

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or historical figure, surrounded by a globe. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMICA" is inscribed around the top inner edge, and "GUATEMALA" is at the bottom. The seal is rendered in a light, semi-transparent style.

**“FARMACOVIGILANCIA RETROSPECTIVA DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN MUJERES EMBARAZADAS VIH
POSITIVAS QUE ASISTIERON A LA CLINICA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT”
(1 DE ENERO 2010 - 30 DE JUNIO 2012).**

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

EDGAR JOSUE TELLO JUAREZ

PARA OPTAR AL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2012

INDICE	PAGINA
I. RESUMEN	
II. INTRODUCCION	
3. ANTECEDENTES	
3.1. FISIOPATOLOGIA VIH	6
3.1.1. ESTRUCTURA DEL VIH	6
3.1.2. GENES ESTRUCTURALES	7
3.1.3. CICLO DE REPLICACION	10
3.2. TRANSMISION DEL VIH	15
3.2.1. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION	16
3.2.1.1. FASE AGUDA	17
3.2.1.2. FASE CRONICA	19
3.3. SINDROME DE INMUNO DEFICIENCIA ADQUIRIDA	
3.3.1. SINTOMAS GENERALES	20
3.3.2. DESCRIPCION GENERAL	20
3.4. DIAGNOSTICO POR LA INFECCION DE VIH	
3.4.1. METODOS INDIRECTOS	21
3.4.1.1. PRUEBAS DE SCREENING	21
3.4.1.2. PRUEBAS DE CONFIRMACION	23
3.4.2. METODOS DIRECTOS	24
3.4.2.1. CULTIVO CELULAR	25
3.4.2.2. ANTIGENEMIA P24	25
3.4.2.3. TECNICAS MOLECULARES	26
3.4.3. DIAGNOSTICO PERINATAL	27
3.5. FARMACOS UTILIZADOS EN VIH	
3.5.1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	
3.5.1.1. INHIBIDORES ANALOGOS NUCLEOSIDOS	
3.5.1.1.1. ZIDOVUDINA (AZT)	29
3.5.1.1.2. DIDANOSINA (DDI)	30
3.5.1.1.3. ZALCITABINA (DDC)	30
3.5.1.1.4. ESTAVUDINA (D4T)	30
3.5.1.1.5. LAMIVUDINA (3TC)	31
3.5.1.1.6. ABACAVIR (ABC)	31
3.5.1.1.7. EMTRICITABINA (FTC)	32
3.5.1.2. INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS	
3.5.1.2.1. NEVIRAPINA (NVP)	32
3.5.1.2.2. DELAVIRDINA	32
3.5.1.2.3. EFAVIRENZ (EFV)	33
3.5.1.2.4. ETRAVIRINA	33
3.5.1.2.5. RILPRIVIRINA	33
3.5.2. INHIBIDORES ANALOGOS DE NUCLEOTIDO	
3.5.2.1. TENOFOVIR (TDF)	34
3.5.3. INHIBIDORES DE PROTEASA	
3.5.3.1. SAQUINAVIR (SQV)	34
3.5.3.2. RITONAVIR (RTV)	34
3.5.3.3. INDINAVIR	35
3.5.3.4. NELFINAVIR	35
3.5.3.5. LOPINAVIR	35
3.5.3.6. ATAZANAVIR	35
3.5.3.7. FOSEMPRENAVIR	36
3.5.3.8. TIPRANAVIR	36
3.5.3.9. DARUNAVIR	36

3.5.4. INHIBIDORES DE LA FUSION	
3.5.4.1. ENFURVITIDA	36
3.5.4.2. MARAVIROC	37
3.5.5. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	
3.5.5.1. RALTEGRAVIR	37
3.5.5.2. ELVITEGRAVIR	38
3.5.5.3. DOLUTEGRAVIR	38
3.5.6. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CCR5	39
3.5.7. COMBINACIONES FIJAS	
3.5.7.1. COMBIVIR	39
3.5.7.2. TRIZIVIR	39
3.5.7.3. KALETRA	40
3.5.7.4. KIVEXA	40
3.5.7.5. TRUVADA	40
3.5.7.6. ATRIPLA	40
3.5.8. POTENCIADORES SINERGÍSTICOS	
3.5.8.1. HIDROXIUREA, (HU)	41
3.5.8.2. RESVERATROL (RV)	41
3.5.8.3. ÁCIDO MICOFENÓLICO	41
3.5.8.4. ZUMO DE TORONJA O POMELO EXTRACTO DE PRODUCTO NATURAL	42
3.5.8.5. LEFLUNOMIDA	42
3.6. ALGUNAS INFECCIONES Y ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL	
3.6.1. GONORREA	42
3.6.1.1. SINTOMAS	
3.6.1.2. TRATAMIENTO	
3.6.2. SIFILIS	43
3.6.2.1. SINTOMAS	
3.6.2.2. TRATAMIENTO	
3.6.3. PAPILOMA HUMANO	44
3.6.3.1. SINTOMAS	
3.6.3.2. TRATAMIENTO	
3.7. FARMACOVIGILANCIA	
3.7.1. CONCEPTO DE FARMACOVIGILANCIA	46
3.7.2. ANTECEDENTES Y CONCEPTO INTERNACIONAL	48
3.8. EFECTOS ADVERSOS	
3.8.1. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES	50
3.8.1.1. GASTROINTESTINALES	51
3.8.1.1.1. NAUSEA Y VOMITO	52
3.8.1.1.2. DIARREA	53
3.8.1.2. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	54
3.8.1.3. POLINEUROPATIA PERIFERICA	56
3.8.1.4. ALTERACIONES RENALES	57
3.8.1.5. HEPATOTOXICIDAD	60
3.8.1.6. CAMBIOS EN LA HEMATOLOGIA	
3.8.1.6.1. ANEMIA	64
3.8.1.6.2. LEUCOPENIA	65
3.8.1.7. ALERGIAS	65
3.9. EFECTOS COLATERALES DE LOS FARMACOS	
ANTIRRETROVIRALES DURANTE EL EMBARAZO	65
3.9.1. RECOMENDACIONES PAR A LA VIGILANCIA DE LOS EFECTOS COLATERALES ASOCIADOS A LAS DROGAS ANTIRRETROVIR ALES	68

3.9.2.	CUANDO CAMBIAR LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN EL EMBARAZO	68
3.9.3.	ERRORES Y OPORTUNIDADES PERDIDAS DE LA PROFILAXIS ANTIRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO	69
3.10.	TRANSMISION VERTICAL	69
3.10.1.	FACTORES DE RIESGO	
3.10.1.1.	MATERNOS	
3.10.1.2.	VIRALES	
3.10.1.3.	PLACENTARIOS	
3.10.1.4.	FETALES	
3.10.1.5.	OBSTETRICOS	
3.10.1.6.	LACTANCIA MATERNA	
3.11.	COMPLICACIONES PERINATALES Y PUERPERALES	71
3.12.	USO DE ARVs DURANTE LA GESTACION	71
3.12.1.	CLASIFICACION SEGÚN FDA	72
3.13.	RESISTENCIA A ARVs	72
3.13.1.	PRINCIPIOS DE LA RESISTENCIA A TERAPIA ARV	75
3.13.2.	NOMENCLATURA DE LAS MUTACIONES	76
3.13.3.	RESISTENCIA A INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	78
3.13.4.	RESISTENCIA A INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	79
3.13.5.	MECANISMO DE RESISTENCIA	79
3.13.6.	RESISTENCIA A INHIBIDORES DE PROTEASA	80
3.14.	INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	81
3.14.1.	MECANISMOS DE INTERACCIONES DURANTE EL METABOLISMO	82
3.14.1.1.	SUSTRATOS	82
3.14.1.2.	INHIBIDORES	82
3.14.1.3.	INDUCTORES	83
3.14.2.	INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL VIH	84
3.14.2.1.	INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (INTR)	
3.14.2.1.1.	ELIMINACION	84
3.14.2.1.2.	FOSFORILACION INTRACELULAR	84
3.14.2.2.	INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI)	85
3.14.2.3.	INHIBIDORES DE PROTEASA	86
3.15.	TRABAJOS Y PUBLICACIONES RELACIONADAS	87
4.	JUSTIFICACION	91
5.	OBJETIVOS	92
6.	MATERIALES Y METODOS	
6.1.	UNIVERSO DE TRABAJO	93
6.2.	MUESTRA	93
6.3.	RECURSO HUMANO	93
6.4.	MATERIALES Y SUMINISTROS	94
6.5.	METODO	
6.5.1.	TIPO DE INVESTIGACION	95
6.5.2.	TECNICA	95
6.5.3.	INSTRUMENTOS	95
6.6.	DISEÑO DE INVESTIGACION	96
6.6.1.	MUESTRA	

6.7. METODO DE ANALISIS DE RESULTADOS	96
7. RESULTADOS	
7.1. DESCRIPCION DE LA MUESTRA	97
7.2. FARMACOVIGILANCIA	111
8. DISCUSION DE RESULTADOS	114
9. CONCLUSIONES	130
10. RECOMENDACIONES	133
11. REFERENCIAS	134
12. ANEXOS	137

i. RESUMEN

Se realizó un estudio de farmacovigilancia de tipo retrospectivo en mujeres VIH positivas, embarazadas y prescritas con fármacos antirretrovirales, que asistieron a la Clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2012, periodo durante el cual se atendieron 268 pacientes embarazadas, sin embargo al aplicar los criterios de inclusión determinados para este estudio se obtuvo una muestra de 211 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 84 pacientes en el 2010, 85 en el 2011 y 42 en el 2012, las cuales cumplían con todos los criterios de inclusión. Las edades de las pacientes comprendieron de un mínimo de 16 años y un máximo de 45 años, siendo el grupo de edad con más frecuencia el de 21-25 años (38%), y el de menor frecuencia el de 41-45 años (3%). Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) fue el esquema que más se prescribió (54%), seguido de Truvada + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) con el 14% de las pacientes prescritas, el 10% fueron prescritas con Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Nevirapina (NVP). El esquema prescrito con menor frecuencia fue Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) con el 1%. El 33% presentó una adherencia entre el 99-100%, clasificándola como excelente. La importancia de contar con una excelente adherencia es que al tener este factor se disminuye la probabilidad de transmisión vertical, disminuye el riesgo de padecer de alguna infección oportunista y disminuye la posibilidad de presentar algún tipo de fallo al tratamiento por mutación del virus. 3 de cada 10 pacientes presentaron un efecto adverso al tratamiento antirretroviral. Del 30% de incidencia de efectos adversos el 76% corresponde a efectos de tipo cuantitativo, mientras que el 24% corresponde a efectos de tipo cualitativo. Los efectos adversos de tipo cualitativo que se presentaron fueron gastrointestinal, representado por náusea (13%), vómito (5%) y diarrea (3%); sistémico, representado por fatiga y malestar general (2%); y dermatológico, representado por rash (2%). La hepatitis se presentó en el 6% de los casos de efectos adversos y representa un efecto causado por el esquema completo de antirretrovirales, debido a que no puede identificarse un solo fármaco causante. La dislipidemia mixta (21%) se identificó por medio de la revisión de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, si solo los triglicéridos se encuentran elevados se habla de hipertrigliceridemia aislada, presentada en el 17% de los efectos adversos, mientras que al hablar de la elevación de los valores de colesterol se definió como hipercolesterolemia, presentada en el 3% de los casos. Los efectos adversos identificados por la hematología están representados por anemia

(28%), siendo este uno de los efectos adversos más conocidos y relacionados con Zidovudina principalmente, esto se da por una depresión de la médula ósea, también inhibe la replicación de los precursores hematopoyéticos a concentraciones terapéuticas. Se determinó la relación causa-efecto y se clasificó como relación indirecta a las reacciones provocadas por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es decir que no se puede relacionar con un fármaco específicamente. Se clasificó como relación directa cuando si hubo evidencia de que el efecto adverso fue causado por un fármaco específicamente. Para los efectos con relación indirecta o relacionados al TARGA, se describió que el 86% de los efectos adversos ya se resolvieron, mientras que el 14% sigue en curso. Las reacciones causadas por TARGA representan el 22% de los 63 casos de efectos adversos detectados. Aunque los inhibidores de proteasa (IP) están más estrechamente relacionados con los efectos gastrointestinales, solo un bajo porcentaje se pudo relacionar con esta familia de medicamentos, esto se logró identificar luego de que al suspender el IP mejoraba el estado sintomático de la paciente. Dentro de la clasificación de relación directa se encuentran identificados los siguientes fármacos: Lopinavir/Ritonavir (51%), Zidovudina (25%) y Nevirapina (2%). El 25% de los casos de efectos adversos se relacionan a anemia, al comparar este porcentaje con lo que refiere el consenso GESIDA/Plan Nacional contra el SIDA se concluyó que el 100% de los casos de anemia fueron producidos por la introducción de AZT al esquema de tratamiento. En el primer semestre del año 2012, se han identificado 3 casos de anemia por AZT dentro del periodo de gestación, que han necesitado de cambio del tratamiento, especialmente a Truvada. El 2% de los casos de reacción adversa se relacionan directamente con Nevirapina, al compararlo con lo referido por el consenso GESIDA/Plan Nacional contra el SIDA, lo cual establece una prevalencia <20%. Los principales efectos adversos de tipo cualitativo relacionado con LPVr fue la náusea, vómito y diarrea. El 12% de los casos de náusea necesitó del cambio del medicamento para resolverse y al 88% restante se le dio seguimiento hasta desaparecer, el 15% de los casos recibió tratamiento antiemético. El 67% de los casos de vómito necesitaron del cambio de tratamiento para poder resolverse mientras que al 33% restante se le dio seguimiento. Los inhibidores de proteasa causan hiperlipemias con prevalencia del 25-50%, es por eso que de las reacciones detectadas se le atribuyen las de hipertrigliceridemia aislada, hipercolesterolemia aislada y dislipidemia mixta. De los efectos adversos causados por LPVr el 41% han sido resueltos, mientras que el 59% siguen en curso, estas son en su mayoría de tipo cuantitativo.

ii. INTRODUCCION

La farmacovigilancia o vigilancia farmacológica es la notificación, registro y evaluación sistemática de las Reacciones Negativas de los Medicamentos (RNM) y tiene como principales objetivos el determinar su frecuencia, gravedad e incidencia para prevenir su aparición.

De esta forma actualmente existen sistemas internacionales y nacionales que van registrando los efectos clasificados en 5 categorías: probables, posibles, condicionales, dudosos y definidos. Estos registros se hacen con los datos proporcionados por médicos y pacientes. Las dudas son en su mayoría de parte de los pacientes, sobre todo por la mala información del procedimiento, temores a la crítica médica, cuestiones médico-legales o dilemas éticos, lo cierto es que es muy necesario aprender a reportar y notificar los efectos de los fármacos (OPS, 2010).

La importancia de hacerlo radica en que de esa forma se puede proteger al paciente, se toman medidas preventivas para evitar efectos colaterales, se alerta a los médicos y a los pacientes ante la recomendación de determinado fármaco y lo más importante, se llegan a retirar fármacos del mercado que representan un peligro potencial para la población.

La farmacovigilancia permite al usuario de medicamentos estar más tranquilo y seguro en la prescripción, uso y consumo de los fármacos recetados al evitar reacciones adversas que pueden ser mortales, generar otras complicaciones u ocasionar daños durante el embarazo, entre otros. También permite a los médicos prescribir con mayor tranquilidad observando las características propias de cada paciente y a los laboratorios farmacéuticos actuar con mayor responsabilidad en sus investigaciones, promociones y venta de fármacos.

De acuerdo a las Estimaciones a nivel mundial para el año 2009 el número de personas que viven con VIH (adultos y niños) es de 33,3 millones y las nuevas infecciones esperadas son de 2,6 millones. Para Guatemala se estimó un total de 65.701 personas con VIH y 7,557 nuevas infecciones, esto significa 21 personas infectadas diariamente. En Guatemala, la notificación de casos VIH avanzado (SIDA) inició en 1984 con 2 casos masculinos y en 1986 se notifican ya 3 casos femeninos (MSPAS, 2011).

En la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt se atienden pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), y entre estos pacientes se encuentran las mujeres en estado de gestación. Con estas mujeres es de vital importancia el rápido diagnóstico y la prescripción oportuna de tratamiento antirretroviral para evitar la transmisión vertical del virus. Por lo tanto ellas son tamizadas en los diferentes servicios del hospital o muchas son referidas de centros de atención médica en el interior de la república, y al ser de diagnóstico positivo se inicia su seguimiento.

Cuando se le prescribe los medicamentos antirretrovirales interviene el equipo de farmacia, apoyando a las pacientes con una atención farmacéutica de calidad.

Actualmente existen 7 inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA, de los cuales existe información de estudios en humanos en período de gestación para Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Didanosina (DDI) y Estavudina (D4T), cabe destacar que el uso de Estavudina se abandonó a partir del mes de agosto del año 2007; mientras que Abacavir (ABC) y Emtricitabina (FTC) no han sido estudiados en estas condiciones. Dentro de la clínica de Enfermedades Infecciosas existen 3 esquemas de tratamiento posibles para este grupo de pacientes, el más frecuente es Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir, este esquema es el que se indica para las pacientes que inician el tratamiento antirretroviral, el segundo esquema es Emtricitabina + Tenofovir + Lopinavir/Ritonavir, esta es una alternativa de tratamiento que se utiliza cuando la paciente ya recibe tratamiento antirretroviral y recibe Efavirenz (EFV), reemplazándose por Lopinavir/Ritonavir dentro del esquema, y el tercer esquema de tratamiento utilizado es Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina, cuando la paciente ya recibe este esquema de tratamiento antes de quedar embarazada. Todos los esquemas de tratamiento antirretroviral tienen efectos adversos detectables ya sea por medio de exámenes de laboratorio o clínicamente por medio de un chequeo médico, sin embargo, si hay una reacción negativa del medicamento (RNM), se procede a resolverlo sin darle un proceso de seguimiento a el caso presentado y sus relaciones con el tratamiento antirretroviral. El problema del proceso anteriormente citado radica en que al realizar este procedimiento sólo se alimentan los reportes de los efectos adversos pero no se procede de la mejor manera para evitarlos. Una respuesta viable a la problemática de este tipo de tratamiento es que al definir cuales son los efectos adversos que aparecen dentro de la población guatemalteca tratada con este tipo de medicamentos se pueden establecer nuevas estrategias de tratamiento, esto se logra únicamente con un plan de farmacovigilancia

de los efectos adversos de estas terapias, para así mejorar la calidad de vida del paciente.

Al tratar pacientes en periodo de gestación existe un doble riesgo, ya que tanto la madre como el gestante pueden estar en peligro si no se lleva a cabo de la mejor manera la terapia, sin embargo al evaluar el riesgo/beneficio la terapia se justifica en todas las maneras posibles. Al detectarse la presencia del VIH en la sangre de la madre es imperante pensar en un tratamiento profiláctico. La profilaxis ARV, preferiblemente, ha de ser iniciada, después del primer trimestre, en virtud que en las primeras semanas del embarazo ocurre el mayor periodo de órgano génesis y se desconocen los efectos potenciales de estas drogas sobre el feto, la mayoría de las drogas ARV pertenecen a la clasificación B, C y D de la FDA. La gestante debe de ser informada sobre los riesgos conocidos y potenciales de estos medicamentos sobre su salud, la del feto y la del recién nacido, después de recibir dicha información la elección definitiva de las drogas antirretrovirales se realizará, previo consentimiento informado, conjuntamente con la paciente, adicionalmente se le informará que el control pre-natal regular y seguimiento del recién nacido son muy importantes para detectar complicaciones asociados a estas drogas. Según el algoritmo de tratamiento ARV de la Clínica de Enfermedades Infecciosas los esquemas que incluyen Inhibidores de Proteasas, específicamente Lopinavir/Ritonavir, son de elección para el TARGA, siendo la razón principal, además de la eficacia, la prevención de la resistencia a los ARV particularmente en lo referente al apareamiento de las mutaciones de los análogos de las timidinas, luego del primer fallo. Los efectos colaterales asociados con mayor frecuencia al uso de las drogas antirretrovirales durante el embarazo son a nivel del sistema gastrointestinal, sanguíneo.

3. ANTECEDENTES

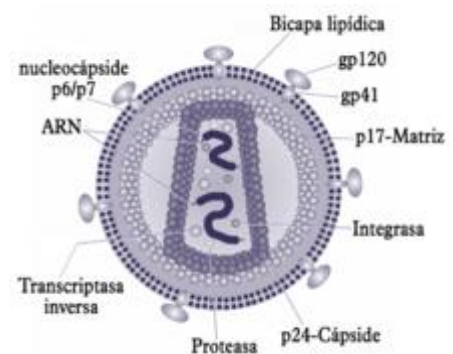
3.1. Fisiopatología del VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) forma parte del género Lentivirus. Estos constituyen un grupo dentro de la familia Retroviridae. Los virus de este grupo poseen propiedades morfológicas y biológicas comunes. Varias especies son atacadas por los Lentivirus, cuya característica principal consiste en un período de incubación prolongado que desemboca en enfermedad después de varios años.

Desde su ingreso a la célula hospedadora, la cadena simple de ácido ribonucleico (ARN) viral comienza su transformación en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), por acción de la enzima transcriptasa inversa que forma parte del virus. La integrasa y otros cofactores actúan para que el ADN del virus se fusione con el ADN de la célula hospedadora a través de la transcripción en el genoma de la célula que aloja al virus. De esta manera, la célula queda infectada por el virus. Después de este proceso, los lentivirus reaccionan de dos maneras posibles: puede ocurrir que el virus entre en latencia mientras la célula infectada continúa en funciones, o bien, que el virus comience a replicarse activamente y libere viriones capaces de infectar otras células (Kasper, D. Braunwald, E, 2010).

3.1.1. Estructura del VIH

El VIH comparte con los retrovirus las características esenciales de esa familia. El virión contiene información genética bajo la forma de ácido ribonucleico (ARN), protegido por una envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células hospedadora por acción de la transcriptasa inversa.



