

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**RIESGO DE TOXICIDAD METABÓLICA ASOCIADA
AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS VIH POSITIVO**

EDUARDO ALBERTO RAMOS PÉREZ

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2016



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Eduardo Alberto Ramos Pérez

Carné Universitario No.: 100022950

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis "Riesgo de Toxicidad metabólica asociada al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos VIH positivo"

Que fue asesorado: Dr. Julio W. Juárez

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 14 de julio de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Guatemala, 26 de Marzo de 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable
Postgrado de Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

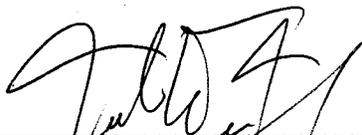
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

*Realizado por el estudiante **EDUARDO ALBERTO RAMOS PÉREZ**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.*

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. JULIO W. JUÁREZ
Hospital Roosevelt
ASESOR

Dr. Julio W. Juárez
Colgado 10.050

Guatemala, 26 de Marzo de 2015

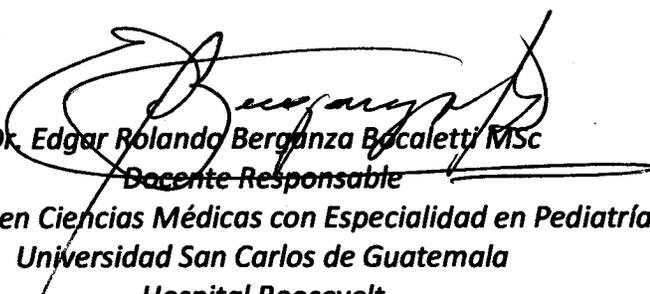
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Escuela de Estudios de Postgrados
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Ruiz:

Por este medio le informo que he **REVISADO** el trabajo titulado: **"TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL"** el cual corresponde al estudiante **EDUARDO ALBERTO RAMOS PÉREZ** de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
REVISOR

INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	6
II. ANTECEDENTES	9
III. OBJETIVOS	24
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	25
V. RESULTADOS	29
VI. DISCUSION Y ANÁLISIS	38
VII.CONCLUSIONES	42
VIII. RECOMENDACIONES	43
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
X. ANEXOS	46

INDICE DE TABLAS

	PÁGINA
TABLA 1	29
TABLA 2	30
TABLA 3	30
TABLA 4	31
TABLA 5	32
TABLA 6	33
TABLA 7	34

INDICE DE GRÁFICAS

	PÁGINA
GRAFICA 1	35
GRAFICA 2	35
GRAFICA 3	36
GRAFICA 4	36
GRAFICA 5	37
GRAFICA 6	37

i. RESUMEN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad supuso un cambio radical en la historia natural de la infección por VIH. Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida está limitada por los efectos secundarios de estos fármacos y la toxicidad específica de órganos como riñón, hígado, sistema nervioso central y médula ósea.

Considerando que en el programa de VIH y la clínica de enfermedades infecciosas del hospital Roosevelt se atienden alrededor de 250 niños infectados con el VIH, los cuales en su mayoría están bajo tratamiento antirretroviral, se decidió realizar un estudio de tipo de cohorte, donde se incluyeron 95 pacientes bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con el objetivo de determinar el riesgo de presentar toxicidad metabólica asociada al TARGA. Documentándose toxicidad específica de 3 tipos, hiperlactatemia (34%, de las cuales 85% correspondían al grado I de toxicidad), hepática (13%) y pancreática (20%). Se determinó que la elevación de transaminasas y de la amilasa pancreática era dependiente del tipo de tratamiento antirretroviral demostrado por un χ^2 cuadrado menor a 0.05 para ambas (0.01 y 0.025 respectivamente) y un riesgo mayor para los esquemas 3, 4 y 5 representados por riesgos relativos que oscilaban entre 1.6, 8.5 y 2.9 respectivamente

Por los resultados obtenidos se demuestra la importancia de investigar este síndrome cada vez más frecuente, debido a que al inicio no es detectable clínicamente, lo cual hace necesaria su valoración analítica, y lo más relevante es que se desconoce su repercusión a largo plazo en la sobrevida del paciente.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el tratamiento antirretroviral ha cambiado la historia natural de la infección del VIH, tanto en niños como en adultos, evitando la progresión de la enfermedad, reduciendo los nuevos casos de SIDA y disminuyendo la mortalidad. (1,3)

Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida está limitada por los efectos secundarios de los fármacos; el más importante es la predisposición a un síndrome de toxicidad metabólica más o menos completo con: hiperlipidemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina, acidosis láctica, osteopenia, hipertensión arterial y toxicidad específica de órganos como riñón, hígado, sistema nervioso central (SNC) y médula ósea. (2,5)

El desconocimiento de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral por el personal no especializado en el tratamiento de la infección por el VIH hace que este cuadro clínico pueda pasar desapercibido en sus momentos iniciales. A este respecto, en la actualidad se cuenta con guías clínicas formuladas a partir de estudios realizados en distintas áreas del mundo, en países industrializados y en vías de desarrollo, pero como es sabido, ninguna sociedad es idéntica a otra.(12)

Según un estudio suizo realizado en el año 2001, un 47% de los pacientes tratados sufren efectos clínicos adversos y un 27% alteraciones de laboratorio, siendo el 9 y el 16% de ellos respectivamente de grado importante (5). La toxicidad es la primera causa de interrupción y modificación del TARGA, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia (3). En un ensayo realizado por Riesler y cols., de entre los pacientes con infección por el VIH y tratamiento antirretroviral, 11,4 % pacientes/año presentan efectos adversos grado 4 (riesgo vital). Los más frecuentes son las alteraciones hepáticas, seguidas de neutropenia, anemia y alteraciones cardiovasculares (6).Otros factores de riesgo estudiados tales como la edad, la tasa de CD4 o la carga vírica, parecen tener una menor relevancia clínica (8,9).

Por lo tanto la pandemia continúa propagándose de forma devastadora por todo el mundo. De los 40 millones de personas infectadas en el mundo a finales de 2004, se estima que 3 millones corresponden a niños, la gran mayoría de países en vías de desarrollo. Anualmente se infectan unos 800.000 niños en el mundo, y en estos países tan sólo un 2% de ellos recibe TARGA (10).

La toxicidad metabólica en niños infectados por el VIH debida a TARGA es superponible a la del adulto; sin embargo, la repercusión a largo plazo, sobre todo en los que iniciaron la exposición intrauterina a antirretrovirales, no puede extrapolarse de los estudios de adultos. Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de TARGA prolongada, ya que tiene un potencial efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen sobre un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles (7).

Se cuenta con información de distintas partes del mundo como antes se expuso, sin embargo, no se cuentan datos específicos de la incidencia de toxicidad en pacientes bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad en el ámbito nacional, de ahí el interés primordial en realizar la investigación descrita a continuación.

Con el fin de establecer el riesgo de desarrollar toxicidad metabólica asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se investigaron alteraciones metabólicas tales como: hiperlactatemia, anemia, neutropenia, alteraciones en pruebas renales, hepáticas y pancreáticas. Así mismo se clasifico el grado de severidad de toxicidad presentada según la guía de tratamiento antirretroviral de la OMS, en su última publicación del 2010.

Se realizó un estudio de tipo de cohorte que incluyó a 95 pacientes VIH positivo que asistían a la consulta externa del área de infecciosas del hospital Roosevelt, los resultados obtenidos demostraron el desarrollo de 3 toxicidades específicas dentro de las cuales se engloban la hiperlactatemia (34%), elevación de transaminasas (13%) y de pruebas pancreáticas específicamente la amilasa (20%), todas ellas incluidas en el espectro de la toxicidad mitocondrial.

Se demostró una asociación directa entre la elevación de transaminasas (ASAT y ALAT) y la amilasa pancreática con el tipo de esquema de tratamiento antirretroviral, demostrado por chí cuadrados de 0.01, 0.001, y 0.025 respectivamente, lo cual demuestra que si existe diferencia estadísticamente significativa. Se identificó a la hiperlactatemia como la alteración metabólica más frecuentemente observada la cual no mostro una asociación positiva con el tipo de TARGA, y que la mayor parte de las toxicidades eran leves (grado I).

Se concluyó que el inicio juicioso de TARGA con antirretrovirales que conocemos menos tóxicos debe ser la recomendación habitual. Son necesarios un estricto seguimiento de los niños en tratamiento con antirretrovirales y un meticuloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños.

II. ANTECEDENTES

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En la actualidad el tratamiento antirretroviral ha cambiado la historia natural de la infección del VIH, tanto en niños como en adultos, evitando la progresión de la enfermedad, reduciendo los nuevos casos de SIDA y disminuyendo la mortalidad. La terapia utilizada en estos niños suele ser la misma que la empleada en los adultos infectados, la cual consta de: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la integrasa e inhibidores de entrada. Aun cuando el beneficio de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección VIH ha sido favorable, no está exento de complicaciones, lo que ha incrementado la incorporación de la farmacovigilancia, destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. (3,4)

El tratamiento antirretroviral sistemático está indicado en los niños con un diagnóstico definitivo de infección por VIH, que tengan signos de inmunodeficiencia relevante (disminución de las cuentas de CD4) o criterios clínicos vinculados con el VIH, independientemente de las cuentas de CD4+. (6)

En el momento actual se cuenta con una gran variedad de fármacos para la terapéutica antirretroviral, que han sido aprobados para uso pediátrico.

