



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO N° 02-2006

SAQUINAVIR 200MG

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA
Medicamento Solicitado:	Saquinavir 200mg tabletas
Alternativas del PNME 2005:	Ritonavir/Lopinavir 33/133mg tabletas Ritonavir 100mg tabletas
Condición (es) clínica (s):	Tratamiento de rescate en infección por VIH en adultos
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	2000mg/día
Número de casos estimados anual:	2006: 72
Cantidad solicitada para un bimestre:	2006: 8640 tab

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005:	Ritonavir/Lopinavir 33/133mg tabletas Ritonavir 100mg tabletas
ATC:	J05AE01 Saquinavir
DCI:	Saquinavir
Grupo Terapéutico OMS:	6.4.2.3 Inhibidores de la proteasa
Precio de venta unitario:	La Estrategia ITS-VIH SIDA reporta un costo diario de S/.19.72
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero del 2006
Condición clínica evaluada:	Tratamiento de rescate de infección por VIH en adultos



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la consolidación de la democracia"

INTRODUCCION

- El saquinavir es un medicamento considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹ y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.²
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la presentación de 200mg, tiene 09 Registros Sanitarios vigentes a diciembre del presente año de acuerdo al siguiente cuadro de distribución:³

Fabricante	Nombre Producto	Registro
R.P. SCHERER GmbH. & CO. KG	FORTOVASE 200 mg	01 R.S.
STRIDES ARCOLAB LIMITED	SAQUINAVIR 200 mg	01 R.S.
CRISTALIA PRODUCTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS	SAQUINAVIR 200 mg	01 R.S.
STRIDES ARCOLAB LIMITED	SAQUINAVIR 200mg	01 R.S.
F. HOFFMANN LA ROCHE S.A	INVIRASE 200 mg	01 R.S.
LABORATORIOS BIOGEN DE COLOMBIA S.A.	SAKAVIR 200 mg	01 R.S.
GLENMARK LABORATORIES PVT. LTD.	SAQUINAVIR 200 mg	01 R.S.
XIAMEN MACHEM LABORATORIES LTD	SAQUINAVIR 200 mg	01 R.S.
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	SAQUINAVIR 200 mg	01 R.S.

- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producida por el virus de la inmunodeficiencia humana. A fines del año 2000, se estimó que más de 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De esta cifra, 1,4 millón eran niños menores de 15 años. El total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 21,8 millones, de los cuales 4,3 millones fueron niños.
- La terapia antirretroviral incluye cualquier principio activo destinado a reducir el nivel de VIH en la persona tratada. Se puede extraer sangre para medir la carga viral y de esta manera determinar la cantidad de VIH presente. Cuanto menor la carga viral, menor será la



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

cantidad de VIH circulante en sangre. Se ha demostrado que el riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH aumenta cuando la carga viral materna es mayor durante el embarazo y el parto.

- Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:
 1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddI), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
 2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
 3. Inhibidores de la proteasa:
Este tipo de fármacos incluye el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir, lopinavir, amprenavir y el saquinavir.
 4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa:
Tenofovir
 5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.
- La combinación de los medicamentos antirretrovirales actualmente son utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, la llamada terapia antirretroviral muy activa (HAART). Los cuatro esquemas HAART generalmente comprende tres fármacos antirretrovirales que usualmente son dos análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa.

FARMACOLOGIA

- La proteasa de la HIV se expresa como parte de la poliproteína gag-pol, esta enzima tiene como blanco secuencias de aminoácidos en las poliproteínas gag y gag-pol las cuales deben ser rotas antes que madure el virión, la excisión de las poliproteínas produce proteínas que contribuyen a la estructura del virión. Los inhibidores de la proteasa del VIH son análogos sintéticos de las poliproteínas gag-pol con secuencias de fenilalanina-prolina, estos inhibidores impiden la excisión de las poliproteínas en células con infección crónica y aguda, impidiendo la maduración y por lo tanto bloquean la infectividad de los viriones. La principal acción de los inhibidores de la proteasa del VIH es la prevención de las nuevas olas de infección, no tienen efecto en las células que tienen un ADN proviral integrado.
- Absorción y biodisponibilidad en adultos y efecto de los alimentos: En voluntarios sanos, la absorción (en base al Área Bajo la Curva) después de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

una dosis oral de saquinavir de 600 mg aumentó de 24 ng.h/ml (Vc 33 %), en ayunas, a 161 ng.h/ml (Vc 35 %) cuando saquinavir se administró después de un desayuno fuerte (48 g de proteína, 60 g de carbohidratos, 57 g de lípidos; 1006 Kcal). La presencia de alimentos incrementó también, de 2,4 a 3,8 horas, el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y aumentó substancialmente, de 3,0 ng/ml a 35,5 ng/ml, el valor medio de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}). Se ha demostrado que el efecto de los alimentos persiste hasta 2 horas, los fabricantes del producto recomiendan tomar saquinavir mesilato dos horas posteriores a los alimentos ⁹.

- Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han mostrado que el citocromo P450, mediante el isoenzima específico CYP3A4, es el responsable de más del 90 % del metabolismo hepático de saquinavir. Sobre la base de estudios *in vitro*, saquinavir se metaboliza rápidamente a un rango de compuestos inactivos mono- y di-hidroxilados.
- La siguiente tabla resume las propiedades farmacocinéticas de algunos inhibidores de la proteasa del VIH¹⁰

Fármaco	Dosis mg	Bodisp oral	Alimen %	C _{max} Ug/ml	T _{max} hr	T _{1/2} hr	Variabil %	Enlace proteínas	V l/kg	Aclaramiento %
Saquinavir	600*3	<4	+670	0.2	ND	ND	46-84	98	10	Hepático 97
Ritonavir	600*2	66-75	+15	11.2	2-4	3-5	30-36	98-99	0.4	Hepático 95
Indinavir	800*3	60-65	-77	7.7	0.8	1.8	22.47	60-65	ND	Hepático 88
Nelfinavir	750*3	>78	+200	3-4	2-4	3-5	ND	>98%	10	Hepático 97

- Todos los inhibidores de la proteasa del VIH se metabolizan principalmente por el sistema de la citocromo P450 (CYP450), cuando se administran junto con inhibidores de la CYP3A4, comúnmente ritonavir, aumenta la exposición de estos agentes en el plasma, como el saquinavir. El uso de estos regímenes boosted de saquinavir en pacientes con infección por VIH y voluntarios sanos aumenta la exposición sistémica del saquinavir, generalmente sin aumento de los efectos adversos. En estudios comparativos de los regímenes boosted y no boosted de saquinavir, el área bajo la curva promedio del saquinavir aumentó en un promedio de 5 veces más con los regímenes boosted, las concentraciones plasmáticas de saquinavir también aumentaron. ^{11,12,13,14,15}

SEGURIDAD

- Saquinavir es un fármaco considerado de categoría B por la FDA. ⁹ Los estudios realizados en pequeños grupos de poblaciones de mujeres embarazadas sugieren que la transferencia placentaria es mínima con las dosis usuales de saquinavir tres veces al día, ^{16,17,18,19} Un ensayo clínico en



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

13 mujeres embarazadas la combinación de saquinavir (capsulas de gelatina suaves 800mg dos veces al día) y dosis bajas de ritonavir (100mg dos veces al día) fue bien tolerada, a todas las embarazadas se les hizo un análisis farmacocinética en todas las etapas del embarazo y encontraron que el área bajo la curva fue mayor a 10,000 ug.h/L en todos los casos, los autores concluyen que esta combinación podría ser útil para tratamiento en la población gestante.²⁰

- Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, entre pacientes que reciben 600 mg de saquinavir, tres veces al día, en monoterapia (excluyendo aquellas toxicidades que se sabe que están asociadas a la zidovudina y/o la zalcitabina cuando se emplean en combinación) fueron diarrea, molestias abdominales y náuseas.
- La siguiente tabla resume los efectos adversos de intensidad leve, moderada y grave producidas en > 2% de los pacientes en los ensayos clínicos y consideradas al menos remotamente relacionadas con el tratamiento con saquinavir (Muy frecuentes (>10 %), Frecuentes (1 > % y < 10 %)).^{9,15,21,22,23}

Sistema corporal Frecuencia de la reacción	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes	Dolor de cabeza, neuropatía periférica, entumecimiento de las extremidades, parestesia, mareos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Frecuentes	Diarrea, náuseas Úlceras en la mucosa bucal, molestias abdominales, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Trastornos del tejido de la piel y Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos, Frecuentes	Dolor
Trastornos generales y condiciones Frecuentes	Fatiga, astenia, fiebre

- El siguiente cuadro las reacciones adversas de los diferentes inhibidores de la proteasa del VIH:¹⁰

Reacción adversa	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Nausea	++	+	++	++
Vómito	+	ND	++	+
Diarrea	+	++	++	++
Fatiga	-	-	++	-
Nefrolitiasis	+	ND	ND	ND
Hiperbilirrubinemia	+	ND	-	+
Concentraciones	+	+	+	+



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

altas de aminotransferasa				
Concentraciones altas de triglicéridos	ND	ND	+	ND
Hiperglicemia	+	+	+	+
Redistribución de grasa	+	+	+	+
Parestesias	ND	ND	++	-