Un virión del VIH tiene una forma aproximadamente esférica con un diámetro de 80-100 nanómetros. Está constituido por tres capas.

La exterior es una bicapa lipídica. Posee 72 prolongaciones formadas por las glicoproteínas gp120 y gp41 que actúan en el momento de la unión del virus a la célula hospedadora. La capa intermedia está constituida por la nucleocápside icosaédrica. La capa interior tiene forma de un cono truncado. Está constituida por el ARN viral y la nucleoproteína. La cadena genética del VIH está constituida por un ARN de cadena simple compuesto por dos filamentos idénticos. El ARN contiene varios genes, cada uno de los cuales codifica las diversas proteínas que el VIH necesita para reproducirse.

3.1.2. Genes estructurales

Las proteínas estructurales son codificadas por los genes gag, pol y env, y su secuencia cubre la mayor parte del genoma viral, quedando sólo una parte menor para el resto de los genes.

El gen gag es traducido a una proteína precursora, la p55, que luego se asocia, durante la gemación por la que se liberan nuevas partículas víricas desde la célula infectada, a dos copias del ARN viral, para el que presenta una región afín, y a otras proteínas virales y celulares. Una proteasa, producto del gen pol, corta durante la maduración del virión la p55 en cuatro proteínas que se incorporan a sus lugares respectivos:

- La proteína p24 forma la cápside.
- La proteína p17 constituye la matriz, situada bajo la envoltura, a la que estabiliza. Una parte de las proteínas se unen al complejo molecular que acompaña al ADN viral al interior del núcleo. En la superficie de la proteína existe una región cariofílica (literalmente afín al núcleo) que es reconocida por la maquinaria molecular de importación nuclear. Éste es el mecanismo que permite al VIH infectar células diferenciadas, no destinadas a dividirse, algo que no ocurre en ningún otro retrovirus.

- Las proteínas p6 y p7 forman la nucleocápside. La región de la p55 correspondiente al polipéptido p6 es responsable de la incorporación de la proteína accesoria Vpr (producto de la traducción del gen vpr) al virión en formación y de la interacción con la membrana de la célula que hace posible la gemación. La p7 (p9) es responsable del reconocimiento y la incorporación del ARN al virión y además interviene en la transcripción inversa facilitándola. Dentro de la cápside, además de las dos copias idénticas del ARN viral hay ejemplares de tres enzimas necesarias para la multiplicación del virus: una transcriptasa inversa, una integrasa y una proteasa. Estas enzimas, así como una ARNasa se producen a partir de la proteína Pol, después del corte de una proteína precursora mixta derivada de la cotraducción, una de cada 20 veces, de los genes gag y pol. La propia proteasa vírica rompe la proteína anterior, con una eficiencia limitada, para obtener las proteínas Gag (p55) y Pol. Luego la proteína precursora Pol es cortada a su vez para formar las cuatro proteínas funcionales citadas:
- La proteasa (p10). Se trata de una aspartil-proteasa cuya forma funcional es un dímero del que se conoce la estructura tridimensional. Actúa cortando las piezas de las proteínas Gag, Pol y de la Gag-Pol. Una parte de los fármacos empleados contra el VIH son inhibidores de su función.
- La transcriptasa inversa (p50) cuya función es la síntesis del ADN de doble cadena del provirus usando como patrón la cadena singular del ARN viral. Es una ADN-polimerasa que puede actuar como dependiente del ADN tanto como del ARN. Una vez formada la primera cadena de ADN, complementaria del ARN viral, la ARNasa lo separa de él, lo que permite a la transcriptasa inversa ejecutar la síntesis de la segunda cadena de ADN tomando como molde la primera que se formó. Así pues, para la síntesis de la primera cadena la actividad de la transcriptasa inversa es ARN-

dependiente, pero para la de la segunda es ADN-dependiente. También existen múltiples fármacos contra la actividad de la transcriptasa inversa.

- La ARNasa (p15), que como se ha dicho separa las cadenas de ARN de las de la ADN durante la transcripción inversa.
- La integrasa (p31) realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. No se requiere ATP para su actividad y debe cumplir sucesivamente tres funciones:
 - Con una actividad exonucleasa corta dos nucleótidos del extremo 3' de cada una de las dos cadenas del ADN proviral.
 - Con una actividad endonucleasa (de doble cadena) corta el ADN del huésped en el punto de integración. No hay un lugar fijo en el genoma para que esto se realice, sino que ocurre en cualquier región muy accesible de la cromatina, lo que se supone que favorece la expresión del provirus, al coincidir esas regiones del genoma con las más transcritas.
 - Por último, con una actividad ligasa el ADN proviral es soldado, mediante sólo un enlace covalente en cada extremo, en el ADN celular.

La envoltura se basa en una bicapa lipídica, lo mismo que cualquier membrana biológica, y sus componentes estructurales básicos proceden de la membrana plasmática de la célula parasitada. Pero la envoltura porta además regularmente espaciadas 72 espículas, que son complejos proteicos integrados en la membrana formados por proteínas virales codificadas por el gen env. Cada espícula está formada por una pieza de la proteína gp41, integral en la membrana, y una cabeza externa formada por la proteína gp120, esencial para el acoplamiento con el exterior de ciertas células previo a su invasión. Entre los dos componentes de las espículas existe una unión no covalente. Las proteínas gp41 y gp120 se sintetizan como una sola poliproteína, gp160, con la información del gen env antes de que sea cortada por una proteasa de la célula. La

proteína Env existe como trímero en la superficie de los viriones y las células infectadas. Los fármacos inhibidores de la fusión funcionan contra la proteína gp41, para evitar su unión a los linfocitos. (Kasper, D. Braunwald, E. 2010)

3.1.3. Ciclo de replicación

Las células que el VIH invade son esencialmente los linfocitos T CD4+, pero también en menor medida los monocitos/macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans y las células de microglía del cerebro. La replicación viral tiene lugar en tejidos diversos (de ganglios linfáticos, intestino, cerebro, timo, etc). Los órganos linfoides, sobre todo los ganglios linfáticos, constituyen la principal sede de su replicación. El virus está presente en numerosos líquidos del organismo, en particular la sangre y las secreciones genitales.

La replicación del virus se desarrolla en las siguientes etapas:

La fijación representa la primera etapa en la invasión de una célula. Se basa en el reconocimiento mutuo y acoplamiento de proteínas de la envoltura del virión, las gp120 y gp41, y los receptores de la célula blanca, los CD4. Este reconocimiento no es posible sin ayuda de correceptores propios de las células susceptibles de ser invadidas; en el caso de los macrófagos son los CCR5 y en el caso de los LT4, los CXCR4, que interactúan con la proteína superficial. Macrófagos y LT4 tienen en común su principal receptor: el receptor CD4. Este reconocimiento es condición obligada para que el virus llegue a penetrar en la célula y continuar con el proceso de infección. La penetración es el segundo paso: una vez reconocido el virión por los receptores de superficie, se vacía dentro de la célula fusionándose la envoltura lipídica del virión con la membrana plasmática de la célula. Protegidos por la cápside y las nucleocápsides, los dos ARN mensajeros que forman el genoma viral y sus proteínas

asociadas se encuentran ahora en el citoplasma. Eliminación de las cubiertas proteicas, cápside y nucleocápsides, quedando el ARN vírico libre en el citoplasma y listo para ser procesado. La transcripción inversa del ARN vírico para formar ADNc (ADN complementario, monocatenario) con la misma información. Cada una de las dos moléculas de ARN llega desde el virión asociada a una molécula de transcriptasa inversa que se ocupa del proceso. Las dos moléculas de ADNc se asocian para formar una molécula de ADN, que es la forma química de guardar la información que una célula eucariota es capaz de procesar. El paso siguiente es la integración del genoma vírico en el genoma de la célula huésped. Para ello penetra en el núcleo y se inserta en el ADN celular con ayuda de una integrasa, que procede del virión infectante. La transcripción del ADN vírico por los mecanismos normales de la célula. El resultado de la transcripción es un ARNm (ARN mensajero). El ARNm obtenido es complejo, constituido por una sucesión de intrones (partes no informativas) y exones (partes informativas). Debe ser procesado por cortes y reempalmes antes de que la información que contiene pueda servir para fabricar las proteínas correspondientes. Una vez procesado, el ARNm puede salir del núcleo a través de los poros nucleares. Una vez en el citoplasma el ARNm proporciona la información para la traducción, es decir, la síntesis de proteínas, que es realizada a través del aparato molecular correspondiente, del que forman la parte fundamental los ribosomas. El resultado de la traducción no consiste inmediatamente en proteínas funcionales, sino en poliproteínas que aún deben ser cortadas en fragmentos. Por acción de proteasas específicas del VIH, las poliproteínas producto de la traducción son procesadas, cortándolas, para formar las proteínas constitutivas del virus. Las proteínas víricas fabricadas se ensamblan, junto con ARN provirales, para formar los componentes internos de la estructura del virión, los que constituyen la cápside y su contenido. El último paso es la gemación, cuando los nucleoides víricos se aproximan a la membrana plasmática y se hacen envolver en una verruga que

termina por desprenderse, formando un nuevo virión o partícula infectante. En cada célula infectada se ensamblan varios miles de nuevos viriones, aunque muchos son incompletos y no pueden infectar. (Reyes, G. 2005)

TABLA No. 1. Relación entre el tipo de exposición y la infección del VIH.

TIPO DE EXPOSICIÓN	NÚMERO ESTIMADO DE INFECCIONES POR CADA 10.000 EXPOSICIONES A UNA FUENTE INFECTADA
Transfusión de sangre	9,000
Parto	2,500
Inyección de droga-	67
Coito anal receptivo*	50
Aguja de laboratorio percutánea	30
Coito vaginal receptivo*	10
Coito anal insertivo*	6.5
Coito vaginal insertivo*	5
Felación receptiva*	1
Felación insertiva*	0.5
*sin uso de preservativo	

El VIH sólo se puede transmitir a través del contacto entre fluidos corporales que poseen una alta concentración viral. El virus no se transmite de manera casual. De acuerdo con los reportes de CDC, no se han encontrado casos en que abrazos, besos secos o saludos con las manos hayan sido causantes de infección. El virus ha sido aislado en la saliva, las lágrimas y la orina, el semen, el líquido preseminal, los fluidos vaginales, el líquido amniótico, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, entre otros fluidos corporales humanos.

En la infección por VIH se distinguen tres periodos:

1.- La primoinfección, durante la cual el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides, y que se caracteriza por altos niveles de viremia o carga viral (CV). Dura entre dos a seis semanas en adultos y es asintomática o se acompaña de síntomas inespecíficos, similares a los de otras infecciones virales agudas. Su paso a infección crónica coincide con la aparición de anticuerpos contra el VIH.

2.- La infección crónica asintomática de diez años de duración en adultos como media, se caracteriza por niveles de células CD4 relativamente estables, aunque con tendencia a descender progresivamente. En esta fase la viremia desciende en gran proporción, y puede incluso hacerse indetectable por los métodos convencionales en algunos casos, pero el virus continúa su replicación en el tejido linfoide, pese a la presencia de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T citotóxicos contra los virus.

3.- Infección avanzada o SIDA: En ella los recuentos de CD4 son inferiores a 200/microlitro, la replicación viral se acelera, la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-VIH disminuye, se destruye la arquitectura linfática y sobrevienen las infecciones oportunistas.

Así, la clasificación de infección por VIH fue definida por CDC y viene dada por el cantidad neta y/o porcentaje de CD4 (estadios 1,2 ó 3) y las enfermedades oportunistas que se desarrollen: desde alteraciones menores o "estadio N" a verdaderas infecciones oportunistas o enfermedades proliferativas: Estadios A-leves, B-moderadas, C-graves. Existen listados de patologías, que las clasifican en cada uno de estos 4 estadios. Las enfermedades oportunistas más características del estadio C son la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (originalmente clasificado como protozoo aunque actualmente se clasifica como hongo

unicelular), la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la encefalopatía por VIH, la meningoencefalitis por CMV, *Toxoplasma gondii* o *Cryptococcus neoformans*. Entre las enfermedades proliferativas definitorias de estadio C en un paciente infectado por VIH se encuentran entre otras el Sarcoma de Kaposi, el linfoma (Hodgkin o no Hodgkin) y el carcinoma de cérvix. Entre las enfermedades que definen clásicamente un caso de SIDA en pediatría (estadio C) se encuentran la neumonía por *P. jirovecci*, la Neumonitis Intersticial Linfoide, la infección bacteriana recurrente, el síndrome de emaciación (“wasting” o caquexia) por VIH, la encefalopatía por VIH, la candidiasis esofágica y la infección diseminada por CMV. La clasificación es distinta según se trate de adultos o niños, debido al distinto número de CD4 que existen en el lactante o niño pequeño. En general, actualmente, una infección oportunista del grupo “C” (estadios C1, C2 ó C3), define la categoría “SIDA”. En las tablas 1 y 2 se describen los distintos estadios.

TABLA 2: Grados de inmunosupresión según edad, número total y porcentaje de CD 4+ (CDC)

EDAD	< 12 MESES	1-5 AÑOS	> 6 AÑOS (Y ADULTOS)
No Inmunodepresión (estadio 1)	>1500 cel/ul >25%	>1000 cel/ul > 25%	>500 cel/ul > 25%
Inmunodepresión moderada (estadio 2)	750-1499 cel/ul 15-25%	500-999 cel/ul 15-25%	200-499 cel/ul 15-25%
Inmunodepresión grave (estadio 3)	< 750 cel/ul <15%	<500 cel/ul <15%	<200 cel/ul <15%

TABLA No. 3: Categorías clínicas e inmunológicas de la infección por VIH (CDC)

CONDICIÓN INMUNOLÓGICA	N: ASINTOMÁTICOS	A: SIGNOS Y SINTOMAS LEVES	B: SIGNOS Y SINTOMAS MODERADOS	C: SIGNOS Y SINTOMAS GRAVES (SIDA)
No Inmunodepresión (estadio 1)	N1	A1	B1	C1
Inmunodepresión moderada (estadio 2)	N2	A2	B2	C2
Inmunodepresión grave (estadio 3)	N3	A3	B3	C3

3.2. Transmisión del VIH

Las tres principales formas de transmisión son:

- **Sexual (acto sexual sin protección):** La transmisión se produce por el contacto de secreciones infectadas con la mucosa genital, rectal u oral de la otra persona.
- **Parenteral (por sangre):** Es una forma de transmisión a través de jeringuillas contaminadas que se da por la utilización de drogas intravenosas o a través de los servicios sanitarios, como ha ocurrido a veces en países pobres, no usan las mejores medidas de higiene; también en personas, como hemofílicos, que han recibido una transfusión de sangre contaminada o productos contaminados derivados de la sangre; y en menor grado trabajadores de salud que estén expuestos a la infección en un accidente de trabajo como puede ocurrir si una herida entra en contacto con sangre

contaminada; también durante la realización de piercings, tatuajes y escarificaciones.

- **Vertical (de madre a hijo):** La transmisión puede ocurrir durante las últimas semanas del embarazo, durante el parto, o al amamantar al bebé. De estas situaciones, el parto es la más problemática. Actualmente en países desarrollados la transmisión vertical del VIH está totalmente controlada (siempre que la madre sepa que es portadora del virus) ya que desde el inicio del embarazo (y en ciertos casos con anterioridad incluso) se le da a la embarazada un Tratamiento Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) especialmente indicado para estas situaciones, el parto se realiza por cesárea, se suprime la lactancia e incluso se da tratamiento antiviral al recién nacido. Usualmente se le administra una dosis de choque a la madre una hora antes del parto de Zidovudina a dosis de 2mg / Kg de peso y luego del parto se le administra al recién nacido dosis de 2mg /Kg de peso cada 6 horas. Este tratamiento es de suma importancia ya que para este momento el recién nacido aún no ha terminado de desarrollar su sistema inmunológico el cual puede ser atacado por el VIH si no se le administra este tipo de tratamiento en las dosis establecidas, con la frecuencia establecida y en el momento establecido (Kasper, D. Braunwald, E. 2010).

Desde el inicio de la epidemia en los años 80, se describieron varias formas de transmisión del virus: parenteral, a través de la sangre y hemoderivados, y sexual, (a través de las mucosas genitales, tanto en heterosexuales como homosexuales). Posteriormente se descubrió el riesgo de la transmisión durante la gestación, o transmisión vertical (TV), así como la transmisión a través de la lactancia materna.

3.2.1. Historia natural de la infección por VIH

La infección por VIH se clasifica en diversas etapas, identificadas por un conjunto de síntomas e indicadores clínicos. En ausencia de un tratamiento adecuado, el virus se replica constantemente e infecta los linfocitos T-CD4, que constituyen una parte esencial del

sistema inmunológico en los seres humanos. Por su parte, el sistema inmunológico del portador del VIH reacciona ante la presencia del virus produciendo una respuesta que puede mantener temporalmente bajo control la infección, mediante la reposición de células defensivas. Al término de un período que se puede prolongar por varios años, el VIH se vuelve resistente a las defensas naturales del cuerpo y destruye el sistema inmune del portador. De esta manera, el seropositivo queda expuesto a las enfermedades oportunistas y en el peor de los casos muere.

3.2.1.1. Fase aguda

La fase de la infección aguda por VIH inicia en el momento del contagio. El virus se propaga por el cuerpo de la persona contagiada a través de sus fluidos corporales. En un plazo de días, el VIH infecta no sólo las células expuestas inicialmente (por ejemplo, las células de la mucosa vaginal o rectal en el caso de una infección por vía sexual) sino también los ganglios linfáticos. Durante ese tiempo, el VIH se multiplica dentro del organismo hasta alcanzar niveles propios de la infección crónica. El tejido linfoide asociado a los intestinos constituye uno de los principales espacios del cuerpo humano donde tiene lugar la reproducción inicial del VIH por su alto porcentaje de linfocitos T CD4. Un porcentaje importante de personas que contraen el virus no presenta síntomas de la infección en su fase aguda. Es decir, son pacientes asintomáticos. Sin embargo, se calcula que entre el 40/50%-90% o hasta el 80% de los casos de contagio con VIH-1 presentan manifestaciones clínicas. El cuadro de la infección aguda es similar al de una mononucleosis infecciosa: fiebre, malestares musculares, inflamación de los ganglios, sudoración nocturna, diarrea, náuseas y vómito. La gran mayoría de los seropositivos no reciben diagnóstico del cuadro agudo de la infección por VIH, pues son síntomas

compartidos por varias enfermedades. Por lo tanto, presentar un conjunto de síntomas como el descrito anteriormente no es indicador necesario de que una persona se haya infectado por VIH, aunque es recomendable que quien considere que ha estado expuesto al contagio y presente los síntomas, acuda a un especialista para recibir la atención médica necesaria (Kasper, D. Braunwald, E. 2010). El cuadro de la infección aguda por VIH aparece entre dos y seis semanas después de la exposición al virus, y desaparece unos pocos días después.

El VIH ataca principalmente los linfocitos T CD4+, que forman parte del sistema inmune de los seres humanos. Aunque estas células por sí mismas no tienen una función de ataque contra células extrañas al cuerpo, tienen un papel importante en la respuesta inmunológica adaptativa. En una persona con buena salud, el número de linfocitos T CD4+ oscila entre 1200 y 500/ml. Durante la fase asintomática de la infección, la proporción de linfocitos infectados 1/1000-1/100 000, que aumentará progresivamente hasta llegar a 1/100 en la infección crónica. Durante la fase aguda de la infección, las pruebas tradicionales siempre darán negativo porque no detectan directamente el VIH, sino los anticuerpos producidos como respuesta por el sistema inmune, lo que ocurre alrededor de la decimosegunda semana después de la exposición. En contraste, las pruebas de carga viral, que contabilizan el número de copias del ARN del virus en la sangre, darán como resultado una elevada cantidad de copias del VIH durante la fase aguda de la infección.

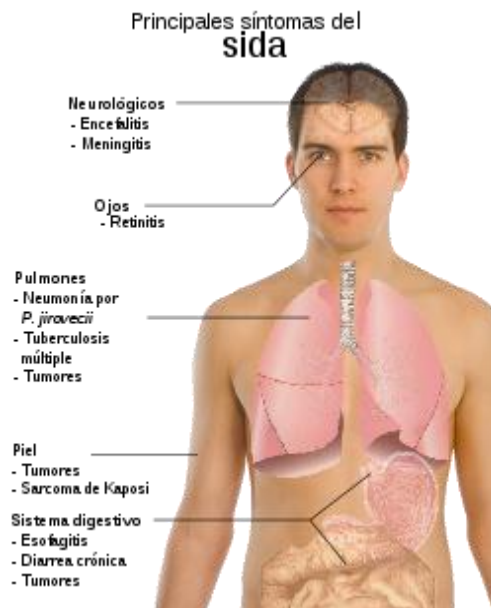
3.2.1.2. Fase crónica

La fase crónica de la infección por VIH se suele llamar también latencia clínica porque el portador es asintomático, es decir, no presenta síntomas que puedan asociarse con la infección. Esto no quiere decir que el virus se encuentre inactivo. Por el contrario, durante la fase crónica el VIH se multiplica incesantemente. Se calcula que, en un sujeto infectado, diariamente se producen entre mil y diez mil millones de nuevas partículas virales y son destruidos alrededor de cien millones de linfocitos T CD4. Los pacientes son asintomáticos gracias a que el sistema inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus, pero pueden presentar adenopatías y la disminución del conteo de plaquetas en la sangre.