De acuerdo a su mecanismo de acción, se dividen en 3 grandes grupos:

1. Inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa (INTI): zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4t) y lamivudina (3TC).
2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI): nevirapina (para la prevención de la trasmisión perinatal).
3. Inhibidores de la proteasa: ritonavir, saquinavir e indinavir. (7)

Hoy en día no se recomienda el uso de la monoterapia, por el aumento de las resistencias a los antirretrovirales, además de que concurre con deterioro clínico. Del conocimiento actual sobre la patogenia del VIH, resulta evidente que para lograr un mayor efecto contra el virus y retrasar la aparición de resistencias debe recomendarse la combinación de por lo menos dos de estos medicamentos (idealmente que actúen en sitios diferentes del ciclo viral). No obstante, dado que la investigación de fármacos en niños siempre va más atrasada que la que se realiza en adultos, hasta el momento se tiene más experiencia con la combinación de AZT + 3TC o AZT + ddl y d4T + 3TC. (5,6)

Potencialmente, los antirretrovirales inciden en el ciclo de vida del VIH, específicamente a nivel de la transcriptasa inversa, donde actúan en la síntesis de la copia del ADN proviral en la plantilla del ARN. Un número selectivo de inhibidores de la transcriptasa inversa se ha desarrollado para uso clínico, de los cuales el primero autorizado fue la zidovudina. (8)

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES:

- 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa.** La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada. Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos: los análogos de los nucleósidos y los no análogos de los nucleósidos.
- 2. Análogos de los nucleósidos (AN).** Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación.
Análogos de la timidina: zidovudina y estavudina, análogo de la adenosina: didanosina y tenofovir, análogos de la citosina: zalcitabina, lamivudina y emtricitabina, análogo de la guanina: abacavir.
- 3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NN).** Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los fármacos de éste grupo no tienen acción sobre el VIH-2. Los aminoácidos situados en la posición 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos, por lo que son fármacos con baja barrera genética a las resistencias. Son NN efavirenz, nevirapina y delavirdina.

- 4. Inhibidores de la proteasa.** Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450; Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. En algunos casos la interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir con saquinavir, indinavir, y lopinavir. Pertenecen a este grupo además: amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, nelfinavir, tipranavir y darunavir.
- 5. Inhibidores de la Fusión.** Representan una familia de fármacos que actúan evitando la entrada del VIH-1 en la célula, a través de su interacción con el receptor de membrana. El único fármaco actualmente comercializado es enfurvitide (T20). La molécula bloquea la entrada del VIH-1 en la célula, al unirse con la región del virus correspondiente a la proteína gp41 y no presenta actividad frente al VIH-2 .Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo está aprobada su utilización en niños mayores de 4 años, a la dosis de 2 mg/Kg cada 12 horas.

TOXICIDAD ASOCIADA AL TARGA.

Toxicidad renal

Estas complicaciones incluyen los efectos nefrotóxicos del TARGA. Los efectos nefrotóxicos más comunes asociados con la terapia incluyen la obstrucción inducida por cristales, secundaria al uso de inhibidores de la proteasa (indinavir y el atazanavir, principalmente), y el daño túbulo proximal relacionados con el nucleótido tenofovir analógico inhibidor de la transcriptasa inversa. Las lesiones agudas de riñón pueden ocurrir después de tenofovir disfunción tubular o como resultado de una disfunción severa mitocondrial y acidosis láctica inducida por inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. El potencial de toxicidad renal del tratamiento antirretroviral a largo plazo, es probablemente subestimado en los pacientes con VIH [1].

Además, las complicaciones metabólicas no específicas podría aumentar el riesgo de enfermedad vascular renal crónica en pacientes tratados con HAART. Sin embargo, dados los beneficios de la terapia HAART, el miedo de los efectos nefrotóxicos nunca es una razón válida para negar la terapia antirretroviral. (16)

Alteraciones del metabolismo lipídico y desarrollo de síndrome lipodistrófico.

La TARGA a largo plazo se asocia con el desarrollo de anomalías en lípidos circulantes, alteraciones metabólicas y síndrome de lipodistrofia (LDS) que comprende lipoatrofia, lipohipertrofia y formas mixtas que incluyen ambas en diferentes regiones anatómicas (17)

La hiperlipidemia puede aparecer hasta un 70-80% de los sujetos VIH-positivos tratados con un régimen de IP, y con frecuencia (aunque no siempre) asociados con LDS o redistribución de la grasa. Las posibles consecuencias clínico-patológicas de la hiperlipidemia asociada al VIH no se conocen completamente, pero apunta a un aumento del riesgo de enfermedades coronarias, además de la aterosclerosis periférica. (16)

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son frecuentes en pacientes VIH-positivos tratados con fármacos antirretrovirales e incluyen la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, y la diabetes mellitus. Estas alteraciones suelen ir asociadas con lipodistrofia. La prevalencia de la resistencia a la insulina en la población VIH con TARGA puede llegar al 30-40%. Por otro lado, la prevalencia de intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus suele ser inferior al 10-15% (16).

Otras alteraciones bioquímicas.

La hiperlactatemia leve asintomática es muy frecuente (aproxim. 30%) en pacientes tratados crónicamente con INRT. No obstante, la acidosis láctica es un cuadro extremadamente grave, que aunque muy infrecuente (0,1-0,5%) tiene una tasa de mortalidad en torno al 50%. El d4T y ddl (INRTs) han mostrado una mayor asociación con este cuadro.

Otras manifestaciones de la toxicidad mitocondrial como el daño hepático, la pancreatitis o la neuropatía también se han descrito con el empleo de INRT. Otro defecto asociado a la TARGA es la alteración de la mineralización ósea que podría estar más en relación con la lipodistrofia y la dislipemia que con el propio tratamiento (16).

SÍNDROME DE TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Desde el inicio del TAR con los ITIAN se han descrito efectos adversos comunes y específicos de fármaco, con una amplia expresión clínica. Con la introducción y generalización del TARGA estos aspectos toxicológicos están emergiendo en la práctica clínica diaria. Desde un principio hay datos biológicos (hiperproducción de ácido láctico, disminución del DNAm) y morfológicos (alteraciones ultraestructurales de la mitocondria, acúmulo de vacuolas grasas) in vitro e in vivo que apoyan la toxicidad mitocondrial de los ITIAN como la vía patogénica común a todos sus efectos adversos (18-19).

Patogenia

La célula obtiene energía en forma de ATP a partir de substratos (glucosa y ácidos grasos) por dos vías:

- *Glicolisis anaerobia*: forma poco eficiente de producir ATP a partir de la glucosa, se produce en el citoplasma y sus metabolitos finales son el ácido láctico e iones H⁺ de eliminación hepática y renal.
- *Fosforilización oxidativa*: mecanismo fundamental y más eficiente de obtener energía. La oxidación de glucosa y ácidos grasos libera una energía que se acumula en forma de ATP y sus metabolitos finales son H₂O y CO₂. El proceso se realiza en la mitocondria a través de un complejo enzimático que es codificado por el DNA nuclear y un DNA mitocondrial (DNAm).

La síntesis de DNA a partir de una cadena de DNA que sirve de molde es catalizada por las DNA polimerasas (DNAP), que utilizan dinucleótidos (dNTP) como substratos los cuales, al mismo tiempo, son inhibidores de dichas enzimas; los ITIAN son desoxinucleósidos, que son fosforilados dentro de la célula y transformados en dNTP por lo que podrían actuar como inhibidores o substratos de las DNAP humanas.

La DNAP g es la única implicada en la replicación del DNAm por lo que la acción inhibitoria de los ITIAN sobre esta enzima puede afectar a la replicación y función mitocondrial, interfiriendo con la síntesis de las proteínas de la cadena respiratoria y desviando la producción de energía a la vía alternativa con hiperproducción de ácido láctico y acúmulo de ácidos grasos. No todos los ITIAN tienen la misma potencia para inhibir la síntesis de DNAm (ddC>ddl>d4T>3TC>AZT>ABC).

La severidad de la toxicidad en los diferentes tejidos depende de las necesidades energéticas, proliferación celular, producción de DNAm de cada tejido y de la concentración tisular de cada ITIAN (20-21).

Síndromes clínicos

Hiperlactatemia

- *Hiperlactatemia asintomática (HLA)*: leves elevaciones del lactato sérico (2-5 mmol/l), sin síntomas. Es frecuente en pacientes en tratamiento con ITIAN (10-21%) y su presencia no implica una evolución a formas más graves (34). No requiere tratamiento.
- *Hiperlactatemia sintomática (HLS)*: en Andalucía, Lozano y cols (35) publican una incidencia de 1,19 casos/1000 pacientes/año. Los síntomas suelen desarrollarse en un periodo de días o semanas y ser muy inespecíficos. Si se mantiene el tratamiento con ITIAN puede progresar a formas graves. La actitud terapéutica varía desde la vigilancia de signos de gravedad a cambios a ITIAN con menor toxicidad mitocondrial o a ITINAN e IP.
- *Hiperlactatemia sintomática grave (HLSG)* (3,36): se intensifican los síntomas con disnea, ictericia y cuadro confusional. Los estudios de imagen ponen de manifiesto hepatomegalia con infiltración grasa y, en algún caso, aumento y edema pancreático.

Los estudios anatomopatológicos evidencian una esteatosis hepática aguda micro-macrovesicular con o sin necrosis y escaso infiltrado inflamatorio. Cualquier ITIAN puede estar implicado, pero los más relacionados son d4T y ddl y su asociación en las formas más graves, con un tiempo de tratamiento de 1 a 29 meses. Requiere la suspensión del TAR, tratamiento de soporte y la asociación de complejos polivitamínicos (riboflavina 20 mg, tiamina 100 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina 20 mg, panthenol 20 mg y L-carnitina 1000 mg cada 12 horas iv u oral) (figura 3). A pesar de ello, la mortalidad en las formas graves es muy elevada (33-57%), siendo el valor del lactato > 10 mmol/l el factor pronóstico más importante asociado a mortalidad (21).

