

## EL ATAZANAVIR. EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA INMUNO DEFICIENCIA HUMANA

**Leticia Figueira**

Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) es la enfermedad causada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); la cual está caracterizada por la pérdida de los linfocitos T del tipo CD4+; por lo tanto, el SIDA es un trastorno de la inmunidad mediada por células, que se acompaña de infecciones oportunistas, neoplasias malignas, disfunción neurológica y una variedad de otros síndromes. Desde su aparición en 1981, la pandemia causada por el VIH se ha convertido en una de las enfermedades infecciosas más desafiantes en salud pública.<sup>1-4</sup>

Después de 30 años desde el inicio de la epidemia de SIDA, la infección por VIH sigue siendo un importante problema de salud pública. Recientes reportes indican que en el mundo hay 33 millones de adultos infectados con VIH; anualmente, ocurren aproximadamente 2,7 millones de infecciones por VIH y 2 millones de muertes; sin embargo, su tratamiento ha mejorado dramáticamente debido al desarrollo de combinaciones de terapia antirretroviral potente, efectiva y segura; por esta razón, la incidencia de mortalidad relacionada con el VIH ha disminuido considerablemente con los avances de las combinaciones de medicamentos.<sup>1-6</sup>

En el 2010, la Sociedad Internacional del SIDA recomendó el uso de dos fármacos de la clase inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa y otro perteneciente a la clase de inhibidores de proteasas, o uno perteneciente a la clase de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa para el tratamiento de la infección por VIH.<sup>5,7,8</sup> En consecuencia, la terapia antirretroviral basada en los fármacos inhibidores de proteasa es una de las opciones preferidas para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo.<sup>9</sup>

El atazanavir

El atazanavir es un antirretroviral perteneciente a la clase de inhibidores de proteasa, aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA de Estados Unidos) en el año 2003, y desde allí ha sido ampliamente usado como el tercer agente en las terapias de combi-

nación antirretroviral. Es recomendado como un posible componente de las terapias de primera línea en las guías de tratamiento de VIH en pacientes adultos en combinación con otras terapias.<sup>5,10</sup> Asimismo, las combinaciones con atazanavir reforzado con ritonavir son empleados en las nuevas estrategias para el tratamiento del VIH.<sup>5</sup>

Aunque el atazanavir puede ser administrado sin refuerzo en el tratamiento de pacientes infectados con VIH sin tratamiento previo, es preferible la coadministración con bajas dosis de ritonavir para optimizar su farmacocinética y eficacia. Se ha descrito que el atazanavir reforzado con ritonavir es rápidamente absorbido por la circulación sistémica alcanzando el pico de concentración en aproximadamente 3 horas, y la concentración en el estado estacionario se alcanza entre los 4 y 8 días post-administración; siendo la absorción del atazanavir altamente dependiente del pH gástrico, por lo que se ha descrito que la solubilidad del atazanavir disminuye cuando se incrementa el pH gástrico; por lo tanto, la coadministración de atazanavir con agentes que suprimen la secreción de ácido clorhídrico, tales como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> ocasionan una disminución en las concentraciones plasmáticas de atazanavir.<sup>5</sup> De igual manera, la absorción del atazanavir se ve influenciada por la presencia de alimentos, evidenciándose que se optimiza cuando se toma junto con las comidas.<sup>5,11-13</sup>

Una vez absorbido, el atazanavir se une a las proteínas plasmáticas como la albúmina y la  $\alpha$ 1-glicoproteína; es metabolizado en el hígado principalmente por la isoforma del citocromo P450 (CYP450), CYP3A4 y CYP3A5. En cuanto a su excreción, el atazanavir y sus metabolitos son ampliamente eliminados a través de la excreción biliar con una mínima participación renal; luego de una dosis de 400 mg de atazanavir, 79% es recuperado en las heces, 20% en su forma inalterada; 13% es recuperada en la orina, y de este el 7% en su forma inalterada. Asimismo, se ha descrito transferencia placentaria del atazanavir.<sup>5,14</sup> En pacientes pediátricos se ha descrito que la depuración y el volumen de distribución del atazanavir

# Notas Terapéuticas

se incrementa con el peso corporal, siendo la depuración del atazanavir 40,9% menor en los pacientes que reciben de manera concomitante el fármaco ritonavir. Asimismo, se ha descrito que la biodisponibilidad relativa del atazanavir es 132% mayor cuando es administrado junto con el ritonavir.<sup>6</sup>