La reacción ante la presencia del virus termina por desgastar al sistema inmunológico. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un plazo de 5 a 10 años. La causa de esto es que, mientras el virus sigue reproduciéndose de manera constante y aumenta la carga viral en su anfitrión, disminuye también la capacidad de recuperación del sistema inmune. Al término de la fase crónica, los pacientes desarrollan otras manifestaciones de la infección como dermatitis seborréica, úlceras bucales y foliculitis (Kasper, D. Braunwald, E. 2010)

3.3 Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

3.3.1 Síntomas principales:



3.3.2. Descripción general:

El SIDA constituye la etapa crítica de la infección por VIH. En esta fase de la infección, el portador del VIH posee un sistema inmunológico que probablemente sea incapaz de reponer los linfocitos T CD4+ que pierde bajo el ataque del VIH y también ha visto reducida su capacidad citotóxica hacia el virus. Este fenómeno coincide con el aumento en las tasas de replicación del virus, que merma la capacidad de reacción del anfitrión ante otros agentes causantes de enfermedades. De esta manera, el portador del virus es presa potencial de numerosas infecciones oportunistas que le pueden conducir a la muerte. La neumonía por *P. jirovecii*, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis, la candidiasis y la infección por citomegalovirus son algunas de las infecciones más frecuentes que atacan a los seropositivos que han desarrollado la etapa SIDA. Los fármacos antirretrovirales pueden brindar una mejor calidad de vida a un portador del VIH y aumentan sus posibilidades de supervivencia. Dado que el VIH tiene una gran capacidad de mutación, con el tiempo los antirretrovirales pierden su efectividad porque el virus desarrolla resistencia a ellos. Una vez que esto ocurre, el paciente queda expuesto nuevamente a las infecciones

oportunistas y, eventualmente, a la muerte, en tanto que no se dispone de un medicamento que cure la infección por VIH. (Reyes, G. 2005)

3.4 Diagnóstico de la infección por VIH

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica. La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado. (Iglesias, M. Terrón, A. 2002).

3.4.1 Métodos indirectos

La detección de anticuerpos específicos anti-VIH es la forma habitual de diagnosticar una infección por VIH. Los métodos se dividen en: a) pruebas de screening, diseñada con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y b) pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening. Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen resultados excelentes en cuanto a exactitud y reproducibilidad y tienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente. (Musto, A. 2010)

3.4.1.1 Pruebas de screening

Las técnicas inmunoenzimáticas (EIA) son las más empleadas debido a su metodología relativamente simple, alta sensibilidad, nivel de automatización y diseño para realizar un gran número de

tests de forma simultánea. En principio se basaron en la utilización de lisados víricos (ensayos de primera generación), y fueron de enorme utilidad para conocer el alcance de la epidemia de SIDA en los primeros años y establecer las primeras medidas preventivas. Posteriormente fueron sustituidas por EIA que utilizaban antígenos más específicos obtenidos por recombinación genética o mediante síntesis (ensayos de segunda generación) utilizando EIA indirectos o competitivos. Estas técnicas tenían una mejor especificidad pero planteaban problemas de sensibilidad en el diagnóstico de la infección aguda, debido a que detectaban la seroconversión de seis a doce semanas después de producirse la infección. Para resolver esta cuestión se han diseñado técnicas que detectan en una misma prueba anticuerpos de distinta clase (IgG, IgM ó IgA) mediante un diseño de tipo sándwich o de inmunocaptura, utilizando como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos específicos del VIH-1 (a veces asociados con otros específicos del VIH-2). De este modo se consigue reducir el periodo ventana a tres semanas (ensayos de tercera generación).

Los EIA de cuarta generación permiten la detección simultánea de antígeno y anticuerpos. Tienen como ventaja reducir en una semana el periodo ventana, estableciéndolo en dos semanas desde el inicio de la infección. Aunque estos ensayos tienen una excelente sensibilidad para la detección de casos de infección aguda, pierden algo de sensibilidad analítica en cada uno de sus componentes, de modo que el umbral de detección de antígeno es mayor, y lo mismo ocurre con los anticuerpos, observándose una reducción en la señal de reactividad en las muestras en las que el antígeno desciende o desaparece. De cualquier modo en la comparación con EIA de tercera generación en paneles de seroconversión demuestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,7%.

Existen otras pruebas de screening caracterizadas por la obtención de resultados en menos de 30 minutos. Son muy útiles aplicados en situaciones que requieren un resultado inmediato,

como trasplantes, accidentes laborales o antes del parto en una embarazada que no ha sido controlada con respecto a la infección por el VIH. Suele tratarse de técnicas en dot blot que, realizadas correctamente, ofrecen una gran seguridad en el resultado. En el caso de las técnicas inmunocromatográficas se requiere simplemente la adición de la muestra que reaccionará con los distintos reactivos al ser arrastrada por una solución tamponada en una tira de papel. Aunque estas técnicas son simples de ejecución y no requieren instrumentación, su coste no es adecuado para países en desarrollo y en estos casos resulta más convenientes utilizar técnicas simples como la aglutinación (con hemáties, látex o partículas de gelatina) que muestran también una excelente sensibilidad y especificidad. Los tests de screening también pueden ser realizados a partir de muestras de saliva y orina, para lo cual existen métodos adaptados, con la ventaja que supone sobre la muestra de suero en cuanto a facilidad en la obtención, menor riesgo de contagio accidental y coste económico. (Oelemann, W. 2002).

3.4.1.2 Prueba de confirmación

Las muestras positivas en la prueba de screening requieren ser confirmadas con un test muy específico, empleándose el Western blot (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA). El WB es el método recomendado, ya que es el único método validado aprobado en Guatemala y permite discriminar, por la aparición de bandas reactivas, frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra. La interpretación del WB se puede realizar según diversos criterios aunque el más aceptado es el de la OMS que exige la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. La muestra negativa implica una ausencia de bandas reactivas y cualquier situación intermedia se interpreta como reacción indeterminada. La reactividad indeterminada del WB puede ocurrir en determinadas situaciones relacionadas con la

infección por el VIH. En casos de seroconversión reciente en las que aún no han aparecido todas las bandas, en recién nacidos de madres seropositivas, estén infectados o no, y en pacientes con enfermedad avanzada y grave deterioro inmunológico. También hay que valorar la posibilidad de presentar una infección por el VIH-2 (algunos tests llevan adherida una banda de antígeno específico del VIH-2) o por un subtipo del VIH-1 distinto al habitual. La hipergammaglobulinemia frecuente en individuos africanos, por estimulación antigénica inespecífica, es causa de patrones indeterminados en WB no relacionados con infección por VIH, así como también es posible la reactividad cruzada en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, embarazadas y en algunos donantes de sangre. Un resultado indeterminado en WB obliga a un control del paciente y a la repetición de la determinación a los 3-6 meses siendo recomendable utilizar métodos de diagnóstico directo para resolver el problema. Una alternativa al WB es el inmunoensayo lineal, consistente en pegar a una tira de nitrocelulosa diversos antígenos del VIH. Su sensibilidad es similar al WB y presenta menos reacciones cruzadas por la presencia de productos celulares propios del proceso de fabricación de WB. Las técnicas de IFI y RIPA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, respectivamente, no se consideran adecuadas para el uso rutinario como método confirmatorio. (Vasquez, R. Garcia, F. et al. 2006)

3.4.2 **Métodos directos**

Están basados en la detección del virus o alguno de sus componentes. Incluye el cultivo vírico, la determinación de antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas moleculares.

3.4.2.1 **Cultivo celular**

Aunque es la técnica más específica para el diagnóstico de la infección su utilización suele reservarse para estudios básicos de variabilidad genética, epidemiología molecular, patogénesis vírica o resistencia a fármacos, debido a la complejidad y riesgo que supone su realización. El método consiste en un cocultivo de células mononucleares de sangre periférica del paciente junto a otras del mismo tipo procedentes de donantes. El cultivo se considera positivo por la demostración del efecto citopático o la detección de productos víricos como el antígeno p24 o la transcriptasa inversa.

3.4.2.2 **Antigenemia de p24**

El antígeno p24 de la cápside del VIH (core), detectado en suero o plasma mediante una reacción de EIA, es un marcador precoz de infección aguda por VIH. A lo largo de la infección su detección es variable debido al incremento de anticuerpos anti-p24 neutralizantes o a la escasa replicación del virus. Las técnicas que rompen los inmunocomplejos formados por el antígeno p24 y su anticuerpo aumentan la sensibilidad de la determinación y ha sido propuesto para monitorizar el tratamiento antirretroviral en países en desarrollo. La detección de antígeno p24 puede ser de utilidad en el screening de donantes, combinado con la detección de anticuerpos (ensayos de cuarta generación), diagnóstico de la infección aguda y del recién nacido, monitorización de la terapia (especialmente en infecciones por subtipos no-B del VIH-1) y como confirmación del crecimiento del virus en los cultivos celulares.

3.4.2.3 **Técnicas moleculares**

Aunque el diagnóstico de la infección por el VIH debe establecerse mediante la detección de anticuerpos específicos del virus, puede ser conveniente la utilización de técnicas moleculares basadas en el reconocimiento de fragmentos del genoma del virus. Estas situaciones especiales se producen en casos de hipogammaglobulinemia, infección perinatal, infección silente o infección por variantes del virus que pueden escapar a la detección con las técnicas habituales serológicas, como son el VIH-2 y el subtipo O del VIH-1. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método de elección para el diagnóstico molecular de la infección por el VIH. Puede aplicarse directamente a la detección de ADN proviral a partir de células del paciente, o bien mediante una reacción de retrotranscripción previa (RT-PCR), realizada habitualmente en plasma, cuando la diana que se pretende localizar son las partículas de ARN vírico. Su utilización es imprescindible para el diagnóstico de VIH en los niños recién nacidos de madres seropositivas y en los pacientes con patrones serológicos atípicos (Iglesias, M. Terron, A. 2002).

La conveniencia de utilizar técnicas moleculares en el screening de donantes es discutida aunque es indudable que reduce aún más el periodo ventana previo a la seroconversión, de forma que podría diagnosticarse a un paciente infectado tan solo una semana después de su contacto con el virus. Con una aplicación diagnóstica enfocada a bancos de sangre se ha desarrollado recientemente un método basado en amplificación mediada por transcripción (TMA) que detecta de forma simultánea desde 100 copias/ml de VIH-1 y virus de la hepatitis C, con una sensibilidad y especificidad >99,5%. Para obtener los resultados más fiables y reproducibles

las muestras de sangre deben ser recogidas preferentemente en tubos con EDTA mejor que en citrato y no deben utilizarse tubos con heparina, que es un potente inhibidor de la PCR. La separación del plasma debe realizarse antes de 6 horas, si bien pueden utilizarse tubos separadores de plasma (CPT, PPT) que, una vez centrifugados, mantienen estable el ARN vírico al menos 30 horas a 4°C. La cuantificación de la viremia plasmática, más conocida como carga viral, es una prueba esencial aplicada al seguimiento de los pacientes más que al diagnóstico de los mismos, ya que al medir el nivel de replicación del virus permite evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral, constituyendo un marcador predictivo de la infección de inestimable ayuda. Existen diversas técnicas con rendimiento similares pero fundamentos diversos, de modo que encontramos técnicas de amplificación de secuencia, como la anteriormente referida PCR y el NASBA, y técnicas de amplificación de señal (bDNA). El nivel inferior de detección es de 50 copias utilizando procedimientos ultrasensibles.

3.4.3 Diagnóstico perinatal

La realización de serología frente al VIH en la mujer embarazada (tras la obtención previa de su consentimiento) es obligada, con independencia de que tenga o no antecedentes epidemiológicos de riesgo. El detectar en ella la infección por el VIH es primordial para poder disminuir la transmisión vertical de la infección, ya que nos permitirá establecer la estrategia más adecuada (prescripción de TARGA para reducir la carga vírica materna, reducir la exposición del niño a la sangre o secreciones vaginales mediante cesárea o parto rápido). Por otra parte, es fundamental realizar un diagnóstico precoz de la infección en todo recién nacido de una mujer infectada por el VIH, para iniciar tratamiento lo antes posible y efectuar profilaxis frente a infecciones oportunistas. Durante el embarazo los

anticuerpos IgG de la madre atraviesan de forma pasiva la placenta y pasan al feto, desapareciendo en unos 12-18 meses después del nacimiento. Por ello, la serología no sirve para efectuar el diagnóstico de la infección por VIH en el recién nacido, pues no distingue entre los anticuerpos maternos frente al VIH transferidos por vía placentaria de los generados por la infección en el niño. Se debe recurrir a métodos directos mediante técnicas de amplificación molecular. La técnica de elección para el diagnóstico perinatal es la determinación cualitativa del ADN pro viral del VIH integrado en células mononucleares de sangre periférica por PCR, pues tiene una sensibilidad muy alta, superior al 95% en niños de un mes. Además, permite detectar casos de infección por el VIH-2. La prueba cualitativa de ADN inicial se recomienda a las 24-48 horas de vida. Si es positiva indica infección intrauterina, pero debe repetirse a los 6 meses para asegurar el diagnóstico de infección. Si la primera PCR-ADN es negativa, se repite la prueba a los 15 días y a las 6 semanas (la sensibilidad de la técnica aumenta progresivamente), pudiendo ser diagnosticados casi definitivamente en ese momento. De todas formas, es conveniente realizar una última determinación a los 3-6 meses para confirmar los resultados negativos. Otras técnicas diagnósticas presentan un rendimiento inferior a la PCR. Entre éstas están:

- El cultivo viral, con sensibilidad parecida a la PCR pero con los inconvenientes de que es caro, laborioso, sus resultados se obtienen a las 2-4 semanas y sólo está disponible en centros especializados.
- La antigenemia p24: Tiene poca sensibilidad, sobre todo en el primer mes de vida, debido a la asociación del antígeno p24 a anticuerpos específicos formando inmunocomplejos, lo que dificulta su detección.
- La carga viral del VIH, que aunque es más precoz en la detección del virus en los primeros 15 días de vida, tiene el inconveniente de presentar falsos positivos.

En los niños mayores de 18 meses el diagnóstico se realiza siguiendo el mismo método que en el adulto: Positividad de prueba serológica EIA y confirmación por Western blot (Iglesias, M. Terron, A. 2002).

3.5 Fármacos utilizados en VIH

Existen numerosos fármacos dirigidos a evitar tanto la infección, como la progresión del ciclo vital del virus. Dichos fármacos se clasifican según la proteína a la que van dirigidos (esto es, el paso replicativo que inhiben en su uso). En general, y dada la alta tasa de resistencias, está indicado el uso combinado de fármacos de diferentes grupos (politerapia), mejor conocido como TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad. Ninguno de estos fármacos ha mostrado ser efectivo por separado por lo que siempre son utilizados en combinaciones efectivas dependiendo del estado de cada paciente. Se clasifican según su mecanismo de acción y el momento del ciclo vital en el que actúan en varios grupos y familias, los cuales son los siguientes:

3.5.1 Inhibidores de transcriptasa inversa

La transcriptasa inversa es una enzima viral que el VIH requiere para su reproducción. La inhibición de esta enzima impide el desarrollo de ADN viral basado en su ARN. Existen tres clases:

3.5.1.1 Inhibidores análogos nucleósidos

Fueron la primera clase de antirretrovirales desarrollados. Entre ellos se encuentran los siguientes:

3.5.1.1.1 Zidovudina

Llamada anteriormente azidotimidina, sus siglas son AZT o ZDV y es comercializado como Retrovir® por GlaxoSmithKline (GSK); es un análogo de la timidina. Primer antirretroviral aprobado por la FDA. Desarrollado originalmente en 1964 y usado en pruebas contra el cáncer durante la década de 1970 pero abandonado por inefectivo y tóxico. Fue aprobado por la FDA el 19 de marzo de 1987 como tratamiento para el VIH/SIDA. La inexistencia de alternativas para tratar la infección condujo a su rápida aprobación. Está asociado con los mismos efectos tóxicos que la Estavudina

siendo en su mayoría causantes de anemia, aunque tarda un poco más en producirlos. Hoy día se tiende a usarlo cada vez menos por estos efectos.

3.5.1.1.2 Didanosina

También conocida por su sigla DDI, nombre comercial: Videx®, Videx EC®, análogo de la adenosina. Comercializado por Bristol-Myers Squibb. Segundo antirretroviral aprobado por la FDA el 9 de octubre de 1991. La Didanosina se desarrolló con fondos estatales, pero dado que el gobierno estadounidense no estaba autorizado para comercializar el producto, otorgó a Bristol-Myers Squibb (BMS) una patente por 10 años para mercadeo exclusivo como Videx® tabletas. Al concluir el periodo BMS reformuló Videx®, como Videx EC® y lo patentó. Dado que la Didanosina se deteriora fácilmente con la acidez estomacal, la fórmula original utilizó tabletas masticables con un compuesto neutralizante. Estas tabletas eran muy grandes y frágiles, de mal sabor, y además el compuesto neutralizante causaba diarrea. La nueva formulación es una cápsula más pequeña, que contiene microesferas cubiertas. La FDA la aprobó para dosificación de una vez al día. Hoy día se tiende a usarlo cada vez menos ya que los fármacos más nuevos son más eficaces y seguros.

3.5.1.1.3 Zalcitabina

También conocida por su sigla DDC, dideoxicitidina, nombre comercial: Hivid®, análogo de pirimidina Tercer antirretroviral aprobado por la FDA, el 19 de junio de 1992 para monoterapia, y en 1996 para combinación con AZT. Prácticamente no se utilizaba debido a su toxicidad. Ya no se comercializa en España. Comercializado por Roche.

3.5.1.1.4 Estavudina

También llamada D4T, Nombre comercial: Zerit®, Zerit XR®, análogo de timidina. Cuarto antirretroviral aprobado por la FDA el

24 de junio de 1994 y en 1996 para uso pediátrico. En el 2001 se aprobó la versión para dosificación de 1 vez al día. Hoy día casi no se utiliza a no ser que sea absolutamente necesario por sus efectos secundarios tóxicos. Comercializado por Bristol-Myers Squibb.

3.5.1.1.5 **Lamivudina**

También llamada 3TC, nombre comercial: Epivir®, análogo de citidina. Aprobado por la FDA el 17 de noviembre de 1995 para combinación con AZT y en el 2002 en formulación para usar una vez al día. Comercializado por GlaxoSmithKline. Desde 2010, al caducar la patente en la UE, existe en España una versión genérica del 3TC comercializada por Laboratorios Normon (Duran, C. Flores, J. 2009).

3.5.1.1.6 **Abacavir**

También llamado ABC, nombre comercial: Ziagen®, análogo de guanosina. Aprobado por la FDA el 18 de diciembre de 1998, y por el Ministerio de Sanidad de España en 2000. Comercializado por GlaxoSmithKline. Conocido por su implicación en reacciones de hipersensibilidad asociada con muerte súbita en algunos casos; sin embargo se desarrolló una prueba genética que permite predecir a cierto grado la susceptibilidad al desarrollo de esta hipersensibilidad, aunque esta prueba no está estandarizada ni autorizada por las autoridades sanitarias. Se estima que el Abacavir puede ser seguro para alrededor del 90 % de los pacientes, pero hay un 10% de riesgo de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, especialmente si se administra toda la dosis una vez al día. También produce un aumento de lípidos en sangre. Los últimos datos presentados (CROI2008 y Conferencia Mundial de Sida 2008) demuestran que el tomar Abacavir aumenta el riesgo de padecer algún evento cardiovascular (infarto de miocardio). Aún no se conoce el mecanismo por el cual produce esto, pero parece que puede ser por un mecanismo inflamatorio, ya

que se ha visto que con el uso de Abacavir aumentan los niveles de ciertos marcadores indirectos de inflamación como son la proteína C reactiva y la interleucina. (Vanheusden, M. Rodas, S. et al., 2010)

3.5.1.1.7 Emtricitabina

También llamada FTC, nombre comercial: Emtriva®, (anteriormente Coviracil), análogo de citidina, aprobado por la FDA el 2 de julio de 2003. Comercializado por Gilead Sciences. Es similar a 3TC y existe resistencia cruzada entre ambos. Tiene una potencia superior a 3TC y una permanencia en el organismo grande (semivida aproximada de 39 horas), lo que hace que se pueda administrar una vez al día con seguridad, y que ocasione menos resistencias que 3TC. Aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en octubre de 2003. (Duran, C. Flores, J. 2009).

3.5.1.2 Inhibidores no nucleósidos

3.5.1.2.1 Nevirapina

Nombre comercial: Viramune® primero de esta clase aprobado por la FDA el 21 de junio de 1996 en adultos y en 1998 para uso pediátrico. Aprobado en España en 1999. Comercializado por Boehringer-Ingelheim.

3.5.1.2.2 Delavirdina

Nombre comercial: Rescriptor® aprobado por la FDA el 4 de abril de 1997. Actualmente no es de uso corriente debido a sus efectos secundarios adversos. No aprobado para su uso en Europa.

3.5.1.2.3 Efavirenz

Nombres comerciales: Sustiva®, y Stocrin®; aprobado por la FDA el 21 de septiembre de 1998. Bristol-Myers Squibb comercializa efavirenz con el nombre Sustiva® en EE.UU., Reino Unido, Francia, España, Alemania, Italia e Irlanda. Merck & Co comercializa efavirenz con el nombre Stocrin® en el resto del mundo. Sustiva® fue aprobado en España en el año 2000. Es uno de los componentes de Atripla® (Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz), de Gilead Sciences y Bristol-Myers Squibb. (Gonela, L. 2008).

3.5.1.2.4 Etravirina

Nombre comercial: Intelence® comercializado en España por Janssen-Cilag.

3.5.1.2.5 Rilpivirina

Nombre comercial Edurant®. Es propiedad de Tibotec (J&J) y lo comercializará Janssen-Cilag. Aprobado por la FDA de EEUU en mayo de 2011. En Europa está aún (a fecha mayo de 2011) pendiente de aprobación por la EMA, se ha comparado con Efavirenz y se ha demostrado tener menos efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central, pero por otro lado, hubo más fracasos virológicos al tratamiento entre los pacientes que tomaron Efavirenz, especialmente en los pacientes con cargas virales iniciales de más de 100.000 copias/mL. Está también en desarrollo un comprimido combinado con tenofovir+ emtricitabina+ rilpivirina en colaboración con Gilead. Éste último comprimido de combinación lo comercializará Gilead Sciences.