Neuropatía periférica

Es el mayor efecto limitante de dosis del d4T y ddl, con una incidencia estimada en monoterapia del 25-17%. Suele afectar a miembros inferiores. En la exploración hay una disminución de la sensibilidad y de los reflejos aquíleos. El tratamiento consiste en el cambio a ITIAN no neurotóxicos y se recomienda añadir L-carnitina (1500 mg/12h). En ocasiones se requiere el uso de antidepresivos tricíclicos y analgésicos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la neuropatía por el VIH y otras drogas neurotóxicas. (21)

Pancreatitis

Se asocia al uso de ddl y d4T. Incluye desde elevaciones asintomáticas de la amilasa hasta la pancreatitis aguda grave y la prevalencia en los pacientes tratados es del 5-23%. Suele revertir tras la interrupción del tratamiento aunque se ha comunicado una mortalidad del 6-17%.

Miopatía

Desde el inicio del TAR la miopatía asociada al AZT ha ocupado un lugar preferente. La incidencia varía del 18 al 40%, suele aparecer tras más de 9 meses de tratamiento y mejora tras la suspensión del AZT. La miocardiopatía es un evento excepcional asociado a AZT, ddC y ddl.

Citopenias

La leucopenia y, sobre todo, la anemia se asocian al AZT. La anemia puede llegar a ser severa y sintomática, requiriendo transfusión de concentrado de hematíes y suspensión de la zidovudina.

TOXICIDAD ESPECÍFICA

Aunque a lo largo de los últimos años, ha aumentado el número de fármacos disponibles frente al VIH, el tratamiento antirretrovírico de gran actividad suele estar formado por una combinación de fármacos de tres grupos fundamentales de antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa (IP). (21)

TABLA III	
TOXICIDAD ESPECÍFICA SEGÚN GRUPO DE ANTIRRETROVIRALES	
1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	<i>Toxicidad mitocondrial</i>
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)	<i>Hipersensibilidad y hepatotoxicidad</i>
3. Inhibidores de la proteasa (IP)	<i>Alteraciones metabólicas y lipodistrofia</i>

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)

En cuanto a la toxicidad específica de los ITIAN, es necesario destacar la producción de daño mitocondrial. Las mitocondrias son los orgánulos celulares clave en la producción de energía en forma de adenosíntrifosfato (ATP). Adicionalmente están implicadas en otras funciones biológicas (10). La alteración de la función mitocondrial, ya sea hereditaria o adquirida (por mutaciones espontáneas del ADN mitocondrial o por toxicidad), dará lugar a diversos cuadros clínicos.

TABLA IV	
RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES ITIAN Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXICIDAD MITOCONDRIAL	
<i>Efecto adverso</i>	<i>Fármacos inductores</i>
Hiperlactatemia y acidosis láctica	Todos, en especial: d4T, ZDV, ddl
Pancreatitis	ddl, ddC, d4T
Miopatía	ZDV
Neuropatía periférica	ddC, d4T, ddl
Mielotoxicidad	ZDV
Lipodistrofia	Todos, en especial, d4T

Modificada de Lozano F, Viciano P, ed. (3).

La toxicidad mitocondrial puede expresarse clínicamente de diferentes maneras, pero predomina la afección de tejidos altamente dependientes de la función mitocondrial (músculo esquelético y cardíaco, hígado, páncreas, etc.). Así mismo, cada ITIAN posee mayor afinidad por determinados tejidos y no siempre los mecanismos patogénicos están bien definidos, aunque la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial, que produce una alteración en la síntesis de las enzimas mitocondriales, parece ser el más aceptado. Los efectos adversos más graves relacionados con la toxicidad mitocondrial son la acidosis láctica y la pancreatitis. (20)

La elevación de las cifras de lactato en sangre es el resultado de una alteración en el metabolismo mitocondrial del piruvato y representa el fracaso energético de la célula (10).

La hipótesis patogénica más aceptada afirma que el inicio del problema radica en la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial (polimerasa γ) en el hígado. Como consecuencia de la alteración de esta enzima, necesaria para la replicación del ADN, no se lleva a cabo la síntesis enzimática para realizar el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Aunque los ITIAN son los antirretrovirales que más se relacionan con la producción de hiperlactatemia, no son los únicos.

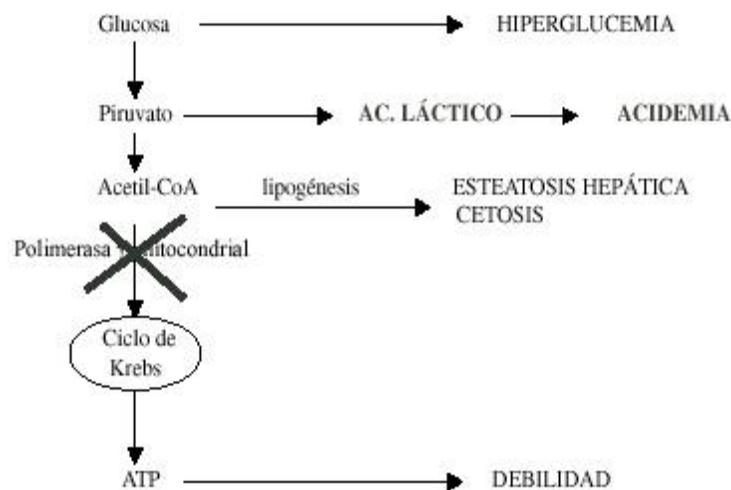


Fig. 1. Patogenia de la hiperlactatemia relacionada con los ITIAN. Modificada de Pulido F, ed. (12).

Se ha detectado hiperlactatemia leve en el 21% de los pacientes tratados con ITIAN, siendo la mayoría de ellas asintomáticas. La hiperlactatemia sintomática es menos común, su incidencia varía de 1.7 a 5.2 casos por 100 personas-año. Solo una minoría de pacientes desarrolla la forma más grave de hiperlactatemia, asociada a acidosis y a una elevada mortalidad (11). En general, el aumento de ácido láctico es un efecto adverso de los ITIAN a largo plazo, que suele aparecer tras varios meses de tratamiento.

Según un estudio publicado en el año 2003 por Bonnet y cols., existen además dos factores que se relacionan con un riesgo elevado de desarrollo de acidosis láctica: el aclaramiento de creatinina < 70 mL/min y un bajo recuento de CD4. Sin embargo, la única variable asociada a la mortalidad son los niveles de ácido láctico en sangre >10 mmol/L. Las manifestaciones clínicas suelen estar ausentes si las cifras de lactato no superan los 5 mmol/L. Cuando aparece sintomatología clínica, esta suele ser de carácter inespecífico: astenia, pérdida de peso (ocasionalmente aumento), náuseas, mialgias, dolor abdominal, disnea, etc. En la exploración física puede encontrarse hepatomegalia, edema periférico, distensión abdominal, ascitis, encefalopatía, etc. En cuanto a los hallazgos analíticos es característica la aparición de aumento moderado de las transaminasas, hipoalbuminemia, hiperglucemia, hiperamilasemia, aumento del anión GAP, descenso del bicarbonato y en algunos casos acidosis. Las pruebas de imagen pueden evidenciar la existencia de una esteatosis hepática. (22)

La determinación de los niveles de ácido láctico en sangre debe realizarse en condiciones adecuadas para evitar la presencia de falsos positivos y es necesario descartar otras posibles causas de hiperlactatemia (22). Dado que la hiperlactatemia leve-moderada asintomática es común, pero que raramente existe desarrollo de enfermedad grave, la determinación rutinaria de ácido láctico en pacientes tratados con ITIAN debe realizarse únicamente en el caso de mujeres embarazadas y pacientes en los que se reintroduce algún ITIAN tras un episodio de hiperlactatemia (23).

Dentro de las demás manifestaciones clínicas producidas por la toxicidad mitocondrial, la incidencia de pancreatitis se estima alrededor de un 4,7%, pero es un efecto adverso dosis dependiente y se ha observado un aumento de la misma al incrementar la dosis de ddl (14). Los fármacos más relacionados con su aparición son la didanosina y el d4T. La incidencia de miopatía está relacionada con el uso de zidovudina (15).

Es clínicamente difícil de distinguir de la miopatía producida por el VIH, sin embargo, histológicamente la producida por zidovudina presenta característicamente "*ragged red fibers*", que resultan de la acumulación subsarcolémica de las mitocondrias (16,17). La zidovudina (aunque también otros ITIAN) puede producir alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia y trombocitopenia. El mecanismo implicado puede ser la inhibición de la síntesis mitocondrial del grupo, probablemente por la inhibición de la ADN polimerasa γ (18).

Es necesario tener en cuenta la gran frecuencia con que se detecta macrocitosis en estos pacientes, especialmente en relación con análogos de timidina (ZDV, d4T). También se ha observado la aparición de una neuropatía axonal periférica en relación con el uso de ddI, d4T y ddC, que se caracteriza por la aparición de disestesias en dedos de manos y pies, disminución de los reflejos osteotendinosos, pérdida de sensibilidad a nivel distal y debilidad muscular moderada (10). Las concentraciones de lactato en sangre podrían ser útiles para distinguir la neuropatía asociada al VIH, de la producida por los fármacos antirretrovirales (19). Por último, aunque la lipodistrofia se ha asociado principalmente con el uso de IP, también los ITIAN pueden producirla debido a la redistribución de la grasa corporal secundaria a las alteraciones mitocondriales (10). Sobre todo se ha asociado a la utilización de d4T y se manifiesta clínicamente como lipoatrofia.

El tratamiento de estas manifestaciones consiste básicamente en la retirada de los antirretrovirales. Esto, junto con el tratamiento sintomático necesario, que a veces incluye soporte en Unidades de Cuidados Intensivos, es la base del manejo terapéutico de la toxicidad mitocondrial. Al igual que en las enfermedades mitocondriales congénitas, se han realizado intentos de tratamiento con algunos fármacos como vitaminas esenciales, aceptores de electrones o L-carnitina, con resultados muy limitados (4).

La utilización del abacavir se relaciona con la aparición de reacciones de hipersensibilidad (RHS), las cuales constituyen su efecto adverso más característico y limitante de su uso.

La mayor incidencia de RHS en relación con el abacavir se cifró en el 14% en un ensayo publicado en el año 2002 (20). La afectación cutánea no constituye el síntoma principal del cuadro clínico.

