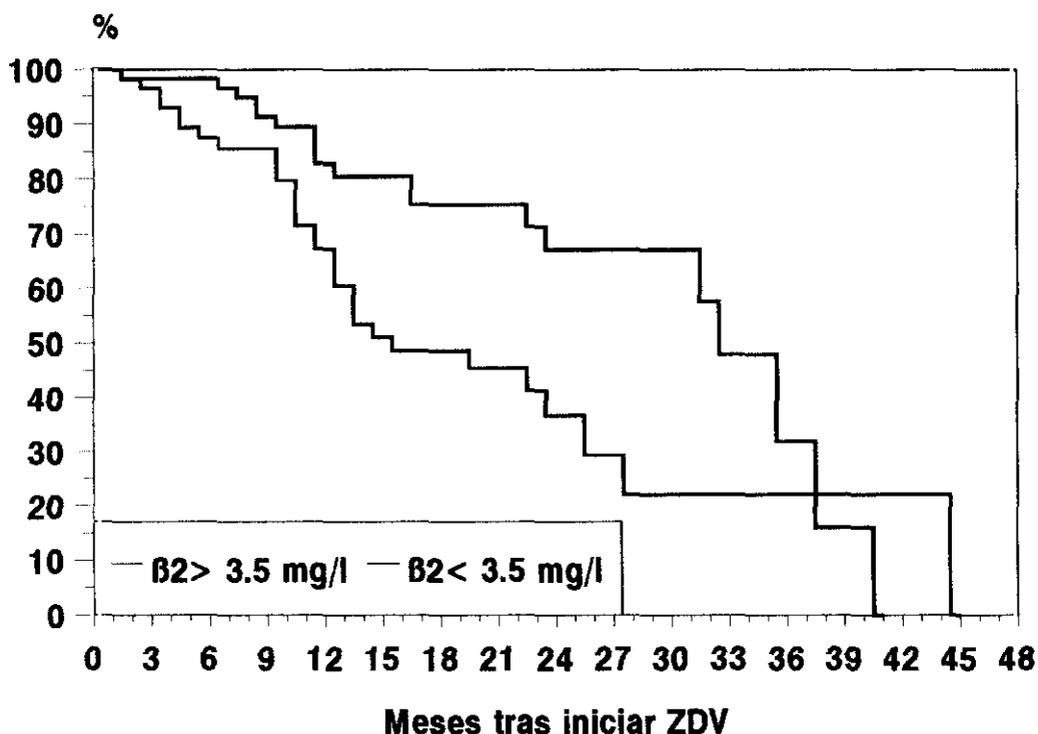
Log-rank,  $p=0.0146$

**FIGURA 57. GRUPO A: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



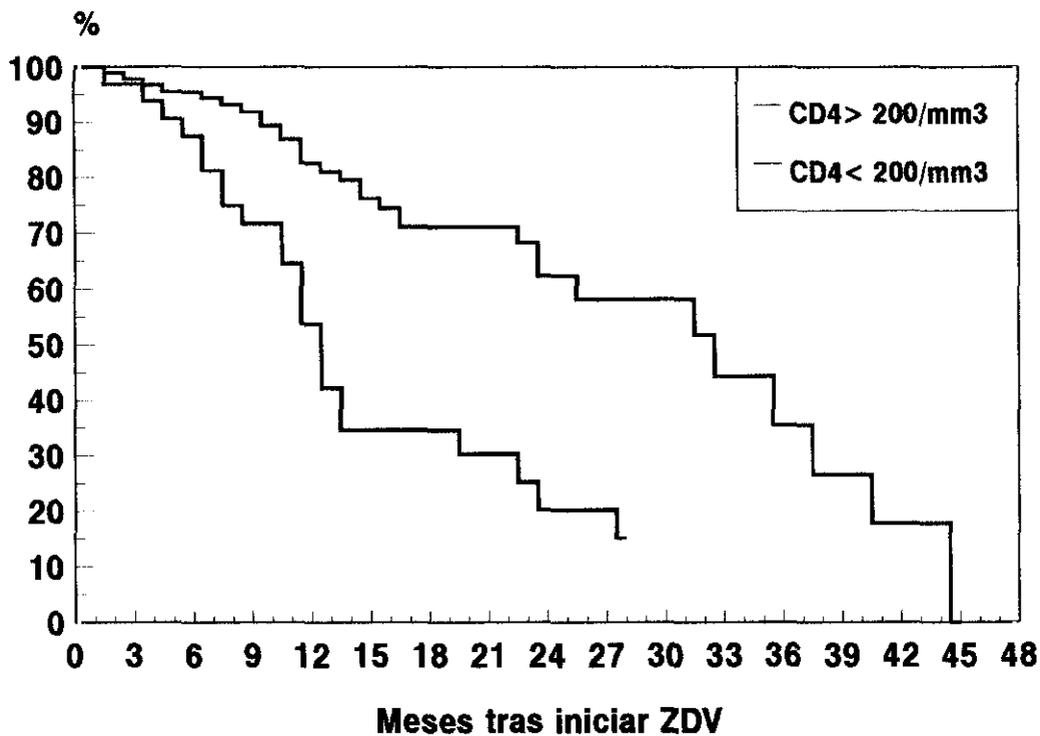
Log-rank,  $p=0.0463$

**FIGURA 58. GRUPO A: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA  $\beta 2$  MICROGLOBULINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