- Otros efectos adversos reportados son confusión, ataxia y debilidad, leucemia mieloblástica aguda, anemia hemolítica, intento de suicidio, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas graves asociadas a niveles elevados de las pruebas de función hepática, trombocitopenia y hemorragia intracraneal, exacerbación de la enfermedad hepática crónica con prueba de función hepática elevada Grado 4, ictericia, ascitis, fiebre debida al fármaco, erupción cutánea bullosa y poliartritis, nefrolitiasis, pancreatitis, obstrucción intestinal, hipertensión portal, y vasoconstricción periférica.^{9,22,23}
- En lo que respecta a interacción con otros antirretrovirales tenemos que el efavirenz disminuye el área bajo la curva del saquinavir y reduce la eficacia del saquinavir; el atazanavir aumenta los niveles séricos e incrementa el riesgo de toxicidad por saquinavir, el nelfinavir aumenta las concentraciones séricas de saquinavir.^{9,24}

EFICACIA CLINICA

- Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego comparó lopinavir/ritonavir (LPV/r) con saquinavir/ritonavir (SAQ/r) en el tratamiento de pacientes con falla al tratamiento inicial. Incluyeron 339 pacientes en el estudio, 324 iniciaron el tratamiento con LPV/r 400/100 mg dos veces al día o SAQ/r 1000/100 mg dos veces al día con dos o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, encontraron que en la semana 48, hubo falla al tratamiento en el 18 y 33% de los pacientes con LPV/r y SAQ/r respectivamente. La discontinuación a los tratamientos asignados ocurrió en el 14% de los pacientes en el grupo de LPV/r y del 31% en el grupo de SAQ/r; con respecto a los efectos adversos hubo mayor incidencia de hipertrigliceridemia en el grupo LPV/r; los autores concluyen que el LPV/r tiene mejor efecto antirretroviral que SAQ/r, en las dosis utilizadas en el estudio y que esta diferencia podría deberse principalmente a la adherencia al tratamiento asignado y no a diferencias en la potencia intrínseca entre ambos medicamentos.²⁵



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

- El ensayo clínico MaxCmin fue el primer estudio en comparar a los diferentes inhibidores de la proteasa, el 75% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido previamente algún tratamiento antiviral, y el 61% de los pacientes había recibido algún inhibidor o dos inhibidores de la proteasa. Los pacientes fueron randomizados a recibir saquinavir capsula blanda 1000mg/ritonavir 100mg dos veces al día o indinavir 800 mg/ ritonavir 100mg dos veces al día por 48 semanas. Para los pacientes en el grupo de saquinavir se cambió la formulación del saquinavir a la capsula "dura" si se presentaban molestias gastrointestinales. En el análisis de intención para tratar, el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (ARN VIH <400copias/mL) era significativamente mayor con el régimen con saquinavir (68 vs 53%). El aumento medio en el recuento de las células CD4 durante el período de las 48 semanas de tratamiento fue de 85 células/uL en el grupo de saquinavir y de 73 células/uL en el grupo de indinavir/ritonavir, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. ^{26,27}
- Otros dos ensayos evaluaron los efectos del saquinavir/ritonavir en los regímenes de dos veces al día. En estos dos estudios todos los pacientes tenían falla virológica antes del inicio del tratamiento. En la semana 24 del tratamiento, en ambos estudios la carga viral disminuyó en la mitad de los pacientes incluidos en el estudio, los autores concluyen que el saquinavir es un medicamento que puede utilizarse en los pacientes con falla virológica a otros tratamientos. ^{28,29,30}
- Las guías británicas para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos, establece que se pueden utilizar los inhibidores de la proteasa en un régimen en combinación con otros dos medicamentos antirretrovirales, recomiendan que el inhibidor de la proteasa de elección es el lopinavir/ritonavir y en el caso de contraindicaciones para su uso otros tratamientos alternativos podría incluir saquinavir y fomsenaprir. ³¹

COSTOS DE SAQUINAVIR EN COMPARACION CON OTROS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de SAQUINAVIR se tiene que:

- Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de saquinavir/ritonavir para el tratamiento de la infección de VIH en pacientes adultos es de 1000mg/100mg dos veces al día
 - En la presentación de 200mg el costo por tableta de saquinavir es de S/. 0.7 y el costo por tableta de la presentación de 100mg de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

ritonavir es de S/.0.74 lo que haría un costo mensual de S/
257.4¹

- La dosificación de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de la infección de VIH en pacientes adultos es de 400mg/100mg dos veces al día. El costo de la presentación de 133/33 mg por tableta es de S/. 1.2, lo que haría un costo mensual de S/216.0¹
- La diferencia de costo mensual entre ambas presentaciones sería de S/. 41.4 por paciente y anual de S/496.8 por paciente.