Lo más característico y lo que ocasiona mayor gravedad, son los síntomas sistémicos (fiebre, náuseas/vómitos, artromialgias, cefalea, diarrea, dolor abdominal, disnea, etc.), que se instauran bruscamente, empeoran con la continuación del tratamiento y mejoran en pocos días tras la suspensión del mismo. Es necesario retirar el fármaco y en ningún caso reintroducirlo, ya que este hecho se relaciona con una rápida y muy grave reinstauración del cuadro de hipersensibilidad (21,22). Los ITIAN con menores efectos secundarios son 3TC y emtricitabina, que constituyen, por este motivo, la base de cualquier tratamiento nuevo en la actualidad.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN)

Los efectos adversos más frecuentemente producidos por los ITINAN son el exántema cutáneo por hipersensibilidad y las alteraciones del perfil hepático. Los ITINAN son los antirretrovirales más relacionados con la aparición de alteraciones cutáneas por hipersensibilidad. Sin embargo, también el abacavir (ITIAN) y el amprenavir (IP) causan frecuentemente reacciones de este tipo. Son más frecuentes con nevirapina, pudiendo llegar a suponer una incidencia del 16-17% en los pacientes tratados (23). Suelen aparecer tras 1-3 semanas de tratamiento en forma de una erupción eritematosa, maculopapulosa, pruriginosa y confluyente, acompañada o no de manifestaciones constitucionales como fiebre, mialgias, artralgias, etc. En algunas ocasiones estas manifestaciones pueden estar presentes antes que las reacciones cutáneas o sin ellas (4).

En menos de un 0,5% de los casos pueden aparecer manifestaciones más graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (4) o síndrome DRESS (*drugrash, eosinophilia and systemicsymptoms*) (24). El diagnóstico se basa en la clínica, aunque en muchas ocasiones es difícil de diferenciar de otros procesos como la infección, la enfermedad maligna o la reconstitución inmunitaria, que hay que descartar. La patogenia no está definida, aunque se han sugerido múltiples mecanismos. Aproximadamente el 50% de las RHS se resuelven de manera espontánea a pesar de mantener el tratamiento y únicamente debe retirarse ante la aparición de vesículas, exfoliación, disfunción hepática importante, afectación de mucosas, fiebre de $> 39^{\circ}$ o prurito intenso.

En el caso de la nevirapina, dada su mayor incidencia, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja, e incluso añadir antihistamínicos en los primeros días. En todos los casos de hipersensibilidad leve o moderada se puede probar una nueva exposición.(25)

En cuanto a las alteraciones de la función hepática, todos los fármacos antirretrovirales pueden producirlas, especialmente cuando existen infecciones concomitantes por los virus de la hepatitis B o C y con alguna frecuencia conducen a la suspensión del tratamiento (26). La aparición de hepatitis es especialmente importante con nevirapina, siendo la incidencia del 1% en los pacientes tratados con dicho fármaco. En un 6% de los casos, se observa un aumento asintomático de los enzimas hepáticos (23). Se ha registrado una incidencia 12 veces superior de alteraciones hepáticas sintomáticas con el empleo de nevirapina en mujeres (entre ellas, las embarazadas) con recuentos de CD4 > 250 células/mm³ previos al inicio de tratamiento antirretroviral. La incidencia también aumenta, aunque con menor intensidad, en varones con recuentos de CD4 > 400 células/mm³(27). La hepatotoxicidad puede ir desde una leve y asintomática alteración de las pruebas de función hepática, hasta un fallo hepático fulminante (28). Por todo ello, se recomienda que al prescribir nevirapina como tratamiento inicial en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm³ y en varones con CD4 > 400 células/mm³, se realice una estrecha vigilancia de los síntomas clínicos y las alteraciones analíticas, especialmente durante los 3 primeros meses de tratamiento (24).

Si se produce un aumento asintomático de los enzimas hepáticos 2 veces mayor a su valor basal, no se suspenderá el tratamiento, pero será necesaria vigilancia estricta. Si el aumento es 5 veces mayor, a pesar de la aparición o no de síntomas, se suspenderá el fármaco transitoriamente hasta que se normalicen los valores analíticos. Si tras reintroducir la nevirapina se produce un nuevo aumento de los enzimas hepáticos, será necesaria la suspensión permanente de la misma. (22)

Es necesario destacar en este grupo, los efectos adversos específicos del efavirenz a nivel de la esfera neuro-psicológica. Este es el fármaco que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central. En un ensayo clínico realizado, se observó que el 52% de los pacientes tratados sufrieron trastornos neuropsíquicos, pero sólo en el 2,6% de los mismos fue necesario retirar el fármaco.

Las principales manifestaciones clínicas son cefalea, pensamientos extraños, déficit de concentración, despersonalización, ansiedad, convulsiones, confusión, estupor, catatonia, depresión e incluso ideas suicidas. Suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecer espontáneamente a las 2-4 semanas, por lo que no suele ser necesaria la suspensión del fármaco, pero sí la vigilancia estrecha sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes de depresión u otras alteraciones mentales. Por otra parte, a partir de la comunicación de teratogenia en primates superiores, su uso está contraindicado (categoría D de la FDA) durante el embarazo. La contraindicación es especialmente importante en el primer trimestre, por lo que es un fármaco no aconsejable en mujeres que deseen tener un hijo (22).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

En cuanto a los IP hay que destacar las alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, así como el gran problema estético que supone la aparición de lipodistrofia, todos ellos efectos adversos tardíos.

Tanto la dislipemia, como la lipodistrofia y la intolerancia a los hidratos de carbono, se pueden presentar asociados y tener un efecto negativo en el cumplimiento del tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes.

Se piensa además, que estos cambios metabólicos pueden producir en un futuro no muy lejano, una epidemia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes sometidos al tratamiento antirretrovírico (4). Los IP se han relacionado con un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol total y LDL, disminuyendo el HDL colesterol (33,34). Los más nuevos, como el atazanavir, producen menos efectos tóxicos metabólicos (24).

Aunque los mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos en la actualidad, se han propuesto diversas teorías tales como la regulación a la baja de los receptores de LDL en los monocitos, el aumento en la producción de lipoproteínas hepáticas y la regulación al alta de los receptores de HDL en los macrófagos (24-17). En la mayoría de los casos las alteraciones lipídicas no son importantes. Sin embargo, en los pacientes en los que son mayores y/o se asocian a otros factores de riesgo cardiovascular, es importante un diagnóstico y tratamiento precoz (22).

Existen guías prácticas para el manejo terapéutico de las dislipemias en pacientes VIH. A la hora de su aplicación hay que tener en cuenta algunas consideraciones especiales: en primer lugar que en algunas ocasiones no se pueden poner en práctica las recomendaciones dietéticas debido a la delgadez e incluso caquexia padecida por algunos pacientes y en segundo lugar que los hipolipemiantes son hepatotóxicos, lo que supone un riesgo añadido en pacientes que en muchas ocasiones ya tienen una alteración hepática. En caso de decidir pautar tratamiento farmacológico, se aconseja elegir fibratos o estatinas, mejor pravastatina o atorvastatina por menor riesgo de interacciones medicamentosas. Será además necesario en estos casos, el control periódico de los enzimas de daño hepático. (23) Es importante conocer que los IP también producen efectos secundarios precoces con frecuencia, especialmente gastrointestinales, sobre todo diarrea con nelfinavir y lopinavir/ritonavir, y otros menos frecuentes como dolor abdominal, cefaleas, etc. Finalmente destacar que existen efectos secundarios precoces específicos de alguno de estos fármacos, entre los que cabe destacar la nefrolitiasis por indinavir (hoy en día poco utilizado) y la hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, producida por este mismo fármaco y por atazanavir, que en raras ocasiones obliga a suspender el tratamiento. (20).

III.OBJETIVOS

Objetivo general

- ✓ Determinar el riesgo de toxicidad específica asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes pediátricos VIH positivo que asisten a la consulta externa de pediatría del hospital Roosevelt durante el año 2013.

Objetivos específicos

- ✓ Clasificar el grado de toxicidad específica asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- ✓ Establecer cuál es la principal alteración bioquímica asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).
- ✓ Identificar cuál es el esquema de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) que se asocia más frecuentemente a la aparición de toxicidad.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo y diseño de la investigación

Estudio de cohorte.

b. Unidad de análisis

- **Unidad primaria de muestreo:** pacientes pediátricos VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad que asisten a la consulta externa de la clínica de infecciosas del hospital Roosevelt.
- **Unidad de análisis:** Datos clínicos, terapéuticos y de laboratorio registrados en el instrumento diseñado para el efecto.
- **Unidad de información:** pacientes pediátricos VIH positivos con tratamiento antirretroviral de gran actividad que asistan a la consulta externa de la clínica de infecciosas y sus respectivos registros clínicos del hospital Roosevelt.

c. Población y muestra

La población o universo está compuesta por pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad, VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad que asisten a la consulta externa de la clínica de infecciosas del hospital Roosevelt (aproximadamente 240 casos). La muestra fue calculada a partir:

$$N_0 = Z^2 * pq / e^2$$

$$N_1 = N_0 / 1 + (N_0 - 1) / N$$

Z= valor probabilístico basado en el nivel de confianza. 1.96 para un nivel de confianza del 95%.

Pq= varianza de la proporción.

E= error máximo permitido.

N= población

$$N_0 = 1.96 (2) \times 0.5 \times 0.5 / 0.06 (2) = 266.78$$

$$N_1 = 266.78 / 1 + (266.78 - 1) / 240 = 95 \text{ pacientes.}$$

d. Selección de los sujetos a estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes de 1-18 años diagnosticado con VIH que reciba el esquema inicial del tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- Duración mayor a 3 meses de tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- Pacientes que acepten participar en la investigación.