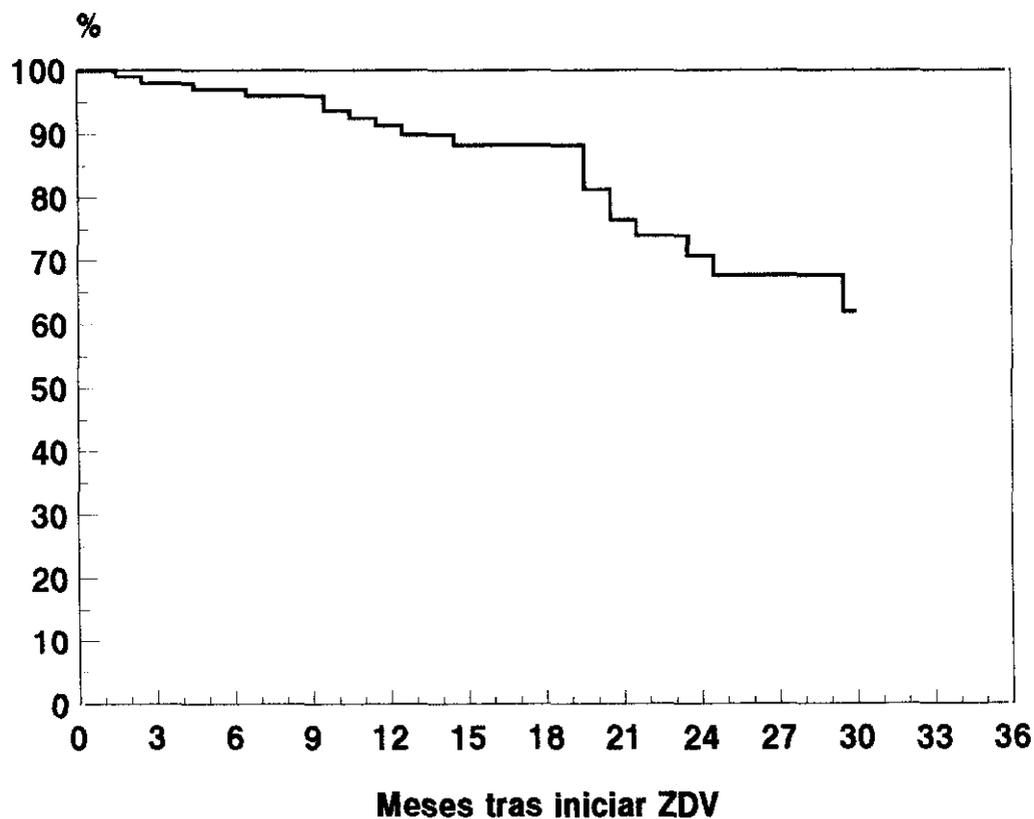
Log-rank,  $p=0.0080$

**FIGURA 59. GRUPO A: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**

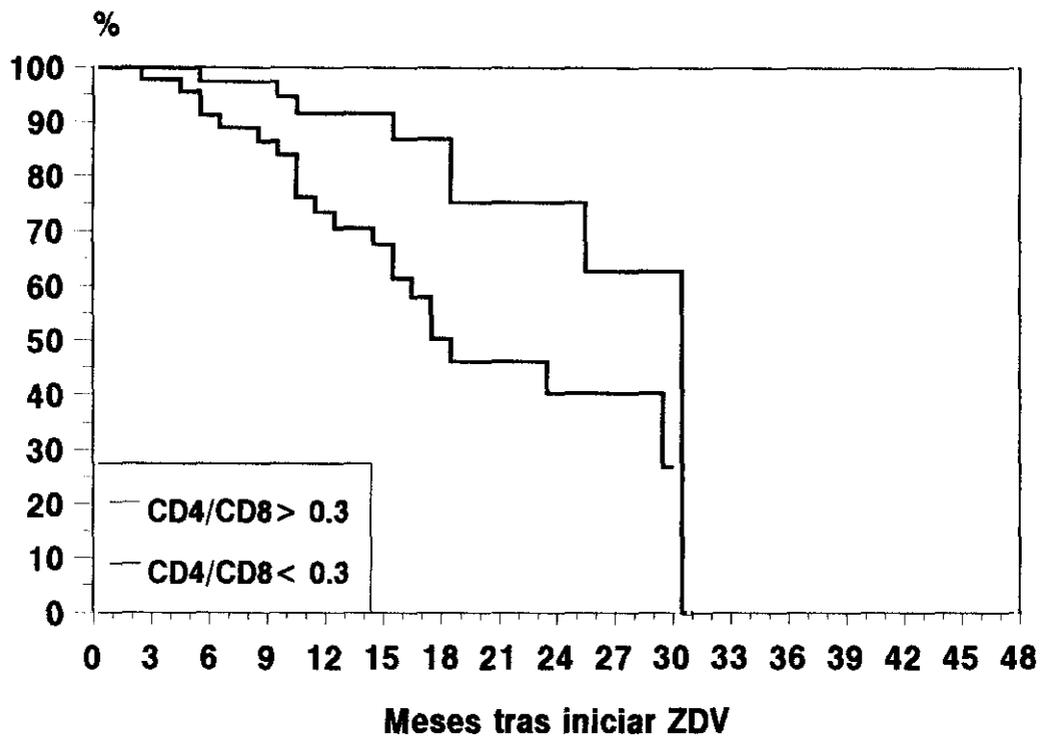


Log-rank,  $p < 0.0001$

**FIGURA 60. GRUPO B. PROGRESION CLINICA A ESTADIO C.**

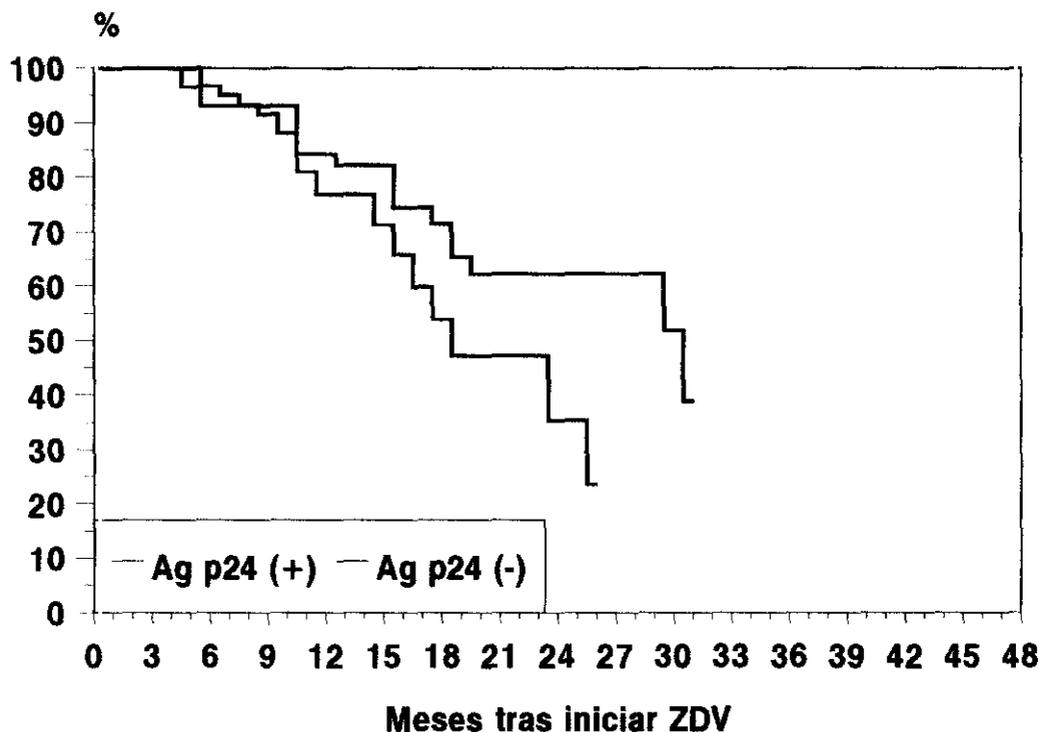


**FIGURA 61. GRUPO B: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DEL COCIENTE CD4/CD8 AL INICIO.**



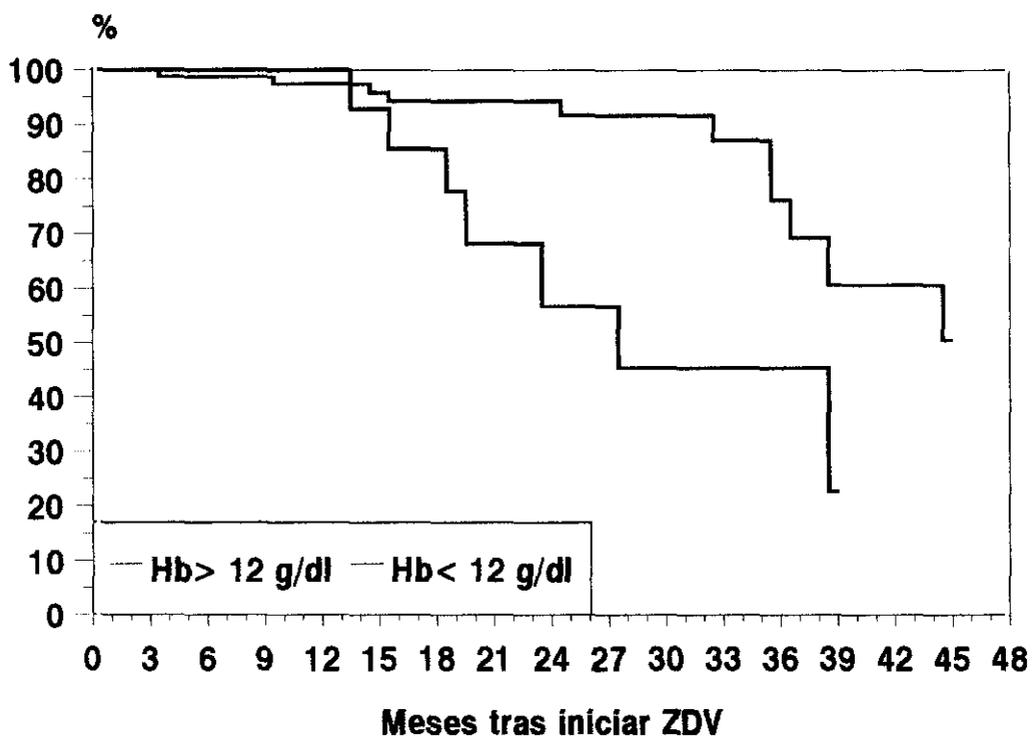
Log-rank,  $p=0.0143$

**FIGURA 62. GRUPO B: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO.**



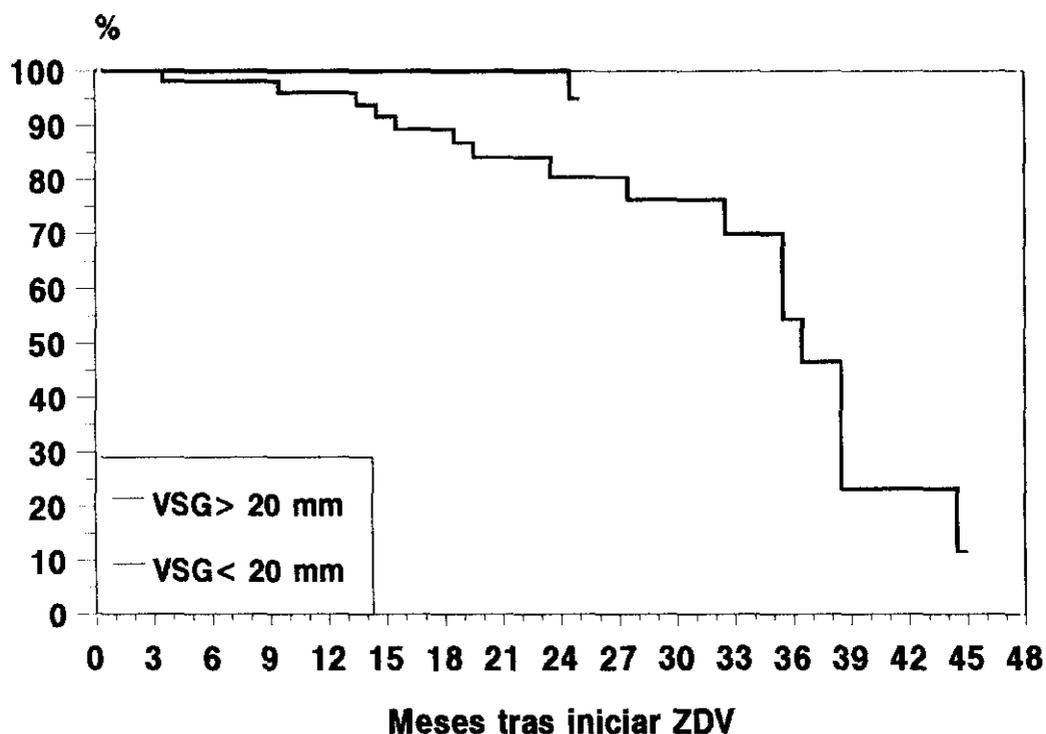
Log-rank,  $p=0.0439$

**FIGURA 63. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



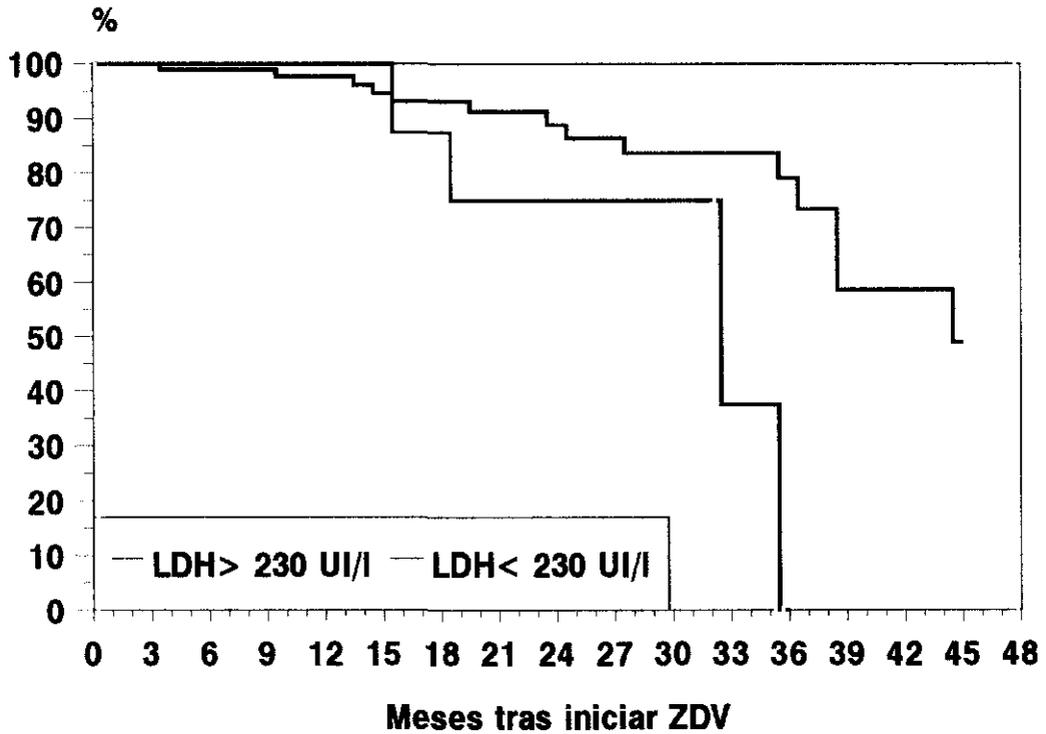
Log-rank,  $p=0.0035$

**FIGURA 64. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



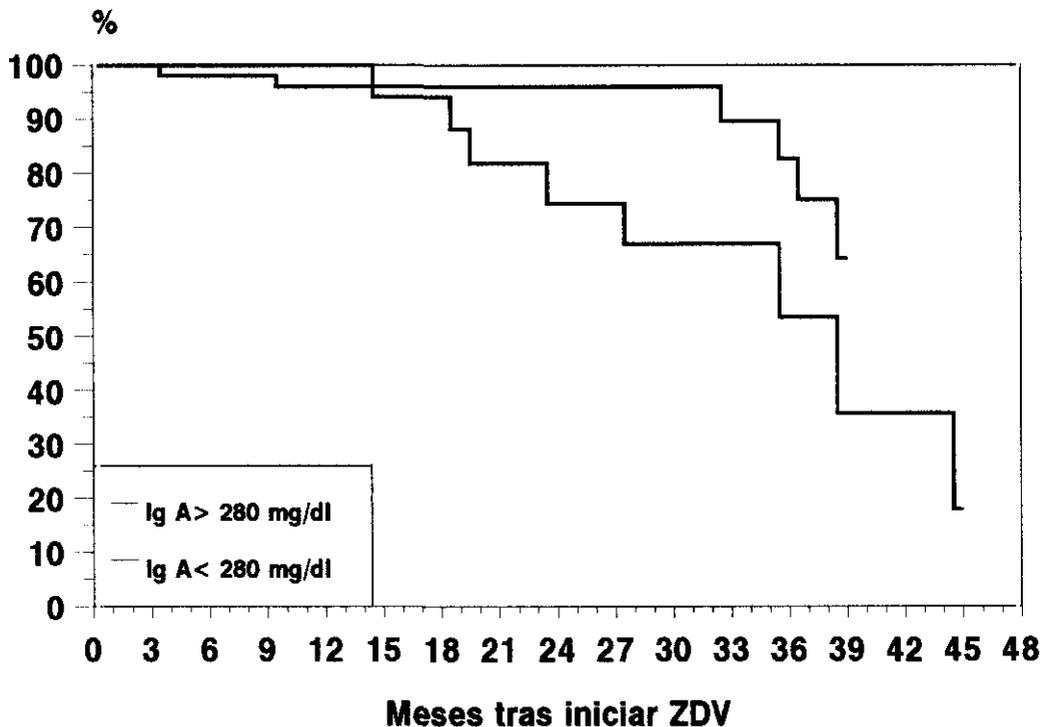
Log-rank,  $p=0.0003$

**FIGURA 65. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



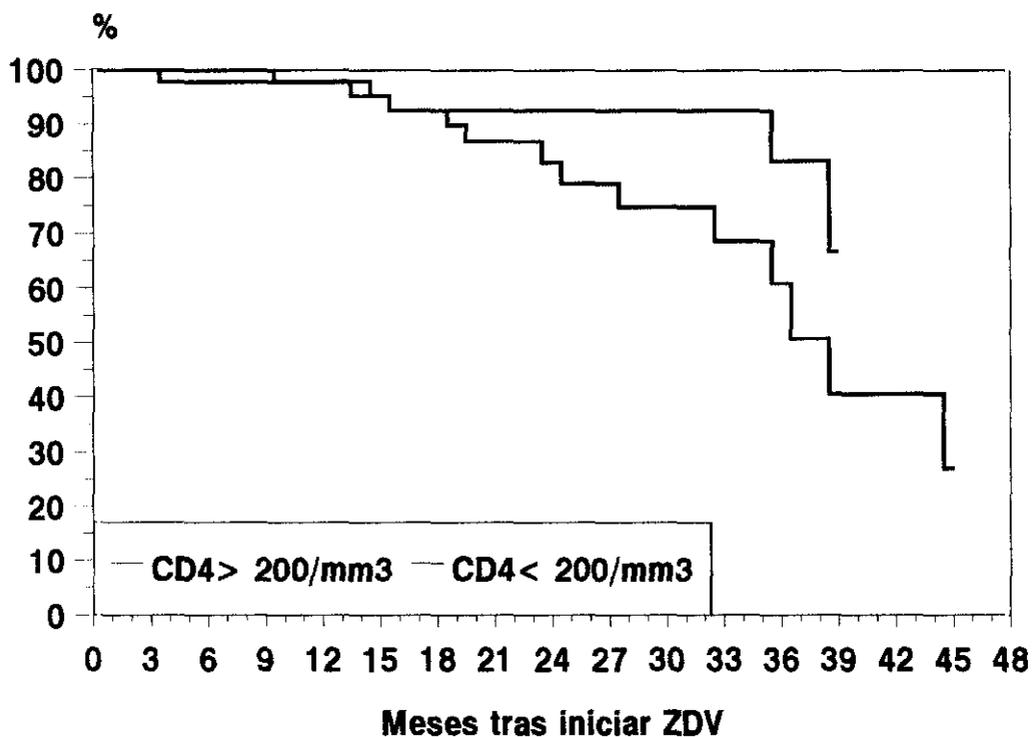
Log-rank,  $p=0.0110$

**FIGURA 66. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



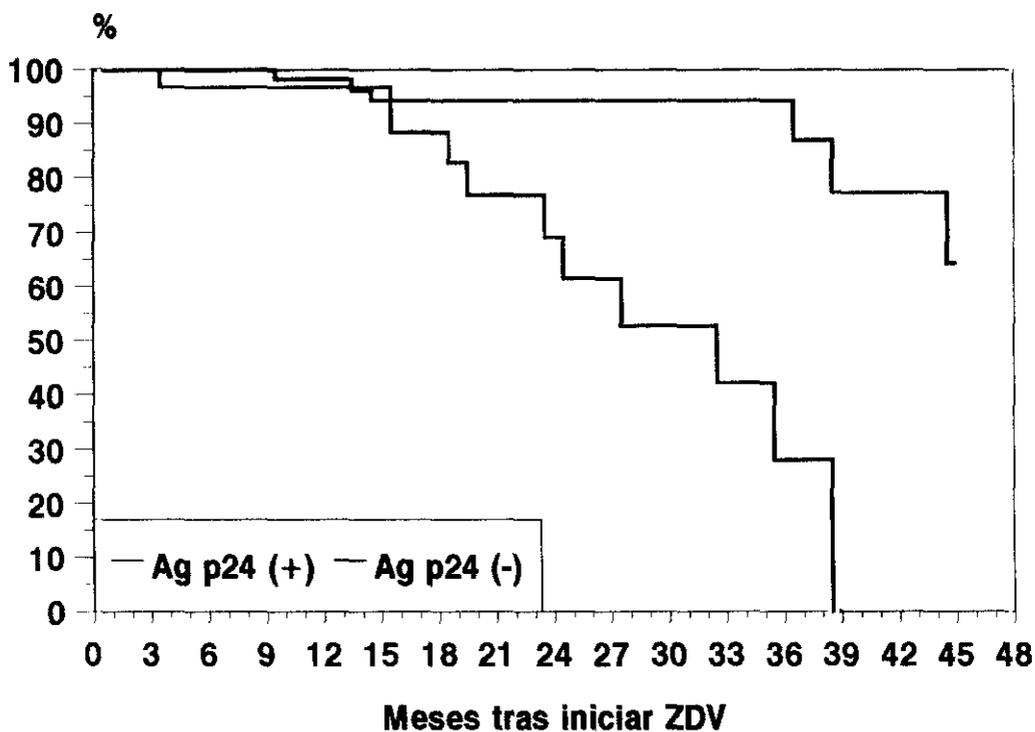
Log-rank,  $p=0.0214$

**FIGURA 67. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



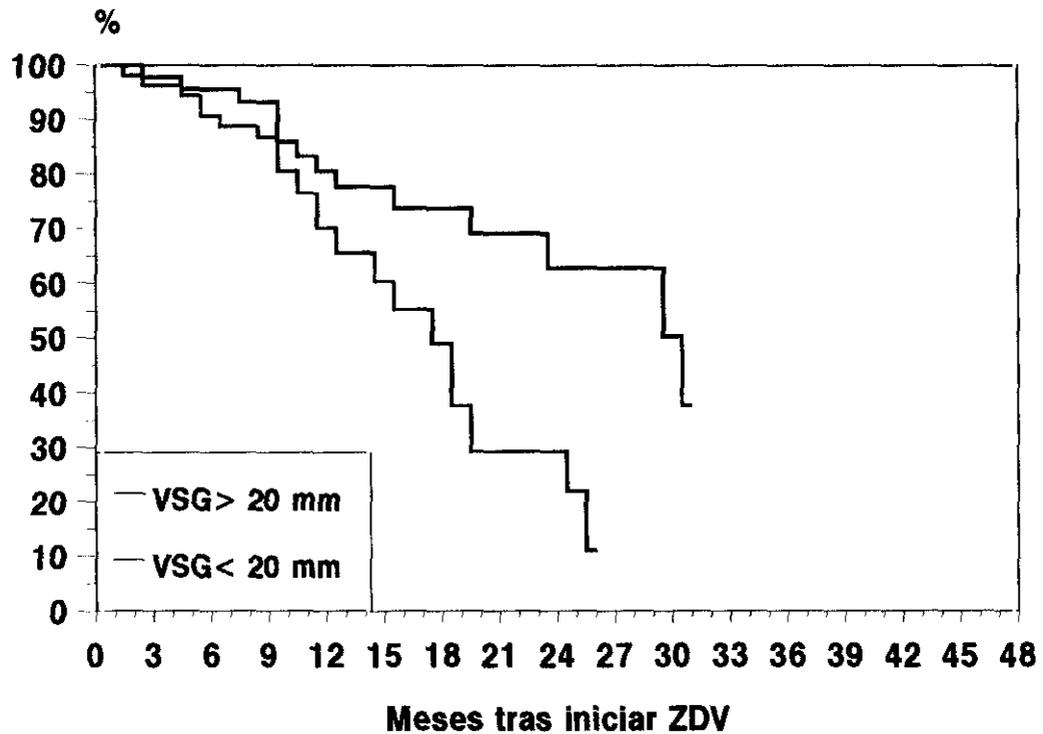
Log-rank,  $p=0.0493$

**FIGURA 68. GRUPO B: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



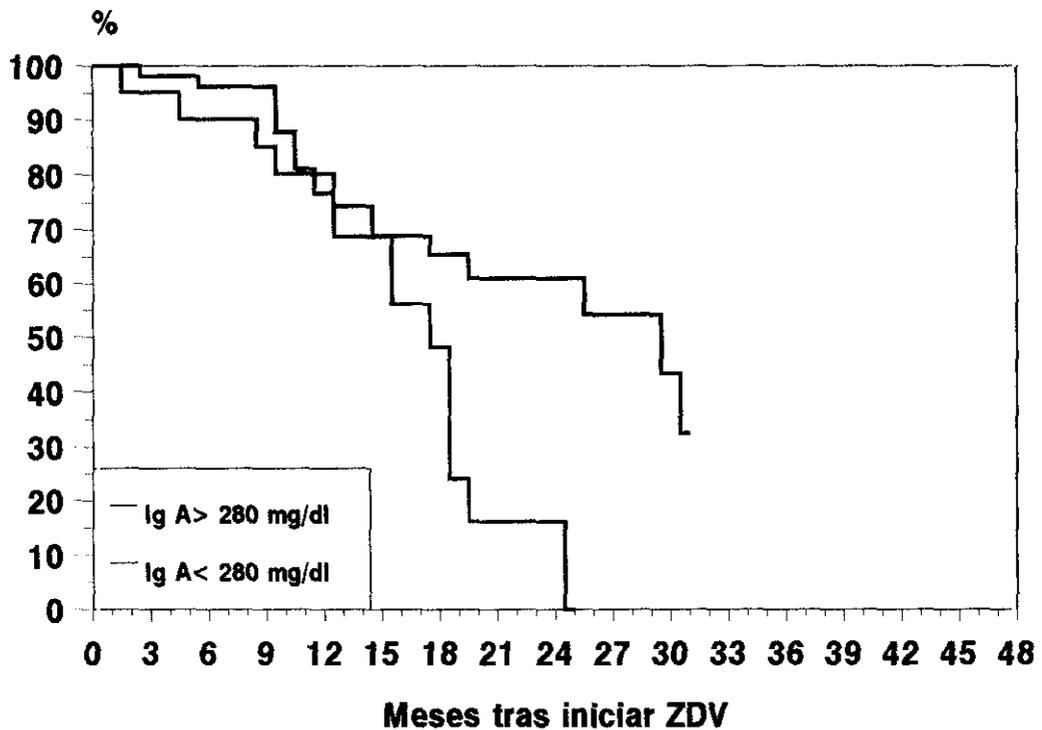
Log-rank,  $p<0.0001$

**FIGURA 69. GRUPO B: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



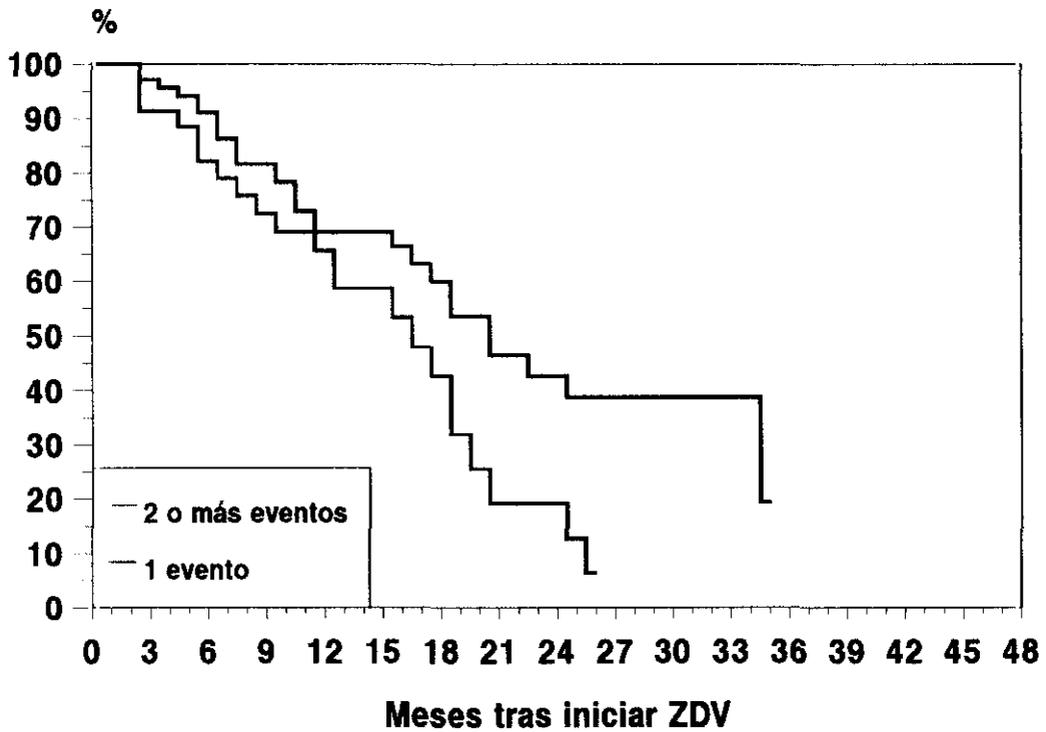
Log-rank,  $p=0.0037$

**FIGURA 70. GRUPO B: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA IG A AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