III. CONCLUSIONES

- A. Saquinavir es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene 09 registros sanitarios vigentes en la presentación de 200mg.
- B. Saquinavir es un medicamento efectivo para el tratamiento de pacientes adultos con infección VIH en esquemas de tratamiento en conjunto con otros medicamentos antirretrovirales.
- C. Saquinavir en combinación con ritonavir tiene igual eficacia clínica al compararse con la combinación indinavir/ritonavir, y tiene menor eficacia en comparación a la combinación lopinavir/ritonavir, estos medicamentos antirretrovirales se encuentran considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- D. Dentro de los medicamentos inhibidores de la proteasa, la combinación lopinavir/ritonavir es la mas costo-efectiva.
- E. El uso de saquinavir debe reservarse para los pacientes con VIH que tengan alguna contraindicación al uso de lopinavir/ritonavir.
- F. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Saquinavir de 200mg, tabletas**, autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA se encuentra justificada para el tratamiento de rescate en pacientes adultos con infección por VIH.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005

¹ Base de datos SISMED



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la consolidación de la democracia"

5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. saquinavir. Micromedex. Accesado Enero 2006.
10. Wood A. HIV protease inhibitors. 2006;338(18):1281-1292. New Eng J Med.
11. Kilby JM, Sfikianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-negative adults. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44 (10): 2672-8
12. Kurowski M, Müller M, Donath F, et al. Single daily doses of exsaquinavir achieve HIV-inhibitory concentrations when combined with baby-dose ritonavir. Eur J Med Res 1999 Mar 26; 4(3): 101-4.
13. Kilby JM, Hill A, Buss N. The effect of ritonavir on saquinavir plasma concentration is independent of ritonavir dosage: combined analysis of pharmacokinetic data from 97 subjects. HIV Medicine 2002 Apr; 3 (2): 97-104.
14. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2002 Apr 15; 29 (5): 464-70
15. Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, Hill A. Pharmacokinetics and tolerability profile of twice daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. HIV Med 2003;4:94-100.
16. Marzolini C, Kim RB. Placental transfer of antiretroviral drugs. Clin Pharmacol Ther. 2005 Aug;78(2):118-22.
17. Acosta EP, Zorrilla C, Van Dyke R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir-SGC in HIV-infected pregnant women. HIV Clin Trials 2001; 2: 460-5.
18. Vithayasai V, Moyle GJ, Supajatura V, et al. Safety and efficacy of saquinavir soft-gelatin capsules + zidovudine + optional lamivudine in pregnancy and prevention of vertical HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 30:410-2.
19. Mirochnick M, Capparelli E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. Clin Pharmacokinet. 2004;43(15):1071-87.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la consolidación de la democracia"

20. Acosta EP, Bardeguéz A, Zorrilla CD, Van Dyke R. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Feb;48(2):430-6.
21. Wheat LJ, Farthing C, Cohen C, Pierone G. Efficacy and safety of twice-daily versus three-times daily saquinavir soft gelatin capsules as part of triple combination therapy for HIV-1 infection. *Antivir Ther.* 2002 Sep;7(3):199-209.
22. Gill MJ. Safety profile of soft gelatin formulation of saquinavir in combination with nucleosides in a broad patient population. NV15182 Study Team [letter]. *AIDS* 1998 Jul 30; 12 (11): 1400-2.
23. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998 Jul 30; 12 (11): F103-9.
24. Plosker G, Scott L. Saquinavir. *Drugs* 2003; 63 (12): 1299-1324.
25. Dragsted U, Jerstof J, Youle M, Fox Z, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antiv Ther* 2005;10:735-743.
26. Gerstoft J, Dragstead U, Cahn P, et al. Final análisis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin trial. 42th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002 Sep 27-30.
27. Gerstoft J, Dragstead U, Cahn P, et al. Saquinavir/r versus indinavir/r: final data from the MaxCmin 1 trial. Reports from the 8th International Congreso on Drug Therapy in HIV Infection. 2002 November.
28. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitor in patients who fail on highly active antiretroviral therapy predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS* 2000; 14(5): 626.628.
29. Piketty C, Race E, Casiel P, et al. Efficacy of a five drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS* 1999;13:F71-7.
30. Piketty C, Trylesinski A, Hill A. Plasma drug levels and resistance as predictors of efficacy for the combination including saquinavir, ritonavir and efavirenz. *Antiviral Ther* 2001;6:89.
31. Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Medicine* (2005), 6 (Suppl. 2), 1-61.

Lima 31 de enero del 2005

SVL/SRR/srr