Criterios de exclusión

- Pacientes que fallezcan durante el desarrollo del estudio.
- Pacientes que suspendan o no tengan apego adecuado al tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- Pacientes que presenten patologías asociadas tales como: cardiopatías, nefropatías.
- Pacientes que durante el transcurso de la investigación requieran hospitalización prolongada.
- Pacientes en fallo virológico que requieran esquema antirretroviral de rescate.
- Pacientes que inicien con tratamiento antirretroviral de gran actividad.

e. Variables

- Tipo de TARGA.
- Tiempo de TARGA.
- Nivel de lactato.
- Hemoglobina.
- Recuento total de neutrófilos.
- Creatinina.
- ASAT.
- ALAT.
- Amilasa.
- Lipasa.

f. Técnicas

Aplicación de hoja de recolección de datos estructurada al expediente médico del paciente.

g. Procedimientos

Se realizó un estudio clínico de tipo de cohorte con pacientes de 1-18 años de edad con diagnóstico de VIH positivo, quienes estaban bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad con tres o más fármacos (los cuales incluían: inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleosidos e inhibidores de la proteasa).

Previo consentimiento informado por parte de los padres de los pacientes seleccionados para el estudio, se revisó el expediente clínico de cada uno de ellos con el fin de obtener datos tales como: tipo de tratamiento antirretroviral y duración del mismo.

Se incluyeron únicamente a los pacientes con diagnóstico de VIH positivo ya establecido y que estén bajo el esquema inicial del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Se le realizó en ese momento una extracción de una muestra sanguínea (aproximadamente 5 cc) tomado por punción venosa periférica en el sitio anatómico de elección (de preferencia en antebrazo y manos).

Y se estudiaron los siguientes datos de laboratorio:

- Valor de hemoglobina y recuento total de neutrófilos.
- Niveles séricos de creatinina.
- Niveles séricos de alaninaaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa (ALAT Y ASAT), amilasa y lipasa.
- Niveles séricos de lactato.

En el caso de las mediciones de los niveles séricos de lactato se realizó a través de la máquina de gases arteriales marca Roche localizada en los intensivos (pediatría y neonatología) previo consentimiento de las autoridades correspondientes. Los niveles de hemoglobina, creatinina y BUN, LAT, ASAT, amilasa y lipasa será medidas en el laboratorio de química sanguínea del Hospital Roosevelt.

h. Instrumentos

La boleta de recolección de datos consta de una hoja de tamaño carta que incluye una serie de ítems (anexo)

i. Plan de procesamiento y análisis de datos

Plan de procesamiento

Primero se agruparon los datos manualmente según las características clínicas, de laboratorio y de tratamiento de cada uno de los casos estudiado. Luego se tabularon y cuantificaron los datos obtenidos por medio de las hojas de recolección de datos y se realizó una tabulación en bloques en excel.

Plan de análisis

Se utilizaron tablas de contingencia para una agrupación selectiva de los datos y a través del programa SBSS se calculó el chí cuadrado para cada una de las alteraciones bioquímicas encontradas para evaluar su dependencia al esquema de tratamiento antirretroviral. Y con el propósito de evaluar que esquema es el que presentaba mayor riesgo se realizó el riesgo relativo a cuyas variables presentaban chí cuadrado significativamente estadístico (p menor a 0.05) esto último a través de la aplicación Epidata 3.1.

j. Aspectos éticos de la investigación

Estudio de categoría I (sin riesgo) en el que se utilizaron técnicas observacionales, las cuales no realizaron ninguna intervención o modificación con las variables clínicas o de tratamiento de los pacientes que participan de dicho estudio a través del uso de la boleta de recolección de datos. Las boletas de recolección de datos incluyeron el nombre de los involucrados. La revisión y supervisión del estudio se realizará por médicos expertos en el tema y catedráticos con experiencia en metodología de la investigación, cuyo único interés es la capacitación de los participantes de la investigación. La información recolectada se presentó a autoridades de la Maestría en Pediatría de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

V. RESULTADOS

TABLA No. 1

Hiperlactatemia asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes que asisten a la consulta externa de pediatría del hospital Roosevelt durante el año 2013.

			Hiperlactatemia				Total
			Sin toxicidad	Grado I	Grado II	Grado III	
Tipo de Targa	AZT + 3TC + LPV/RTV	Recuento	16	14	1	3	34
		% dentro de Tipo de Targa	47.1%	41.2%	2.9%	8.8%	100.0%
	AZT + 3TC + EFV	Recuento	24	6	1	0	31
		% dentro de Tipo de Targa	77.4%	19.4%	3.2%	0.0%	100.0%
	ABC + 3TC + EFV	Recuento	5	2	0	0	7
		% dentro de Tipo_de_Targa	71.4%	28.6%	0.0%	0.0%	100.0%
	D4T + 3TC + LPV/RTV	Recuento	2	2	0	0	4
		% dentro de Tipo_de_Targa	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	ABC + DDI + LPV/RTV	Recuento	12	2	0	0	14
		% dentro de Tipo_de_Targa	85.7%	14.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + NVP	Recuento	3	2	0	0	5
		% dentro de Tipo_de_Targa	60.0%	40.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Recuento	62	28	2	3	95
		% dentro de Tipo_de_Targa	65.3%	29.5%	2.1%	3.2%	100.0%

Fuente: boleta recolectora de datos.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14.356 ^a	15	.499
Razón de verosimilitudes	15.926	15	.387
Asociación lineal por lineal	4.728	1	.030
N de casos válidos	95		

Fuente: SPSS.

TABLA No. 2

Riesgo de presentar hiperlactatemia según el tipo de esquema de terapia antirretroviral de gran actividad.

Nivel de exposición	RR	IC(95.0%)	
Esquema 1	1.0000		
Esquema 2	0.4265	0.2066	0.8805
Esquema 3	0.5397	0.1604	1.8160
Esquema 4	0.9444	0.3372	2.6453
Esquema 5	0.2698	0.0720	1.0118
Esquema 6	0.7556	0.2467	2.3141

Fuente: Epidat 3.1.

TABLA No. 3

Elevación de transaminasas (ALAT) asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes que asisten a la consulta externa de pediatría del hospital Roosevelt durante el año 2013.

			ALAT			Total
			Sin toxicidad	Toxicidad grado I	Toxicidad grado II	
Tipo de Targa	AZT + 3TC + LPV/RTV	Recuento	31	3	0	34
		% dentro de Tipo_de_Targa	91.2%	8.8%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + EFV	Recuento	30	1	0	31
		% dentro de Tipo_de_Targa	96.8%	3.2%	0.0%	100.0%
	ABC + 3TC + EFV	Recuento	6	1	0	7
		% dentro de Tipo_de_Targa	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	D4T + 3TC + LPV/RTV	Recuento	1	0	3	4
		% dentro de Tipo_de_Targa	25.0%	0.0%	75.0%	100.0%
	ABC + DDI + LPV/RTV	Recuento	14	0	0	14
		% dentro de Tipo_de_Targa	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + NVP	Recuento	5	0	0	5
		% dentro de Tipo_de_Targa	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Recuento	87	5	3	95

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	73.808 ^a	10	.000
Razón de verosimilitudes	26.113	10	.004
Asociación lineal por lineal	.619	1	.432
N de casos válidos	95		

*Análisis de Ji cuadrado (es significativo si su valor es menor o igual a 0.05)

Fuente: SPSS.

TABLA No. 4

Riesgo de elevación de transaminasas (ALAT) según el tipo de esquema de terapia antirretroviral de gran actividad.

Nivel de exposición	RR	IC(95.0%)	
Esquema 1	1.0000	-	-
Esquema 2	0.3656	0.0401	3.3333
Esquema 3	1.6190	0.1959	13.3799
Esquema 4	8.5000	2.5103	28.7819

Fuente: Epidat 3.1.

TABLA No.5

Elevación de transaminasas (ASAT) asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes que asisten a la consulta externa de pediatría del hospital Roosevelt durante el año 2013.

			ASAT				Total
			Sin toxicidad	Toxicidad grado I	Toxicidad grado II	Toxicidad grado III	
Tipo de Targa	AZT + 3TC + LPV/RTV	Recuento	34	0	0	0	34
		% dentro de Tipo de Targa	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + EFV	Recuento	28	2	1	0	31
		% dentro de Tipo de Targa	90.3%	6.5%	3.2%	0.0%	100.0%
	ABC + 3TC + EFV	Recuento	7	0	0	0	7
		% dentro de Tipo de Targa	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	D4T + 3TC + LPV/RTV	Recuento	2	0	1	1	4
		% dentro de Tipo de Targa	50.0%	0.0%	25.0%	25.0%	100.0%
	ABC + DDI + LPV/RTV	Recuento	14	0	0	0	14
		% dentro de Tipo de Targa	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + NVP	Recuento	5	0	0	0	5
		% dentro de Tipo de Targa	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Recuento	90	2	2	1	95
		% dentro de Tipo de Targa	94.7%	2.1%	2.1%	1.1%	100.0%

Fuente: boleta recolectora de datos.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	39.371 ^a	15	.001
Razón de verosimilitudes	17.877	15	.269
Asociación lineal por lineal	.747	1	.387
N de casos válidos	95		

*Análisis de Ji cuadrado (es significativo si su valor es menor o igual a 0.05)

Fuente: SPSS.

TABLA No. 6

Elevación de amilasa asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes que asisten a la consulta externa de pediatría del hospital Roosevelt durante el año 2013.