El atazanavir también es sustrato para varios transportadores de eflujo de fármacos, como la glicoproteína P (gp-P), proteínas asociadas a resistencia de múltiples drogas y proteínas de resistencia al cáncer de mama, así como transportadores de cationes orgánicos. Adicionalmente, se ha descrito que el atazanavir inhibe al CYP3A4 y CYP2C8, gp-P, proteínas de resistencia a múltiples drogas, transportadores de anión orgánico y a la uridina glucuronosil transferasa (UGT) 1A1; todo ello de relevada importancia pues influye en la eficacia y toxicidad del atazanavir, así como su penetración en diversos tejidos tales como el hígado, riñón y cerebro, así como las potenciales interacciones farmacológicas,<sup>5,12</sup> ya que puede ser susceptible a interacciones farmacocinéticas con agentes capaces de modular la actividad de estos transportadores y familia de enzimas; de hecho, se ha descrito que el extracto y los componentes fitoquímicos de la planta *Sutherlandia frutescens* pueden influir en la acumulación del atazanavir en células Caco-2, afectando el metabolismo del atazanavir en microsomas hepáticos humanos; lo cual puede tener importantes implicaciones en la absorción y metabolismo, y por lo tanto en la biodisponibilidad del atazanavir.<sup>15</sup>

Además de los beneficios que otorga el ritonavir en la farmacocinética del atazanavir, esta combinación también mejora la actividad virológica e incrementa la barrera genética para la resistencia.<sup>5,16</sup> En este sentido, se ha descrito que la sustitución de la isoleucina por leucina en el residuo 50 (I50L) de la enzima proteasa del VIH, es una de las principales mutaciones que emerge en los pacientes; en relación con esto último, se ha observado en un estudio con 208 pacientes que presentaron falla virológica, que sólo 7% de los pacientes presentan resistencia específica para el atazanavir, evidenciándose en el análisis genotípico la sustitución I50L; por lo que se ha sugerido que el atazanavir tiene una alta barrera a la resistencia, y cuando esta emerge tiene un patrón único y favorable de resistencia comparado con otros inhibidores de proteasas; pues esta sustitución causa un cambio conformacional en la proteasa que produce una reducida unión del atazanavir a la proteasa, pero expone el sitio activo de la enzima a otros inhibidores.<sup>5,6,10,17</sup>

El atazanavir es un inhibidor de proteasa, que actúa inhibiendo la formación de viriones maduros a través de una potente y selectiva inhibición del procesamiento de la poliproteína Gag y Gag-Pol en células infectadas por VIH-1.<sup>5</sup> Se ha descrito que la terapia de atazanavir sin refuerzo, en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa de tipo nucleósido, está asociada con baja posibilidad de falla virológica y tiene buen perfil de seguridad en pacientes con supresión viral y sin historia previa de falla virológica.<sup>11</sup>

De igual manera, diversos estudios basados en terapia antirretroviral combinada donde se emplea atazanavir/ritonavir, han demostrado que estos tratamientos tienen buena adherencia por parte de los pacientes y son altamente efectivos, evidenciándose supresión viral y observándose una buena recuperación inmunológica.<sup>5,18</sup> Asimismo, el tratamiento con atazanavir/ritonavir fue asociado a mayor disminución del ARN del VIH y mayor incremento del recuento de células T CD4+ comparado con el tratamiento de atazanavir sin refuerzo.<sup>5,16</sup> De igual manera, se ha descrito que el abacavir/lamivudina, con atazanavir reforzado por ritonavir es efectivo y seguro.<sup>19</sup> Asimismo, se ha descrito que la terapia triple (dos inhibidores de transcriptasa reversa de tipo nucleosídico y un inhibidor de proteasa) con atazanavir es igual de efectiva que la terapia triple con atazanavir reforzada con ritonavir; sin embargo, esta última es menos tolerada que la terapia atazanavir no reforzada, siendo la disminución de los efectos adversos una de las principales causas de la durabilidad del régimen basado en atazanavir no reforzado.<sup>12</sup> Por otra parte, se ha descrito menor eficacia en el régimen con lamivudina y estavudina combinada con atazanavir no reforzado (400 mg diario) en pacientes infectados con HIV-1 sin tratamiento previo, cuando se compara con la combinación de atazanavir reforzado con ritonavir (300/100 mg diarios).<sup>11</sup> Asimismo, se ha descrito que las mutaciones asociadas a la resistencia a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa y a los inhibidores de proteasa, ocurrieron de manera más frecuente en aquellos pacientes que recibieron atazanavir no reforzado, por lo que se recomienda el uso de regímenes basados en atazanavir combinado con ritonavir en pacientes sin tratamiento previo.<sup>11</sup>