3.5.2 Inhibidores análogos de nucleótido

Normalmente, los análogos nucleósidos se convierten en el cuerpo a nucleótidos, por lo cual el saltarse este paso deriva en menor toxicidad

y disminuye el tiempo de latencia del fármaco. El fármaco representante de este grupo es:

3.5.2.1 Tenofovir

Tenofovir o TDF, nombre comercial: Viread®. Aprobado el 26 de octubre de 2001 en EEUU. La EMEA aprobó su uso en febrero de 2002 para la Unión Europea. En España está disponible desde el 4 de julio de 2002, Tenofovir es comercializado por Gilead Sciences. Tenofovir es uno de los componentes de Truvada® (Tenofovir + Emtricitabina) comercializado por Gilead Sciences, de Atripla® (Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz) comercializado por Gilead Sciences y Bristol-Myers Squibb. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado el uso de Viread® para el tratamiento de la hepatitis B crónica, ya que tiene actividad frente a dicho virus. El principal problema de Tenofovir es la potencial toxicidad renal a largo plazo. (Vanheusden, M. Rodas, S. et al, 2010)

3.5.3 Inhibidores de proteasa

La proteasa es una enzima requerida por el VIH para el ensamblaje final de los viriones, por lo cual su inhibición resulta en inhibición de la replicación viral.

3.5.3.1 Saquinavir:

Comercializado como Invirase® por Roche.

3.5.3.2 Ritonavir

Comercializado como Norvir®, por Abbott. Actualmente se utiliza combinado con todos los inhibidores de proteasa a dosis pequeñas (100 o 200 mg) como potenciador (no como antiviral), ya que es un potente inhibidor del citocromo P450, lo que hace que los niveles en sangre de los inhibidores de proteasa se mantenga más tiempo en cifras óptimas.

3.5.3.3 Indinavir

Comercializado como Crixivan® por Merck.

3.5.3.4 Nelfinavir

Comercializado como Viracept® por Roche.

3.5.3.5 Amprenavir

Nombre comercial: Agenerase®; aprobado el 15 de abril de 1999. Fue comercializado por Glaxo SmithKline. Requería de la toma de ocho cápsulas de tamaño muy grande dos veces al día, por lo cual la producción fue finalizada el 31 de diciembre de 2004.

3.5.3.6 Lopinavir

Que está comercializado como Kaletra®, si bien incluye también bajas dosis de Ritonavir. Kaletra es fabricado por Abbott Laboratories. La FDA lo aprobó para el tratamiento de la infección con el VIH en adultos y niños, en el 2000. En España está disponible desde 2001. Un inconveniente del Kaletra es que debía conservarse a temperaturas no superiores a 25 °C, lo que es una dificultad en muchos países en vías de desarrollo. Recientemente, Abbott ha preparado una nueva formulación del medicamento (comprimidos), con el mismo nombre en Europa y en EEUU, y con el nombre comercial de Aluvia® en los países con menor poder adquisitivo, los comprimidos no tienen estos problemas de conservación.

3.5.3.7 Atazanavir

Nombre comercial: Reyataz® aprobado el 20 de junio de 2003. Comercializado por Bristol-Myers Squibb. Primer inhibidor de la proteasa aprobado para 1 toma al día. Parece estar menos asociado con la lipodistrofia y la dislipidemia. Parece no tener resistencia cruzada con

otros inhibidores de proteasa. En Europa solo está aprobado su uso potenciado con Ritonavir.

3.5.3.8 Fosemprenavir

Nombre comercial: Lexiva® (EEUU) o Telzir® (Europa) pro-fármaco de Amprenavir aprobado el 20 de octubre de 2003. En España está disponible desde 2005. Comercializado por GlaxoSmithKline. En el organismo es metabolizado para formar Amprenavir, el cual es el ingrediente activo. Es en realidad una versión de Amprenavir de liberación lenta, lo cual reduce la cantidad de comprimidos necesarios.

3.5.3.9 Tipranavir

Aptivus® su nombre comercial. Comercializado por Boehringer-Ingelheim. Nuevo inhibidor de la proteasa, que es efectivo contra virus que son multiresistentes a otros inhibidores de la proteasa, capaz de adaptarse a cualquier mutación del virus. (CONASIDA. 2005)

3.5.3.10 Darunavir

Prezista® su nombre comercial. Comercializado por Janssen-Cilag en España. En EEUU lo comercializa Tibotec.(US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH), 2004).

3.5.4 Inhibidores de fusión

Impiden la entrada del virus a la célula previniendo la infección de células sanas.

3.5.4.1 Enfuvirtida

Fuzeon® su nombre comercial. Administración por inyecciones subcutáneas. Comercializado por Roche.

3.5.4.2 **Maraviroc**

Selzentry® su nombre comercial en EE.UU. o Celsentry® su nombre comercial en Europa. Comercializado antes por Pfizer, hoy por la rama de GSk dedicada al VIH denominada ViiH. Es un inhibidor del CCR5 únicamente activo contra el VIH que tiene tropismo por este receptor. No es activo contra el VIH que tiene tropismo CXR4 o el que tiene tropismo mixto (CCR5/CXR4). Para ello, es necesario realizar un test previo al tratamiento, que se llama test de tropismo. Antes dicho test se realizaba sólo en EEUU en un laboratorio llamado Monogram Bioscience, con lo que había que enviar las muestras para análisis allí. Hoy se utilizan las técnicas del análisis genético del virus, similares a los estudios de resistencia, que permiten saber si el tropismo es CCR5 y por lo tanto puede ser tratado con el Maraviroc. Existe una tercera posibilidad que se denomina análisis del DNA-proviral en linfocitos que pudieran usarse en pacientes con carga viral indetectable, pero su uso clínico todavía no está bien establecido.(US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH), 2004).

3.5.5 **Inhibidores de la integrasa**

Medicamentos que evitan la acción de la integrasa, selectivos únicamente al VIH-1. Son potentes antirretrovirales y se ha demostrado cierta eficacia en regímenes sin análogos de nucleósidos, pero siempre en combinación (Por ejemplo: Inhibidor de Proteasa + Inhibidor de integrasa). Los regímenes de tratamiento con inhibidores de integrasa producen una recuperación de CD4 más rápida que otros regímenes. Este hecho, si bien es positivo, no está claro si tiene algún beneficio clínico.

3.5.5.1 **Raltegravir**

Isentress® su nombre comercial. Se administra via oral dos pastillas al día. Disponible en España desde 2008. Comercializado por Merck. A diferencia de los otros inhibidores de la integrasa no requiere ser administrado con ritonavir, por lo que está libre de los efectos adversos

de éste. Su vía de metabolización es principalmente por glucuronización, por lo que presenta poco riesgo de interacción con medicamentos que se metabolizan por la vía del citocromo P450 (antifímicos, metadona, otros antirretrovirales, etc)

3.5.5.2 **Elvitegravir**

De Gilead Sciences. Actualmente en fase III de desarrollo. Se administra vía oral una sola pastilla al día. Requiere ser administrado con ritonavir como potenciador, por lo que no estaría libre de los efectos adversos de éste. Se metaboliza por el citocromo P450, por lo que puede tener interferencias medicamentosas con fármacos que se metabolizan por esta vía. Gilead está desarrollando otro fármaco que actuaría como potenciador y sustituiría al ritonavir, se llama cobicistat. Gilead ha hecho pública su intención de desarrollar en un solo comprimido de administración una vez al día de tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat. No está claro si Gilead lo comercializará únicamente en el comprimido de combinación o si también lo comercializará como fármaco único. Se espera que pueda estar disponible como muy pronto en 2014-2015.

3.5.5.3 **Dolutegravir**

De ViiV Healthcare. Actualmente en vías de desarrollo (actualmente en fase II-III). Se administra una vez al día y no requiere ser coadministrado con ritonavir ni con ningún otro potenciador. Se metaboliza por la vía del citocromo P450, con el consiguiente riesgo de interacciones medicamentosas.(US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH), 2004).

3.5.6 Anticuerpos monoclonales anti-CCR5

Los anticuerpos monoclonales anti-CCR5, son anticuerpos dirigidos contra estos co-receptores. El principio consiste en colocar el receptor CCR5 frente a células blancas de cobayo que crearán anticuerpos dirigidos contra una fracción de este antígeno. Estos anticuerpos no son humanos, para su humanización, la fracción constante del anticuerpo será humanizada con fracción constante de una IgG de humano.

Estos anticuerpos bloquean la unión de la GP120 al receptor de la célula y de esta forma el VIH no logra entrar a la célula, la célula se mantendrá intacta y continuará con sus funciones normales. Esto ofrece una gran ventaja, ya que los actuales ARV's actúan dentro de la célula cuando el VIH ya ha infectado a esta célula. Otra ventaja es la siguiente, pueden ser bien tolerados por el paciente con pocos o ningún efecto secundario, además de que su administración sería mensual.

Estos anticuerpos aún no se encuentran en el mercado, pero se está estudiando su posibilidad con una aplicación clínica, como alternativa al tratamiento del VIH multiresistente, con tropismo al co-receptor CCR5. (Reyes, G. 2005).

3.5.7 Combinaciones fijas

Unión de varios principios activos en un sólo comprimido o cápsula.

3.5.7.1 **Combivir®**

AZT + 3TC: Aprobado el 26 de septiembre de 1997. Comercializado por GlaxoSmithKline. Su problema principal es que produce lipodistrofia en la mayoría de los pacientes, tras el uso continuado.

3.5.7.2 **Trizivir®**

ABC + AZT + 3TC: Aprobado el 15 de noviembre de 2000. Comercializado por GlaxoSmithKline. Actualmente considerado terapia subóptima.

3.5.7.3 **Kaletra®**

Lopinavir + Ritonavir: Aprobado el 15 de septiembre de 2000. Demuestra alta potencia, similar a Invirase (saquinavir) y con frecuencia se utiliza para casos de resistencia viral. Su problema son los efectos secundarios, sobre todo el aumento de los niveles de lípidos en sangre. Comercializado por Abbott.

3.5.7.4 **Kivexa®**

ABC + 3TC: Aprobado el 2 de agosto de 2004 para dosis única diaria. Sus problemas principales son las reacciones alérgicas potencialmente mortales y que eleva los lípidos en sangre. Comercializado por GlaxoSmithKline.

3.5.7.5 **Truvada®**

Tenofovir + emtricitabina: Aprobado el 2 de agosto de 2004 para dosis única diaria. Disponible en España desde el 19 de julio de 2006. Comercializado por Gilead Sciences. Se trata de la única combinación de nucleósidos recomendada como preferente por las guías americanas de tratamiento (DHHS HIV Treatment Guidelines, 2008)

3.5.7.6 **Atripla®**

Tenofovir + Emtricitabina+ Efavirenz: Aprobado en julio de 2006 en EEUU para dosis única diaria. En Estados Unidos, comercializado por Gilead Sciences y Bristol Myers Squibb. En Europa fue aprobado en diciembre de 2007. En España está disponible desde mayo de 2008. En Estados Unidos, España, Reino Unido, Alemania, Italia, Irlanda y Francia los titulares de la autorización con Gilead Sciences y Bristol Myers Squibb. En el

resto del mundo, son Gilead Sciences y Merck Co. (Vanheusden, M. Rodas, S. et al. (2010).

3.5.8 Potenciadores sinérgicos

No poseen por sí mismos actividad antiviral, pero potencian los efectos de los antivirales. No se utilizan habitualmente.

3.5.8.1 Hidroxiurea, (HU)

Utilizada para anemia falciforme y otros trastornos hematológicos. Potencia al DDI, y en menor grado al AZT y DDC. Posiblemente debido a que prolonga la fase S de crecimiento celular lo que ayuda a los antirretrovirales a permanecer más tiempo en la célula. También inhibe la reductasa de ribonucleótidos lo que genera más absorción de DDI, AZT o DDC. HU puede producir supresión medular y pancreatitis. Existen recomendaciones en contra del uso de HU.

3.5.8.2 Resveratrol (RV)

Producto natural existente en las uvas de la vid (*Vitis vinifera*) y otros vegetales. Potencia DDI, y en menor grado AZT y DDC in vitro. Mecanismo similar a HU. RV es mejor tolerado y tiene menor índice de efectos adversos.

3.5.8.3. Ácido micofenólico

Es un inhibidor de la deshidrogenasa de inopina. Potencia ABC pero reduce el efecto de AZT y D4T. Está aprobado para uso en trasplante de órganos como micofenolato de mofetil, nombre comercial: CellCept®. Existe evidencia de posible actividad contra hepatitis C, haciéndolo de interés particular en el manejo de pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C.

3.5.8.4. **Zumo de toronja o pomelo extracto de producto natural**

El zumo de toronja o pomelo puede inhibir la enzima CYP3A4 en el tracto gastrointestinal, no así en la sangre. La administración de zumo antes de la toma de inhibidores de proteasa podría incrementar su biodisponibilidad.

3.5.8.5. **Leflunomida**

Nombre comercial: Arava®. Potencia AZT, similar a HU, RV y ácido micofenólico. (Reyes, G. 2005).

3.6. **Algunas infecciones y enfermedades de transmisión sexual**

3.6.1. **Gonorrea:**

Es de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes y es causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* que puede crecer y multiplicarse fácilmente en áreas húmedas y tibias del aparato reproductivo, incluidos el cuello uterino (la abertura de la matriz), el útero (matriz) y las trompas de Falopio (también llamadas oviductos) en la mujer, y en la uretra (conducto urinario) en la mujer y el hombre. Esta bacteria también puede crecer en la boca, la garganta, los ojos y el ano.

2.6.1.1. **Síntomas:**

➤ **En la mujer:**

Secreción vaginal inusual, sangrado vaginal inusual, dolor en la parte inferior del abdomen. La mujer infectada, puede no tener síntomas o presentar ligeras molestias al orinar o flujo.

➤ **En el hombre:**

Dolor al orinar, secreción uretral purulenta. En el varón tarda dos a tres días después del contacto sexual para producir síntomas (dolor al orinar, pues sale por la uretra). La gonorrea y la infección por Clamidia pueden ocasionar esterilidad cuando no son tratadas. La gonorrea predomina sobre la sífilis y no es menos importante que ella.

3.6.1.2. **Tratamiento:**

Azitromicina o claritromicina, macrólidos de acción bacteriostática activos contra gram positivos. Para tratamiento profiláctico se administra una dosis de 2 gramos de Azitromicina.

3.6.2. **Sífilis**

Es una infección de transmisión sexual ocasionada por la bacteria *Treponema pallidum*. Esta bacteria necesita un ambiente tibio y húmedo para sobrevivir, por ejemplo, en las membranas mucosas de los genitales, la boca y el ano. Se transmite cuando se entra en contacto con las heridas abiertas de una persona infectada. Esta enfermedad tiene varias etapas, la primaria, secundaria, la latente y la terciaria (tardía). En la etapa secundaria, es posible contagiarse al tener contacto con la piel de alguien que tiene una erupción en la piel causada por la sífilis.

3.6.2.1. **Síntomas**

Existen cuatro etapas por la cual puede atravesar la enfermedad si no es tratada a tiempo.

- **Etapas primarias:** El primer síntoma es una llaga en la parte del cuerpo que entró en contacto con la bacteria. Estos

síntomas son difíciles de detectar porque por lo general no causan dolor y, en ocasiones, ocurren en el interior del cuerpo. Una persona que no ha sido tratada puede infectar a otras durante esta etapa.

➤ **Etapa secundaria:** Surge alrededor de tres a seis semanas después de que aparece la llaga. Aparecerá una erupción en todo el cuerpo, en las palmas de las manos, en las plantas de los pies o en alguna otra zona. Otros síntomas que se pueden sentir son fiebre leve, inflamación de los ganglios linfáticos y pérdida del cabello.

➤ **Etapa latente:** La sífilis, si no es diagnosticada ni tratada durante mucho tiempo, entra en una etapa latente. En esta etapa no hay síntomas notables y la persona infectada no puede contagiar a otros. Sin embargo, una tercera parte de las personas que están en esta etapa empeoran y pasan a la etapa terciaria de la sífilis.

➤ **Etapa terciaria (tardía):** Esta etapa puede causar serios problemas como trastornos mentales, ceguera, anomalías cardíacas y trastornos neurológicos. En esta etapa, la persona infectada ya no puede transmitir la bacteria a otras personas, pero continúa en un periodo indefinido de deterioro hasta llegar a la muerte.

3.6.2.2. **Tratamiento**

Penicilina Benzatínica, 3 dosis de 2.4 millones de Unidades Internacionales (UI). Para riesgo no laboral se administra una sola dosis de Penicilina Benzatínica de 2.4 millones de UI.

3.6.3. **Papiloma humano**

Es una enfermedad infecciosa causada por el virus del papiloma humano (V.P.H.). Su transmisión es principalmente por vía sexual, aunque puede

contagiarse en piscinas, baños y saunas. Se presenta en la piel de las zonas genitales en forma de verrugas. Las lesiones son apreciables a simple vista o se pueden diagnosticar por observación de tejidos con un microscopio.

3.6.3.1. **Síntomas**

Algunos de los síntomas más importantes que sugieren la presencia de virus del papiloma humano son irritaciones constantes en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales (se denomina vulvodinia), pequeñas verrugas en el área ano-genital: cérvix, vagina, vulva y uretra (en mujeres) y pene, uretra y escroto (en varones). Pueden variar en apariencia (verrugas planas no visibles o acuminadas si visibles), número y tamaño por lo que se necesita de la asistencia de un especialista para su diagnóstico. Alteraciones del Papanicolaou que nos habla de que en el cuello del útero hay lesiones escamosas Intraepiteliales (zonas infectadas por VPH, que pueden provocar cáncer).

3.6.3.2. **Tratamiento**

Podofilina de aplicación tópica, 2 a 3 veces por semana, aunque también puede aplicarse ácido acético. (Kasper, D. Braunwald, E. 2010)

3.7. **Farmacovigilancia**

Los medicamentos son venenos útiles. De esta manera tan simple describe el farmacólogo inglés James W. Black, Premio Nóbel de Medicina de 1988, las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño. (Gaitán, E. Cerna, L. 2009)

Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica sino también de ingreso hospitalario, y, en ocasiones, de la muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable no detectada cuando se autorizó la comercialización. Las necesidades en materia de salud y el uso de medicamentos varían mucho entre los países, por razones económicas, étnicas y culturales, así como por la carga de morbilidad, la dieta, el nivel de desarrollo del país y el sistema de regulación de los medicamentos; en consecuencia, las decisiones concernientes a la efectividad y la seguridad han de considerarse en el contexto específico de cada país. En tal sentido, la vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos debe ser una prioridad de la salud pública. (OPS, 2010).

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o las diversas alteraciones del estado de salud; sin embargo, pese a todas las ventajas que estos ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte. Se estima que en algunos países las reacciones adversas a los medicamentos representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad. (OPS, 2010)

3.7.1. Concepto de farmacovigilancia

La OMS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Los objetivos de la Farmacovigilancia son:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos y con todas las intervenciones médicas.

- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de los medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz incluyendo la efectividad en función del costo.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas a estos. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación riesgo/beneficio con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional (OMS. 2004).

Un efecto adverso es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere hablar de “efecto no deseado atribuible a la administración de”, y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. (OMS. 2004). La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente, por los fármacos, ya que las incumbencias de esta disciplina se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos,

vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos sub-estándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas.

3.7.2. **Antecedentes y contexto internacional**

Como consecuencia de la epidemia de Fomegalia en recién nacidos causada por la Talidomida en Europa a partir de 1960, varios países emprendieron una incipiente vigilancia de los medicamentos. En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, o UMC, por su sigla en inglés). En el Programa participan como miembros activos 86 países; los últimos que se han incorporado son Kazajstán y Barbados, en julio de 2008. En la región de las Américas, América Latina y el Caribe están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Cabe destacar que Guatemala siendo un país en el que se trabaja la Farmacovigilancia y se hacen esfuerzos para documentar los efectos adversos no cuenta con la afiliación a este centro de monitoreo. Desde los años noventa, 12 países han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organismos de regulación, y han sido reconocidos como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. Las otras naciones, si bien oficialmente no son todavía estados miembros, están ya en la etapa organizativa de la farmacovigilancia, siendo uno de estos Guatemala.

Se les considera miembros asociados del Centro hasta que sus incipientes organismos de regulación sean formalmente reconocidos como completos centros de monitoreo de reacciones adversas. Hay en uso en el mundo diversos sistemas de notificación, tanto por su naturaleza como por su alcance y complejidad. En un estudio publicado en 2002 se compararon las características de diferentes sistemas de notificación espontánea mediante una encuesta a los organismos reguladores de 19 países que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Respondieron la encuesta 13 de estos países (Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, el Reino Unido y Sudáfrica). No respondieron Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Portugal y Suecia (Uppsala Monitoring Centre. 2001). La notificación de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países, salvo en España y en Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunas naciones disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos, más un centro coordinador. Canadá y el Reino Unido tienen un sistema de notificación parcialmente descentralizado. En las otras naciones existe un único centro regional. Otros países contemplan en sus programas de farmacovigilancia también la notificación de reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos destinados al consumo humano. Así, en Dinamarca se incluyen los de uso veterinario, y en los Estados Unidos, los dispositivos de uso médico. Además, hay países donde los sistemas de monitoreo registran los efectos adversos atribuibles a las vacunas, con independencia del programa de reacciones adversas a los medicamentos. Recientemente, otras naciones han desarrollado sistemas para monitorear productos específicos, como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. Los programas apoyados en estudios de cohorte de farmacovigilancia de antirretrovirales para los países en desarrollo son un buen ejemplo de farmacovigilancia activa que debería imitarse y extenderse. (OPS, 2010)

Pese a sus 40 años de historia, la farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica y resultando imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal

medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique y analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a un público que sepa cómo interpretar la información. En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones del paciente (Pere, D. 2010).