			Amilasa			Total
			Sin toxicidad	Toxicidad grado I	Toxicidad grado II	
Tipo de Targa	AZT + 3TC + LPV/RTV	Recuento	29	3	2	34
		% dentro de Tipo_de_Targa	85.3%	8.8%	5.9%	100.0%
	AZT + 3TC + EFV	Recuento	26	5	0	31
		% dentro de Tipo_de_Targa	83.9%	16.1%	0.0%	100.0%
	ABC + 3TC + EFV	Recuento	7	0	0	7
		% dentro de Tipo_de_Targa	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	D4T + 3TC + LPV/RTV	Recuento	2	2	0	4
		% dentro de Tipo_de_Targa	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%
	ABC + DDI + LPV/RTV	Recuento	8	6	0	14
		% dentro de Tipo_de_Targa	57.1%	42.9%	0.0%	100.0%
	AZT + 3TC + NVP	Recuento	4	0	1	5
		% dentro de Tipo_de_Targa	80.0%	0.0%	20.0%	100.0%
Total		Recuento	76	16	3	95
		% dentro de Tipo_de_Targa	80.0%	16.8%	3.2%	100.0%

Fuente: boleta recolectora de datos.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20.516 ^a	10	.025
Razón de verosimilitudes	19.463	10	.035
Asociación lineal por lineal	2.866	1	.090
N de casos válidos	95		

*Análisis de Ji cuadrado (es significativo si su valor es menor o igual a 0.05)

Fuente: SPSS.

TABLA No. 7

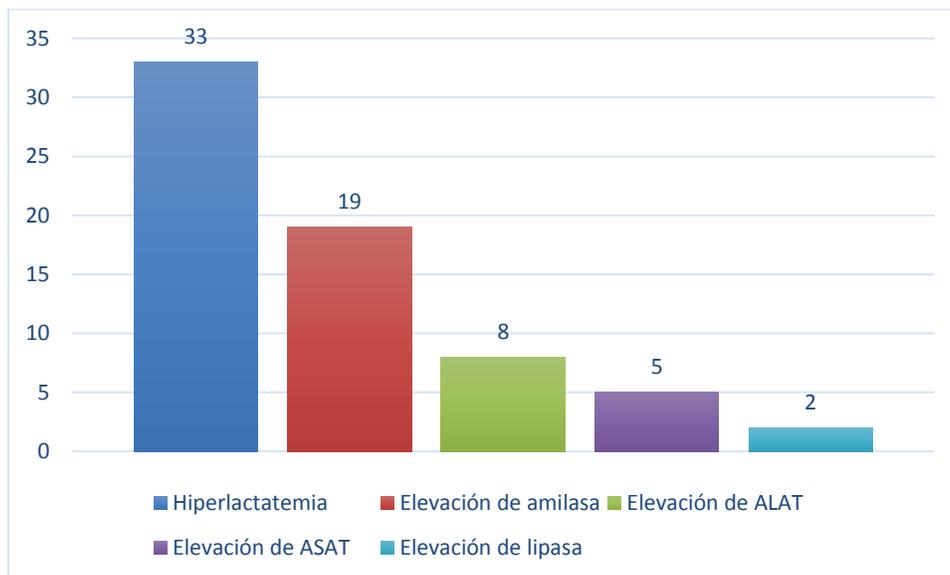
Riesgo de elevación de amilasa según el tipo de esquema de terapia antirretroviral de gran actividad.

Nivel de exposición	RR	IC(95.0%)	
Esquema 1	1.0000	-	-
Esquema 2	1.0968	0.3508	3.4295
Esquema 4	3.4000	0.9538	12.1201
Esquema 5	2.9143	1.0609	8.0057
Esquema 6	1.3600	0.1972	9.3784

Fuente: Epidat 3.1.

GRÁFICA No. 1

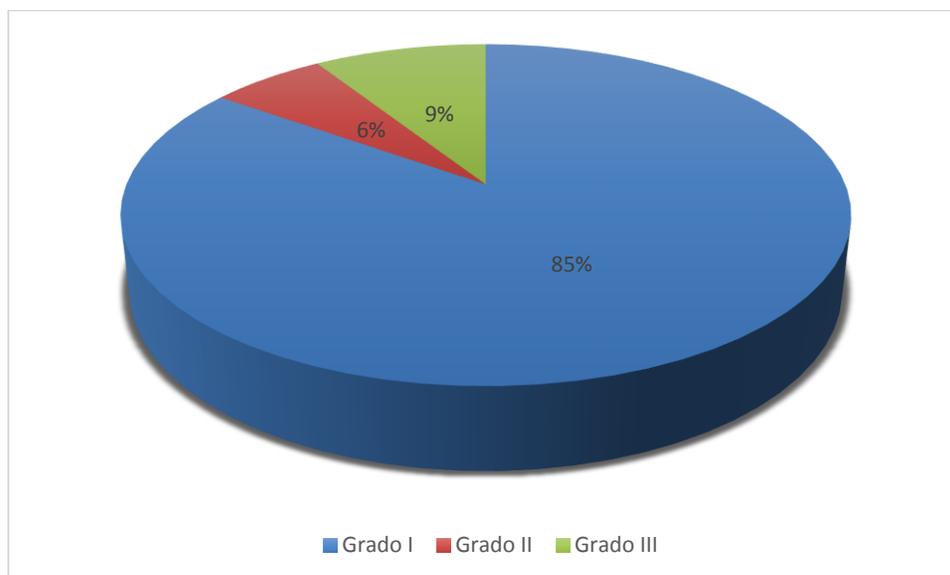
Alteraciones bioquímicas asociadas al tratamiento antirretroviral de gran actividad presentadas en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: Boleta recolectora de datos.

GRÁFICA NO. 2

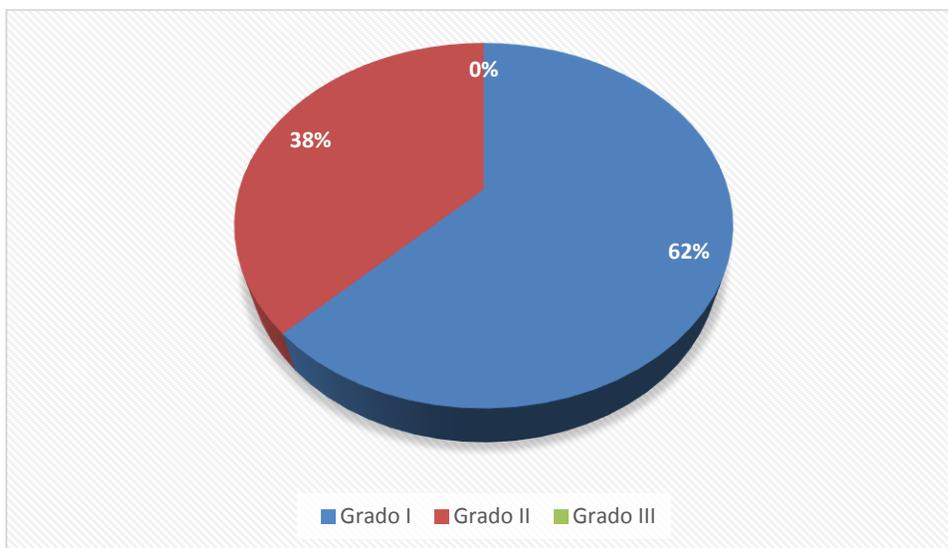
Clasificación del grado de hiperlactatemia asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: Boleta recolectora de datos.

GRÁFICA NO. 3

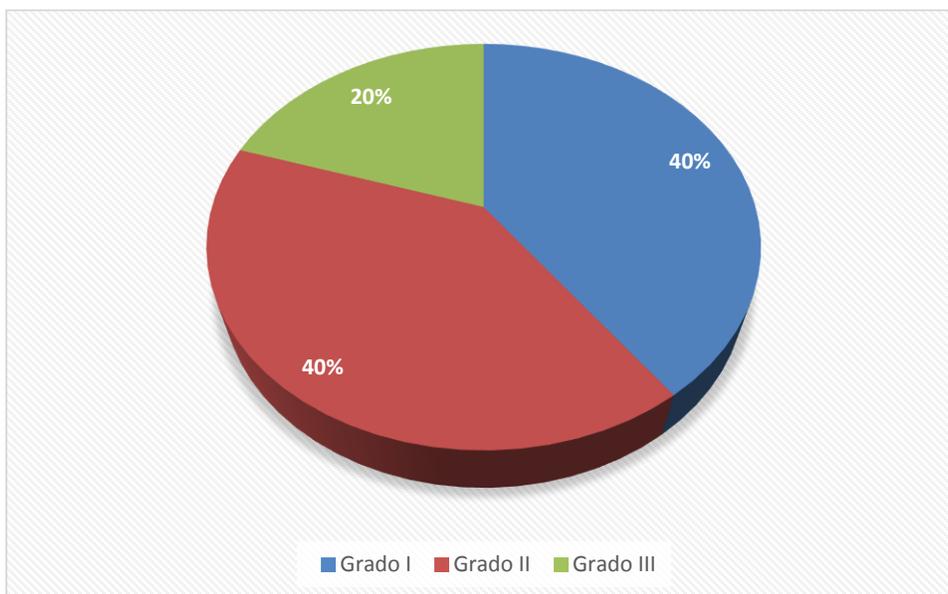
Clasificación del grado de toxicidad hepática según elevación de ALAT, asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: Boleta recolectora de datos.