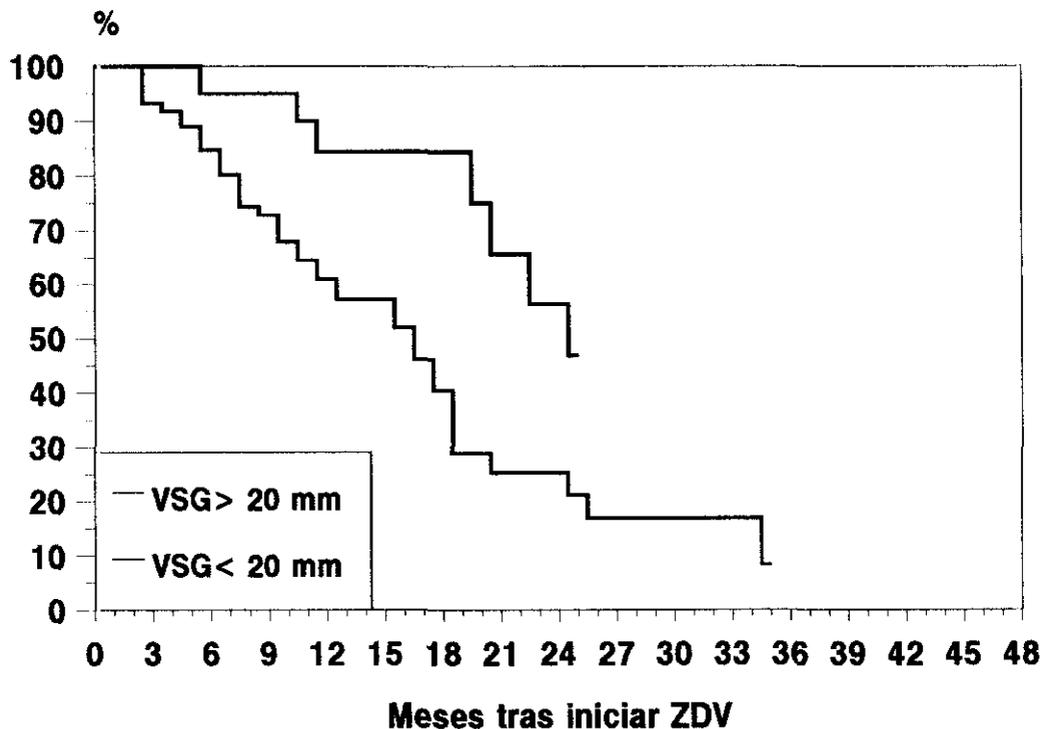
Log-rank,  $p=0.0087$

**FIGURA 71. GRUPO C: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS EVENTOS DEFINITORIOS DE SIDA AL INICIO**



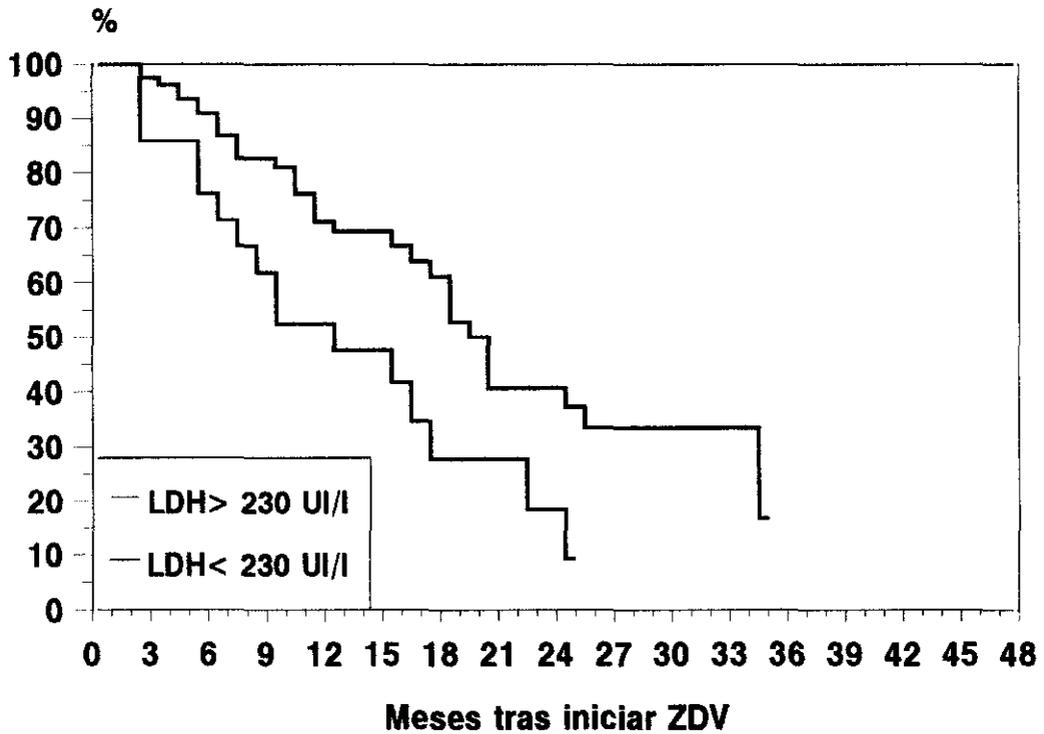
Log-rank,  $p=0.0321$

**FIGURA 72. GRUPO C: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



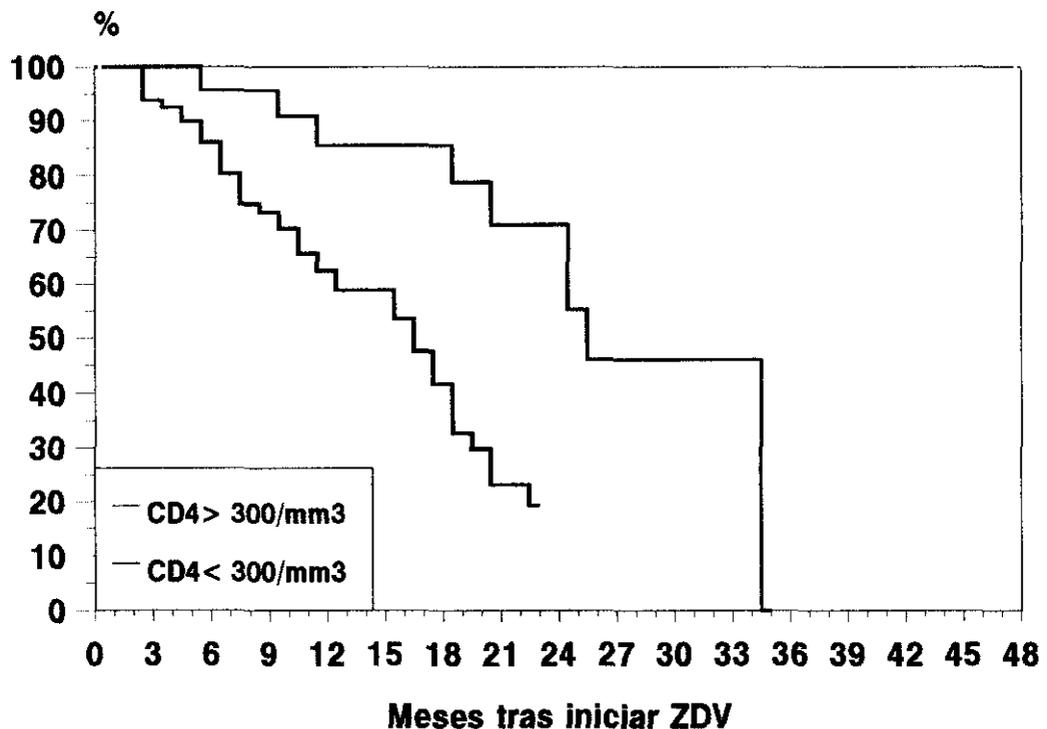
Log-rank,  $p=0.0069$

**FIGURA 73. GRUPO C: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



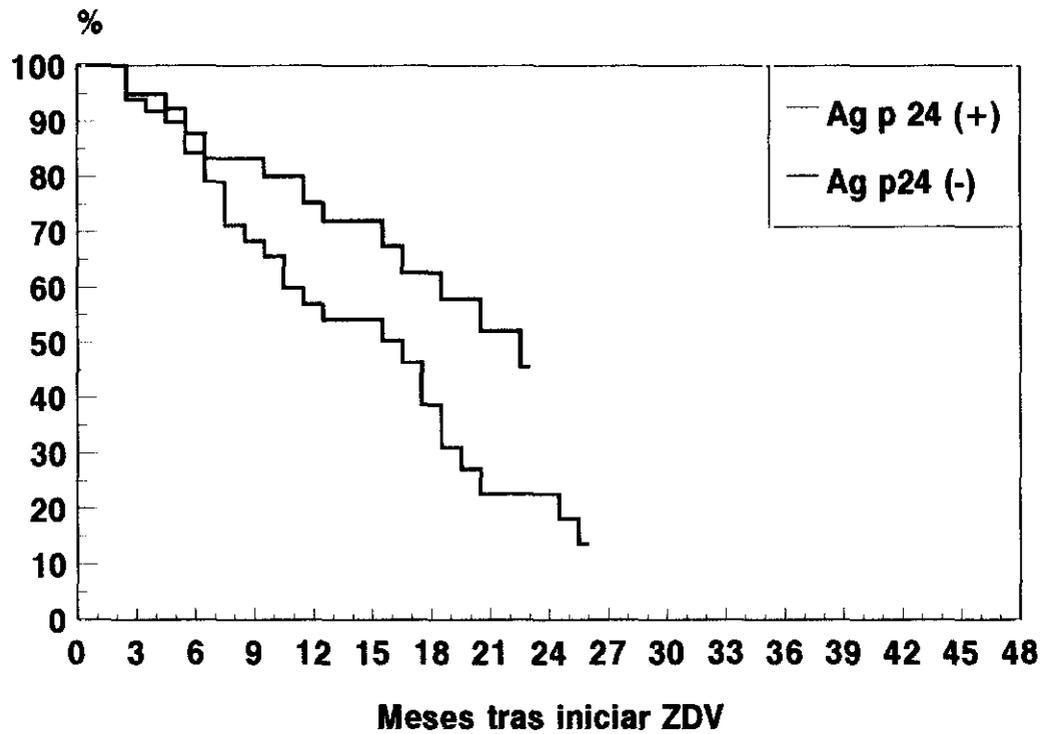
Log-rank,  $p=0.0119$

**FIGURA 74. GRUPO C: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



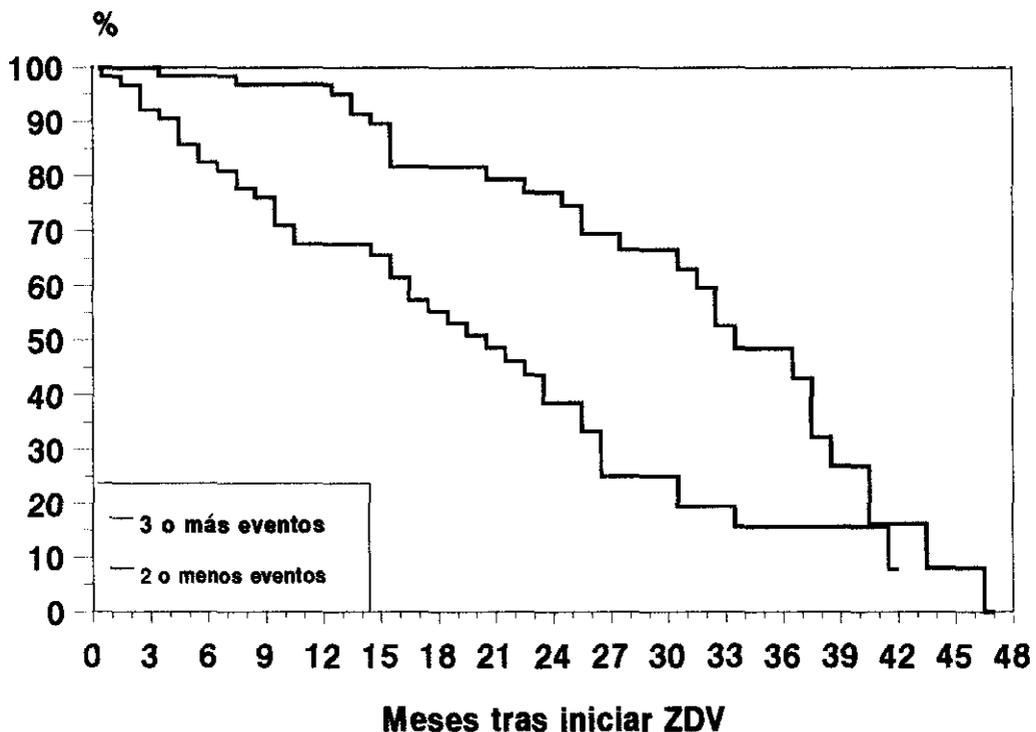
Log-rank,  $p=0.0059$

**FIGURA 75. GRUPO C: PROGRESION INMUNOLOGICA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO.**



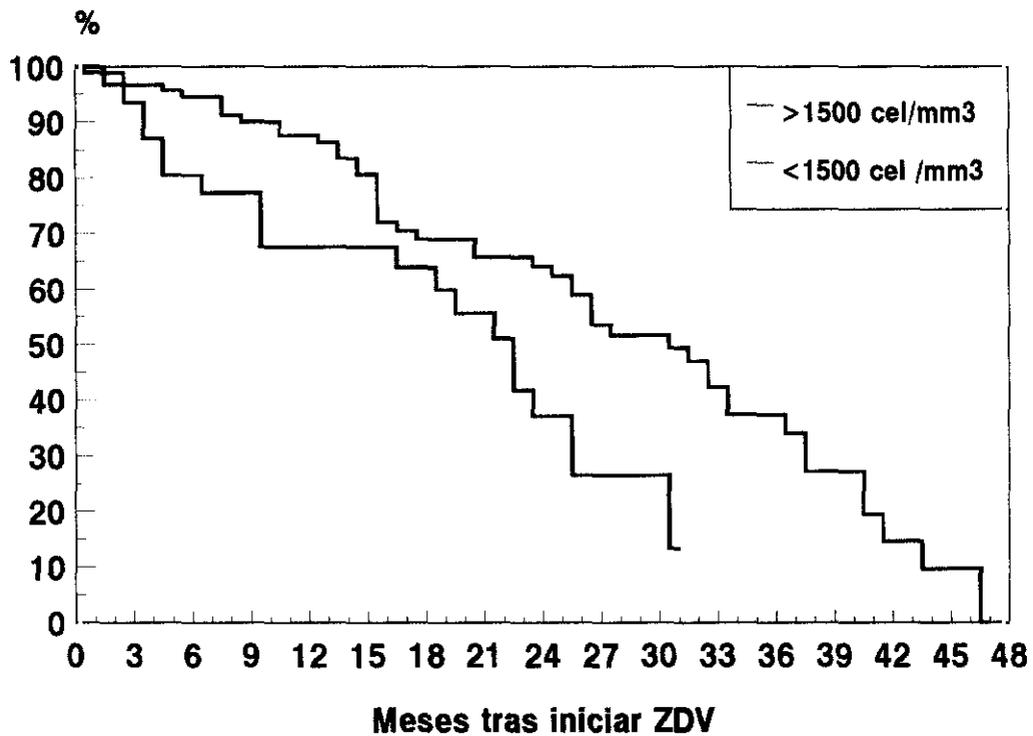
Log-rank,  $p=0.0208$

**FIGURA 76. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS EVENTOS DE LOS GRUPOS B Y C AL INICIO.**



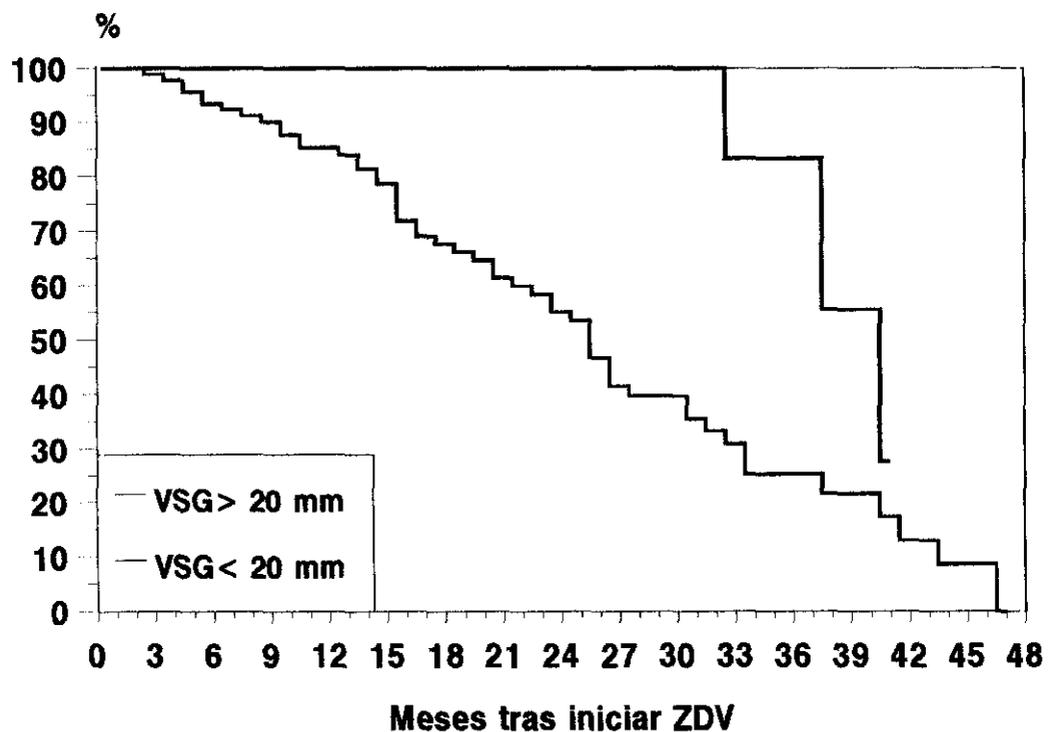
Log-rank,  $p=0.0001$

**FIGURA 77. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



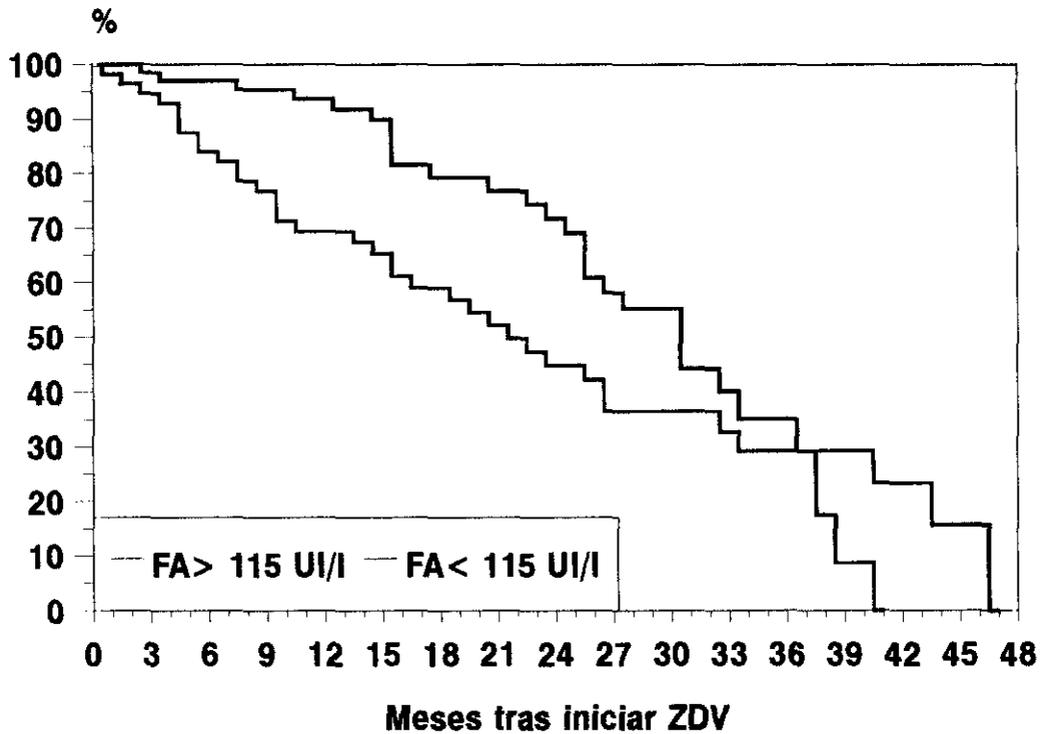