3.8. Efectos adversos

3.8.1. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con TARGA por lo general padecen los efectos adversos secundarios consecuentes. Esto ha traído como consecuencia que el balance entre los beneficios de una supresión viral duradera y las toxicidades asociadas a los fármacos, sea difícil. Alrededor del 25% de los pacientes suspenden el tratamiento durante el primer año debido a los efectos adversos (Organización Mundial de la Salud. 2004). Así mismo, un porcentaje similar de pacientes no toman las dosis adecuadas de sus medicamentos ya que temen padecer sus efectos adversos. Los pacientes que refieren padecerlos por lo general son pacientes que son menos adherentes al tratamiento. Idealmente, todos los pacientes deberían ser aconsejados a detalle sobre los efectos adversos potenciales, con la finalidad de que los reconozcan y sepan consultar a su médico oportunamente. En ocasiones esto incluso puede salvarle la vida a un paciente, como es en el caso de una reacción de hipersensibilidad a Abacavir, y podría evitar daños irreversibles como es en el caso de la polineuropatía, que puede ser prevenida con la detección temprana (CONASIDA. 2005). El estar preparado para la posibilidad de que exista algún problema le da al paciente tanto confianza y aceptación como adherencia al tratamiento. Sin embargo, no debe asustarse a los

pacientes con todo este tipo de información, por lo general la información incluida en los empaques del medicamento es suficiente para ello. En ocasiones es difícil reconocer los síntomas relacionados con la infección por VIH y aquéllos causados por el tratamiento antirretroviral; por ello es de suma importancia hacer una historia clínica detallada que incluya la medicación concomitante. Además es importante considerar la intensidad, variación y reproducibilidad de la sintomatología ya que deben excluirse otras posibles causas antes de atribuirse dicha sintomatología a los efectos adversos del tratamiento. Debemos recalcar que la mayoría de los pacientes toleran TARGA adecuadamente, incluso durante varios años. Es por ello que se recomienda el monitoreo o seguimiento por parte de un especialista en VIH, incluso en pacientes asintomáticos, al menos cada tres meses o hasta más frecuente al iniciar el tratamiento, inclusive cada semana. La evaluación completa incluye historia clínica (alergias, otros efectos adversos), exploración física, signos vitales, peso así como de manera rutinaria la realización de hematología completa, pruebas de funcionamiento renal, hepático y pancreático, electrolitos séricos (agregando fosfatos si el paciente toma tenofovir), perfil de lípidos y glucosa en ayuno.

3.8.1.1. Efectos Adversos Gastrointestinales

Los efectos adversos gastrointestinales son los más comunes de casi todos los fármacos antirretrovirales, análogos nucleósidos, no nucleósidos y especialmente los inhibidores de proteasa. Por lo general ocurren durante las primeras semanas de iniciado el tratamiento. Dentro de los síntomas típicos puede haber malestar abdominal, pérdida de apetito, diarrea, náusea y vómito; también puede haber pirosis, dolor abdominal, meteorismo y estreñimiento (Gonela, L. 2008). En el caso de pacientes cuyo tratamiento incluye Zidovudina, por lo general presentan náusea; la diarrea por ejemplo, es común en pacientes que toman Zidovudina, Didanosina o cualquier inhibidor de proteasas, particularmente con Nelfinavir, Saquinavir y la combinación de Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir y Ritonavir solo. Aunque con el tratamiento a base de

Zidovudina los pacientes por lo general únicamente presentan dolor gástrico moderado, el hecho de presentar náusea y vómito al inicio del tratamiento, hace considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento. Además de tener que considerar el impacto que pueden tener los efectos adversos gastrointestinales en la vida diaria del paciente, todos ellos pudieran tener como consecuencia desnutrición, deshidratación, pérdida de peso y niveles plasmáticos bajos de los fármacos, con el riesgo de desarrollar cepas virales resistentes. En la mayoría de los casos, estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento. Debe informarse a los pacientes que la mayoría de estos efectos adversos por lo general se resuelven en cuatro a seis semanas. Obviamente si existe sintomatología gastrointestinal después de haber tomado TARGA por largos períodos, deben descartarse otras causas tales como gastritis o gastroenteritis infecciosa (Pere, D. 2010).

3.8.1.1.1. Náusea y vómito

La mayoría de los fármacos pueden ser tomados junto con los alimentos, especialmente si el tomarlos con el estómago vacío produce náusea y vómito. En el caso de aquellos fármacos (por ejemplo: Indinavir, Rifampicina) que deben ser ingeridos con el estómago vacío, se sugiere tomarlos con pequeñas cantidades de galletas bajas en grasas, ya que pueden ayudar a disminuir la náusea. También pueden tomarse té o infusiones de jengibre, hierbabuena o manzanilla, o hacer pequeñas comidas frecuentes. Debe tenerse especial cuidado con las comidas grasosas y los productos lácteos e idealmente deben evitarse el café, el alcohol, alimentos irritantes como el chile o picante, el cigarro y la aspirina. Si se requiere de tratamiento sintomático, se recomienda el uso de metoclopramida, cimetidina, rantitidina y dimenhidrinato u ondansetrón.

El uso de antieméticos no sólo está recomendado cuando el paciente se siente mal sino de manera regular, idealmente 30 a 45 minutos antes de las toma de antiretrovirales, poniendo especial atención a los efectos adversos de ellos, como la discinesia. Después de algunas semanas, pueden reducirse las dosis paulatinamente. Si la náusea persiste por dos meses, debe considerarse un cambio de tratamiento, de lo contrario habrá problemas con la adherencia al tratamiento.

3.8.1.1.2. Diarrea

En los pacientes que presentan diarrea masiva, el balance hidroelectrolítico es la prioridad. Deben de excluirse otras causas tales como infecciones o intolerancia a la lactosa. Deben de consumirse alimentos que sean fáciles de digerir tales como papas, arroz y pastas, a diferencia de los alimentos de difícil digestión tales como aquellos alimentos ricos en grasas y azúcares. De hecho, es de gran utilidad el conocer algunos remedios caseros. Si existe cierto grado de deshidratación y pérdida de electrolitos, debe de tratar consumirse galletas saladas, bebidas para deportistas, infusiones o soluciones con electrolitos. Se ha probado que las galletas de avena son útiles y baratas para la diarrea asociada a inhibidores de proteasa. Incluso se toman al mismo tiempo que el tratamiento. La lipasa, una enzima pancreática sintética, también ha sido útil en la diarrea asociada a inhibidores de proteasa. (Pere, D. 2010). La diarrea asociada a Nelfinavir, mejora con calcio, tomado como carbonato de calcio a dosis de 500mg cada 12 horas. Sin embargo, como el calcio se une a muchas otras sustancias, deberá ser tomado con dos

horas de diferencia del tratamiento antirretroviral. De acuerdo a un estudio piloto de Brasil, los suplementos orales de glutamina y alanil-glutamina ayudan a aliviar los casos de diarrea y también pueden potenciar los niveles sanguíneos de los antirretrovirales. En dicho estudio los pacientes tomaron 30 g de glutamina más 15 g de glicina o 4 g de alanil-glutamina más 42 de glicina o 44 g de alanil-glutamina diarios. Los mejores resultados fueron observados en aquellos pacientes que tomaron altas dosis de alanil-glutamina. En otro estudio más reciente se observó que la toma de L-glutamina, iniciando con dosis de 10g/día hasta llegar a una dosis máxima de 30 g/día, ha sido eficaz. Se han utilizado probióticos tales como *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus acidophilus*, para la diarrea infecciosa y la diarrea asociada a antibióticos. A veces también mejoran aquella diarrea asociada al medicamento. También puede usarse psyllium, pero no debe tomarse al mismo tiempo que con loperamida u opioides, tampoco junto con los antirretrovirales. El tratamiento sintomático ideal es la loperamida, que inhibe la motilidad intestinal (inicialmente a dosis de 2 a 4 mg, seguidas de 2 mg hasta un máximo de 16 mg al día). Si la loperamida no es eficaz, la tintura de opioide puede ser una alternativa (inicialmente 5 gotas, con un máximo de 15 a 20 gotas) sin embargo debe tenerse cuidado con el riesgo de obstrucción intestinal, especialmente si existe una sobredosis. En algunos casos es apropiado utilizar una combinación de distintos antidiarreicos (Pere, D. 2010)

3.8.1.2. Alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC)

Alrededor del 40% de los pacientes que toman Efavirenz pueden tener efectos adversos a nivel del SNC, tales como

mareo, insomnio, pesadillas, fluctuaciones en el estado de ánimo, depresión, despersonalización, alucinaciones, confusión e ideación suicida (Pere, D. 2010). Por lo general estos efectos adversos se ven sólo en los primeros días y semanas de iniciado el tratamiento. Únicamente se discontinúa el tratamiento en el 3% de los pacientes. Existe una alta asociación entre niveles plasmáticos elevados de Efavirenz y la sintomatología neurológica. Por otro lado, los niveles plasmáticos elevados de Efavirenz, pueden estar causados por interacciones con otros medicamentos, por lo que el interrogatorio debe ser detallado al respecto y por otro lado las distintas percepciones del paciente, respecto al medicamento también pudieran jugar un papel importante. Debe informarse a los pacientes acerca de la naturaleza de estos síntomas y sobre todo que se espera desaparezcan después de un corto periodo de tiempo. Debe prohibirse el uso de maquinaria pesada o manejar automóviles y bicicletas en las primeras semanas. Si los efectos a nivel del SNC persisten más allá de dos a cuatro semanas, es razonable prescribir tabletas de 200mg, para que la dosis se divida en 400mg por la noche y 200mg por la mañana. No debe reducirse la dosis diaria de 600mg a 400mg debido a la alta tasa de falla al tratamiento y el desarrollo de resistencia a los fármacos. Quizá sea útil medir los niveles plasmáticos durante la segunda semana del tratamiento para verificar si existe sobredosis pero la única consecuencia será dividir la dosis como se mencionó anteriormente (sin reducirla). La administración de 400mg/200mg reduce los niveles de concentración máxima y por lo tanto el potencial tóxico se reduce. El uso de lorazepam, puede disminuir los efectos adversos a nivel de SNC y se puede utilizar Haloperidol para los ataques de pánico y las pesadillas, pero ambos fármacos deben restringirse para casos especiales ya que también tienen efectos adversos y un alto potencial de adicción (especialmente Lorazepam). Los efectos adversos a nivel de

SNC raramente se observan con otros inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. Si persisten por más de seis semanas, a pesar de dividir la dosis, debe reemplazarse el uso de Efavirenz con Nevirapina por ejemplo (Pere, D. 2010).

Pueden existir también alteraciones del SNC relacionadas con Lamivudina/ Abacavir, con el tratamiento a base de estos raramente se presenta depresión, insomnio y psicosis. Pero, si ello ocurre, deben considerarse tanto la Lamivudina y el Abacavir como probables causas (Foster. 2004). Hasta la fecha no existe información al respecto de Emtricitabina.

3.8.1.3. **Polineuropatía periférica**

Los casos de neuropatía periférica por lo general están dados con el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI por sus siglas en ingles), Zalcitabina, Didanosina y Estavudina. Por lo general inicia con distribución simétrica, distal y parálisis sensorial y motora. Los pacientes se quejan de parestesias y dolor de manos y pies, y comúnmente, con Zalcitabina, de disestesias peribucuales. Esta sintomatología por lo general inicia después de varios meses de haber iniciado el tratamiento. La infección por HIV per se puede causar polineuropatía periférica, pero la forma inducida por los antiretrovirales aparece mucho antes, en un periodo de tiempo menor. Debe informarse a los pacientes de acudir con su médico tratante si dichos síntomas aparecen. Por otro lado, deben de tratarse otros factores de riesgo para el desarrollo de polineuropatía periférica de manera independiente, tales como la deficiencia de vitamina B12, el abuso del alcohol, la desnutrición, diabetes mellitus, otros fármacos neurotóxicos como la Isoniacida (INH). Y en general tratar de evitar el uso de Zalcitabina, Didanosina y Estavudina en estos casos. Los síntomas por lo regular desaparecen en

los primeros dos meses de haber discontinuado los fármacos responsables, pero inicialmente pueden aumentar en intensidad y a veces no son completamente reversibles. Debido a que el tratamiento de este tipo de neuropatía por lo general es difícil, es de suma importancia, reconocer su presencia tempranamente para poder modificar el tratamiento a tiempo. El agente causal debe ser suspendido. El suplemento de vitamina B puede ayudar a mejorar los síntomas con mayor rapidez. Deben evitarse el uso de calzado apretado, periodos largos de pie o caminar. Los baños de agua fría antes de acostarse en ocasiones alivian el dolor (Pere, D. 2010).

3.8.1.4. **Alteraciones renales**

Las alteraciones renales ocurren particularmente con el uso de Indinavir y son causados por cristales de Indinavir, que pueden ser encontrados en la orina de alrededor del 20% de los pacientes que lo utilizan. Aproximadamente el 10% de los pacientes que utilizan Indinavir presentan nefrolitiasis, que no es visible con los rayos X y se acompaña de cólicos renales. Es causado principalmente en relación a niveles altos de Indinavir para un bajo índice de masa corporal, interacciones medicamentosas y variaciones individuales de los niveles plasmáticos del fármaco. En un estudio, se demostró que la toma de 800/100mg de indinavir/ritonavir con alimentos ligeros, reduce la concentración máxima nefrotóxica en plasma, que probablemente se deba a un retraso en la absorción de indinavir relacionado con los alimentos (Aarnoutse 2003). Más del 20% de los pacientes tienen leucocituria asintomática persistente con pérdida gradual de la función renal. Sin embargo los casos de insuficiencia renal son raros. Los síntomas del cólico renoureteral incluyen dolor agudo, tipo cólico, en el dorso y flanco, así como dolor abdominal que puede irradiarse a la cara interna del muslo y

testículos. Puede haber hematuria. El abordaje incluye tanto la exploración física como estudios de laboratorio que impliquen el funcionamiento renal. La evaluación mediante el uso de ultrasonido renal excluye la posibilidad de una obstrucción pero no detecta los pequeños cálculos de indinavir. Para el tratamiento agudo, la analgesia intravenosa con metamizol (1 a 2.5 g) o diclofenaco (100 a 150mg) puede ser utilizada en combinación con antiespasmódicos como la butilhioscina (20mg IV). Por lo general esto alivia los síntomas rápidamente y puede repetirse después de algunos minutos si persisten los síntomas. Si aún así no mejora la sintomatología puede utilizarse petidina (analgésico opioide) a dosis de 50 a 100mg IV o IM. Deben administrarse soluciones moderadamente durante los cólicos renales. Como profilaxis, debe recomendarse beber al menos 1.5 L de agua al día, aumentando dicho consumo en épocas de calor o al consumir alcohol. No es necesario interrumpir el tratamiento posterior a un único cólico renoureteral. Se deben medir los niveles plasmáticos de Indinavir y si son elevados, las dosis se deben ajustar. La función renal y la orina deben ser evaluadas al menos cada tres meses mientras se está bajo tratamiento con Indinavir, incluso en ausencia de sintomatología urinaria. Sin embargo se debe suspender su uso si hay cólicos renoureterales frecuentes. Existen otros fármacos que también se asocian a la presencia de nefrolitiasis tales como analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, quinolonas, ampicilina, foscarnet, aciclovir, sulfas (cotrimazol y sulfadiazina) y alopurinol por lo que debe tenerse precaución cuando se utilicen en combinación con indinavir (Gonela, L. 2008).

El uso de Tenofovir fue aprobado desde el año 2001 y es un análogo de nucleótido. Los estudios realizados en animales mostraron que la nefrotoxicidad está íntimamente relacionada con la dosis administrada. Se han reportado casos de

insuficiencia renal aguda y tubulopatía proximal con Síndrome de Fanconi y diabetes insípida neurogénica. Dos estudios mostraron que el uso de Tenofovir se asocia con ligera disminución en la depuración de creatinina en comparación con pacientes que nunca fueron tratados con Tenofovir. El daño al túbulo proximal se manifiesta como acidosis tubular proximal, glucosuria acompañando a un estado de normoglicemia, hipofosfatemia, hipouricemia, hipokalemia, aminoaciduria y proteinuria. Después de algunos meses los pacientes pueden presentar toxicidad renal, rara vez al inicio del tratamiento. Los factores de riesgo incluyen la exposición a dosis altas de Tenofovir, daño renal preexistente, bajo peso, la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos o el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir (Gonela, L. 2008). Los inhibidores de proteasa pueden interactuar con el transporte renal de aniones orgánicos, lo que da lugar a la acumulación intracelular a nivel del túbulo proximal de Tenofovir. Esto puede traer como consecuencia tubulopatía del tipo del Síndrome de Fanconi y acumulación sistémica de Didanosina. Más aún, el tratamiento previo por largos periodos de tiempo con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa es también considerado un factor de riesgo. Sin embargo, en pacientes sin factores de riesgo también puede haber nefrotoxicidad. En casos de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con bajo peso y con tratamiento a base de Lopinavir, debe evitarse el uso de Tenofovir en la medida de lo posible, o debe ajustarse el intervalo de la dosis. Las empresas farmacéuticas recomiendan administrar Tenofovir cada 48 horas en pacientes con depuración renal de creatinina entre 30-40ml/min y dos veces por semana si está entre 10-29ml/min. Los niveles normales de creatinina en ocasiones no son reales, especialmente en pacientes con bajo peso, es por ello que debe medirse la depuración renal de creatinina endógena antes de iniciar tratamiento con Tenofovir. Las pruebas de

funcionamiento renal que incluyan urea, creatinina depuración de creatinina proteinuria, glucosuria y fosfatos en orina y sangre, deben ser medidas cada dos semanas. No se recomienda el uso de Tenofovir en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Debe de tratar evitarse utilizar nefrotóxicos de manera concomitante, tales como aminoglucósidos, Anfotericina B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidina, Vancomicina, Cidofovir O Interleucina 2. Por lo general las anormalidades se resuelven al discontinuar dicho fármaco (Gonela, L. 2008).

3.8.1.5. **Hepatotoxicidad**

Es común encontrar cierta elevación en las pruebas de funcionamiento hepático con el uso de TARGA, y sólo en el 6% de los pacientes puede haber hepatotoxicidad. La frecuencia de ello depende del agente utilizado y de la preexistencia de daño hepático. El nivel de daño hepático va desde leve y completamente reversible hasta rápido y ocasionalmente fatal, aunque esto último es más raro. El daño hepático severo y la insuficiencia hepática han ocurrido en pacientes tratados con Nevirapina y Ritonavir. Existen algunos reportes de casos de insuficiencia hepática con el uso de Indinavir, Atazanavir, Efavirenz, Nelfinavir y diferentes análogos de nucleósidos. Aquellos pacientes con falla hepática preexistente deben de recibir los fármacos bajo estricta supervisión médica. Las reacciones hepatotóxicas son de distintos niveles de acuerdo a las diferentes clases de fármacos: los análogos de nucleósidos conducen a esteatosis hepática, que probablemente está causada por toxicidad mitocondrial y por lo general ocurren después de utilizarlos durante 6 meses. Los análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa por lo general causan reacciones de hipersensibilidad en las doce primeras semanas de utilizarlos. En un estudio, se vio que existía hepatotoxicidad severa en el 15.6% de los pacientes

que tomaban Nevirapina y 8% de los que tomaban Efavirenz. Los pacientes que al mismo tiempo tomaban IP (inhibidores de proteasas) y se coinfectaron con virus de hepatitis C y/o hepatitis B, estaban en mayor riesgo (Sulkowski. 2002). Se desconoce aún la causa exacta, pero los niveles altos de IP, obtenidos por un bajo metabolismo hepático, juegan un papel importante. Los IP pueden causar hepatotoxicidad en cualquier periodo del tratamiento, una vez más, los pacientes con hepatitis viral crónica, tienen mayor riesgo. Una posible causa es el síndrome de reconstitución inmunológica que se produce en pacientes que se encuentran bajo TARGA, con actividad citolítica aumentada contra los virus hepáticos. Entre los inhibidores de proteasa, el Ritonavir es el que más frecuente causa hepatitis tóxica, mientras que al utilizarlos como potenciadores no muestran este mismo riesgo de hepatotoxicidad (Pere, D. 2010).

Existe mayor frecuencia de daño hepático, con el uso de Nevirapina que con otros antiretrovirales. Se ha visto que puede haber toxicidad hepática tanto clínicamente asintomática como sintomática. Incluso se han reportado casos de toxicidad hepática letal durante el tratamiento profiláctico post exposicional, sin embargo no con dosis únicas de Nevirapina. Las mujeres y aquellos pacientes con cuentas de CD4+ más altas, tienen mayor riesgo de toxicidad hepática con el uso de Nevirapina. El riesgo de hepatotoxicidad sintomática es tres veces mayor para las mujeres que para los hombres y en mujeres con CD4+ mayores a 250 células/mm³ el riesgo es hasta doce veces mayor en comparación con mujeres cuya cuenta de CD4+ es menor a 250 (11% vs. 0.9%). Los hombres con cuentas de CD4+ mayores a 400 células/mm³ tienen cinco veces mayor riesgo de presentar toxicidad hepática sintomática que aquellos con cuentas menores a 400 (6.3% vs. 1.2%). La sección de indicaciones para el uso de la marca Viramune ahora incluyen menos beneficios que superen claramente los

riesgos. La toxicidad hepática por lo general ocurre durante las fases tempranas del tratamiento (en las primeras 18 semanas de haber iniciado). Si las enzimas hepáticas aumentan más de cinco veces del límite superior normal alto (LSNA) durante el tratamiento, debe suspenderse el uso de Nevirapina inmediatamente. (Gonela, L. 2008). Si los niveles de enzimas hepáticas regresan a sus valores normales y el paciente no ha tenido signos y síntomas clínicos de hepatitis, tales como la erupción cutánea, los síntomas constitucionales u otros hallazgos sugestivos de disfunción orgánica puede, según cada caso reiniciarse el uso de Nevirapina. Sin embargo, las evaluaciones frecuentes son obligatorias en estos casos. Si surgen anomalías hepáticas nuevamente, entonces debe suspenderse el tratamiento permanentemente. Si se presenta hepatitis clínica (anorexia, náusea, ictericia, etc.), debe de suspenderse el tratamiento con Nevirapina y nunca más volverse a administrar.