Esta ampliamente establecido que los pacientes infectados con VIH experimentan complicaciones de tipo no SIDA, incluyendo enfermedades cardiovasculares, las cua-

# Notas Terapéuticas

les están relacionadas con la inflamación y por esta razón, los pacientes con VIH poseen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares que la población general;<sup>21,22</sup> debido a la activación de las vías de la inflamación y coagulación inducidas por el virus.<sup>18,22,23</sup> Adicionalmente, algunos inhibidores de proteasa como el ritonavir han sido asociados con alteración de los parámetros lipídicos, incremento de los marcadores de inflamación y resistencia a la insulina.<sup>18</sup> En este sentido, el atazanavir ha demostrado ser efectivo y seguro; y su efecto farmacológico está asociado con un buen perfil metabólico y bajos niveles de resistencia a la insulina.<sup>18</sup> Adicionalmente, un estudio reciente reportó que el atazanavir reforzado con ritonavir, no está asociado con excesivo riesgo de enfermedad arterial e infarto,<sup>11,24</sup> además de que mejora el índice íntima/media arterial y mejora el perfil lipídico de los pacientes.<sup>11</sup>

A pesar de los grandes avances en el manejo terapéutico del VIH, aún permanecen diversas complicaciones importantes relacionadas con el uso de fármacos antirretrovirales, siendo los más importantes los efectos adversos y la toxicidad asociada con la terapia, la cual puede impactar de manera negativa la calidad de vida del paciente, contribuyendo con la no adherencia al tratamiento, la resistencia farmacológica y en última instancia al fracaso de la terapia. Las reacciones adversas a los antirretrovirales son la principal razón para interrumpir o cambiar la terapia; por lo tanto, estas complicaciones relacionadas con los fármacos pueden contribuir a la morbilidad, hospitalización y mortalidad en esta población.<sup>8</sup> En este sentido, muchos estudios han demostrado que los efectos adversos son más comunes en las mujeres que en los hombres, pues se ha observado mayor tasa de incidencia de síntomas sistémicos como náuseas, vómitos y diarrea; y mayor toxicidad orgánica que incluye la anemia, hepatotoxicidad, pancreatitis, acidosis láctica, neuropatía periférica y lipodistrofia en las mujeres infectadas con VIH respecto de los hombres infectados. Estas diferencias en la toxicidad antirretroviral en relación con el género pueden tener una base biológica posiblemente relacionada con diferencias en la fisiología y a influencias de las hormonas sexuales sobre el metabolismo de los fármacos;<sup>8</sup> en relación con esta afirmación, se ha evidenciado que los niveles séricos de atazanavir en las mujeres son superiores a los encontrados en los hombres, lo cual podría tener asociación con la eficacia y toxicidad de los fármacos asociado al género.<sup>8</sup>

El atazanavir ofrece un buen perfil de seguridad debido a que provoca pocas perturbaciones en los lípidos y poca

intolerancia gastrointestinal con relación a otros inhibidores de proteasa; siendo el principal efecto adverso la elevación de la bilirrubina, la cual usualmente es bien tolerada y no conlleva a la interrupción del tratamiento.<sup>6,15</sup> Por lo tanto, es importante destacar que la terapia con atazanavir está asociada a hiperbilirrubinemia no conjugada en el 6 – 40% de los pacientes, ictericia en el 7 – 8% e interrupción del tratamiento en más del 2%;<sup>25</sup> asimismo, se ha descrito que la elevación de la bilirrubina de 2 a 5 veces su rango normal, ocurre aproximadamente en el 31 - 44% de los pacientes que reciben dosis de atazanavir no reforzado de 400 mg diarios, y en el 40 a 49% de los pacientes que reciben una vez al día 300 mg atazanavir reforzado con 100 mg de ritonavir;<sup>26</sup> sin embargo, es preciso destacar que a diferencia de los signos clínicos de ictericia, la cual puede impactar la apariencia del paciente y su calidad de vida, la hiperbilirrubinemia no requiere manejo y es reversible e independiente de la toxicidad hepatocelular.<sup>27</sup>