Log-rank,  $p=0.0053$

**FIGURA 78. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



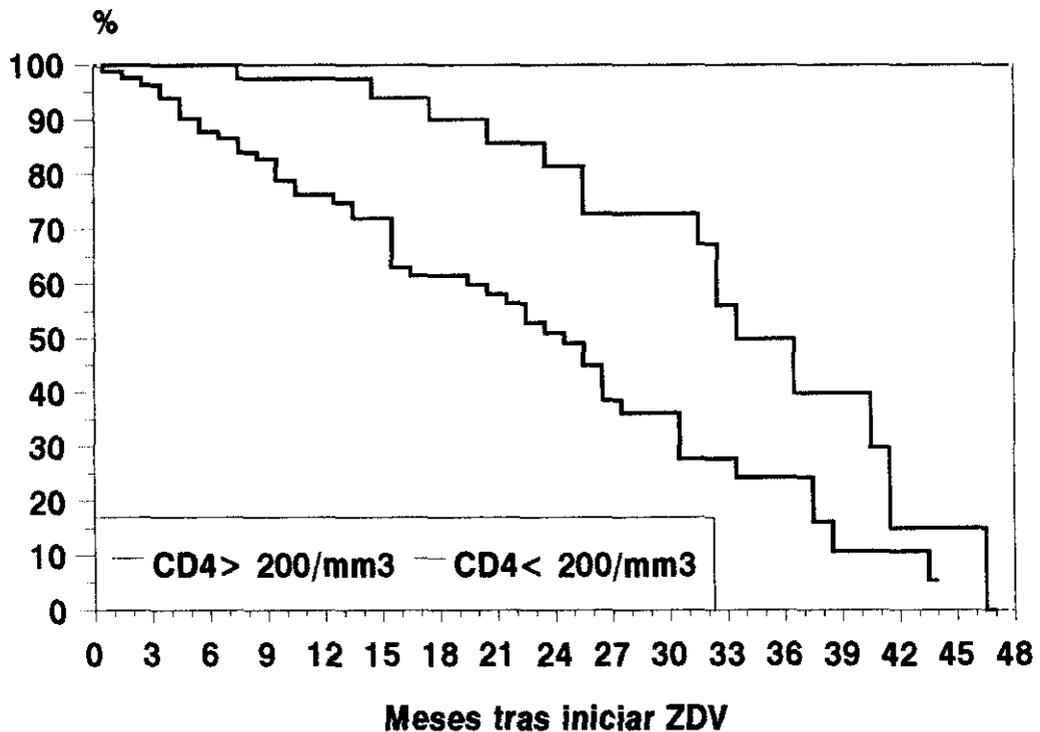
Log-rank,  $p=0.0034$

**FIGURA 79. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA FA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



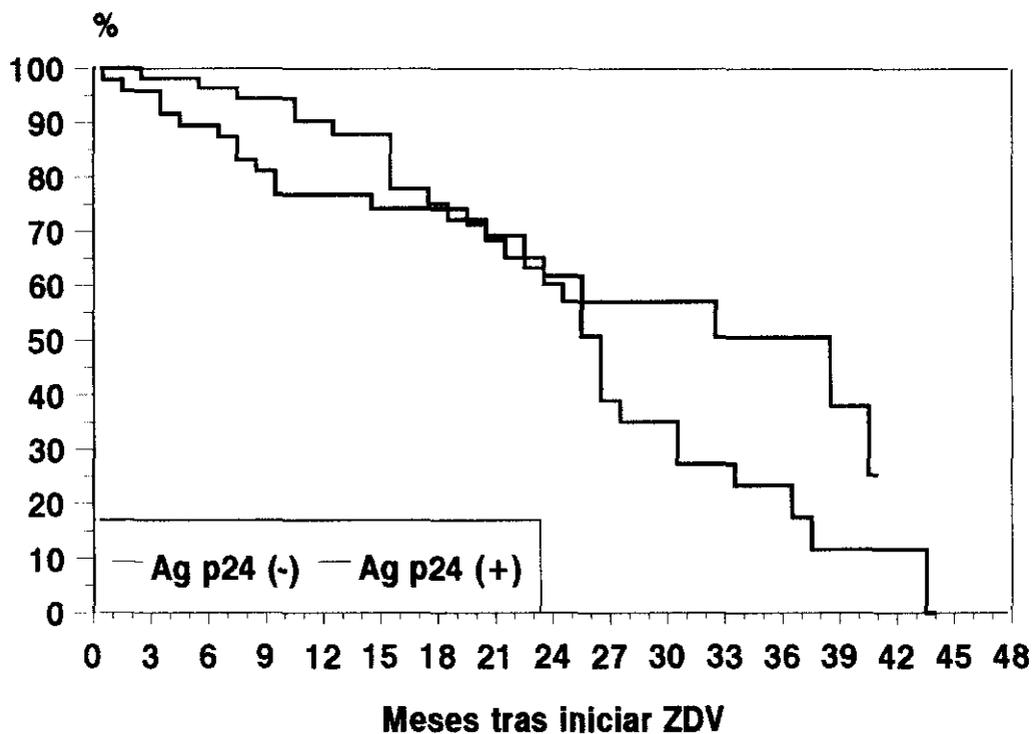
Log-rank,  $p=0.0072$

**FIGURA 80. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



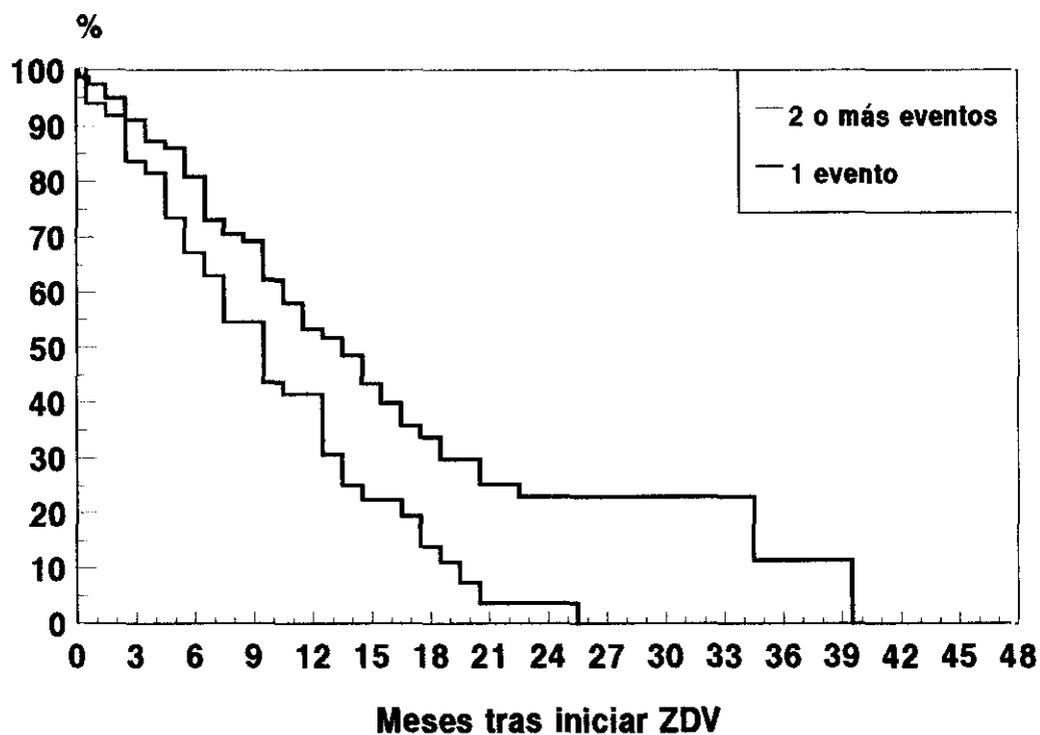
Log-rank,  $p=0.0015$

**FIGURA 81. GRUPO C: SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



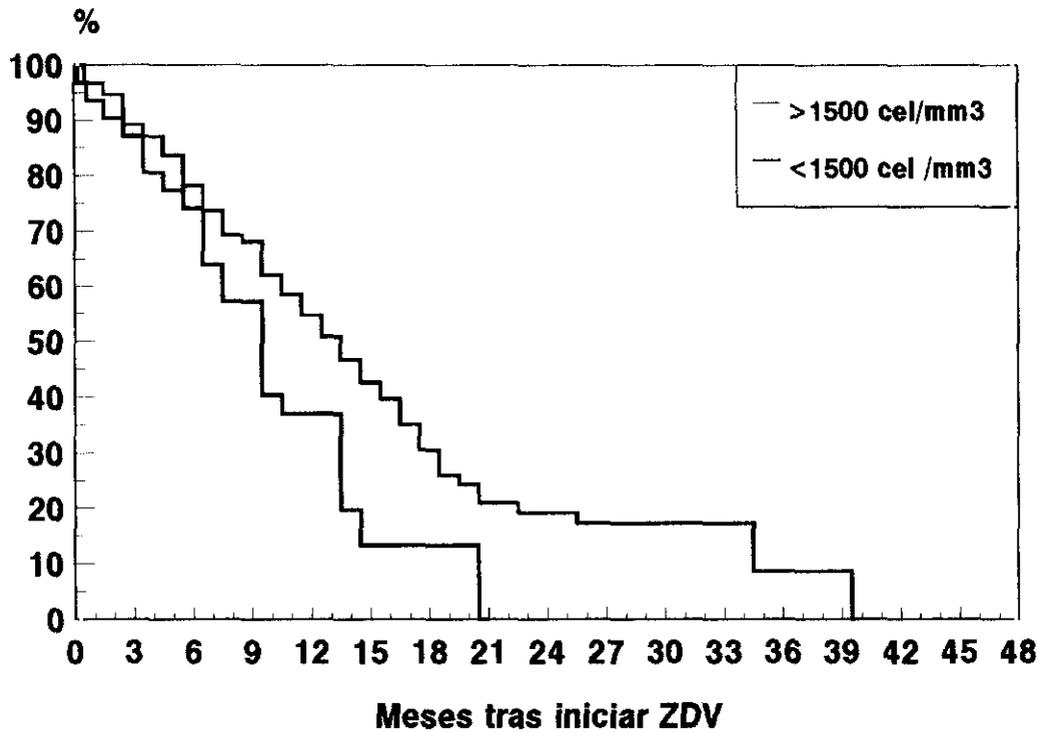
Log-rank,  $p=0.0481$

**FIGURA 82. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS EVENTOS DEFINITORIOS DE SIDA AL INICIO.**



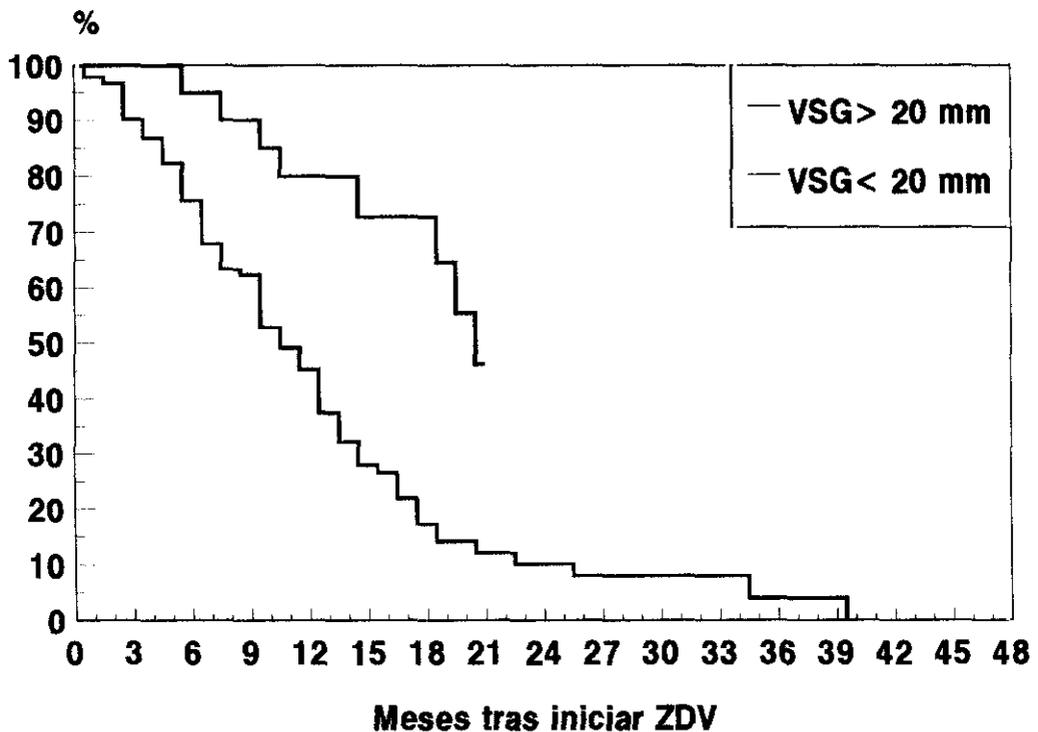
Log-rank,  $p=0.0015$

**FIGURA 83. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS RECUENTOS INICIALES DE NEUTROFILOS.**



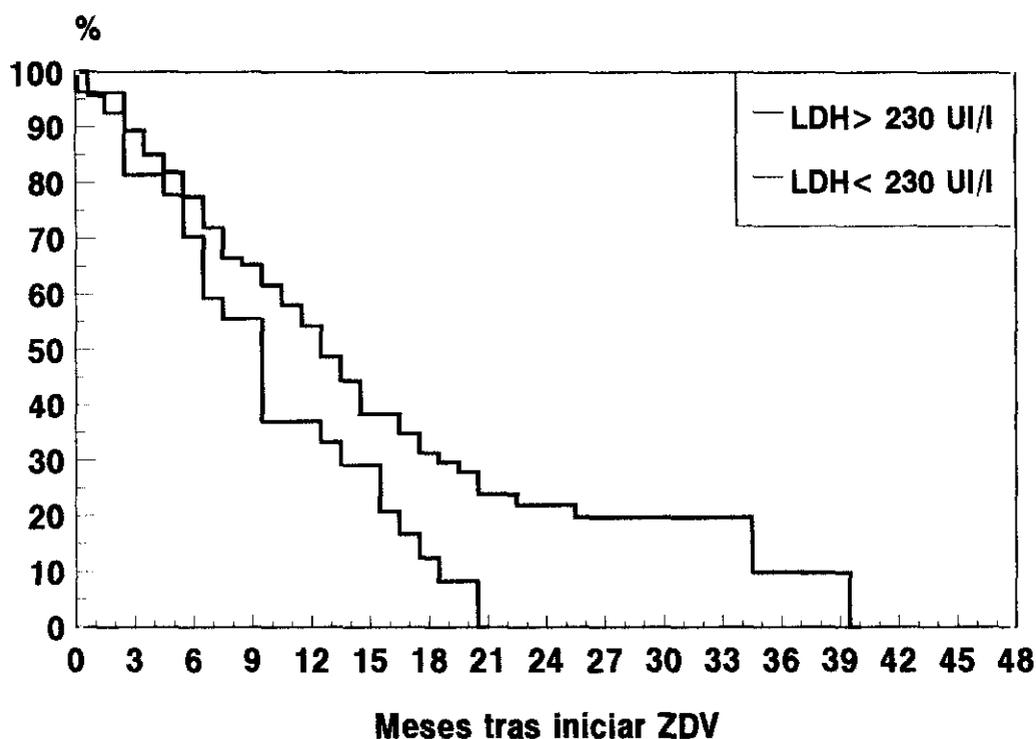
Log-rank,  $p=0.0076$

**FIGURA 84. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA VSG AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