Atazanavir e Indinavir inhiben la enzima hepática UDP-glucoroniltransferasa, lo que aumenta los niveles de bilirrubinas en alrededor del 47% de los pacientes. Por lo general no se asocia con signos o síntomas de daño hepatocelular y clínicamente se asemeja al Síndrome de Gilbert. Menos del 2% de los pacientes discontinúan el tratamiento con atazanavir debido a este efecto adverso (Busti 2004). Los niveles de bilirrubinas regresan a rangos normales una vez que se discontinúa el uso de atazanavir. Si los niveles de bilirrubinas únicamente se elevan ligeramente (menos de tres veces el límite superior normal) y los niveles de enzimas séricas son normales, no se recomienda el cambio de tratamiento. Si los niveles de bilirrubinas se mantienen elevados, debe discontinuarse dicha medicación: se desconocen las consecuencias de dicha hiperbilirrubinemia a largo plazo. Además de las pruebas serológicas para hepatitis, debería realizarse un ultrasonido abdominal para tratar de identificar

tempranamente el daño estructural hepático, por ejemplo esteatosis hepática no alcohólica, cirrosis hepática, entre otras, antes de iniciar TARGA. El funcionamiento hepático se debe monitorear dos veces por semana al iniciar tratamiento con Nevirapina e inhibidores de proteasa e incluso más frecuente en pacientes con enfermedad hepática preexistente. Para el resto de los fármacos basta con exámenes mensuales. Si las enzimas hepáticas (ALT, AST) se encuentran moderadamente elevadas (< 3.5 veces del límite superior normal) en ausencia de síntomas, el tratamiento puede continuarse bajo vigilancia estrecha. Si se elevan más de 3.5 veces del límite superior normal alto, se deben realizar exámenes adicionales, incluyendo un ultrasonido abdominal. En los casos de coinfección con el virus de hepatitis B o C, el tratamiento de estas enfermedades también debe ser considerado (Gonela, L. 2008). Con otras enfermedades hepáticas preexistentes, sería útil determinar los niveles séricos del fármaco. No es necesario discontinuar el tratamiento, con excepción de Nevirapina. Si las enzimas hepáticas se elevan en fases tardías del tratamiento (después de seis meses de haber iniciado el tratamiento), debe realizarse una investigación exhaustiva de la causa, incluyendo serología viral para hepatitis, CMV, EBV así como ultrasonido abdominal. También deben considerarse otras posibilidades tales como acidosis láctica, reacciones de hipersensibilidad a Abacavir y otros fármacos hepatotóxicos. Más aún, es de gran utilidad realizar gasometría arterial que incluya el pH, exceso de bases, concentración de bicarbonato, niveles de lactato y un interrogatorio completo sobre el uso de otros medicamentos. La biopsia hepática muestra macro o micro esteatosis y alteraciones mitocondriales inducidas por NRTI, por lo tanto es de gran ayuda identificar la hepatopatía inducida por nucleósidos y distinguirla de otras causas de hepatotoxicidad.

En pacientes coinfectados por el virus de hepatitis C (HCV), ésta debe ser tratada, en la medida de lo posible, antes de

iniciar TARGA, para tratar de reducir la frecuencia de hepatotoxicidad severa. En caso de coinfección por HBV, el tratamiento antirretroviral debe incluir Lamivudina o Tenofovir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, deben tener vigilancia de los niveles del fármaco en suero, especialmente durante el tratamiento con IP. Las dosis pueden ser ajustadas de acuerdo a los niveles plasmáticos, para tratar de evitar la suspensión precoz del tratamiento. Sin embargo no se ha encontrado relación entre los niveles séricos de Nevirapina y el daño hepático. Finalmente, no deben pasarse por alto, las interacciones farmacológicas y la hepatotoxicidad relacionada con otros fármacos que se tomen de manera concomitante (por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) (Pere, D. 2010).

3.8.1.6. Cambios en la hematología

3.8.1.6.1. Anemia

Algunos de los antirretrovirales, especialmente la zidovudina, son mielosupresores, especialmente con respecto a los glóbulos blancos y por lo tanto conllevan a anemia. Los pacientes que se ven afectados con mayor frecuencia son los pacientes con infección por VIH avanzada y mielosupresión preexistente, que reciben quimioterapia o medicación con otros agentes mielosupresores tales como Trimetoprim-sulfametoxazol, Pirimetamina, Anfotericina B, Rivabirina, Interferón u otros antirretrovirales.

El 5 a 10% de pacientes que toman zidovudina desarrollan anemia generalmente durante los primeros tres meses de tratamiento, pero en ocasiones hasta años después de haberlo iniciado. En los casos severos, debe suspenderse la

Zidovudina y debe de realizarse una transfusión sanguínea. El volumen corpuscular medio siempre se encuentra elevado, incluso en pacientes con que toman Zidovudina y que no tienen anemia, y por tanto es una buena prueba de adherencia al tratamiento. En los pacientes con infección avanzada por VIH y resistencia viral y por ello menor opción de cambiar a un fármaco menos mielotóxico, la eritropoyetina, es una opción, pero debe ser evitada como una opción a largo plazo en la medida de lo posible, debido a los altos costos con que se asocia.

2.8.1.6.2. Leucopenia

La infección por HIV, per se, causa pancitopenia. Es raro que la cuenta de CD4 baja sea debido a leucopenia severa. En este caso, el porcentaje de CD4 y la proporción de CD4/CD8 son normales. Debido a la neutropenia inducida por los fármacos, es posible que además de suprimir la carga viral, las células CD4 se mantengan en niveles bajos después del incremento inicial. En estos casos el tratamiento deberá ser cambiado a uno menos mielotóxico, que incluya Lamivudina, la mayoría de los IP o cualquier INNTR. Debe de evitarse en lo posible el uso de Zidovudina. También puede haber leucopenia con el uso de Indinavir, Abacavir o Tenofovir.

2.8.1.7. Alergias

Las alergias son frecuentes durante el tratamiento antirretroviral para el VIH. Pueden aparecer con todos los NNRTI, así como con los análogos de nucleósidos, ABC y los IP,

La Nevirapina y Delavirdina pueden causar erupción cutánea leve en 15 a 20 % de los pacientes que las toman, de los cuales 5 a 10% suspenden el tratamiento. La erupción cutánea se presenta con menor frecuencia en los pacientes que toman Efavirenz, donde solo el 2% de los pacientes descontinúan el fármaco. La alergia a los NNRTI es reversible, la reacción sistémica se caracteriza por lesiones eritematosas, maculopapulares, confluentes, distribuidas por lo general en el tronco y brazos. Puede haber fiebre antes de que aparezca la erupción cutánea. Otros síntomas incluyen mialgias, en ocasiones severas, fatiga y ulceraciones en mucosas (Gonela, L. 2008). La alergia por lo general empieza en la segunda o tercera semana de haber iniciado el tratamiento. Las mujeres por lo general las presentan con mayor frecuencia y de manera más grave. Si dichos síntomas aparecen después de la octava semana, deben sospecharse otros fármacos. Es raro que haya reacciones severas como el Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o hepatitis anictérica.

3.9. Efectos colaterales de los fármacos antirretrovirales durante el embarazo

Se recomienda que la mujer embarazada seropositiva al VIH sea tratada igual que la mujer seropositiva no gestante, tomando en cuenta efectos teratogénicos de las drogas, edad del embarazo y combinaciones potencialmente tóxicas. El embarazo no ha de limitar la escogencia de las drogas antirretrovirales, no obstante el Comité de expertos recomienda tomar en cuenta los siguientes factores:

- Cambios fisiológicos del embarazo que pueden ocasionar cambios en la dosis de la droga.
- Efectos potenciales de las drogas sobre la mujer embarazada.
- Efectos potenciales en el corto y largo plazo de las drogas antirretrovirales sobre el recién nacido, muchos de ellos desconocidos.

La profilaxis ARV, preferiblemente, ha de ser iniciada, después del primer trimestre, en virtud que en las primeras semanas del embarazo ocurre el mayor periodo de órgano génesis y se desconocen los efectos potenciales de estas drogas sobre el feto, la mayoría de las drogas ARV pertenecen a la clasificación B, C y D del la FDA (Carvajal, A. et al. 2010).

La gestante será informada sobre los riesgos conocidos y potenciales de estos medicamentos sobre su salud, la del feto y la del recién nacido, después de recibir dicha información la elección definitiva de las drogas antirretrovirales se realizará, previo consentimiento informado, conjuntamente con la paciente, adicionalmente se le informará que el control prenatal regular y seguimiento del recién nacido son muy importantes para detectar complicaciones asociados a estas drogas. Los efectos colaterales asociados con mayor frecuencia al uso de las drogas antirretrovirales durante el embarazo son los siguientes:

- **Gastrointestinales:** Nauseas, vómito y diarrea son los más frecuentes.
- **Hematológicos:** Anemia es uno de los efectos colaterales más frecuentes y conocidos asociados a la terapia antirretroviral tanto en la madre como en el recién nacido, descrita principalmente con la Zidovudina.
- **Leucopenia y trombocitopenia** podrían estar presentes.
- **Toxicidad Mitocondrial:** Es uno de los efectos colaterales más preocupantes relacionado con el uso de drogas antirretrovirales en el embarazo; este severo efecto parece ser poco frecuente, sin embargo, es importante el seguimiento de todo niño expuesto a drogas antirretrovirales durante la gestación. La toxicidad mitocondrial es mayor cuando se utiliza Didanosina y Estavudina simultáneamente, por lo que esta combinación no se recomienda en embarazadas.

- **Toxicidad Hepática:** Nevirapina se asocia a rash y toxicidad hepática especialmente en embarazadas con niveles de CD4 mayor de 250 células por mm³, este efecto no ha sido reportado con dosis única de Nevirapina, se recomienda vigilancia estrecha de la función hepática en las gestantes que reciben dicha droga. Toxicidad hepática también ha sido asociada al uso de Inhibidores de Proteasa y Análogos Nucleósidos.

- **Hipersensibilidad:** Puede presentarse con todas las drogas antirretrovirales, ha sido descrita con mayor frecuencia con el uso de Nevirapina.
- **Hiperglicemia, prematuridad, bajo peso y eclampsia:** Han sido descritos con el uso de IP, su verdadera frecuencia aún no ha sido determinada.
- **Ictericia y Litiasis Renal:** Asociado al uso de Indinavir. (Carvajal, A. et al. 2010)

3.9.1. **Recomendaciones para la vigilancia de los efectos colaterales asociadas a las drogas antirretrovirales**

- Control hematológico, transaminasas y bilirrubina antes de la consulta prenatal y cuando el médico lo determine si se detecta alguna anormalidad.
- Vigilar aparición de rash.
- Vigilancia de síntomas que hagan sospechar acidosis láctica: debilidad náuseas vómitos, cansancio fácil.
- Llevar un registro de los efectos colaterales asociados a las drogas antirretrovirales durante el embarazo, así como de: Prematuridad, bajo peso, malformaciones congénitas, muertes maternas y en el recién nacido.
- Realizar Ácido láctico en sangre cuando sea posible su realización, idealmente en el tercer trimestre del embarazo, y cuando exista sospecha de acidosis láctica.

3.9.2. **Cuando cambiar la terapia antirretroviral en el embarazo**

- Cuando la paciente reciba drogas con teratogenicidad potencial
- Pobre adherencia
- Evidencia de resistencia viral
- Efectos colaterales importantes

3.9.3. Errores y oportunidades perdidas de la profilaxis antirretroviral durante el embarazo

- La oportunidad perdida más importante para la indicación de profilaxis antirretroviral durante el embarazo se debe a la falta de un control prenatal adecuado, lo cual se traduce en la no realización de la prueba de VIH durante la gestación, al no realizarse la prueba no se hace el diagnóstico y por lo tanto no se le puede ofrecer la profilaxis a la embarazada.
- Tiempo perdido para la indicación de la profilaxis antirretroviral, en espera de examen confirmatorio.

3.10. Transmisión vertical

Las proporciones de transmisión vertical se desglosan en: Gestación (30%), parto (50%) y lactancia materna (20%). Los datos disponibles sugieren que la infección prenatal ocurre principalmente durante los dos últimos meses de embarazo. La tasa de transmisión vertical global sin tratamiento es del 20-30%, siendo superior en los países donde las mujeres infectadas amamantan a sus hijos. Los factores de riesgo de la transmisión vertical son:

- **MATERNOS:** Enfermedad por VIH en fase avanzada o con criterios de SIDA, recuentos de linfocitos CD4 bajos, anticuerpos anti-p24 disminuidos, carga viral elevada.
- **VIRALES:** Los fenotipos virales con patrones de crecimiento-replicación elevados representan un riesgo superior.
- **PLACENTARIOS:** Incrementan la transmisión los factores que afectan la integridad placentaria (tabaco, drogas o infecciones). Con relación a la infección de los anexos fetales, hay controversia, dado que la presencia de corioamnionitis histológica se asocia a un incremento de la transmisión vertical en unos estudios y a ausencia de influencia en otros.
- **FETALES:** Prematuridad (neonato con sistema inmune inmaduro), bajo peso al nacimiento, respuesta inmune fetal (los fetos con respuesta T-citotóxica anti-VIH presentan un menor riesgo de

infectarse o adquieren una enfermedad por VIH de progresión más lenta).

- **OBSTÉTRICOS:** Primer gemelo nacido (mayor exposición a la sangre materna y secreciones vaginales infectadas, ello se mantiene tanto en el parto vaginal como en la cesárea), parto y expulsivo prolongados, procedimientos invasivos (pH, monitorización interna), amniorrexia superior a 4 horas (es independiente de la vía del parto), dinámica uterina.
- **LACTANCIA MATERNA:** La prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y, en especial, durante más de 6 meses supone un incremento de riesgo importante. La lactancia natural en madres infectadas sólo se acepta en países del Tercer Mundo, dados los riesgos de malnutrición e infecciones si no se adopta esta modalidad de alimentación. Pero en definitiva, el factor de riesgo más importante de transmisión vertical es el aumento de la carga viral. Este fenómeno se ha puesto de manifiesto en el estudio WITS (Women and Infants Transmission Study Group) que incluye mujeres infectadas por el VIH-1 estudiadas prospectivamente en el transcurso del embarazo y seguidas, junto a sus hijos, durante los tres primeros años postparto. Éste ha asociado la carga viral con las tasas de transmisión. En el cuadro siguiente, se resumen dichas tasas según los niveles de carga viral:

Carga viral (copias/mL)	Transmisión vertical
< 1.000	0%
1.000-10.000	16,6%
10.001-50.000	21,3%
50.001-100.000	30,9%
> 100.000	40,6%

El punto de corte de 1.000 copias/mL ha sido elegido por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) para la recomendación de cesárea para cargas virales superiores. Sin embargo, la transmisión en otros estudios para cargas inferiores a 1.000 copias/mL es del 1%¹³ y es del 0% si son inferiores a 500 copias, por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento de la gestante seropositiva consistirá en

alcanzar la mínima carga viral posible, es decir una carga viral indetectable. (Plan Nacional sobre el SIDA. 2007).

3.11. **Complicaciones perinatales y puerperales:**

Un metaanálisis de 32 estudios prospectivos sobre morbilidad perinatal ha hallado complicaciones significativamente superiores de aborto espontáneo, mortalidad perinatal, retraso de crecimiento intrauterino, parto pretérmino y mortalidad infantil. Dadas las características de los estudios disponibles, no es posible averiguar si este incremento de riesgo se debe a la infección por VIH o a sesgos de confusión. Los puerperios de las pacientes infectadas sometidas a cesárea (urgente o electiva) tienen una incidencia significativamente superior de fiebre sin focalidad aparente, infecciones urinarias, de la herida quirúrgica y endometritis. La endometritis aparece especialmente asociada a la cesárea urgente. Asimismo, el riesgo de complicaciones puerperales mayores (neumonía, sepsis, anemia severa) es superior en los postoperatorios de las cesáreas de las gestantes infectadas por el VIH con respecto a las no infectadas, siendo el único factor de riesgo asociado el recuento de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mL (AIDS. 2005).

3.12. **Uso de antirretrovirales durante la gestación**

Para desarrollar el siguiente tema se tomará en cuenta las siguientes premisas:

- La monoterapia favorece la aparición de resistencias.
- Los antirretrovirales más potentes son los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs) y los inhibidores de la proteasa (IP).
- Los IP son hepatotóxicos y diabetógenos, circunstancia que hay que considerar en coinfectados por virus hepatotropos y en gestantes.
- Los tratamientos tienen que suprimir la carga viral (el objetivo es mantener la carga viral al mínimo, el máximo de tiempo y con la mayor calidad de vida posible).

- Durante la gestación hay que favorecer el uso de antirretrovirales de la categoría B de la Food and Drug Administration (FDA) o de los que se hayan utilizado en gestantes sin resultados desfavorables.

A continuación se presenta una clasificación de los fármacos ARV comercializados y su respectiva clasificación según la FDA:

FAMILIA A LA QUE PERTENECE	ANTIRRETROVIRAL	CATEGORIA FDA
INHIBIDOR ANALOGO NUCLEOSIDO DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	ZIDOVUDINA*	C
	ZALCITABINA	C
	DIDANOSINA*	B
	ESTAVUDINA*	C
	LAMIVUDINA*	C
	ABACAVIR	C
INHIBIDOR ANALOGO NO NUCLEOSIDO DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	NEVIRAPINA*	C
	DELAVIRDINA	C
	EFAVIRENZ	C
INHIBIDORES DE PROTEASA	INDINAVIR	C
	RITONAVIR*	B
	SAQUINAVIR*	B
	NELFINAVIR*	B
	AMPRENAVIR	B
	LOPINAVIR/RITONAVIR	B
* FARMACOS RECOMENDADOS PARA USO DURANTE EL EMBARAZO.		

3.13. Resistencia a antirretrovirales

El desarrollo de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) ha sido de gran relevancia en cambiar la historia natural de la infección por VIH/ SIDA. La terapia actual ha reducido en forma significativa la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH, llevando la carga viral (CV) a niveles indetectables y restaurando secundariamente el sistema inmune, evidenciado por el aumento del recuento de linfocitos T CD4 (+);

asimismo, como efecto indirecto, TARGA puede disminuir la transmisión del VIH. Hay varios factores involucrados en el éxito de la TARGA en pacientes con infección por VIH. Uno de los principales inconvenientes asociados a falla virológica, además de las toxicidades, es la resistencia a los fármacos anti-retrovirales (ARV). En diversos estudios en diferentes poblacionales, entre 30 y 63% de los pacientes fallan al año de haber iniciado tratamiento. La resistencia es un problema no sólo en pacientes con falla virológica, sino también en pacientes que inician tratamiento, debido a transmisión de virus resistentes. Comprender la resistencia es la clave para enfocar una TARGA óptima. La resistencia a ARVs está definida por la aparición de mutaciones, principalmente sobre el gen pol, en específico a nivel de la transcriptasa reversa (TR) y de la proteasa viral. Estas mutaciones, determinan una reducción en la susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los fármacos, comparado con la cepa salvaje sin mutaciones. Las clases de ARVs con las que se cuenta en la actualidad son:

- Inhibidores análogos de nucleósidos de la TR (INTR).
- Inhibidores no análogos de nucleósidos de la TR (INNTR).
- Inhibidores de la proteasa (IP).
- Inhibidores de entrada, (IE).
- Inhibidores de la integrasa (IIN).

La TARGA de primera línea, se basa en la utilización de las tres primeras clases de fármacos como triple terapia, habitualmente dos INTR más un INNTR, o bien dos INTR más un IP. La falla virológica asociada a la TARGA puede resultar del desarrollo de resistencia a uno o más fármacos del esquema terapéutico, lo que determina una persistente replicación viral. La resistencia puede derivar de problemas en la adherencia, potencia inadecuada de los fármacos, problemas farmacocinéticos, o bien, resistencia pre-existente. La emergencia de resistencia se asocia a una baja respuesta a la TARGA, lo que se ve reflejado en un aumento de la carga viral. Como consecuencia de la TARGA se pueden presentar toxicidades a corto y largo plazo, generalmente reversibles; sin embargo, la resistencia es un fenómeno

irreversible, por lo que es de gran relevancia considerar el historial de ARVs del paciente antes de decidir un cambio terapéutico, debido a la acumulación de mutaciones de resistencia a través del tiempo. En la actualidad existen varias técnicas, entre estudios genotípicos y fenotípicos, para realizar análisis de la resistencia en pacientes con infección por VIH. Los tests genotípicos de resistencia habituales detectan mutaciones si están presentes en más de 20% de la población viral. Las mutaciones asociadas a resistencia se presentan generalmente en el contexto de la presión selectiva que ejercen los fármacos ARVs, por lo que al suspender o discontinuar la terapia, las cepas mutantes, por su menor capacidad replicativa en relación a la cepa salvaje, se van transformando en poblaciones minoritarias (menos del 20%), y no podrán ser detectadas por las técnicas habituales de genotipificación. Al reinstalar los fármacos a los que se desarrolló resistencia o con resistencia cruzada, puede resultar una rápida reaparición de las cepas mutantes. La acumulación de resistencia a múltiples clases de ARVs, deja al paciente sin opciones de terapia efectiva, llevando a progresión de la enfermedad y muerte. Los estudios de genotipificación detectan la presencia de mutaciones relacionadas con resistencia en el genoma viral. Se basan en la amplificación génica, mediante la reacción de polimerasa en cadena (RPC), de las regiones del gen pol, cuya secuencia nucleotídica es posteriormente analizada.