La fisiopatología de la hiperbilirrubinemia por atazanavir es análoga al síndrome de Gilbert, pues el atazanavir inhibe competitivamente la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT), asociada con la reducción de la glucuronidación de la bilirrubina, incrementando los niveles de bilirrubina no conjugada.<sup>25</sup>

En un estudio donde se evaluó la presencia y ausencia de hiperbilirrubinemia entre pacientes que reciben atazanavir con ritonavir, se evidenció que 44% de los pacientes que recibieron este tratamiento, en cualquier momento, durante las 96 semanas de terapia, presentaron hiperbilirrubinemia; evidenciándose que la calidad de vida y adherencia fue similar en pacientes con o sin hiperbilirrubinemia; asimismo, se ha reportado que la hiperbilirrubinemia no está asociada con algún incremento en las transaminasas hepáticas, sugiriendo que la hiperbilirrubinemia asociada con atazanavir no impacta la función hepática.<sup>28</sup> Asimismo, se ha descrito que la prevalencia de síntomas de ictericia entre pacientes que reciben atazanavir reforzado con ritonavir fue baja, por lo que pocos pacientes interrumpieron el tratamiento.<sup>27-29</sup> Sin embargo, el mecanismo por el cual algunos pacientes presentan hiperbilirrubinemia y otros no, no está del todo comprendido; en este sentido, se ha descrito que los polimorfismos genéticos del UGT1A1 impactan sobre la actividad de la enzima y contribuyen a la hiperbilirrubinemia. Variantes de haplotipo de genes UGT1A1, UGT1A3 y UGT1A7 han sido asociados con hiperbilirrubinemia no conjugada entre pacientes que reciben atazanavir refor-

# Notas Terapéuticas

zado con ritonavir.<sup>27,29</sup> Sin embargo, es preciso destacar que la hepatotoxicidad, la enfermedad crónica hepática y la cirrosis son comunes en pacientes VIH coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC), y la infección por VIH puede acelerar el daño hepático causado por el VHC.<sup>27,29</sup>

En conclusión, la evidencia indica que el atazanavir es un agente antirretroviral de la clase de los inhibidores de proteasa; el cual, administrado con bajas dosis de ritonavir ha representado una importante innovación en el tratamiento de las infecciones por VIH debido a su facilidad de dosificación, potencia virológica, toxicidad mínima, alta barrera genética para la resistencia, favorable perfil de resistencia y bajos efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos sanguíneos.