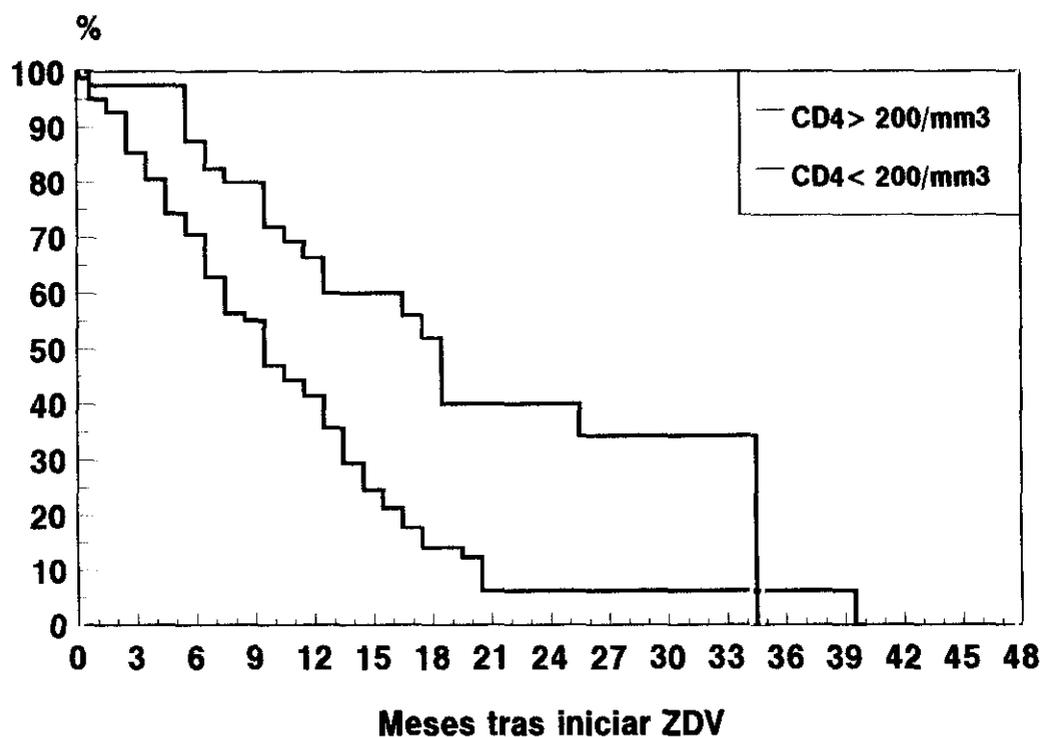
Log-rank,  $p=0.0002$

**FIGURA 85. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA LDH AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



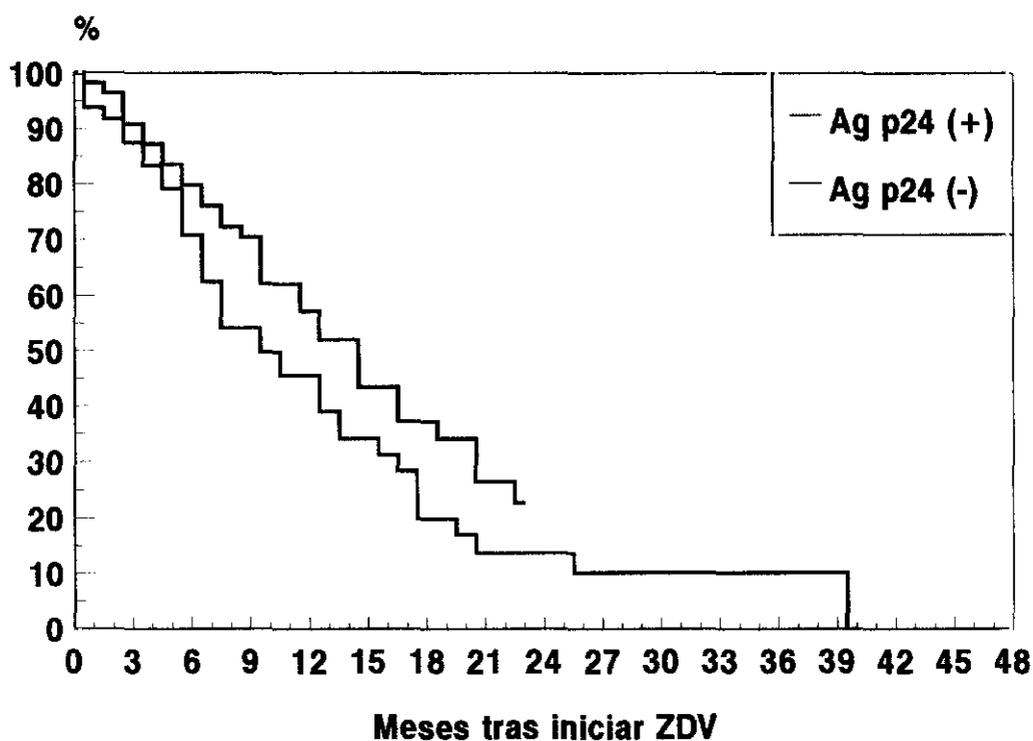
Log-rank,  $p=0.0133$

**FIGURA 86. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LOS RECuentOS INICIALES DE LINFOCITOS CD4.**



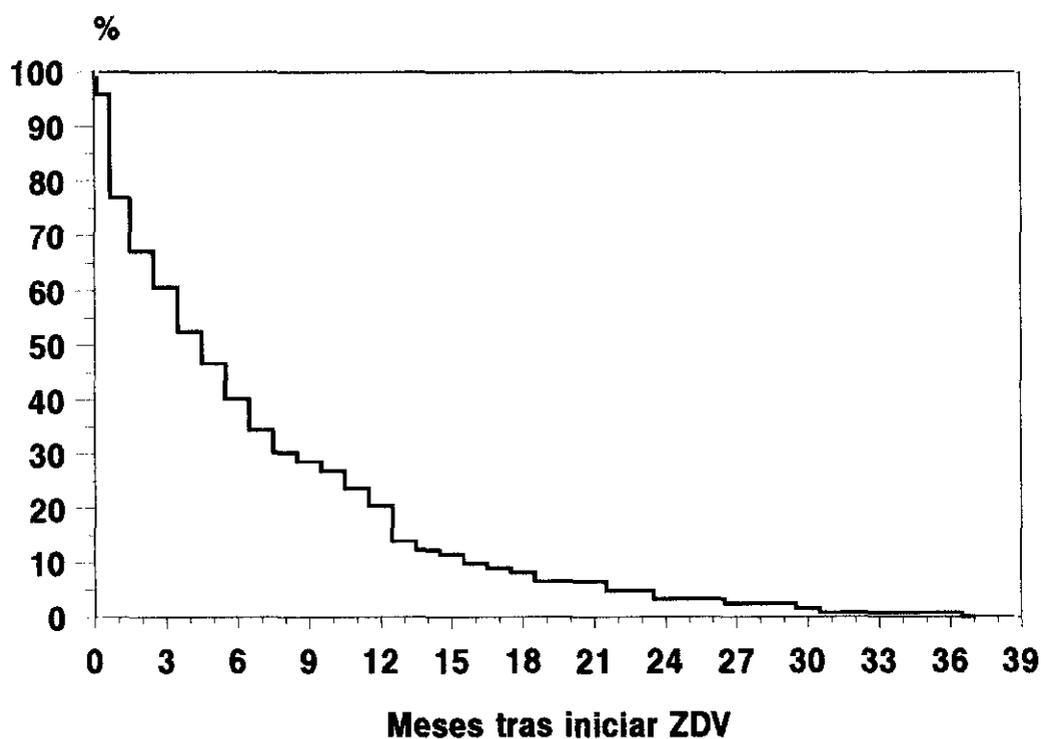
Log-rank,  $p=0.0002$

**FIGURA 87. GRUPO C: PROGRESION GLOBAL EN FUNCION DE LA ANTIGENEMIA P24 AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**



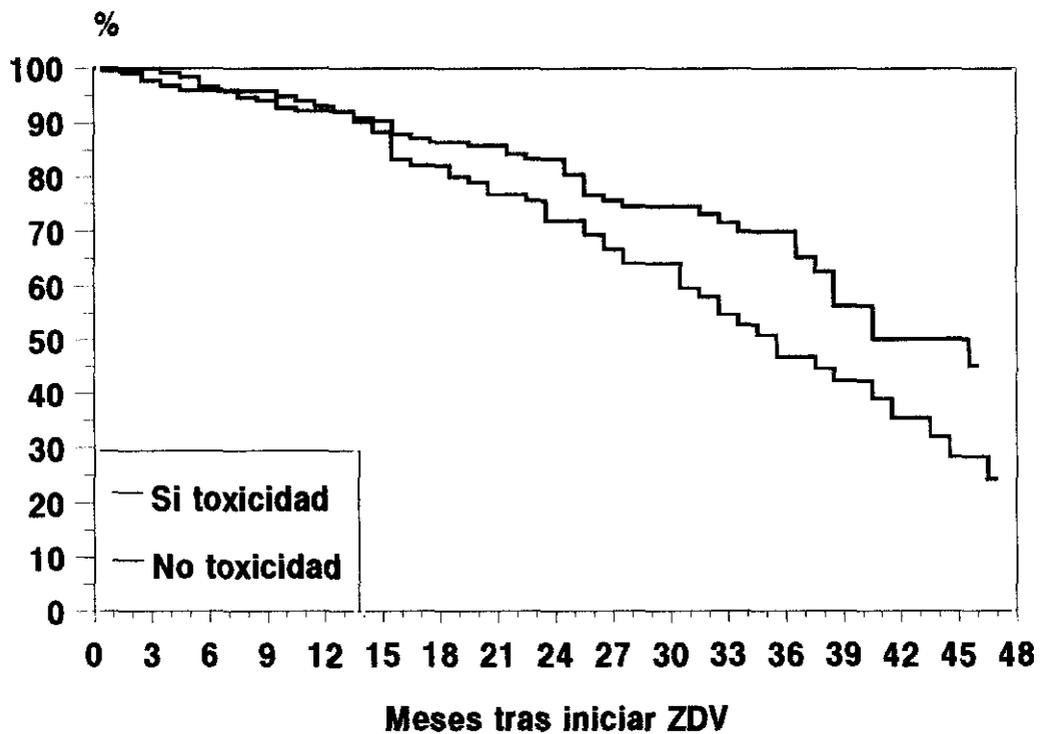
Log-rank,  $p=0.0287$

**FIGURA 88. TIEMPO DE APARICION DEL PRIMER EFECTO TOXICO EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ZIDOVUDINA.**



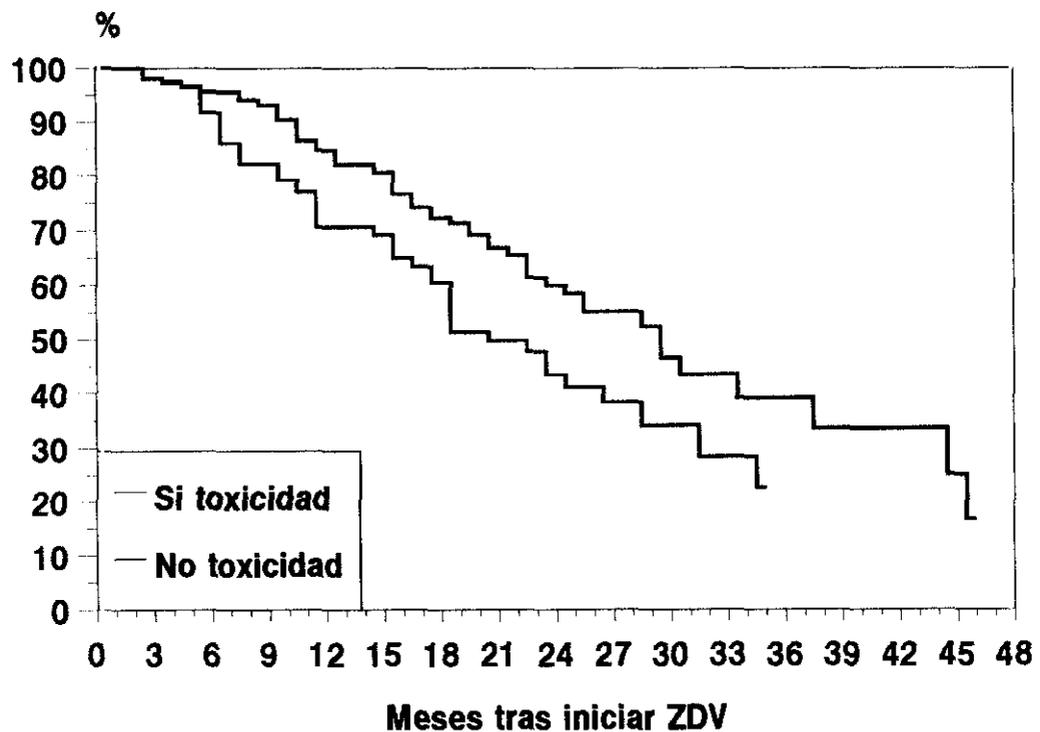
Sólo se consideran los pacientes que sufrieron algún efecto tóxico