GRÁFICA NO. 4

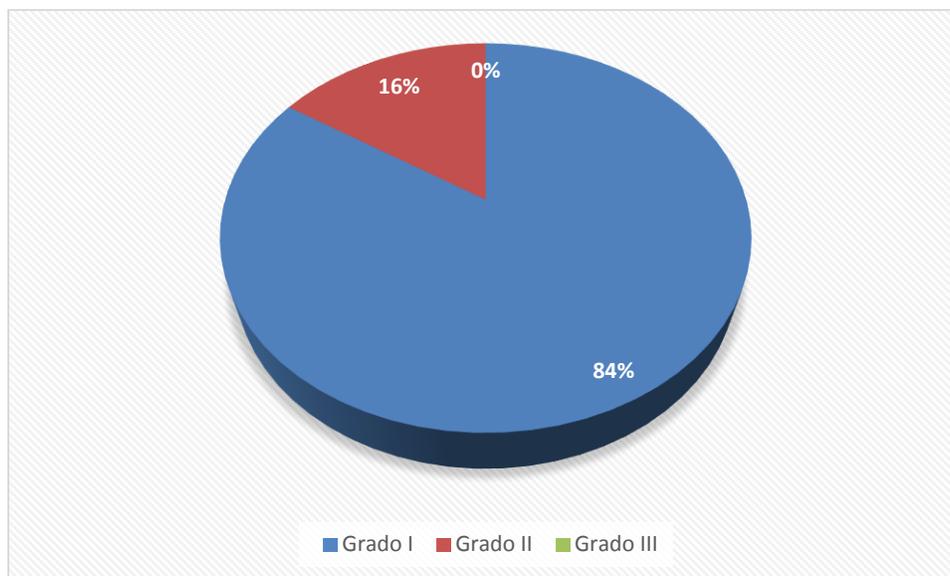
Clasificación del grado de toxicidad hepática según elevación de ASAT, asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: Boleta recolectora de datos.

GRÁFICA NO. 5

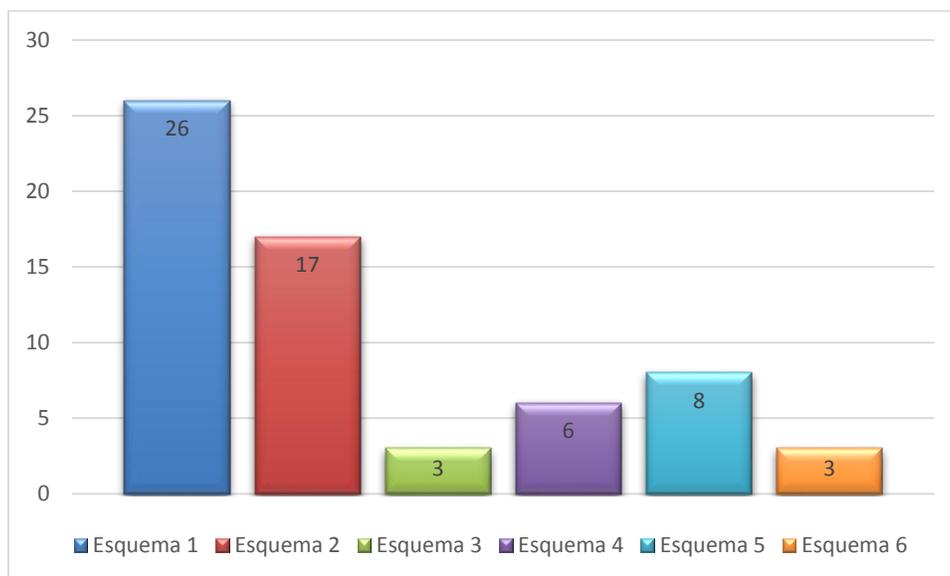
Clasificación del grado de toxicidad pancreática según elevación de amilasa, asociada al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: Boleta recolectora de datos.

GRÁFICA NO. 6

Esquemas de tratamiento antirretroviral de gran actividad que se asociaron a toxicidad en pacientes pediátricos VIH positivo.



Fuente: boleta recolectora de datos.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la actualidad, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños es una enfermedad crónica con un excelente pronóstico a largo plazo, pero que precisa tratamiento combinado con fármacos antirretrovirales de por vida. Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida está limitada por los efectos secundarios de los fármacos; el más importante es la predisposición a un síndrome de toxicidad metabólica más o menos completo con: hiperlipidemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina, acidosis láctica, osteopenia, hipertensión arterial y toxicidad específica de órganos como riñón, hígado, sistema nervioso central (SNC) y médula ósea.

En la presente investigación se identificaron tres toxicidades específicas asociadas al tratamiento antirretroviral de gran actividad, dentro de las cuales se encuentran la hiperlactatemia (34%), elevación de transaminasas (13%) y de pruebas pancreáticas específicamente amilasa (20%), de un total de 95 pacientes sometidos a estudio. Dichas alteraciones se agruparon según la clasificación en grados de gravedad de toxicidades clínicas y de laboratorio que se encuentra en la guía de tratamiento antirretroviral de la OMS, según su última publicación del 2010.

La elevación de lactato sérico se presentó en un total de 33 pacientes, de los cuales 28 pacientes se clasificaron como toxicidad grado I, la cual se define como elevación menor de 2 veces el valor normal, sin la presencia de acidosis. Sin embargo no se encontró asociación entre la presencia de hiperlactatemia y el esquema de TARGA, demostrado por un χ^2 cuadrado mayor a 0.05 (0.49), lo cual haría suponer que la elevación del lactato sérico es independiente del tipo de TARGA utilizado y que es la alteración metabólica más frecuente, sin embargo, consideramos que dicho fenómeno es explicado en parte a que los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (INTR) son los que en mayor parte se asocian a acidosis láctica e hiperlactatemia, y debido a que este grupo de antirretrovirales están incluidos dentro de los 6 esquemas de TARGA de la población estudiada, inclusive son 2 de los 3 fármacos en todos los esquemas.

Al comparar los resultados con estudios similares concuerda el hecho de que la elevación del lactato es de las principales alteraciones metabólicas observadas en pacientes bajo TARGA, ya que Bonnet y cols. En el año 2003 documentaron hiperlactatemia leve en el 21% de los pacientes tratados con (INTR), siendo la mayoría de ellas asintomáticas.

También al observar la incidencia de cuadros graves (toxicidad grado II y III) son comparables a los datos arrojados por nuestro estudio (2-3 casos). Es importante mencionar que no se incluyó la sintomatología del paciente como variable, por lo cual no se pudo diferenciar las hiperlactatemias sintomáticas de las asintomáticas.

Con el fin de evaluar el riesgo de desarrollar hiperlactatemia según el tipo TARGA se realizó el riesgo relativo de cada uno de los esquemas, sin embargo todos se encontraban con un valor menor a 1, lo cual indica que existe una asociación negativa, es decir, que no existe factor de riesgo. Lo cual apoya la hipótesis de que la hiperlactatemia se presenta en la mayoría de estos pacientes independientemente del tipo de antirretroviral a utilizar.

Para investigaciones futuras se deberán realizar estudios comparativos entre los pacientes que utilizan INTR, INNTRe inhibidores de la proteasa, para poder identificar que grupo es el que presenta mayor riesgo de hiperlactatemia. El problema radica en que el tratamiento antirretrovírico de gran actividad suele estar formado por una combinación de estos 3 grupos de fármacos y de que hoy en día no se recomienda el uso de monoterapia, por el aumento de las resistencias, además de que concurre con deterioro clínico del paciente, por lo cual resulta evidente que para lograr un mayor efecto contra el virus y retrasar la aparición de resistencias debe recomendarse la combinación de por lo menos dos de estos medicamentos (idealmente que actúen en sitios diferentes del ciclo viral).

Es importante también resaltar el hecho de que al ser la hiperlactatemia una alteración frecuentemente observada en esta población, se hace necesaria la medición sistemática y rutinaria del lactato sérico, principalmente en pacientes sintomáticos debido a que las manifestaciones clínicas suelen estar presentes cuando las cifras de lactato superan los 5 mmol/Lt, lo cual corresponde a toxicidad grado III y IV y están relacionados a mayor mortalidad. Así mismo, cuando aparece sintomatología clínica, esta suele ser de carácter inespecífico, lo cual dificulta su identificación.

En las tablas 3 y 4 se muestran los resultados de la toxicidad hepática representada por elevación de las transaminasas, tanto la alaninaaminotransferasa (ALAT) como la aspartatoaminotransferasa (ASAT), las cuales en conjunto representaron el 13% de las alteraciones bioquímicas encontradas, y las cuales en cambio si presentan una asociación positiva entre su elevación y el tipo de TARGA, con χ^2 cuadrado de 0.02 y 0.01 respectivamente (menor a 0.05) por lo tanto concluimos que ambas variables estudiadas son dependientes, existe una relación directa entre ellas.

Es interesante observar que si bien la frecuencia de la hepatotoxicidad fue menor a la de hiperlactatemia, el 50% de los casos de elevación de transaminasas correspondían a toxicidad grado II y III.

Al observar los riesgos relativos de estas variables, se documentó que el esquema 4 constituido por estavudina, lamivudina (INTR) y lopinavir/ritonavir (inhibidores de la proteasa), presento 8.5 veces más de riesgo de desarrollar toxicidad hepática en comparación con el esquema 1 constituido por zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir, el cual se tomó como referencia. Lo cual nos hace suponer que la estavudina se relaciona con mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, debido a que de los 4 pacientes que se encontraban bajo este esquema, 3 casos (75%) presentaron toxicidad hepática grado II y 2 casos (50%) hiperlactamia grado I.

Estos datos difieren de la bibliografía recopilada debido a que si bien todos los fármacos antirretrovirales pueden producir alteración de la función hepática, la aparición de hepatotoxicidad es especialmente importante con nevirapina, siendo la incidencia del 1% al 6% en los pacientes tratados con dicho fármaco, según el ensayo clínico publicado por Eleonor y cols. en el año 2002.

En la tabla No. 6 se presenta los pacientes que mostraron elevación de pruebas pancreáticas cabe mencionar que solo se documentaron 2 casos de elevación de lipasa y que en cambio en 19 pacientes se elevó la amilasa pancreática de los cuales el 84 % correspondían a elevaciones que oscilaban entre 1.5 y 2 veces su valor normal, clasificado como toxicidad grado I. Fue otra de las variables que mostro dependencia con el tipo de TARGA, con un chí cuadrado de 0.025. Así como también, se identificó que el esquema 4 y 5 son los que presentaban un riesgo mayor con RR (riesgo relativo) de 3.4 y 2.9 respectivamente.