## Referencias

1. Sohn A, Hazra R. The changing epidemiology of the global paediatric HIV epidemic: keeping track of perinatally HIV-infected adolescents. *JIAS* 2013;16:18555-18562.
2. Piot P, Quinn T. Response to the AIDS Pandemic, A Global Health Model. *NEJM* 2013;368:2210-2219.
3. Vreeman R, Gramelspacher A, Gisore P, Scanlon M, Nyandiko W. Disclosure of HIV status to children in resource-limited settings: a systematic review. *JIAS* 2013;16:18466-18480.
4. Brandt A. How AIDS Invented Global Health. *NEJM* 2013;368: 2149-2152.
5. Achenbach C, Darin K, Murphy R, Katlama C. Atazanavir/ritonavir-based combination antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection in adults. *Future Virol.* 2011;6:157-177.
6. Hong Y, Kowalski K, Zhang J, Zhu L, Horga M, Bertz R, Pfister M, Roy A. Model-Based Approach for Optimization of Atazanavir Dose Recommendations for HIV-Infected Pediatric Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55:5746-5752.
7. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, Flanigan T, Klingman K, Firnhaber C, Grinsztejn B, Hosseinipour M, Kumwenda J, Lalloo U, Riviere C, Sanchez J, Melo M, Supparatpinyo K, Tripathy S, Martinez A, Nair A, Walawander A, Moran L, Chen Y, Snowden W, Rooney J, Uy J, Schooley R, De Gruttola V, Hakim J for the PEARLS study team of the ACTG. Efficacy and Safety of Three Antiretroviral Regimens for Initial Treatment of HIV-1: A Randomized Clinical Trial in Diverse Multinational Settings. *PLOS Medicine* 2012;9:e1001290-e1001310.
8. Loutfy M, Walmsley S, Klein M, Raboud J, Tseng A, Blitz S, Pick N, Conway B, Benjamin J, Rachlis A, Gough K, Cohen J, Haase D, Burdge D, Smail F, Pokomandy A, Loemba H, Trottier S, Porte C. Factors affecting antiretroviral pharmacokinetics in HIV-infected women with virological suppression on combination antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:256-266.
9. Zhu L, Liao S, Child M, Zhang J, Persson A, Sevinsky H, Eley T, Xu X, Krystal M, Farajallah A, McGrath D, Molina J, Bertz R. Pharmacokinetics and inhibitory quotient of atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in HIV-infected, treatment-naive patients who participated in the CASTLE Study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:465-468.
10. Dolling D, Dunn D, Sutherland K, Pillay D, Mbisa J, Parry C, Post F, Sabin C, Cane P. Low frequency of genotypic resistance in HIV-1-infected patients failing an atazanavir-containing regimen: a clinical cohort study *J Antimicrob Chemother* 2013;3:1-5.
11. Pavie J, Porcher R, Torti C, Medrano J, Castagna A, Valin N, Rusconi S, Ammassari A, Ghosn J, Delaugerre C, Molina J. Efficacy and safety of a switch to unboosted atazanavir in combination with nucleoside analogues in HIV-1-infected patients with virological suppression under antiretroviral therapy. *Antimicrob Chemother* 2011;66:2372-2378.
12. Hocqueloux L, Choisy P, Le Moal G, Borsa-Lebas F, Plainchamp D, Legac E, Prazuck T, Tribonnie`re X, Yazdanpanah Y, Parient Y. Pharmacologic Boosting of Atazanavir in Maintenance HIV-1 Therapy: The COREYA Propensity-Score Adjusted Study. *Plos ONE* 2012;7:e49289-e49294.
13. Massimiliano Lanzafame M, Lattuada E, Corsini F, Concia E, Vento S. Pharmacokinetic exposure and virological efficacy of a reduced atazanavir dose. *Analisi farmacocinetica ed efficacia virológica di atazanavir a dosaggio ridotto. Le Infezioni in Medicina* 2012;4:293-295.
14. Kiser J, Rutstein R, Samson P, Graham B, Aldrovandi G, Mofenson L, Smith E, Schnittman S, Fenton T, Brundage R, Fletcher C. Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Infants, Children, and Adolescents. *AIDS.* 2011;25:1489-1496.
15. Müller A, Patnala S, Kis O, Bendayan R, Kanfer I. Interactions between Phytochemical Components of *Sutherlandia frutescens* and the Antiretroviral, Atazanavir In Vitro: Implications for Absorption and Metabolism *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012;15:221-233.
16. Horberg M, Klein D, Hurley L, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted and unboosted atazanavir among antiretroviral-naive patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9:367-374.
17. Da Fonseca L, Martins F, Padula R, Vieira A, Pereira R, Ferreira A, Raposo N. Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/ AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012;45:151-155.
18. Aberg J, Tebas P, Overton E, Gupta S, Sax P, Landay A, Falcon R, Ryan R, La Rosa G. Metabolic Effects of Darunavir/Ritonavir Versus Atazanavir/Ritonavir in Treatment-Naive, HIV Type 1-Infected Subjects over 48 Weeks. *Aids Research and Human Retroviruses* 2012;28:1184 -1195.
19. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S on behalf of the Epizcom-Truvada study team Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for Treatment-naive Japanese Patients with HIV-1 Infection: A Randomized Multicenter Trial. *Intern Med* 2013;52:735-744.
20. Rusconi S, Giacomet V, Mameli C, Viganò O, Viganò O, Adorni F, Galli M, Zuccotti G. Efficacy and safety of a dual boosted protease inhibitor-based regimen, atazanavir and fosamprenavir/ritonavir, against HIV: experience in a pediatric population. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:179-184.
21. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625-1631.
22. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen R, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodni M, Hou N, Owens D, Desai M. Risk of Cardiovascular Disease from Antiretroviral Therapy for HIV: A Systematic Review. *PLOS ONE* 2013;8(3):e59551-e59565.
23. McComsey G, Kitch D, Daar E, Tierney C, Jahed N, Melbourne K, Haf B, Brown T, Bloomh A, Fedarkog N, Saxi P. Inflammation markers after randomization to abacavir/ lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir: ACTG A5224 s, A5202 substudy. *AIDS.* 2012;26:1371-1385.
24. D'Arminio Monforte (n.d.) D'Arminio Monforte A, Reiss P, Ryom L, et al. Atazanavir-containing ART Is not associated with an increased risk of cardio- or cerebro-vascular events: The D:A:D study. Presented at: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 5-8