**FIGURA 89. SUPERVIVENCIA DEL GRUPO 0 EN FUNCION DE SI EXISTE O NO TOXICIDAD CON ZDV.**



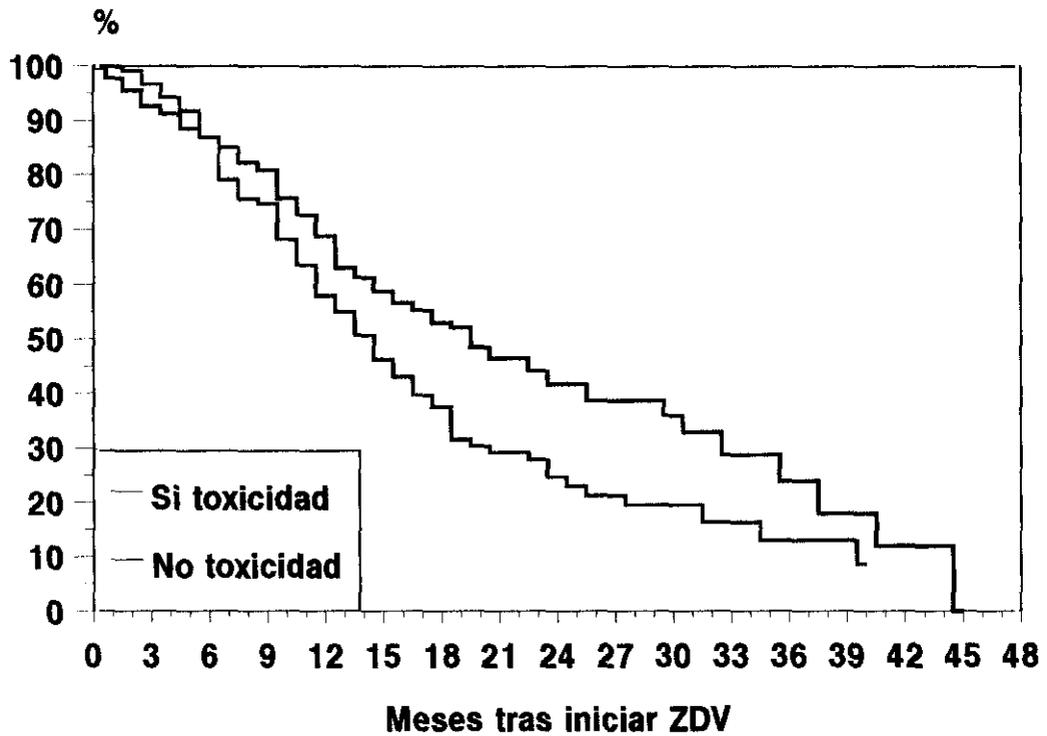
Log-rank,  $p=0.0239$

**FIGURA 90. PROGRESION INMUNOLOGICA DEL GRUPO 0 EN FUNCION DE SI EXISTE O NO TOXICIDAD CON ZDV.**



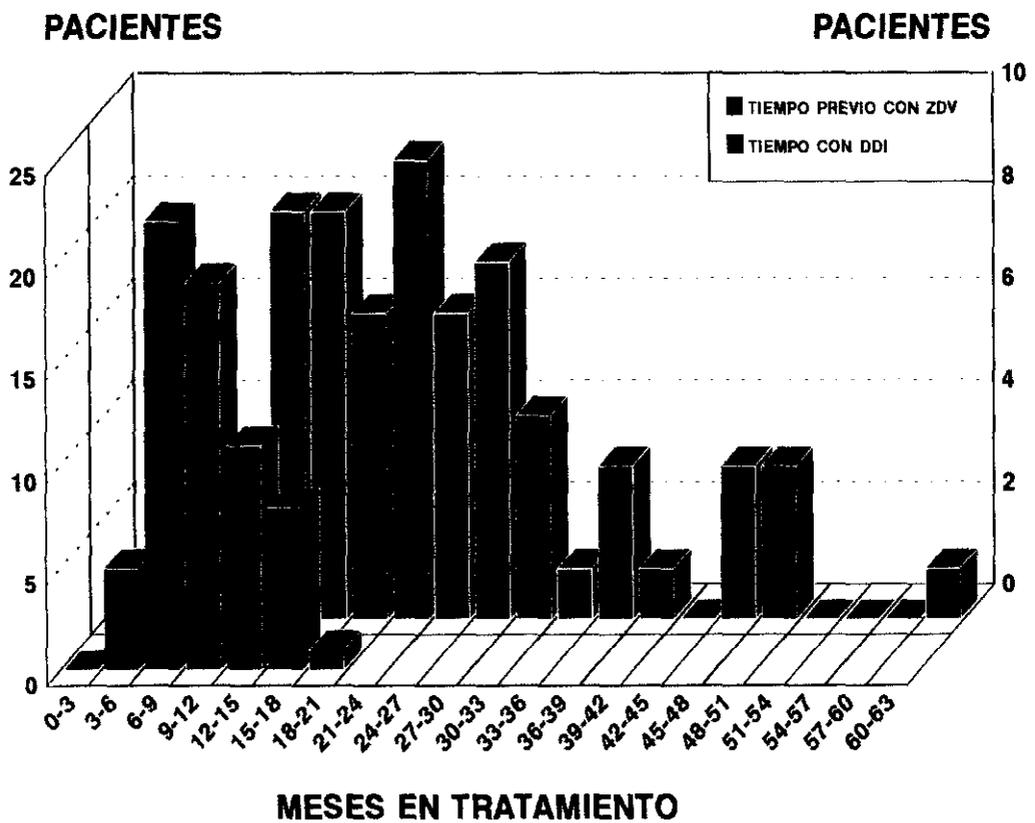
Log-rank,  $p=0.0075$

**FIGURA 91. PROGRESION GLOBAL DEL GRUPO 0 EN FUNCION DE SI EXISTE O NO TOXICIDAD CON ZDV.**

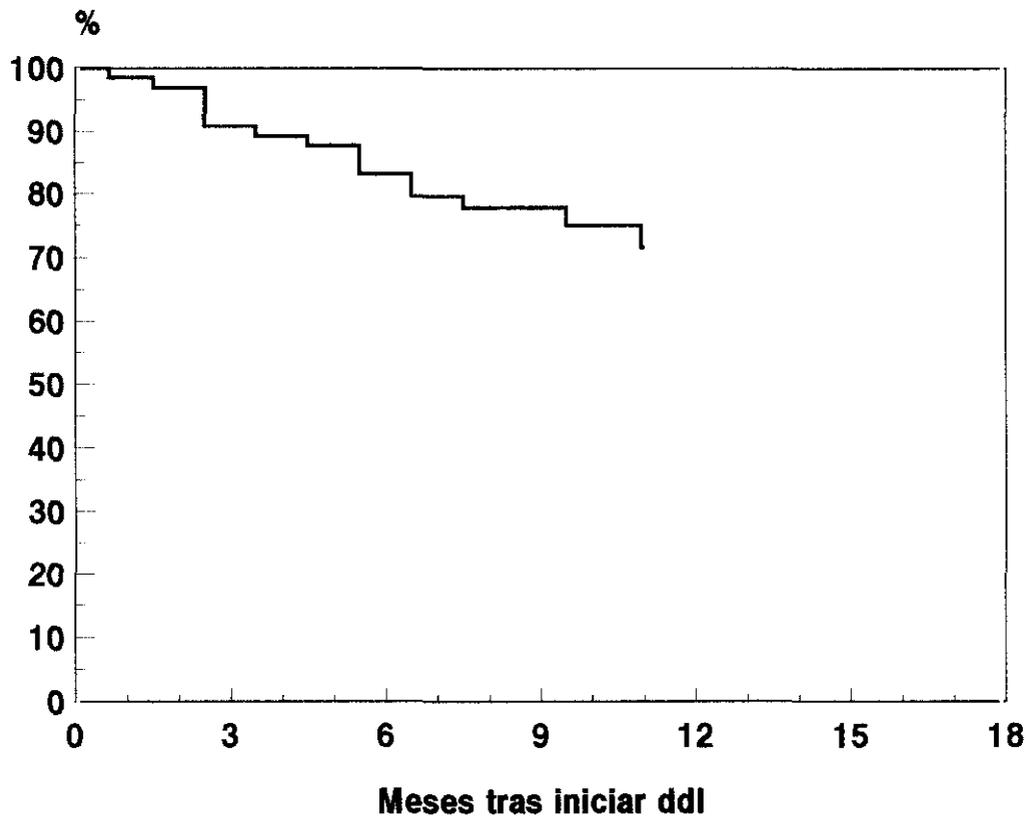


Log-rank,  $p=0.0117$

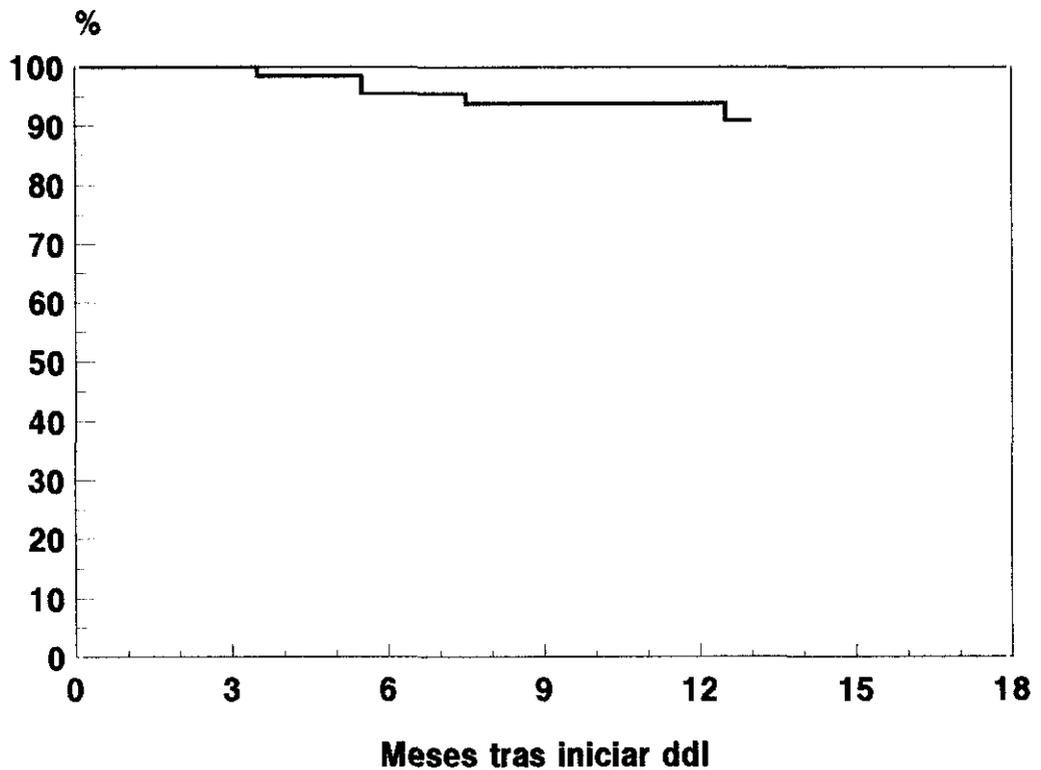
**FIGURA 92. TIEMPO DE TRATAMIENTO PARA EL GRUPO D**



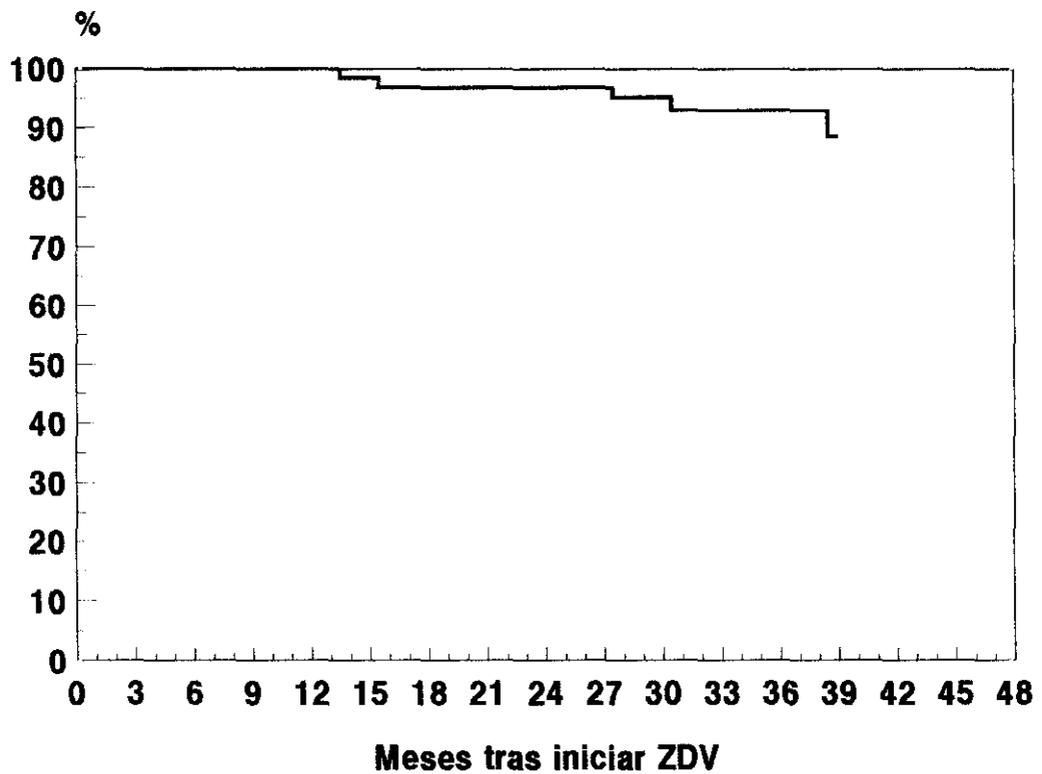
**FIGURA 93. PROGRESION INMUNOLOGICA EN EL GRUPO D**



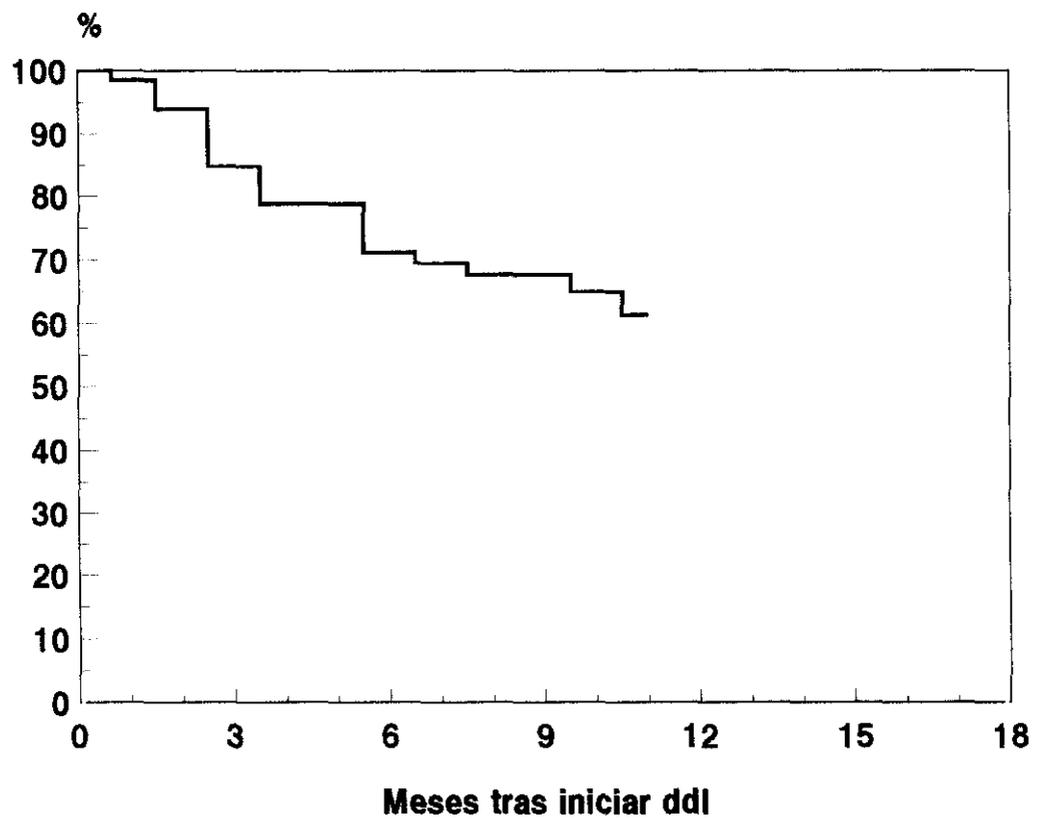
**FIGURA 94. SUPERVIVENCIA DEL GRUPO D DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON DIDANOSINA.**



**FIGURA 95. SUPERVIVENCIA DEL GRUPO D DESDE EL INICIO DEL SEGUIMIENTO.**



**FIGURA 96. PROGRESION GLOBAL EN EL GRUPO D**



## **IX. - BIBLIOGRAFIA.**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Centers for Disease Control. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California. MMWR 1981; 30: 305-308.
- 2.- Centers for Disease Control. Possible transfusion associated immunodeficiency syndrome (AIDS). MMWR 1982; 31: 652-654.
- 3.- Masur H, Michelis MA, Wormser GP, et al. Opportunistic infection in previously healthy women. Ann Intern Med 1982; 97: 533- 539.
- 4.- Centers for Disease Control. Update on Acquired Immunodeficiency Syndrome AIDS. United States. MMWR 1982; 31:507-514.
- 5.- Barré-Sinoussi F, Nugeyre M, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868- 871.
- 6.- Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS. Science 1984 ; 224: 500- 502.

- 7.- Marx JL. AIDS virus as a new name-perhaps. Science 1986; 232: 699- 700.
- 8.- Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986;233: 343-346.
- 9.- Redfield R, Wright D, Tramont E . The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 1986; 314: 131-132.
- 10.- Centers for Disease Control. Classification system for HTLV-III/LAV infections. MMWR 1986; 35: 334-339.
- 11.- Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (suppl.): 3-15.
- 12.- WHO. AIDS: interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. Wkly Epidem Rec 1990; 65: 221-224.
- 13.- Centers for Disease Control. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: 1-19.

- 14.- Centers for Disease Control. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. MMWR 1987; 36: 225-236.
- 15.- Benenson A. Acquired immunodeficiency Syndrome. In: Control of communicable disease in men. 15th ed. Washington: American Public Health Association, 1990.
- 16.- Caballo B, Gonzalez C, Costa JR . Epidemiología de la infección por el VIH. En: La Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Eds J.R. Costa, A. Damiano, R. Rubio. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1992; pp: 27- 35.
- 17.- Quinn T. The epidemiology of the Human immunodeficiency virus. Ann Emerg Med 1990; 19: 225- 232.
- 18.- Karpas A. Origin and spread of AIDS. Nature 1990; 348: 578.
- 19.- World Health Organization Global Statistics. AIDS 1995; 9: 1297- 1298.
- 20.- Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia del SIDA en España. Informe Trimestral nº2, 1995.
- 21.- Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in

human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 321: 1626- 1631.

22.- Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH. En: Zidovudina. Balance a los 10 años. J.M. Gatell, J.Mensa, L.Zamora, Eds. Ediciones Antares. Barcelona, 1994 pp: 1- 15.

23.-Pineda JA, Leal M, Lissen E. Marcadores séricos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1988; 90: 589- 594.

24.- Gousmith J, Lange JMA, Paul DA, Dawson GJ. Antigenemia and antibody titers to core and envelope antigens in AIDS, AIDS-related complex and subclinical human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1987; 155: 558-560.

25.- Lifson AR, Hessol NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992; 14: 966- 972.

26.- Fahey JL, Taylor J, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 322: 166-172.

27.- Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition.

Lancet 1993; 341: 441.

28.- Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. N Engl J Med 1987; 317: 1297- 1302.

29.- Lemp GF, Payne SF, Neal D, Temelso T, Rutherford GW. Survival trends for patients with AIDS. JAMA 1990; 263: 402-406.