Los estudios de fenotipificación, por su parte, miden la inhibición de la replicación viral o de la actividad enzimática de la TR y de la proteasa viral, a diferentes concentraciones de fármacos específicos. Estas técnicas son más costosas y más complejas de realizar que los estudios genotípicos. Un gran grupo de expertos internacionales ha demostrado que la máxima utilidad de los estudios de resistencia está en la elección de una nueva terapia frente a fracaso virológico o respuesta virológica sub-óptima. La mayoría de las recomendaciones de los estudios de genotipificación concuerda en indicar su uso frente a fracaso virológico, respuesta virológica sub-óptima, mujeres embarazadas con los mismos criterios anteriores, accidentes laborales, y primoinfección, dependiendo

de la epidemiología local, principalmente indicada en países con niveles de resistencia primaria o transmitida > 5 a 10%.

3.13.1. Principios de la resistencia a terapia antirretroviral.

Se define como falla virológica a las siguientes situaciones:

- Más de 400 copias /ml de CV a las 24 semanas de TARV.
- Más de 50 copias /ml de CV después de 48 semanas de TARV.
- Carga viral mayor de 400 copias/ml en dos determinaciones consecutivas después de haber logrado la supresión de la viremia. (“Rebote virológico”). (PNS, 2005)

Elevaciones transitorias de ARN viral, después de haber alcanzado la indetectabilidad, no siempre significan falla, y son denominados “blips”.

Se define como falla inmunológica, al incremento inferior a 25-50 cel/mm³ por encima del CD4 basal, después de un año de tratamiento, o disminución por debajo del nivel basal estando en tratamiento. Se define como falla clínica, a la ocurrencia o recurrencia de eventos relacionados al VIH, después de por lo menos tres meses de TARV, excluyendo el síndrome de reconstitución inmune. Varios factores influyen en el desarrollo de resistencia a los ARVs y dependen por un lado del virus, como es la alta tasa de mutaciones espontáneas debido a errores en la acción de la TR (3×10^{-5}), lo que explica la alta variabilidad genética del VIH, pero también contribuyen, la alta tasa replicativa del virus y su turnover (10⁸-10⁹ partículas virales al día), y los reservorios latentes, tanto celulares como anatómicos. Se ha estimado que se incorpora al genoma viral un promedio de 0,1 a 1 mutación por cada ciclo de replicación. Así, en un mismo individuo, la población viral tendrá una gran diversidad genética, lo que se denomina quasiespecies. Por otro lado, está el paciente con problemas de adherencia, elemento clave en la generación de variantes resistentes, o efectos adversos a los ARVs y, finalmente, determinan también resistencia factores propios de los ARVs, como la presión selectiva, y concentraciones sub-terapéuticas. Además, el uso de monoterapias y

biterapias en el pasado, de alguna manera han contribuido al desarrollo de resistencia. (PNS, 2005)

La resistencia a la TARGA se define entonces, como la pérdida total o parcial de la susceptibilidad a los ARVs, por la presencia de mutaciones, las que representan cambios en el genoma viral. La cepa viral sin mutaciones, es lo que se denomina cepa salvaje. Las quasi-especies -producto de las mutaciones- suelen tener menor capacidad replicativa o fitness viral que la cepa salvaje.

Resistencia primaria o transmitida, es aquella que se presenta en pacientes que no han recibido aún TARGA, debido a la adquisición de un virus que posee mutaciones asociadas a resistencia; en la actualidad se habla más bien de resistencia transmitida. Se entiende por resistencia secundaria o adquirida, a la que surge en el contexto de un paciente en TARGA, bajo la presión selectiva de los ARVs. El grado de resistencia que presentan los ARVs depende de la barrera genética de cada fármaco en particular, o grupo de ARVs, la que está definida por el número de mutaciones que se requiere para provocar resistencia.

Fármacos con una baja barrera genética pueden requerir de una sola mutación para producir resistencia, como es el caso de Lamivudina con la mutación M184V o Efavirenz con la mutación K103N. Una alta barrera genética en cambio, está definida por un gran número de mutaciones necesarias para inducir resistencia, como es el caso de la mayoría de los IP. Otro concepto importante es el de la hiper-susceptibilidad que pueden conferir algunas mutaciones específicas sobre algunos ARVs. Así por ejemplo, la mutación M184V, que causa resistencia a Lamivudina y Emtricitabina, confiere hiper-susceptibilidad a AZT, o la mutación K65R asociada a resistencia a Tenofovir (TDF), y que confiere resistencia cruzada a la mayoría de los INTR, ocasiona hipersusceptibilidad a AZT. Así también, las mutaciones I50L y N88S, que causan resistencia a Atazanavir, confieren hipersusceptibilidad a la mayoría de los otros IP. Frente a un paciente en que está fallando la TARGA, lo inicial a revisar es la adherencia y eventualmente evaluar la necesidad de simplificar la terapia. Evaluar problemas de farmacocinética, tales como uso de fármacos concomitantes, ingesta

adecuada de alimentos, problemas gastrointestinales y toxicidades. Una vez descartadas estas causas de falla a terapia, se debe analizar la resistencia, realizando un estudio genotípico en condiciones óptimas, es decir, el paciente en TARGA y con una CV superior a 1.000 copias/ml de ARN viral. El análisis de la resistencia, debiera realizarse por un panel de expertos en el tema para definir el mejor esquema de ARVs a seguir. Se deben considerar múltiples aspectos, tales como:

- Tipo de mutaciones (TAM 1 y 2), presencia de mutaciones primarias y secundarias, etc).
- Presencia de mutaciones específicas, o que confieren resistencia cruzada o asociadas a multi-resistencia.
- Acumulación de mutaciones (historial genotípico previo).
- Mutaciones con impacto en la capacidad replicativa del virus (“fitness viral”).
- Mutaciones que confieren hipersusceptibilidad a otros ARVs.
- Identificación de fármacos con actividad, y familia de fármacos para el diseño de la nueva terapia.

3.13.2. **Nomenclatura de las mutaciones**

Es importante recordar que en el genoma, cada codón está representado por tripletes de nucleótidos, los que se identifican por una letra que corresponde a cada base nitrogenada, A: adenina, T: timidina, C: Citosina, y G: Guanosina. A su vez, cada triplete o codón codifica para un aminoácido determinado, el que a su vez se identifica por una letra específica, por ejemplo, M: metionina, V: valina, K: lisina, R: arginina, etc. Las mutaciones se denominan según el aminoácido que sea reemplazado en un codón determinado; así por ejemplo, en la mutación M184V el aminoácido original (cepa salvaje) es metionina (M), el número representa la posición del codón en el genoma (184), y a continuación sigue el aminoácido reemplazante (mutante), en este caso valina (V) (Albani, A. et al. 2007).

3.13.3. Resistencia a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

La resistencia a la familia de los INTR tiene varias vías posibles, se pueden presentar mutaciones específicas, como es el caso de las mutaciones M184V, L74V, y K65R, que son seleccionadas principalmente por Lamivudina, Didanosina y Tenofovir, respectivamente. Estas mutaciones, además de conferir resistencia a estos ARVs, pueden causar cierto grado de resistencia cruzada con los otros INTR, especialmente la K65R. Existe otro grupo de mutaciones denominadas TAM (siglas en inglés para “mutaciones asociadas a timidina”), que aparecen gradualmente, y son seleccionadas por AZT y D4T. Las mutaciones TAM se clasifican en TAM 1 y 2, de acuerdo al grado de resistencia, siendo las TAM 1 más potentes en conferir resistencia, además de conferir resistencia cruzada a los otros INTR. La multi-resistencia (en inglés multidrug resistance-MDR) a los INTR se puede presentar, ya sea por acumulación de mutaciones TAM, o por la presencia del complejo de la Q151M, que afecta a todos los INTR, excepto Tenofovir, o bien, más infrecuentemente la MDR se puede presentar por la inserción del codón 69, que confiere resistencia al grupo completo de los INTR (Albani, A. et al. 2007).

Los INTR son “prodrogas” que requieren ser trifosforiladas por las quinasas intracelulares para ser activadas. Una vez fosforilados compiten con los desoxinucleótidos trifosfatos (dNTP) naturales. Al incorporarse a la cadena de ADN en formación, bloquean su elongación y finalizan su síntesis. Las mutaciones poseen dos mecanismos para generar resistencia: Aumento de la fosforólisis vía ATP o pirofosfato (pirofosforólisis). Mediante una hidrólisis se produce la remoción de los INTR incorporados a la cadena de ADN, lo que permite continuar la síntesis de la cadena. Por este mecanismo inducen resistencia las mutaciones TAM.

Disminución de unión al sustrato o discriminación. Se genera una inhibición estérica, ya que las mutaciones determinan un cambio estructural (cercano al sitio catalítico) de la TR, permitiéndole así discriminar entre los INTR, a favor de la incorporación de los dNTP a la

cadena de ADN. Por este mecanismo inducen resistencia por ejemplo: las mutaciones M184V, L74V, y K65R. (Albani, A. et al. 2007).

3.13.4. Resistencia a inhibidores no nucleósidos de la Transcriptasa reversa (TR)

Los INNTR, a diferencia de los INTR, no requieren activación celular y actúan directamente en el bloqueo de la actividad enzimática. Los ARVs pertenecientes al grupo de los INNTR de primera generación presentan una baja barrera genética y resistencia cruzada; tal es el caso de Nevirapina (NVP), y Efavirenz (EFV). El desarrollo de un alto grado de resistencia puede ocurrir rápidamente, incluso en días con el uso de monoterapia y se relaciona con la aparición de una sola mutación. Casi todas las mutaciones presentan resistencia cruzada y generan MDR a NVP y EFV: L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I, Y188L y G190A/S, entre otras. De los INNTR de segunda generación, el primer fármaco en emerger es Etravirina (ETV). La característica central de esta nueva generación es la de presentar una mayor barrera genética. Así por ejemplo, en el caso de ETV se requiere de tres ó más de las siguientes 17 mutaciones para inducir resistencia: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/FT, Y181C/I/V, G190S/A, y M230L. Etravirina es una buena alternativa a pacientes con resistencia a EFV, especialmente en presencia de la mutación K103N. Sin embargo, en la actualidad el uso clínico de este fármaco se basa en una puntuación que se denomina score genotípico, en el cual a las diferentes mutaciones se les asigna un puntaje, de acuerdo al peso específico en producir resistencia, las que se suman y determinan el score final que determina el grado de susceptibilidad al fármaco. (Albani, A. et al. 2007).

3.13.5. Mecanismos de resistencia a inhibidores no nucleósidos de la TR

Los INNTR se unen a un bolsillo hidrofóbico cercano al sitio catalítico de la enzima y mediante una inhibición alostérica desplazan residuos aspárticos asociados al sitio de unión a la polimerasa. Las mutaciones

responsables de resistencia a estos ARVs se encuentran en el punto hidrofóbico de unión. Una mutación puntual puede generar un alto nivel de resistencia a uno o todos los INNTR y emerge rápidamente si éstos son administrados como monoterapia, o en terapia combinada con supresión parcial. La alta barrera genética de los INNTR de segunda generación se debe a la alta flexibilidad molecular que presentan estos ARVs, lo que facilita su adaptación a este espacio en presencia de mutaciones. (Albani, A. et al. 2007).

3.13.6. Resistencia a inhibidores de proteasa

En el caso de los IP, estos ARVs presentan una alta barrera genética, por lo que, para provocar resistencia a un determinado ARV, es necesaria la presencia de varias mutaciones, por lo general tres o más. Emergen las mismas mutaciones en IP con o sin reforzamiento de Ritonavir, sólo difieren en la frecuencia relativa. La resistencia a los IP se va desarrollando en forma secuencial con la aparición de dos o más mutaciones. Las mutaciones primarias o mayores son aquellas que aparecen más precozmente, y confieren un alto grado de resistencia y las mutaciones secundarias o menores se seleccionan más tardíamente, tienden a acumularse y contribuyen a aumentar el nivel de resistencia; estas últimas existe un alto grado de resistencia cruzada entre Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir Y Ritonavir, hay mutaciones primarias que son relativamente específicas para cada fármaco, por ejemplo D30N para Nelfinavir, I50L para Atazanavir, I50V para Fosamprenavir y Darunavir y G48V para Saquinavir, entre otros. Tipranavir y Darunavir son IP de segunda generación, siendo este último el de mayor barrera genética de los IP. Con menor frecuencia se presentan mutaciones en el gen gag, las que pueden causar resistencia a los IP, y que no son identificadas en los estudios genotípicos habituales, los que analizan el gen pol. Generalmente éstas van acompañadas a mutaciones en la proteasa y rara vez se presentan aisladamente en pacientes con resistencia a IP.

La resistencia a los IP está mediada por cambios estructurales en el sitio de unión a estos ARVs, determinando reducción de la afinidad por los IP. Las mutaciones en otros sitios de la proteasa son menos obvias y parecen involucrar mecanismos de alteración en la catálisis enzimática, estabilidad del dímero enzima-sustrato, alteraciones en la cinética enzimática o perturbaciones estructurales mayores. La resistencia a los IP en general se desarrolla lentamente, ya que requiere acumulación de mutaciones. La presencia de dos o más mutaciones primarias claves (M46I/L, I50V, I54M/L/V, V82A/F/T/S, I84V y L90M), generalmente confiere resistencia cruzada a otros IP. Las mutaciones en los codones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93 se encuentran fuera del sitio activo de la enzima y no se asocian a altos niveles de resistencia; sin embargo, contribuyen a ella al asociarse a las otras mutaciones. Las mutaciones en los codones 10, 20, 36 y 71 ocurren hasta en 5 a 10% de los pacientes que inician tratamiento, como parte del polimorfismo de la enzima. La posición de mayor polimorfismo de la proteasa es el codón 63 y cuando se observan pacientes tratados con múltiples IP, la prevalencia aumenta hasta en 90%. (AIDS. 2005)

3.14. **Interacciones farmacológicas**

Las interacciones farmacológicas se dividen en interacciones de tipo farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las interacciones farmacodinámicas (PD) pueden modificar el efecto farmacológico de los medicamentos. Además de los efectos farmacológicos, los efectos adversos de más o dos medicamentos pueden actuar aditivamente o de forma antagonista. Las interacciones farmacocinéticas (PK) se asocian con concentraciones plasmáticas inadecuadas del medicamento. Los cambios en las concentraciones plasmáticas pueden ser el resultado de una absorción, transporte, metabolismo o eliminación inadecuados. En el tratamiento para el HIV existen varias interacciones medicamentosas durante el transporte por la vía de la p-glicoproteína, o en el metabolismo por el sistema enzimático del citocromo P450 (Piscitelli. 2001).

3.14.1. Mecanismos de las interacciones farmacológicas durante el metabolismo.

El sistema enzimático del citocromo P450 es un complejo de isoenzimas. Aproximadamente el 50% de todos los medicamentos son sustratos de CYP3A4, incluyendo los inhibidores de proteasa (IP) y los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (NNRTI). El CYP3A4 se encuentra en el hígado y en los enterocitos del tracto gastrointestinal, por lo que parte del metabolismo se inicia a nivel del intestino. La tasa del metabolismo puede depender de los polimorfismos genéticos de las enzimas. Sin embargo, la ausencia de las enzimas o la disminución de la actividad enzimática, puede provocar un almacenamiento prolongado del medicamento en el cuerpo.

Los medicamentos que son metabolizados por las enzimas P450, pueden ejercer sus efectos mediante tres procesos: el metabolismo de un sustrato, por inhibición o inducción de las enzimas, o una combinación de estos tres. Por ejemplo, el ritonavir (RTV), el efavirenz (EFV) y el nelfinavir (NFV). La combinación específica de los medicamentos determinará cual función es la dominante.

3.14.1.1. Sustratos

Los sustratos son metabolizados por las enzimas del sistema P450 y sus concentraciones séricas podrán ser afectadas por los medicamentos que inhiben o inducen sus vías metabólicas.

3.14.1.2. Inhibidores

Varios medicamentos inhiben de forma específica enzimas del sistema P450 de forma irreversible. El metabolismo volverá a la normalidad una vez que el inhibidor se haya suspendido y se hayan producido enzimas nuevas.

Ejemplo: Los IP son inhibidores del CYP3A4 e inhiben el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio.

Los inhibidores de CYP3A4 con relevancia clínica incluyen: Los imidazoles, los macrólidos, la nefazodona y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI). Estos tienen la capacidad de inhibir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo imidazoles antifúngicos, bloqueadores de canales de calcio, inmunosupresores, agentes hipolipemiantes, anticonceptivos orales, IP). La inhibición de las enzimas puede causar un incremento de las concentraciones séricas relacionado con la dosis en cuestión de minutos a horas, y por ende, puede causar toxicidad potencial. Por lo anterior, los medicamentos con vida media prolongada y con un índice o ventana terapéutica pequeña pueden causar efectos adversos severos. Además, dos sustratos se pueden inhibir competitivamente cada uno de forma reversible si los dos sustratos son de la misma enzima.

Ejemplo: La ciclosporina y los IP son metabolizados competitivamente por el CYP3A4.

3.14.1.3. **Inductores**

Los inductores incrementan la producción de enzimas y aceleran el metabolismo. En consecuencia, los niveles plasmáticos de los sustratos disminuyen produciendo concentraciones subterapéuticas. Esto es de particular relevancia en el tratamiento del HIV ya que puede provocar la pérdida del control virológico y el desarrollo de resistencias. Entre los inductores de CYP3A4 se incluyen: la carbamazepina, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de San Juan. El efecto inductor máximo se alcanza una o dos horas después de la administración. Después de suspender el tratamiento con un inductor, el efecto de esta interacción medicamentosa

continuará por algunos días o semanas, hasta que las enzimas regresen a los niveles basales (Hayes, J. Wolf, R. 1990).

3.14.2. Interacciones farmacológicas en el tratamiento del VIH

3.14.2.1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR)

3.14.2.1.1. Eliminación

El Tenofovir (TDF) se elimina principalmente por la combinación de filtración glomerular y secreción tubular renal activa. Puede existir una competencia para la eliminación con medicamentos que tienen la misma vía de eliminación, como el Cidofovir, el Valganciclovir y el Ganciclovir. En los pacientes bajo tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos, se deberán monitorear los cambios en las concentraciones séricas de creatinina y las concentraciones de fosfato. Las reacciones tóxicas parecen depender de la dosis. Se ha observado el fracaso virológico en pacientes con carga viral alta y números bajos de células T CD4 al coadministrar DDI con TDF. Sin embargo, se requieren estudios clínicos para comprobar este efecto. Se ha investigado bien el incremento de las concentraciones plasmáticas de DDI en presencia de TDF, por lo que se recomienda reducir la dosis diaria de DDI a 250 mg. Se deberán vigilar los efectos del DDI en los pacientes, como es la pancreatitis y la neuropatía (Piscitelli 2001). Asimismo, se ha observado el incremento de la concentración de DDI en pacientes con insuficiencia renal bajo tratamiento con Alopurinol (Liang. 2001).

3.14.2.1.2. Fosforilación intracelular

Las interacciones medicamentosas durante la fosforilación intracelular se han demostrado in vitro cuando se coadministra Ribavirina con Zidovudina (AZT), Estavudina (D4T) o DDI. Mientras las concentraciones plasmáticas de AZT y los metabolitos activos de D4T disminuyen en la presencia de Ribavirina, las concentraciones plasmáticas de DDI se incrementan. La FDA y su sistema de alerta Adverse Event Reporting System, describen a 24 pacientes que desarrollaron síntomas tóxicos (pancreatitis, neuropatía periférica e hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica), en promedio, un mes después de haber iniciado el tratamiento con la combinación de estos medicamentos (FDA Announcement). Los síntomas también ocurrieron cuando se combinó AZT y DDI (Piscitelli 2001).

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas. Las interacciones medicamentosas farmacodinámicas desempeñan un papel importante con los NRTI por el potencial de efectos aditivos de los efectos adversos.

3.14.2.2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El Efavirenz (EFV) y la Nevirapina (NVP) son inductores de CYP3A4, por lo que los medicamentos que se metabolizan por esta vía son eliminados más rápidamente cuando se administran concomitantemente. Además, los estudios in vitro han descrito un efecto inhibitorio de EFV. Se recomienda un ajuste de dosis de los IP cuando se coadministran con los NNRTI. Se recomienda un incremento de dosis de Lopinavir (LPV) y de Atazanavir (ATV) por las concentraciones disminuidas (Lopinavir/r de 400/100 mg BID a 533/133 mg BID y Atazanavir/r de 300/100 mg QD a 400/100 mg QD). No es necesario el ajuste

de dosis en combinación con otros IP potenciados o no potenciados como Nelfinavir (NFV).

3.14.2.3. Inhibidores de proteasa (IP)

Los IP son inhibidores de CYP3A4. El RTV y el LPV/r son inhibidores potentes; los otros IP tienen un efecto inhibitorio débil (Tseng 1999). El efecto inhibitorio de RTV se ha utilizado como una ventaja. Las dosis pequeñas de RTV bastan para potenciar la PK de otros IP, por lo que se permite la dosis de dos veces al día, y en algunos casos, una sola dosis al día. Se han observado dos efectos potenciadores:

Una inhibición de la eliminación da como resultado una vida media más prolongada de Indinavir, Amprenavir y Atazanavir.

Una inhibición del metabolismo da como resultado un incremento de los niveles plasmáticos de Saquinavir y Lopinavir.

La combinación de dos IP en presencia de dosis pequeñas de RTV puede proporcionar una potencia extra útil en los regímenes de terapia de rescate. Sin embargo, es difícil y complicado poder predecir las interacciones medicamentosas. Los estudios de farmacocinética son necesarios para asegurar que las concentraciones plasmáticas sean terapéuticas y así evitar interacciones no favorables. El monitoreo terapéutico de medicamentos es importante para vigilar las concentraciones plasmáticas de los IP en los regímenes con doble IP que intentan optimizar la terapia. Las interacciones entre medicamentos coadministrados con IP en un régimen de IP potenciados pueden causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados.