# Notas Terapéuticas

March, 2012; Seattle, Washington, USA.

25. Cotter A, Brown A, Sheehan G, Lambert J, Sabin C, Mallon P. Predictors of the change in bilirubin levels over twelve weeks of treatment with atazanavir. *AIDS Research and Therapy* 2013;10:13-17.

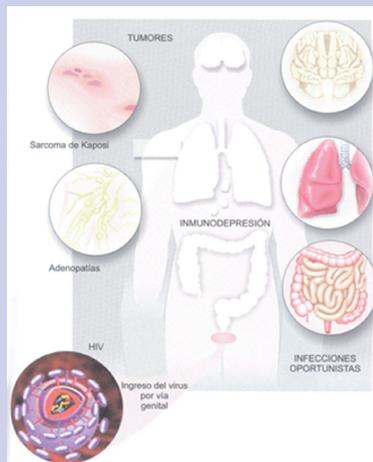
26. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685-694.

27. McDonald C, Uy J, Hu W, Wirtz V, Juethner S, Butcher D, McGrath D, Farajallah A, Moyle G. Clinical Significance of Hyperbilirubinemia Among HIV-1-Infected Patients Treated with Atazanavir/Ritonavir Through 96 Weeks in the CASTLE Study. *Aids Patient Care and STDs* 2012;26:259-264.

28. Squires KE, Young B, Dejesus E et al.; ARIES study team. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010;24:2019-2027.

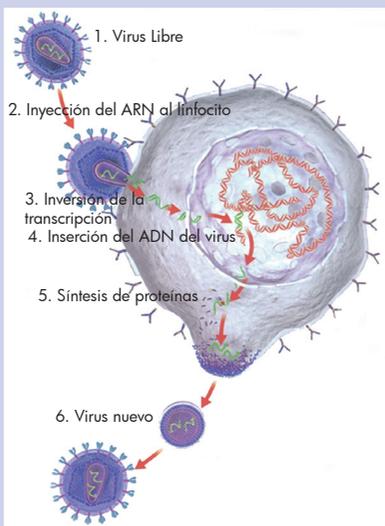
29. Molina JM, Andrade-Villaneuva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-332.

## PRINCIPALES MANIFESTACIONES DEL VIH



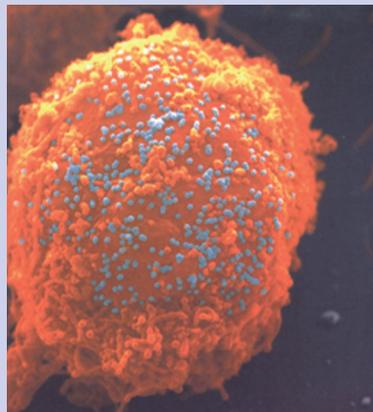
Lépori L. Manifestaciones Clínicas del Sida. *MiniAtlas Infectología. Bases de Datos. S.A.* 2002. pp. 83.

## REPLICACIÓN DEL VIH Y UNIÓN AL LINFOCITO



Parker Steve. *Lympe et Immunité Pathologie. Le Grand Larousse du Corps Humain.* A Dorling Kindersley Book. 2007. pp. 167.

## VIRUS VIH



Maladies Immunodéficientes. *Gran Atlas ilustré du Corps Humain. Sélection du Reader's Goyette.* 2010. pp. 167.



# Indicaciones a los Autores

**Informe Médico** es una revista de educación médica continua que publica artículos de todas las especialidades de la medicina. Pueden considerarse manuscritos relacionados con historia de la medicina y las ciencias básicas vinculadas a la medicina práctica.