30.- SIDA. Supervivencia actuarial. Boletín Epidemiológico semanal n° 1810. 21 de Junio de 1988.

31.- Creagh-Kirk T, Doi P, Andrews E. Survival experience among patients with AIDS receiving zidovudine. JAMA 1988; 260: 3009-3015.

32.- Buira E, Gatell JM, Miró JM, et al. Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 737- 742.

33.- Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-Lymphotropic retroviruses. Nature 1985; 317: 395- 403.

34.- Levy JA: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiological Reviews 1993; 57: 183-289.

35.- Haseltine WA. Molecular biology of HIV-1. In: AIDS and the new viruses. Dalglish AG and Weiss RA eds. Academic Press London, 1990, pp: 11-40.

36.- Greene, WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324: 308- 317.

37.- Lusso P, De Maria A, Mainati M, et al. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8+ T lymphocytes by human herpesvirus 6. Nature 1991; 349: 533- 535.

38.- Harouse JM, Bhat S, Spitalnik SL, et al. Inhibition of entry of HIV-1 in neural cells by antibodies against galactosyl ceramide. Science 1991; 253: 320- 323.

39.- O'Brien WA, Koyanagi Y, Namazie A, et al. HIV-1 tropism for mononuclear phagocytes can be determined by regions of gp120 outside of the CD4-binding domain. Nature 1990; 348: 69-73.

40.- Di Marzo Veronese FD, Copeland TD, DeVico AL, et al. Characterization of highly immunogenic p66/p51 as the reverse transcriptase of HTLV-III/LAV. Science 1986; 231: 1289- 1291.

41.- Lightfoot MM, Coligan JE, Folks TM, et al. Structural characterization of reverse transcriptase and endonuclease polypeptide of the acquired immunodeficiency syndrome retrovirus.

J Virol, 1986; 60: 771- 775.

42.- Soto Espinosa de los Monteros B, Rey Romero C, Abad Carrillo MA, Leal Noval M. El virus de la inmunodeficiencia humana: Biología molecular y marcadores séricos de la infección. Clin Immunol Allergy Medicine (esp.) 1989; Número extraordinario Febrero: 1- 8.

43.- Haseltine WA, Wong Staal F. Biología molecular del virus del SIDA. Investigación y Ciencia ( ed esp. Scientific American) 1988; 147: 22- 31.

44.- Levy JA, Kaminsky LS, Morrow WJ, et al. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 694- 699.

45.- Ho BK, Chang TW, Chang NT. Role of human immunodeficiency virus type 1-specific protease in core protein maturation and viral infectivity. J Virol 1989; 63: 2550- 2556.

46.- Kohl NH, Emini EA, Schielf WA, et al. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 4686- 4690.

47.- Leonard R, Zagury D, Desportes I, et al. Cytopathic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells is linked to the last

stage of virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 3570-3574.

48.- Rasheed S, Gottlieb AA, Garry RF. Cell killing by ultraviolet-inactivated human immunodeficiency virus. Virology 1986; 154: 395- 400.

49.- Coffin JM. Superantigens and endogenous retroviruses: a confluence of puzzles. Science 1992; 255: 411- 413.

50.- Hugin AW, Vacchio MS, Morse HC. A virus encoded "superantigen" in a retrovirus-induced immunodeficiency syndrome of mice. Science 1991; 252: 424- 427.

51.- Matsuyama T, Kobayashi M, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? AIDS 1991; 5: 1405- 1417.

52.- Pauza CD. HIV persistence in monocytes leads to pathogenesis and AIDS. Cell Immunolo 1988 112: 414- 424.

53.- Resnick L, Berger JR, Snapshak P, Tourtellote WW. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. Neurology 1988; 38: 9- 14.

54.- Hussey RE, Richardson NE, Kovalski M et al. A soluble CD4

protein selectively inhibits HIV replication and syncytium formation. Nature 1988; 331: 78-81.

55.- Deen KC, MacDougal JS, Inacker R, et al. A soluble form cd4 (T4) protein inhibits HIV virus infection. Nature 1988; 331: 82-84.

56.- Abrams DL, Kuno S, Wong R, et al. Oral dextran sulfate (UA001) in the treatment of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. Ann Intern Med 1989; 110: 183- 188.

57.- Johnson VA. New developments in antiretroviral drug therapy for HIV infection. In: AIDS clinical review 1992. Volberding P, Jacobson MA eds. Marcel Dekker, Inc., 1991: 69- 104.

58.- Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. Nature 1990; 343: 470- 474.

59.- Meluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M et al. Inhibition of HIV replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. Science 1990; 250: 1411-1413.

60.- Romero DL, Busso M, Tan CK et al. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors that potently and specifically block

human immunodeficiency virus type 1 replication Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 8806-8810.

61.-Goldman ME, Nunberg JH, O'Brien JA, et al. Pyridinone derivatives: specific human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors with antiviral activity. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 6863- 6867.

62.- Nunberg JH, Schleif WA, Boots EJ, et al. Viral resistance to human immunodeficiency virus type 1-specific pyridinone reverse transcriptase inhibitors. J Virol 1991; 65: 4887-4892.

63.- Farthing ChF, Dalgleish AG, Clark A, McClure M, Chanas A, Gazzard BG. Phosphonoformate (Foscarnet): A pilot study in AIDS and AIDS-related complex. AIDS 1987; 1: 21- 25.

64.- Ganb J, Pedersen C, Poulsen AG, et al. The effect of Foscarnet (Phosphonoformate) on human immunodeficiency virus isolation T-cell subsets and lymphocyte function in patients. AIDS 1987; 1: 27- 33.

65.- Hsu MC, Schutt AD, Holly M, et al. Inhibition of HIV replication in acute and chronic infections in vitro by a Tat antagonist. Science 1991; 254: 1799- 1802.

66.- McGrath MS, Hwang KM, Caldwell SE, et al. GLQ223: an

inhibitor of human immunodeficiency virus replication in acutely and chronically infected cells of lymphocyte and mononuclear phagocyte lineage. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2844- 2848.

67.- Hirsch MS, Kaplan JC. Treatment of human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemoter 1987; 31: 839-843.

68.- Spanish Ribavirin Trial Group. Comparision of Ribavirin and placebo in CDC group III human immunodeficiency virus infection. Lancet 1991; 338: 6- 9.

69.- Kempf DJ, Marsh KC, Paul DA, et al. Antiviral and pharmacokinetic properties of C2 symmetric inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1 protease. Antimicrob Agents Chemoter 1991; 35: 2209- 2214.

70.- Meek TD, Lambert DM, Dreyer GB, et al. Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues. Nature 1990; 343: 90- 92.

71.- Vella S. HIV therapy advances. Update on a proteinase inhibitor. AIDS 1994; 8 (suppl 3): S25- S29.

72.- Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of Ritonavir, an

inhibitor of HIV-1 protease. The European-Australian Collaborative Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1528- 1533.

73.- Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al. A preliminary study of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. N Engl J Med 1995; 333: 1534- 1539.

74.- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995; 374: 659- 671.

75.- De Wit R, Schattenkerk J, Boncher Ch, Bakker PJM, Veenhof K, Danner SA. Clinical and virological effects of high-dose recombinant interferon-alfa in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. Lancet 1988; 2: 1214-1217.

76.- Lane HC, Kovacs JA, Feinberg J, et al. Antiretroviral effects of interferon-alfa in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Lancet 1988; 2: 1218- 1222

77.- Interferon Alpha Study Group. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interferon alpha-2a in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1988; 1: 111-118.

78.- Kaplan LD, Wofsy CB, Volberding PA. Treatment of patients

with acquired immunodeficiency syndrome and associated manifestations. JAMA 1987; 257: 1367- 1374.

79.- Carter WA, Strayer D, Brodsky I, et al. Clinical, immunological and virological effects of amplitgen a mismatched double-stranded RNA, in patients with AIDS or AIDS related complex. Lancet 1987; 1: 1286- 1292.

80.- De Clerq. Basic approaches to anti-retroviral treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4: 207- 218.

81.- Mitsuya H, Broder S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/ LAV) by 2'-3'-dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 1911-1915.

82.- Yarchoan R, Mitsuya H, Thomas RV, et al. In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2'-3'-dideoxyinosine. Science 1989; 245: 412- 415.

83.- Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2'-3' Dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. N Engl J Med 1990; 322: 1333- 1340.

84.- Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA, et al. Once daily administration of 2'-3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS related-complex. Results of a phase I trial. *N Engl J Med* 1990; 322: 1340- 1345.

85.- Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, et al. Long-term toxicity/activity profile of 2'-3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1990; 336: 526- 529.

86.- Conolly KJ, Allen JD, Fitch H, et al. Phase I study of 2'-3'-dideoxyinosine administered orally twice daily to patients with AIDS or AIDS-related complex and hematologic intolerance to zidovudine. *Am J Med* 1991; 91: 471- 478.

87.- Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in childrens symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 137- 144.

88.- Molina JM, Groopman JE. Bone marrow toxicity of dideoxyinosine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1478

89.- St. Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al. Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1991; 253: 1557- 1559.

90.- Reichman R, Lambert J, Strussenberg J, et al. Decreased

dideoxyinosine (ddI) sensitivity of HIV isolates obtained from long term recipients of ddI. Seventh International Conference on AIDS Florence, Italy, 1991: [Abstract TU. B. 92].

91.- Kahn J, Lagakos S, Richman D, et al. A controlled Trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 581-587.

92.- Dolin R, Amato D, Fischl M, et al. Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group. Arch Intern Med 1995; 155: 961- 974.

93.- Montaner JSG, Schechter MT, Rachlis A, et al. Didanosine compared with continued zidovudine therapy for HIV-infected patients with 200 to 500 CD4 cells/mm<sup>3</sup>. Ann Intern Med 1995; 123: 561- 571.

94.- Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, et al. Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. Ann Intern Med 1994; 120: 360- 368.

95.- Darbyshire J, Aboulker J, for the MRC/ANRS. Didanosine for zidovudine-intolerant patients with HIV disease. Lancet 1992;

340: 1346- 1347.

96.- Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, et al. Phase I studies of 2'-3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). Lancet 1988; 1: 76- 81.

97.- Merigan TC, Skowron G, Bozzette S, et al. Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in HIV infections. A phase I/II study. Ann Intern Med 1989; 100:189-194.

98.- Whittington R, Brogden R. Zalcitabine. A review of its pharmacology and clinical potential in AIDS. Drugs 1992; 44: 656-683.

99.- Fischl MA, Olson RM, Follansbe SE et al. Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. Ann Intern Med 1993; 118: 762- 769.

100.- Skowron G, Bozzette S, Lim L, et al. Alternating and intermittent regimens of zidovudine and dideoxycytidine in patients with AIDS or AIDS-related complex. Ann Intern Med 1993; 118: 321- 330.

101.- Abrams DI, Goldman AI, Launer C et al. A comparative Trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 657- 662.

102.- Sommadossi JP. Comparison of metabolism and in vitro antiviral activity of stavudine versus other 2'-3'-dideoxynucleoside analogues. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 2): S88- S92.

103.- Petersen EA, Ramírez-Ronda CH, Schwartz R, et al. Dose-related activity of stavudine in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 2): S131- S139.

104.- Murray HW, Squires KE, Weiss W, et al. Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex: AIDS clinical trials group 089. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 2): S123- S130.

105.- Browne MJ, Mayer KH, Chafee SB, et al. 2'-3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis* 1993; 167: 21- 29.

106.- Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-3'-dideoxythymidine in cell

culture. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994; 38: 1428- 1432.

107.- Van-Leeuwen R, Katlama C, Kitchen V, et al. Evaluation of safety and efficacy of 3TC (lamivudine) in patients with asymptomatic or mildly symptomatic human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1166-1171.

108.- Pluda JM, Cooley TP, Montaner JS, et al. A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 1438- 1447.

109.- Schuurman R, Nijhuis M, Van-Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171: 1411- 1419.

110.- Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, et al. Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5653-5656.

111.- Gu Z, Gao Q, Fang H, et al. Identification of a mutation at codon 65 in the IKKK motif of reverse transcriptase that

encodes human immunodeficiency virus resistance to 2',3'-dideoxycytidine and 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994; 38: 275- 281.

112.- Horwitz JP, Chua J, Noel M. Nucleosides. V. The monomesylates of 1-(2'-deoxy-beta-D-lyxofuranosyl)thymine. *J Org Chem* 1964; 29: 2076- 2078.

113.- Ostertag W, Roesler G, Krieg CJ, et al. Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974; 71: 4980- 4985.

114.- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cythopatic effect of human T-Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985; 82: 7096- 7100.

115.- Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxthymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8333- 8337.

116.- Dahlberg JE, Mitsuya H, Blam SB, Broder S, Aaronson SA. Broad spectrum antiretroviral activity of 2'-3'-

- dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 2469- 2473.
- 117.- Tan CK, Civil R, Mian AM, So AG, Downey KM. Inhibition of the RNase H activity of HIV reverse transcriptase by azidothymidylate. Biochemistry 1991; 30: 4831- 4835.
- 118.- Simpson MV, Chin CD, Keilbaugh SA, Lin TS, Prusoff WH. Studies on the inhibition of mitochondrial DNA replication by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other nucleoside analogs which inhibit HIV-1 replication. Biochem Pharmacol 1989; 38: 1033-1036.
- 119.- McLeod GX, Hammer SM. Zidovudine: Five years later. Ann Intern Med 1992; 117: 487- 501.
- 120.- Klecker RW, Collins JM, Yarchoan R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 3'-azido-3'-dideoxythymidine: a novel pyrimidine analog with potential application for the treatment of patients with AIDS and related diseases. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 407- 412.
- 121.- Laskin OL, de Miranda P, Blum MR. Azidothymidine steady-state pharmacokinetics in patients with AIDS and AIDS-related complex. J Infect Dis 1989; 159: 745- 747.
- 122.- Yarchoan R, Mitsuya H, Myers ChE, Broder S. Clinical

pharmacology of 3'-azido-2'-deoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. N Engl J Med 1989; 321: 726- 738.

123.- Langtry HD, Campoli-Richards DM. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1989; 37: 408- 450.

124.- Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Masson-Salvat Medicina. 4ª Edición. Barcelona, 1994.

125.- Burguer DM, Meenhorst PL, Koks ChW, Beijnen JH. Drug interactions with zidovudine. AIDS 1993; 7: 445- 460.

126.- Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 1986; 1: 575- 580.

127.- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317: 185- 191.

128.- Fischl MA, Richman DD, Causey DN, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-

related complex. AZT Collaborative Working Group. JAMA 1989; 262: 2405- 2410.

129.- Richman DD, Andrews J. Results of continued monitoring of participants in the placebo-controlled trial of zidovudine for serious human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1988; 85: 208- 213.

130.- Moore RD, Keruly J, Richman D, Creagh-kirk T, Chaisson RE. Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. AIDS 1992; 6: 671- 677.

131.- Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 1412- 1416.

132.- Moore RD, Creagh-Kirk T, Keruly J, et al. Long-term safety and efficacy of zidovudine in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Zidovudine Epidemiology Study Group. Arch Intern Med 1991; 151: 981- 986.

133.- Vella S, Giuliano M, Pezzotti P, et al. Survival of zidovudine-treated patients compared with that of contemporary untreated patients. Italian Zidovudine Evaluation Group. JAMA 1992; 267: 1232- 1236.

134.- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1990; 323: 1009- 1014.

135.- Collier AC, Bozzette S, Coombs RW, et al. A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990; 323: 1015- 1021.

136.- Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med 1990; 112: 727- 737.

137.- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Disease. N Engl J Med 1990; 322: 941- 949.

138.- State-of-the-Art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. Am J Med 1990; 89: 335- 344.

139.- Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al. Zidovudine in persons

with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. N Engl J Med 1993; 329: 297- 303.

140.- Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled Trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. N Engl J Med 1992; 326: 437- 443.

141.- Easterbrok PJ, Keruly JC, Creagh-Kirk T, et al. Racial and ethnic differences in outcome in zidovudine-treated patients with advanced HIV disease. Zidovudine Epidemiology Study Group. JAMA 1991; 266: 2713- 2718.

142.- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1995; 333: 751- 756.

143.- Graham NM, Zeger SL, Park LP, et al. Effect of zidovudine and Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. The Multicenter AIDS Cohort Study. Lancet 1991; 338: 265- 269.

144.- Graham NM, Zeger SL, Park LP, et al . The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 326: 1037- 1042.

145.- Dournon E, Matheron S, Rozenbaum W, et al. Effects of zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 1988; 2: 1297- 1302.

146.- Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. Science 1989; 243: 1731- 1734.

147.- Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989; 246: 1155- 1158.

148.- Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994; 343: 871- 881.

149.- Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. JAMA 1994; 272: 437- 442.

150.- Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, et al. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994; 330: 738- 743.

151.- Lange JMA. A placebo-controlled clinical trial of zidovudine in asymptomatic HIV infected individuals. Presented at the Third European Conference on the Clinical Aspects of HIV Infection; March 12-13, 1992; Paris, France.

152.- Lundgren JD, Phillips AN, Pedersen C, et al. Comparison of long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. The AIDS in Europe Study Group. JAMA 1994; 271: 1088-1092.

153.- Sande MA, Carpenter ChCJ, Cobbs CG, Holmes KK, Sanford JP. Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients. Recommendations from a State-of-the-Art Conference. JAMA 1993; 270: 2583- 2589.

154.- Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995; 333: 401- 407.

155.- Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317: 192- 197.