Dentro de la demás manifestaciones clínicas producidas por la toxicidad mitocondrial, la incidencia de pancreatitis se estima alrededor de un 4.7% pero es un efecto adverso dosis dependiente. Los fármacos más relacionados con su aparición son la didanosina y estavudina, lo cual es congruente con los datos arrojados en este estudio debido a que el 43% y 50% de los pacientes que utilizaron estos antirretrovirales presentaron elevación de pruebas pancreáticas.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente es difícil poder inferir a que grupo de fármacos se deben atribuir cada una de las toxicidades, en primer lugar porque todos pueden desencadenar este tipo de alteraciones y segundo a que el TARGA comprende a estos tres grupos de medicamentos.

En la gráficas posteriores se muestran cuáles fueron las principales alteraciones bioquímicas observadas, las cuales ya fueron descritas previamente, así como también se muestran las clasificaciones de cada una de las toxicidades que mayoritariamente corresponden al grado I (leves).

Para finalizar se muestra que esquema se relacionó con el mayor número de alteraciones, demostrando que el esquema 1 y 2 son los que presentaron mayor número de casos (26 y 17 pacientes respectivamente) cabe mencionar que esto es proporcional a la muestra, debido a que el 68% de la población estudiada se encontraba bajo estos esquemas. Sin embargo, a pesar de que en el esquema 4 (constituido por estavudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir) solo se encontraban 4 pacientes, más del 50% mostró algún tipo de alteración. Lo cual apoya el hecho que la estavudina (D4T) se relaciona a mayor toxicidad debido a que es el único esquema en el cual está incluido este fármaco. Se deberá realizar idealmente estudios con poblaciones proporcionales para poder apoyar esta hipótesis.

Concluimos con que el inicio juicioso de TARGA con antirretrovirales que conocemos menos tóxicos debe ser la recomendación habitual. Son necesarios un estricto seguimiento de los niños en tratamiento con antirretrovirales y un meticuloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños.

Un amplio abanico de posibilidades de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas se presenta en el tratamiento de estos pacientes. La toxicidad metabólica en niños infectados por el VIH debida a TARGA es superponible a la del adulto; sin embargo, la repercusión a largo plazo, sobre todo en los que iniciaron la exposición intrauterina a antirretrovirales, no puede extrapolarse de los estudios de adultos. Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de TARGA prolongada, ya que tiene un potencial efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen sobre un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles.

VII. CONCLUSIONES

1. Se identificaron tres toxicidades específicas asociadas al tratamiento antirretroviral, dentro de las cuales se encuentran la hiperlactatemia (34%), elevación de transaminasas (13%) y de la amilasa pancreática (20%), de un total de 95 pacientes sometidos a estudio.
2. Se determinó que existe un mayor riesgo de toxicidad metabólica, específicamente, elevación de transaminasas hepáticas y de amilasa pancreática, con el uso de esquemas de antirretrovirales que incluyan la estavudina, representada por un riesgo relativo de 8.5 y 3.4 respectivamente, con respecto a los esquemas que no incluyen dicho fármaco.
3. Se concluyó que la elevación de transaminasas y de la amilasa pancreática son dependientes del tipo de tratamiento antirretroviral utilizado, demostrado por un chí cuadrado menor a 0.05 para ambas, 0.01 y 0.025 respectivamente.
4. Se determinó que la mayor proporción de pacientes que presentaron toxicidad metabólica, se clasificaron como grado I, con rangos que oscilaban desde el 85% hasta el 40% de los casos sometidos al estudio.
5. Se demostró que la principal alteración bioquímica asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad fue la hiperlactatemia grado I (34% de los pacientes), sin embargo, no se encontró asociación entre la elevación de lactato sérico y el tipo de esquema antirretroviral (chí cuadrado en 0.49).
6. Se identificó que el esquema antirretroviral que más se relacionó con alteraciones metabólicas fueron el esquema 1 (constituido por zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir) y el esquema 2 (donde se incluyen zidovudina, lamivudina y efavirenz), sin embargo este dato se puede ver afectado por la muestra del estudio, debido a que el 68% de la población estudiada se encontraban bajo estos esquemas.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Para investigaciones futuras se deberán realizar estudios comparativos entre los pacientes que utilizan cada tipo de antirretrovirales (inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa, no nucleosidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa) para poder identificar que grupo de fármaco es el que se relaciona más a toxicidad metabólica.
2. Al ser la hiperlactatemia una alteración frecuentemente observada en esta población, se hace necesaria la medición sistemática y rutinaria del lactato sérico en pacientes bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad.
3. La medición de otro tipo de marcadores bioquímicos tales como el piruvato, debido a su especificidad para definir toxicidad mitocondrial, tomando en cuenta que el lactato sérico es una medida inespecífica e indirecta para poder identificar dicha alteración metabólica.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo Colaborativo Español de la Infección por VIH pediátrica (CEVIHP) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).
2. Barlett, J G; Gallart J E. Medical Management of HIV Infection. 2004 Edition
3. Smith KY. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002. 185(Suppl 2):S123-7.
4. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(3):257-75.
5. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS* 2004;18:1753-1768.
6. Rey C, Prieto S, Medina A, Pérez C, Concha A, Menéndez S. Fatal lactic acidosis during antiretroviral therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:485-487.
7. Martínez Marcos FJ, Santos Martín JM, Ortiz Mera I, Pino Moya E. Acidosis láctica grave, insuficiencia hepática y fallo multiorgánico secundarios al tratamiento con análogos de los nucleósidos. *Emergencias* 2002;14:132-4.
8. Chariot P, Drogou I, Lacroix-Szmania I, Eliécer-Banerot MC, Chazaud B, Lombes A et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol*
9. Roy PM, Gouello JP, Pennison-Besnier I, Chennebault JM. Severe Lactic Acidosis Induced by Nucleoside Analogues in an HIV-infected Man. *Ann Emerg Med* 1999;34:282-4.
10. Acosta BS, Grimsley EW. Zidovudine-Associated Type B Lactic Acidosis and Hepatic Steatosis in an HIV-Infected Patient. *South Med J* 1999;92:421-3.
11. Sundar K, Suarez M, Banogon PE, Shapiro JM. Zidovudine induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25:1425-30.
12. Fouty B, Frerman F, Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet* 1998;352:291-2.

13. Bonnet F, Bonarek M, Abrij A, Beylot J, Morlat P. Metabolic acidosis in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1289-90.
14. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and Antiretroviral Therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1931-7.
15. Romanski SA, McMahon MM. Metabolic Acidosis and Thiamine Deficiency. *Mayo ClinProc* 1999;74:259-63.
16. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Accessed at <http://AIDSinfo.nih.gov> on 26th October 2006.
17. Rhoads MP, Smith CJ, Tudor-Williams G, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on paediatric metabolite levels. *HIV Med* 2006; 7:16-24.
18. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30:113-9.
19. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Márquez M. Pancreatitis, triglicéridos y TARGA. *Med Clin* 2002; 118: 77.
20. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. Syndrome of lipotrophy, lactic acidemia and liver dis-function associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
21. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 1992; 74: 1045-1052.

X. ANEXOS



BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Registro Médico

No. De Boleta.

DATOS GENERALES.

Nombre: _____.

Sexo: _____ **Edad:** _____ **Fecha:** _____.

Tipo de TARGA:

1. AZT+3TC+lopinavir+ ritonavir	Esquema 1
2. AZT+3TC + efavirenz	Esquema 2
3. Abacavir+ 3TC + efavirenz	Esquema 3
4. D4T+3TC+lopinavir + ritonavir	Esquema 4
5. Abacavir + Didanosina + lopinavir + ritonavir	Esquema 5
6. AZT + 3TC + nevirapina	Esquema 6

Niveles de Lactato

Sin toxicidad.	
Toxicidad Grado I	
Toxicidad Grado II	
Toxicidad Grado III	
Toxicidad Grado IV	

Grado de toxicidad:

- **Hemoglobina:** _____.
- **Recuento total de neutrófilos:** _____.
- **Creatinina** _____ **BUN:** _____.
- **ALAT:** _____ **Amilasa:** _____.
- **ASAT:** _____ **Lipasa:** _____.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado Padre de Familia:

El programa de maestría de la Universidad de San Carlos de Guatemala lo invita a participar junto a su hij@ en un estudio de investigación llamado “**Toxicidad asociada al tratamiento antirretroviral**”, cuyo objetivo principal es determinar los niveles en sangre de un compuesto conocido como “lactato” cuya acumulación excesiva puede ocasionar síntomas tales como: fatiga generalizada, debilidad, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida repentina e inexplicable de peso entre otros, y que se ha observado como consecuencia del tratamiento antirretroviral el cual toma su hij@.

El estudio requiere la extracción de una muestra sanguínea (aproximadamente de 3 a 5 cc) tomado por punción venosa en el sitio anatómico de elección (de preferencia en antebrazo o manos) y posteriormente será llevada a laboratorio para obtener los niveles de lactato en sangre. Como cualquier otra extracción sanguínea las posibles complicaciones pudieran ser: equimosis (moretones) y dolor en el área de extracción, los cuales son pasajeros y no representan ningún peligro para su hij@. Su participación en nuestro estudio es muy importante, pues permitirá identificar si los niveles de dicha sustancia en sangre están elevados y poder implementar así, medidas para evitar efectos adversos mayores en los pacientes. Como también un control más estricto de las complicaciones secundarias al tratamiento lo cual se verá reflejado en un mejor estado de salud y bienestar del niño.

Es importante resaltar que dichos resultados son confidenciales y que serán agregados al expediente clínico del paciente. Su participación es voluntaria, por lo tanto, si en dado caso usted no accediera, se continuaría brindado la misma atención a su hij@. Así mismo, las personas que se hacen cargo del estudio se comprometen a mantener la privacidad de la información al igual que el cumplimiento de los acuerdos realizados para la evaluación. He leído las condiciones de participación y estoy de acuerdo en participar con mi hijo en dicho estudio por lo que firmo conforme.

Nombre de madre/padre/responsable legal.

Firma investigador.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.