- Los trabajos consignados para su consideración no deben haber sido enviados a otra revista en forma simultánea y deberán ser inéditos. Los artículos de revisión podrán ser solicitados por invitación, o enviados por iniciativa del autor.
  - Los manuscritos serán remitidos a dos expertos en el área para su arbitraje. Las observaciones de los árbitros se harán del conocimiento de los autores, preservando la identidad de los evaluadores y la confidencialidad del material.
  - Los artículos pueden ser enviados por correo electrónico a [informed@cantv.net](mailto:informed@cantv.net) o al editor [eduromero44@gmail.com](mailto:eduromero44@gmail.com); [eromero@informemedico.com.ve](mailto:eromero@informemedico.com.ve) o en DVD a la siguiente dirección: Centro Empresarial Los Ruices, piso 5, oficina 514, avenida Principal de Los Ruices, **en Formato Word**.
  - El artículo debe constar de las siguientes partes: título, nombre del autor o autores con sus respectivos lugares de trabajo y dirección para el envío de la correspondencia; resumen y palabras clave; cuerpo del artículo; fotografías; si contiene figuras con su respectiva leyenda; agradecimientos, lista de referencias y tablas.
  - El título del trabajo debe ser corto y relacionarse estrictamente con el objetivo del estudio.
- El artículo debe contener un resumen en español, título en inglés y un abstract en inglés que **no exceda las 150 palabras**. Incluir en el resumen, el objetivo del estudio, pacientes, materiales, métodos, procedimientos, resultados con cifras de promedios  $\pm$  error o desviación estándar, porcentajes encontrados y entre paréntesis su significación estadística. Debe contener una conclusión breve de lo hallado en el estudio.
- Incluir un máximo de (5) Palabras Clave y su traducción al inglés como Key Words.
  - El artículo debe ser redactado en la secuencia IPMRD: Introducción, Pacientes, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión, extensión máxima de 30 páginas tamaño carta a doble espacio, letra Arial tamaño 12.
  - Las referencias relevantes al estudio deben ser numeradas como superíndices, en orden de citación en el texto.
- **Casos Clínicos:** deben incluir: Introducción, Enfermedad actual, Antecedentes, Hallazgos del examen físico, Exámenes hematológicos, Bioquímicos, Estudios con imágenes, ECG, Histológicos, Especimen quirúrgico, Fotografías de lesiones relevantes. Discusión, Tratamiento médico o quirúrgico, Evolución del paciente, Agradecimientos y Referencias.
  - **Referencias:** Usar el sistema internacional de Vancouver
  - **Para artículos de revistas:** apellido de los autores, iniciales del nombre sin punto; título del artículo, nombre de la revista abreviado, (revistas con título de una sola palabra no se abrevian, p. ej. Circulation), año de publicación seguido de punto y coma, volumen seguido de dos puntos, página inicial, guión, página final. Ej. Kaplan GB, Greenblat DJ, Kent MA. Caffeine treatment and withdrawal in mice: relationship between dosage, concentrations, locomotor activity and A1 adenosine receptor binding. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266: 1563-1572.
  - **Capítulos de libros:** apellido e iniciales de los nombres de los autores, título del capítulo, editor del libro, título del libro, edición, año, editorial, página inicial y final. Ej. Kemp HG. Angina con arterias coronarias angiográficamente normales: pronóstico y tratamiento. Kaski JC, Editor 3ª Ed. 1995. Edika Med, España, pp 17-25.
  - Las tablas y figuras se indican con números arábigos. Señalar en negritas y entre paréntesis, un llamado de inserción de la figura o la tabla citada en el texto.
  - Las tablas deben tener un título corto y las abreviaturas usadas en las tablas y las figuras deben ser explicadas en la leyenda ubicada en la parte inferior de la misma. Incluir en el manuscrito una hoja de leyendas de cada figura. Si se trata de microfotografías de luz o electrónica citar la magnificación ej. 50X y la técnica de coloración empleada.
  - La publicación de fotografías de pacientes identificables no está permitida por razones éticas; enmascarar para que no sean identificables los pacientes.
  - En caso de estudios clínicos debe mencionarse en la sección correspondiente a selección de pacientes, si el estudio se realizó en apego a la Convención de Helsinki, Ley de Ejercicio de la Medicina y Normas de Investigación Clínica del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, con el consentimiento informado de los pacientes y la aprobación del comité de ética correspondiente.