- 156.- Pluda JM, Mitsuya H, Yarchoan R. Hematologic effects of AIDS therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 229- 248.
- 157.- Helbert M, Fletcher T, Peddle B, Harris JR, Pinching AJ. Zidovudine-associated myopathy. *Lancet* 1988; 2: 689- 690.
- 158.- Gertner E, Thurn JR, Williams DN et al. Zidovudine-associated myopathy. *Lancet* 1989; 86: 814- 818.
- 159.- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098- 1105.
- 160.- Till M, MacDonell KB. Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine? *Ann Intern Med* 1990; 113: 492- 494.
- 161.- Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, et al. Zidovudine miopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991; 29: 606- 614.
- 162.- Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL, Schulman SP, Bartlett JD. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med* 1992; 116: 311- 313.

- 163.- Dubin G, Braffman MN. Zidovudine-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1989; 110: 85- 86.
- 164.- Edwards P, Turner J, Gold J, Cooper DA. Esophageal ulceration induced by zidovudine. *Ann Intern Med* 1990; 112: 65- 66.
- 165.- Don PC, Fusco F, Fried P, et al. Nail dyschromia associated with zidovudine. *Ann Intern Med* 1990; 112: 145- 146.
- 166.- Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azdothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 327- 330.
- 167.- Lalonde RG Deschenes JG, Seamone C. Zidovudine-induced macular edema. *Ann Intern Med* 1991; 114: 297- 298.
- 168.- Maxwell S, Scheftner WA, Kessler HA, Busch K. Maniac syndrome associated with zidovudine [letter]. *JAMA* 1988; 259: 3406- 3407.
- 169.- Watts DH, Brown ZA, Tartaglione T, et al. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. *J Infect Dis* 1991; 163: 226- 232.
- 170.- Serling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ, et al. A survey of

zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 326: 857- 861.

171.- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 1223- 1225.

172.- Yarchoan R, Berg G, Brouwers P, et al. Response of human-immunodeficiency-virus-associated neurological disease to 3'-azido-3'-deoxythymidine. Lancet 1987; 1: 132- 135.

173.- Reinvang I, Land F, Karlsen NR, Lundervold AJ. Only temporary improvement in impaired neuropsychological function in AIDS patients treated with zidovudine. AIDS 1991; 5: 227- 238.

174.- Tozzi V, Narciso P, Galgani S, et al. Effects of zidovudine in 30 patients with mild to endstage AIDS dementia complex. AIDS 1993; 7: 683- 692.

175.- Portegies P, Enting RH, de Gans J, et al. Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands. AIDS 1993; 7: 669- 675.

176.- Rarick MU, Espina B, Montgomery T, Easley A, Allen J, Levine AM. The long-term use of zidovudine in patients with

severe immune-mediated thrombocytopenia secondary to infection with HIV. AIDS 1991; 5: 1357-1361.

177.- Landonio G, Cinque P, Nosari A, et al. Comparison of two dose regimens of zidovudine in an open, randomized, multicenter study for severe HIV-related thrombocytopenia. AIDS 1993; 7: 209- 212.

178.- Lane HC, Fallon J, Walker RE, et al. Zidovudine in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and Kaposi sarcoma. A phase II randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1989; 111: 41-50.

179.- Krown SE, Gold JW, Niedzwiecki D, et al. Interferon-alfa with zidovudine: safety, tolerance, and clinical and virologic effects in patients with Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1990; 112: 812- 821.

180.- Looke DFM, Grove DI. Failed prophylactic zidovudine after needlestick injury. Lancet 1990; 335: 1280.

181.- Robinson EN Jr. Arguments against the chemoprophylactic use of zidovudine following occupational exposure to the Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 1993; 16: 357- 360.

182.- Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-919.

183.- Cotton D. CDC study supports AZT use after occupational injury. *AIDS Clinical Care* 1996; 8: 18.

184.-Kinloch-de Lões S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 408- 413.

185.- Tindall B, Carr A, Goldstein D, Penny R, Cooper DA. Administration of zidovudine during primary HIV-1 infection may be associated with a less vigorous immune response. *AIDS* 1993; 7: 127- 128.

186.- Salmon D, Detruichis P, Leport C, et al. Efficacy of zidovudine in preventing relapses of salmonella bacteriemia in AIDS. *J Infect Dis* 1991; 163: 415.

187.- Kaplan MH, Sadick NS, Weider J, Farber BF, Neidt GW. Antipsoriatic effects of zidovudine in human immunodeficiency virus-associated psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 76-82.

188.- Waimberg MA, Gu Z, Gao Q, et al. Clinical correlates and molecular basis of HIV drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndrom* 1993; 6 (Suppl1): S36- S46.

189.- Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, Katzenstein DA, Merigan TC. A mutation in human immunodeficiency virus reverse transcriptase and decline in CD4 lymphocyte numbers in long-term zidovudine recipients. *J Infect Dis* 1993; 167: 526- 532.

190.- Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, Aguiniga E, Katzenstein DA, Merigan TC. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of human immunodeficiency virus type-1 infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. *J Infect Dis* 1995; 172: 70- 78.

191.- Chow YK, Hirsch MS, Merrill DP, et al. Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy. *Nature* 1993; 361: 650- 654.

192.- Koot M, Keet IPM, Vos AHV, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 681- 688.

193.- Bozzette SA, Kanouse DE, Berry S, Duan S, for the Roche 3300/ACTG 114 Study Group. Health status and function with

zidovudine or zalcitabine as initial therapy for AIDS. JAMA 1995; 273: 295- 301.

194.- Hammer S, Katzenstein D, Huges M, Gundacker H, Hirsch M, Merigan T. Nucleoside monotherapy (MT) vs. combination therapy (CT) in HIV infected adults: A randomized , double-blind, placebo-controlled trial in persons with CD4 cell counts 200-500/mm<sup>3</sup>. ACTG 175 Study Team. 35th ICAAC, San Francisco, 1995: 5. [Abstract LB-1].

195.- Katzenstein D, Hammer S, , Huges M, et al. Plasma virion RNA in response to early antiretroviral drug therapy in ACTG 175. Do changes in virus load parallel clinical and immunologic outcomes? ACTG 175 Virology Team. 35th ICAAC, San Francisco, 1995: 5. [Abstract LB-2].

196.- Japour AJ. To treat or no to treat. Approaches to antiretroviral therapy. AIDS Clinical Care 1996; 8: 1- 4.

197.- Cotton DJ. The case against early antiretroviral intervention. HIV Advances in Research and Therapy 1995; 5: 16-22.

198.- Mellors JW, McMahon DK. Update on nucleoside analogue therapy for HIV infection. HIV Advances in Research and Therapy 1995; 5: 3- 14.

199.- Meng TC, Fischl MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I/II study. Ann Intern Med 1992; 116: 13- 20.

200.- Fischl MA, Stanley K, Collier AC, et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med 1995; 122: 24- 32.

201.- Collier AC, Coombs RW, Fischl MA, et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. Ann Intern Med 1993; 119: 786- 793.

202.- Yarchoan R, Lietzau JA, Nguyen BY, et al. A randomized pilot study of alternating or simultaneous zidovudine and didanosine therapy in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1994; 169: 9- 17.

203.- Nguyen BY, Yarchoan R, Wyvill KM, et al. Five-year follow-up of a phase I study of didanosine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1995; 171: 1180- 1189.

204.- Katlama C, for the European Lamivudine HIV Working group. Combination 3TC/ZDV vs ZDV monotherapy in ZDV naive HIV-1

positive patients with a CD4 of 100-400 cells/mm<sup>3</sup>. Washington, 2nd. National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, 1995: [Abstract LB-31].

205.- Staszewski S, for the European Lamivudine HIV Working group. Combination 3TC/ZDV vs ZDV monotherapy in ZDV experienced HIV-1 positive patients with a CD4 od 100-400 cells/mm<sup>3</sup>. Washington, 2nd. National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, 1995: [Abstract LB-32].

206.- Eron J, Benoit S, Jemsek J, Quinn J, Fallon MA, Rubin M. A randomized double-blind multicenter comparative trial of lamivudine (3TC) monotherapy vs. zidovudine (ZDV) monotherapy vs. 3TC+ ZDV combination in naive patients CD4 200- 500 mm<sup>3</sup>. Washington, 2nd. National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, 1995: [Abstract LB-34].

207.- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine , zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. The North American HIV Working Party. N Engl J Med 1995; 333: 1662- 1669.

208.- D'Aquila R, Hughes M, Liou SH for the NIAD AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Protocol 241 Team. A comparative study of a combination of zidovudine, didanosine and double-blind nevirapine versus a combination of zidovudine and didanosine. Washington,

2nd. National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, 1995: [Abstract 384].

209.- Surbone A, Yarchoan R, McAtee N, et al. Treatment of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and AIDS-related complex with a regimen of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (azidothymidine or zidovudine) and acyclovir. *Ann Intern Med* 1988; 108: 534- 540.

210.- Cooper DA, Pedersen C, Aiuti F, et al. The efficacy and safety of zidovudine with or without acyclovir in the treatment of patients with AIDS-related complex. The European-Australian Collaborative Group. *AIDS* 1991; 5: 933- 943.

211.- Cooper DA, Pherson PO, Morini M, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as cotherapy with acyclovir for the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex; a double-blind, randomized trial. *AIDS* 1993; 7: 197- 207.

212.- Youle MS, Gazzard BG, Johnson MA, et al. Effects of high-dose oral acyclovir on herpesvirus disease and survival in patients with advanced HIV disease: a double-blind, placebo-controlled study. *AIDS* 1994; 8: 641- 649.

213.- Stein DS, Graham NM, Parker LP, et al. The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS

and survival. *Ann Intern Med* 1994; 121: 100- 108.

214.- Collier AC, Scoenfeld DA, Bourland D, Hirsch M, Davis LG, Corey L. Prospective comparative study of acyclovir (ACV) and zidovudine (ZDV), versus ZDV alone in patients with AIDS. The AIDS Clinical Trials Group. Washington, 2nd. National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, 1995: [Abstract 383].

215.- European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. WHO-EC Collaborating Centre on AIDS. AIDS Surveillance in Europe. Quartely report n°45. March 1995.

216.- Centers for Disease Control and Prevention Statistics. *AIDS* 1996; 10: 117- 119.

217.- Muñoz A, Vlahov D, Solomon L, et al. Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 694- 700.

218.- Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1697- 1703.

219.- O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for

injection-drug users with human immunodeficiency virus infection.  
N Engl J Med 1994; 331: 450- 459.

220.- Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, et al. Survival differences in European patients with AIDS, 1979- 1989. The AIDS in Europe Study Group. BMJ 1994; 308: 1068- 1073.

221.- Ahlbom A, Norell S. Introduction to Modern Epidemiology. Epidemiology Resources Inc. Chestnut Hill, 1990: 50.

222.- Martin A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud. Ediciones Norma, 3ª Ed. Madrid, 1990.

223.- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457- 481.

224.- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration Cancer Chemoter Rep 1966; 50: 163-170.

225.- Peto R, Peto J. Asymptomatically efficient rank invariant test procedures J R Stat Soc [A] 1972; 135-185-206.

226.- Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis for randomized clinical trials requiring prolonged observations for each patient. Analysis and examples. Br J Cancer 1977; 35: 1-39.

252.

227.- Cox DR. Regression models and life tables J R Stat Soc [B] 1972; 34: 187- 220.

228.- Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Chapman and Hall. Londres, 1984.

229.- Bailar III JC, Mosteller F. Medical uses of statistics. NEJM Books, 2nd ed. Boston (MAssachusetts), 1992.

230.-Centers for Disease Control. Guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR, 1989; 38 (suppl 5): 1- 9.

231.- Castilla Castellano JV. Factores pronósticos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en una cohorte de pacientes infectados. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, U.C.M. Madrid, 1993.

232.- Phillips AN, Lee CA, Elford J, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. Lancet 1991; 337: 389- 392.

233.- Graham NM, Piantadosi S, Park LP, Phair JP, Rinaldo CR, Fahey JL. CD4+ lymphocyte raesponse to zidovudine as a predictor of AIDS-free time and survival time. J Acquir Immune Defic Syndr

1993, 6: 1258- 1266.

234.- Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Janossy G, Lee CA. Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free of AIDS after HIV infection. BMJ 1994; 309: 309- 312.

235.- Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, Volberding PA. CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. Ann Intern Med 1993; 118: 674- 680.

236.- Jackson GG, Paul DA, Falk LA, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) antigenemia (24) in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the effect of treatment with zidovudine (AZT). Ann Intern Med 1988; 108: 175- 180.

237.- DeGrottola V, Beckett LA, Coombs RA, et al. Serum p24 antigen level as an intermediate end point in clinical trials of zidovudine in people infected with human immunodeficiency virus type 1. The AIDS Clinical Trials Group Virology Laboratories. J Infect Dis 1994; 169: 713- 721.

238.- Lafeuillade A, Tamalet C, Pellegrino P, De Micco P, Vignoli C, Quilichini R. Correlation between surrogate markers, viral load and disease progression in HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: 1028- 1033.

239.- O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. N Engl J Med 1996; 334: 426- 431.

240.- Moss AR, Bachetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. BMJ 1988; 296: 745- 750.

241.- Philips AN, Lee CA, Elford J, et al. P24 antigenemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. AIDS 1991; 5: 1217- 1222.

242.- Eyster ME, Ballard JO, Gail MH, Drummond JE, Goedert JJ. Predictive markers for the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in hemophiliacs: persistence of p24 antigen and low T4 cell count. Ann Intern Med 1989; 110: 963- 969.

243.- Muga R, Tor J. ¿Se puede predecir la evolución de la infección por el VIH-1? Med Clin (Barc) 1992; 99: 653- 655.

244.- Máñez R, Caragol I, Ribera E, Ocaña I, Español T, Martínez Vázquez JM. Parámetros inmunológicos pronósticos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1992; 99: 521- 524.

245.- Bindels PJ, Krol A, Roos M, et al. The predictive value of T cell function in vitro and pre-AIDS zidovudine use for survival after AIDS diagnosis in a cohort of homosexual men in Amsterdam. *J Infect Dis* 1995; 172: 97- 104.

246.- Schwartländer B, Bek B, Skarabis H, Koch J, Burkowitz J, Koch MA. Improvement of the predictive value of CD4+ lymphocyte count by  $\beta$ 2-microglobulin, immunoglobuline A and erythrocyte sedimentation rate. The Multicentre Cohort Study Group. *AIDS* 1993; 7: 813- 821.

247.- Lindam CP, Allen S, Serufilira A, et al. Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda. *Ann Intern Med* 1992; 116: 320- 328.

248.- Multicohort Analysis Project Workshop. Part I. Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-1 infected cohorts. *AIDS* 1994; 8: 911- 921.

249.- Jacobson MA, Bachetti P, Kolokathis A, et al. Surrogate markers for survival in patients with AIDS and AIDS related complex treated with zidovudine. *BMJ* 1991; 302: 73- 78.

250.- Fernández-Cruz E, Desco M, García M, Longo N, González B, Zabay JM. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-1 infected drug users.

AIDS 1990; 4: 987- 994.

251.- Mulder JW, Cooper DA, Mathiesen L, et al. Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high risk of progression to AIDS: a randomized, double-blind placebo-controlled study. The European-Australian Collaborative Group (Study 017). AIDS 1994; 8: 313- 321.

252.- Jacobson MA, De Gruttola V, Reddy M, et al. The predictive value of changes in serologic and cell markers of HIV activity for subsequent clinical outcome in patients with asymptomatic HIV disease treated with zidovudine. AIDS 1995; 9: 727- 734.

253.- Holzman RS, Wals CM, Karpatkin S. Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocitopenic and nonthrombocitopenic homosexual men seropositives for the human immunodeficiency virus. Ann Intern Med 1987; 106: 383- 386.

254.- Domínguez Castellano A, Peña JM, López Pastor A, González J, Martín R, Vázquez JJ. Epidemiología, clínica, pronóstico y tratamiento de la trombocitopenia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1: análisis de 41 casos. Med Clin (Barc) 1992; 99: 371- 375.

255.- Swanson ME, Tindall B, Cooper DA. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors

influencing development of AIDS, survival and drug intolerance.  
The Australian Zidovudine Study Group. AIDS 1994; 8: 625- 634.

256.- Bachetti P, Osmond D, Chaisson RE, et al. Survival patterns  
of the first 500 patients with AIDS in San Francisco. J Infect  
Dis 1988; 157: 1044- 1047.

257.- Turner BJ, Markson LE, McKee LJ, Houchens R, Fanning T.  
Health care delivery, zidovudine use, and survival of women and  
men with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: 1250- 1262.

258.- Montaner JSG, Rachlis A, Beaulieu R, et al. Safety profile  
of didanosine among patients with advanced HIV disease who are  
intolerant to or deteriorate despite zidovudine therapy: Results  
of the Canadian Open ddI Treatment Program. J Acquir Immune Defic  
Syndrom 1994; 7: 924- 930.

# **X. - ABREVIATURAS .**

## **ABREVIATURAS**

**ADN o DNA:** Acido desoxirribonucléico.

**Ag HBs:** Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

**Ag p24:** Antígeno p24.

**ARN o RNA:** Acido ribonucléico.

**CDC:** Centers for Disease Control.

**CMV:** Citomegalovirus.

**CRS:** Complejo Relacionado con el SIDA.

**D4T:** Estavudina.

**ddC:** Dideoxycitidina.

**ddI:** Didanosina.

**ELISA:** Enzyme-Linked Immunospecific Assay.

**FA:** Fosfatasa Alcalina.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**IC:** Intervalo de confianza.

**Ig:** Inmunoglobulina.

**LDH:** Lactato Deshidrogenasa.

**LGP:** Linfadenopatía Generalizada Persistente.

**LMP:** Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PC:** Pneumocystis Carinii.

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido.

**TB:** Tuberculosis.

**UDVP(s):** Usuario(s) de droga vía parenteral.

**VCM:** Volumen Corpuscular Medio.

**VIH o HIV:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

**VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular.

**ZDV:** Zidovudina.