3.15. TRABAJOS Y PUBLICACIONES RELACIONADAS

3.15.1. A nivel internacional se encuentra publicado un estudio de efectos adversos de fármacos antirretrovirales en cohorte de niños hijos de gestante VIH positiva: transmisión vertical, efectos adversos de fármacos antirretrovirales, malformaciones congénitas y desarrollo ponderoestatural en una cohorte de niños expuestos y no infectados hijos de gestante VIH positiva. Este estudio es una tesis doctoral de la Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Universidad Complutense de Madrid. El objetivo general de este estudio fue establecer la frecuencia, gravedad y evolución de la anemia y la neutropenia asociados a AZT, y otros fármacos antirretrovirales en los lactantes no infectados hijos de gestantes VIH +, de la cohorte perinatal de Madrid, tanto prematuros como nacidos a término. El estudio concluye que Se identificaron “oportunidades perdidas” de prevención de la TV en un 89% de los niños infectados. El uso de AZT durante el parto y la triple terapia al recién nacido de riesgo no están universalmente extendidos. Se debería reforzar el acceso y la implementación de todas las medidas de prevención de la TV en el sistema sanitario.

3.15.2. A nivel nacional no existe publicado aún ningún estudio de Farmacovigilancia en el grupo de embarazo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, por lo tanto este es el primer trabajo de investigación que se realiza sobre este tema. Fuera del Hospital Roosevelt no se ha encontrado algún otro trabajo de investigación relacionado con Farmacovigilancia en mujeres embarazadas con tratamiento antirretroviral. Cabe destacar que existe un estudio reciente de Farmacovigilancia del Tratamiento Antirretroviral en los pacientes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, trabajo de investigación realizado por Pozuelos, T.F. para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica, el cual fue publicado recientemente. En este estudio la investigadora busca determinar los efectos adversos registrados en las bases de datos de la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, esto también se corroboró con la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que

presentaron algún cambio en el esquema antirretroviral. En este estudio se concluye que existen varios cambios de esquema antirretroviral que se relacionan con efectos adversos de los medicamentos, sin embargo teóricamente no son atribuibles a ellos. También se concluye que el Efavirez es uno de los ARVs que presentan mas efectos adversos.

Al investigar un poco mas a fondo sobre los estudios realizados con relación a este tema, se encuentran estudios de Farmacovigilancia a nivel nacional tales como:

- Capacitación sobre farmacovigilancia al personal de salud del Hospital General de Accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Este trabajo de investigación fue realizado por Oliva, P y Juárez, Y. Este fue la tesis de maestría en Atención Farmacéutica, USAC, 2010. El objetivo general de este trabajo de investigación fue Capacitar al personal de salud, del Hospital General de Accidentes del IGSS, sobre nociones básicas de la Farmacovigilancia, y el procedimiento vigente para elaborar una notificación espontánea; algunos otros objetivos fueron Evaluar el nivel de conocimiento del Personal de Salud del HGA del IGSS sobre Farmacovigilancia y dar conocer el procedimiento para elaborar las notificaciones espontáneas (Reacciones Adversas al Medicamento y Falla Terapéutica) al personal de salud del HGA del IGSS. Como conclusiones de este estudio se encuentran que el personal de salud que permanece más tiempo y más cerca de los pacientes es el que detecta más RAM, pero solamente se lo notifican al médico tratante o de turno. Las RAM más frecuentemente observadas son el rash y las alergias; De igual manera se concluye que la mayor parte del personal de salud (más del 90%) está consciente que todos pueden hacer reportes de notificaciones adversas y que no solo es competencia del médico. Además conocen que las industrias Farmacéuticas deben notificar las RAM de sus productos y que por éstas se puede cancelar la comercialización de un producto.

- Implementación de un programa de farmacovigilancia en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Juan de Dios Rodas de Sololá. Trabajo de investigación realizado por Velásquez L. N, para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica, 2004. El objetivo general de este trabajo de investigación fue Implementar el programa de farmacovigilancia mediante el uso de la Hoja Amarilla para crear en el personal médico la cultura del Reporte de una Reacción Adversa a Medicamentos. Dentro de las conclusiones se mencionan varias de interés sin embargo las más destacadas son que el acetaminofén y el ácido acetyl salicílico son los medicamentos más utilizados sin prescripción médica por los pacientes antes de su ingreso al hospital y que El sesgo más importante encontrado para crear el hábito de llevar la hoja amarilla es que el personal médico no es permanente y no existe un comité multidisciplinario de salud dedicado a esta actividad, es por ello que es muy indispensable tomar en cuenta la propuesta descrita dentro de los resultados para crear el hábito de llevar la boleta amarilla dentro del personal médico que labora en el Hospital “Juan de Dios Rodas” de Sololá.

También existen trabajos de investigación dentro del Hospital Roosevelt, entre los cuales se mencionan:

- Implementación del programa de farmacovigilancia en el servicio de consulta farmacoterapéutica y toxicológica -SECOTT- en el Hospital Roosevelt Guatemala, Guatemala. Trabajo realizado por Gaitán G.M.E. y Cerna L. Tesis para optar al título de Maestría en Atención Farmacéutica, 2010. En este trabajo de investigación se plantea como objetivo general la implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica del Hospital Roosevelt –SECOTT-. Como uno de los objetivos específicos más representativos se menciona el dar a conocer las generalidades de Farmacovigilancia y los procedimientos para los reportes de las notificaciones espontáneas (reacciones adversas a los medicamentos y fallo terapéutico), al personal médico y paramédico. Las autoras de la investigación concluyen que La participación del Químico

Farmacéutico dentro de un programa de Farmacovigilancia es esencial por su formación sobre: farmacología, Farmacovigilancia, atención farmacéutica y conocimientos básicos a nivel hospitalario, que le permiten ser intermediario fundamental para el proceso de la notificación. Además se concluye que El personal médico manifestó la necesidad de capacitarse para poder realizar las notificaciones de reacciones adversas, así como de darle seguimiento a las notificaciones, para conocer los resultados obtenidos y de esta forma, poder proporcionarle a los pacientes, medicamentos seguros y efectivos.

- Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo 2004-2007). Trabajo realizado por Del Valle B.M. para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica, 2008. En donde el objetivo general de la investigación fue detectar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes chagásicos guatemaltecos, con los medicamentos Nifurtimox y Benzinidazol a las dosis usualmente utilizadas para combatir la enfermedad. Después del estudio se concluyó que del total de registros médicos que indicaron tratamiento con Nifurtimox, el 81.25% reportaron reacciones adversas y con Benzinidazol se reportaron reacciones adversas en un 73.3% de los pacientes tratados, siendo las reacciones más frecuentes pérdida de peso, excitación nerviosa, epigastralgia, diarrea, dermatitis, cefalea, anorexia y alergia.

4. JUSTIFICACION

El Virus de Inmuno Deficiencia Humana no discrimina, no elige a quien infectar, no decide quien tiene la oportunidad de tratamiento, no elige transmitirse al recién nacido o quedarse sólo en la madre, por lo tanto es de vital importancia tomar en cuenta que siendo hombre o mujer, niño o adulto, de edad intermedia o avanzada, habrá que tener las medidas no sólo de prevención sino también el tratamiento adecuado cualitativa y también cuantitativamente para mejorar la calidad de vida de cada persona que vive con VIH. De acuerdo a las estimaciones a nivel mundial para el año 2009 el número de personas que viven con VIH (adultos y niños) es de 33,3 millones y las nuevas infecciones esperadas son de 2,6 millones. Para Guatemala se estimó un total de 65.701 personas con VIH y 7,557 nuevas infecciones, esto significa 21 personas infectadas diariamente. En Guatemala, la notificación de casos VIH avanzado (SIDA) inició en 1984 con 2 casos masculinos y en 1986 se notifican ya 3 casos femeninos. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2011). El establecimiento de sistemas de prevención de reacciones adversas, que resulta el enfoque más positivamente rentable, conviene plantearlo en los Servicios de Farmacia hospitalaria como un ejercicio de la actividad farmacéutica en general, donde la intervención creciente del farmacéutico en las actividades de farmacoterapia tiene como objetivo su optimización. La misma debe entenderse no únicamente como un intento de participar en la curación del enfermo, sino de una forma más integral, logrando una mayor rentabilidad de la terapia en términos mixtos de eficacia y seguridad.

Al tratarse de pacientes en estado de gestación se tiene un doble riesgo al administrar un tratamiento ya que tanto la madre como el gestante están en contacto con las sustancias a veces toxicas para el cuerpo humano pero necesarias para combatir la infección.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Detectar las reacciones adversas más frecuentes en las pacientes guatemaltecas VIH positivas en estado de gestación que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, las cuales son tratadas con medicamentos antirretrovirales usados para combatir el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

5.2. Específicos

- 5.2.1. Identificar el tipo de reacciones adversas que presentan las pacientes guatemaltecas en estado de gestación al usar los medicamentos antirretrovirales.
- 5.2.2. Clasificar la gravedad de los efectos adversos según lo establecido en la tabla de toxicidad publicada por AIDS.
- 5.2.3. Determinar las medidas tomadas por el personal de salud, ante la aparición de los síntomas de intolerancia que muestren las pacientes tratadas con medicamentos antirretrovirales.
- 5.2.4. Identificar los datos generales de los medicamentos ligados a eventos adversos tales como: Número de lote, fecha de expiración, casa farmacéutica y número de registro sanitario.

6. MATERIALES Y METODOS

6.1. Universo de trabajo

Pacientes femeninas viviendo con VIH en estado de gestación que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

6.2. Muestra

Pacientes femeninas viviendo con VIH en estado de gestación que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt que han presentado algún efecto adverso de los medicamentos antirretrovirales que se le han prescrito. Esto durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y 30 de Junio 2012.

6.3. Recurso humano

6.3.1. Investigador:

Br. Edgar Josué Tello Juárez.

6.3.2. Asesora:

MSc. Eleonora Gaitán Izaguirre – Coordinadora del Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-, Subprograma de Farmacia Hospitalaria del Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad (EDC), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. Hospital Roosevelt.

6.3.3. Co-asesores:

Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro – Jefe Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt.

Dra. Claudia Pérez – Gineco-obstetra Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Licda. Susely García – Química Farmacéutica, departamento de Farmacia, Clínica de enfermedades infecciosas, Hospital Roosevelt.

6.3.4.Revisor:

Doctora Amarilis Saravia. – Jefe Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC.

6.4. Materiales y suministros:

- Hojas de papel bond tamaño carta
- Materiales de oficina: Folders, gancho para folder, clips, lapiceros.
- Libros de texto, tesis y artículos de consulta.
- Computadora.
- Impresora

7. MÉTODO

6.1. Tipo de investigación

Estudio descriptivo, cualitativo y retrospectivo.

6.2. Técnica

Revisión de base de datos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, del año 2010, 2011 y 2012, esta herramienta se utilizó como filtro de información de las reacciones adversas de los medicamentos y de los cambios de esquema de tratamiento y luego se procedió a la revisión del expediente clínico de cada paciente a la que se le detectó algún efecto adverso.

6.3. Instrumentos

- Base de datos Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt, año 2010, 2011 y 2012.
- Expedientes clínicos del Archivo de la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt.

8. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

8.1 Muestra:

Mujeres embarazadas que viven con VIH que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y que han presentado efectos adversos relacionados a los antirretrovirales que le han sido prescritos. Esto durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero 2010 al 30 de Junio 2012.

8.2 Método de análisis e interpretación de resultados:

- Se tabularon los datos recopilados luego de filtrar la información a través de la base de datos y su respectiva revisión y confirmación en el expediente clínico de cada paciente.
- Los resultados de las muestras se analizaron y presentaron de manera descriptiva, esto en forma de tablas de frecuencias y gráficas.

8. RESULTADOS

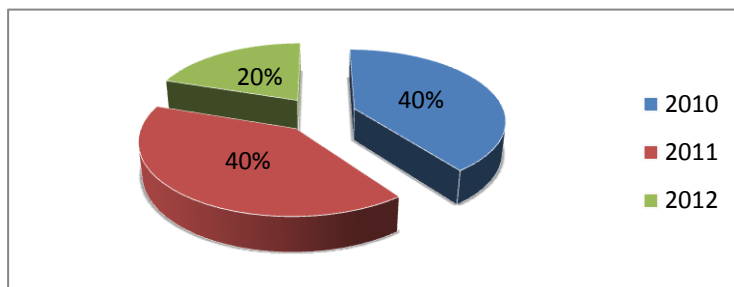
8.1 Descripción de la muestra

TABLA No. 1 Características de las pacientes VIH positivas, embarazadas y en tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

#PACIENTES/AÑO	%	ETNIA	FRECUENCIA	IDIOMA	FRECUENCIA	%	ESCOLARIDAD	FRECUENCIA	%	PROFESION	FRECUENCIA	%	edad (años)	Fre Cuen cia	%
84 (2010)	40%	MAYA (49%)	103	ESPAÑOL	113	54%	ANALFABETA	34	16%	AMA DE CASA	60	28%	16-20	37	18%
				KAQCHIKEL	53	25%	PRIMARIA COMPLETA	26	12%	COMERCIANTE	15	7%	21-25	81	38%
				QUEKCHI	18	9%	PRIMARIA INCOMPLETA	90	43%	ESTUDIANTE	44	21%	26-30	38	18%
85 (2011)	40%	LADINA (51%)	108	QUICHE	15	7%	SECUNDARIA	26	12%	DOMESTICOS	15	7%	31-35	23	11%
				IXIL	3	1%	DIVERSIFICADO	30	14%	SERIGRAFIA	2	1%	36-40	25	12%
42 (2012)	20%			MAM	5	2%	UNIVERSIDAD	5	2%	GESTORA DE PROYECTOS	1	0,50%	41-45	7	3%
				TZUTUJIL	4	2%				MAQUILA	14	7%			
							TORTILLERIA	10	5%						
							RECURSOS HUMANOS	1	0,50%						
SIN EMPLEO	49	23%													

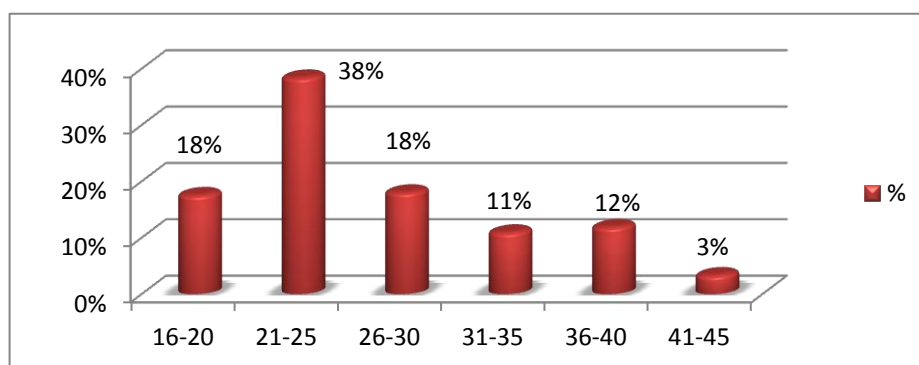
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 1 Pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



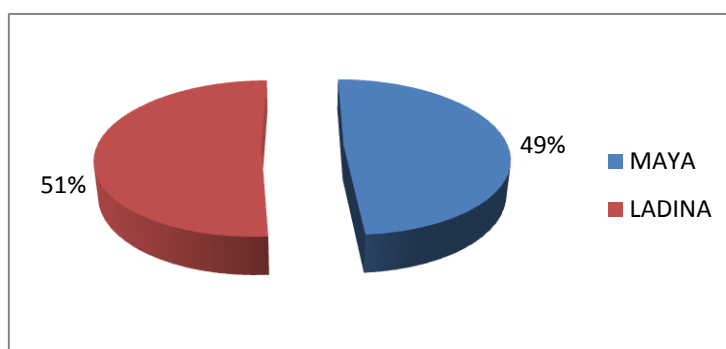
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 2 Edades de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



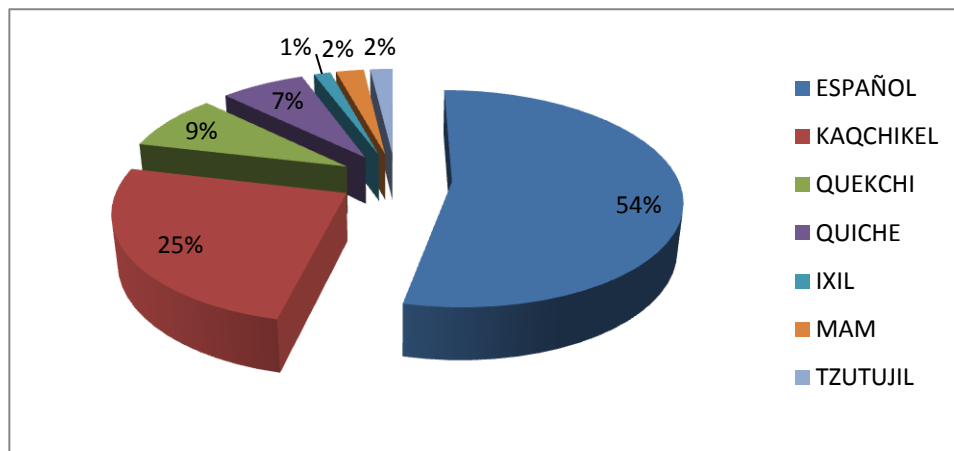
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 3 Grupos étnicos a los que pertenecen las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



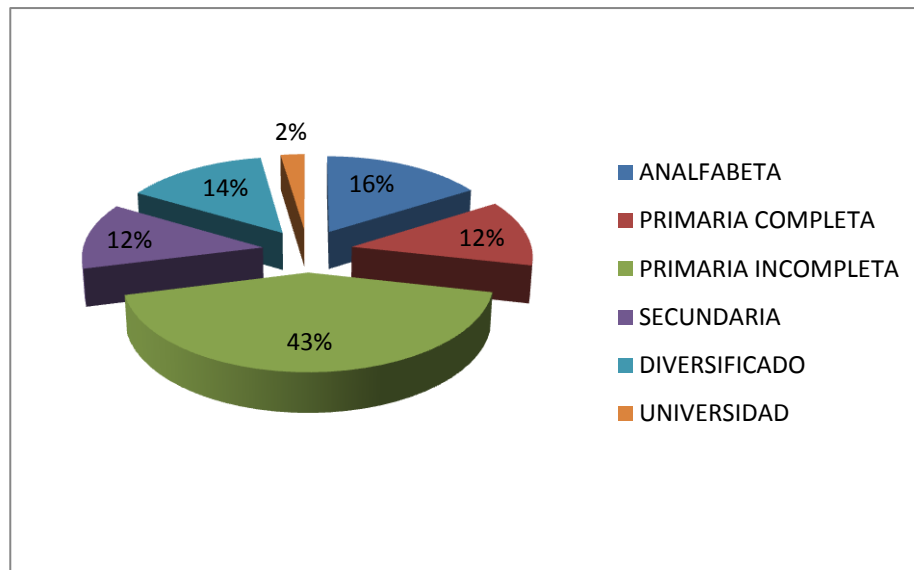
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 4 Idioma de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



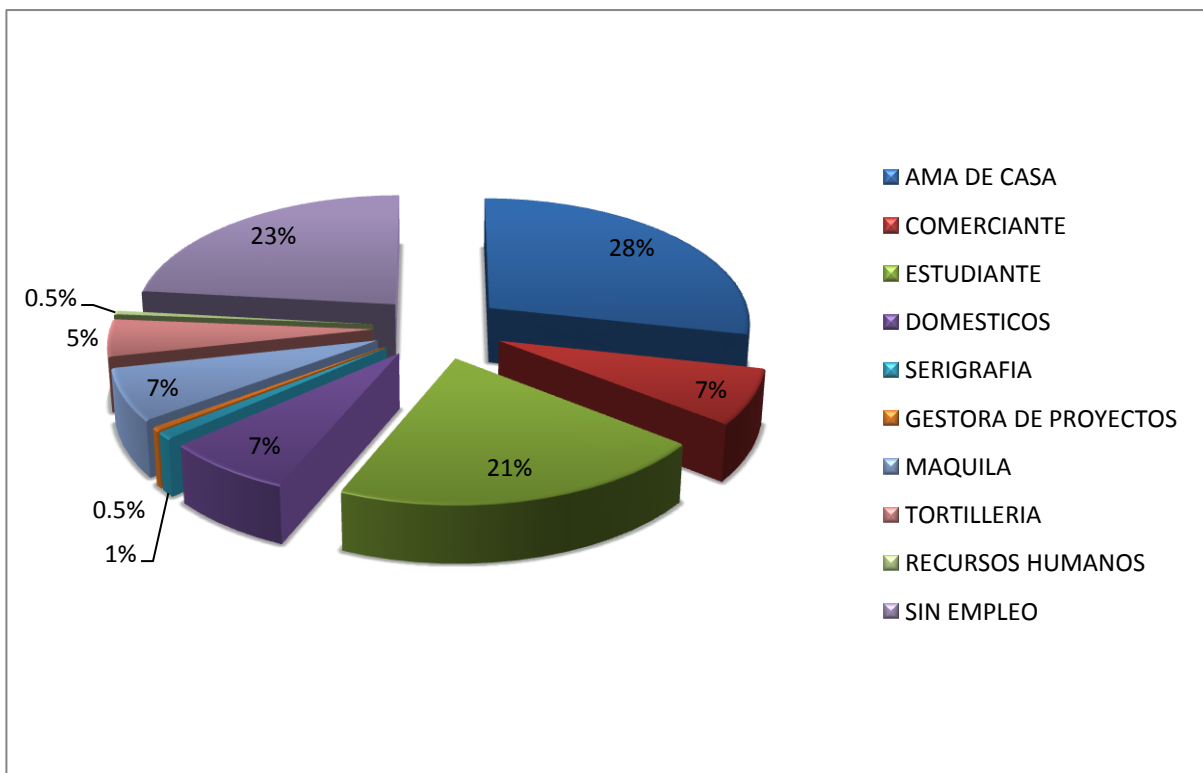
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 5 Escolaridad de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 6 Profesión practicada por las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



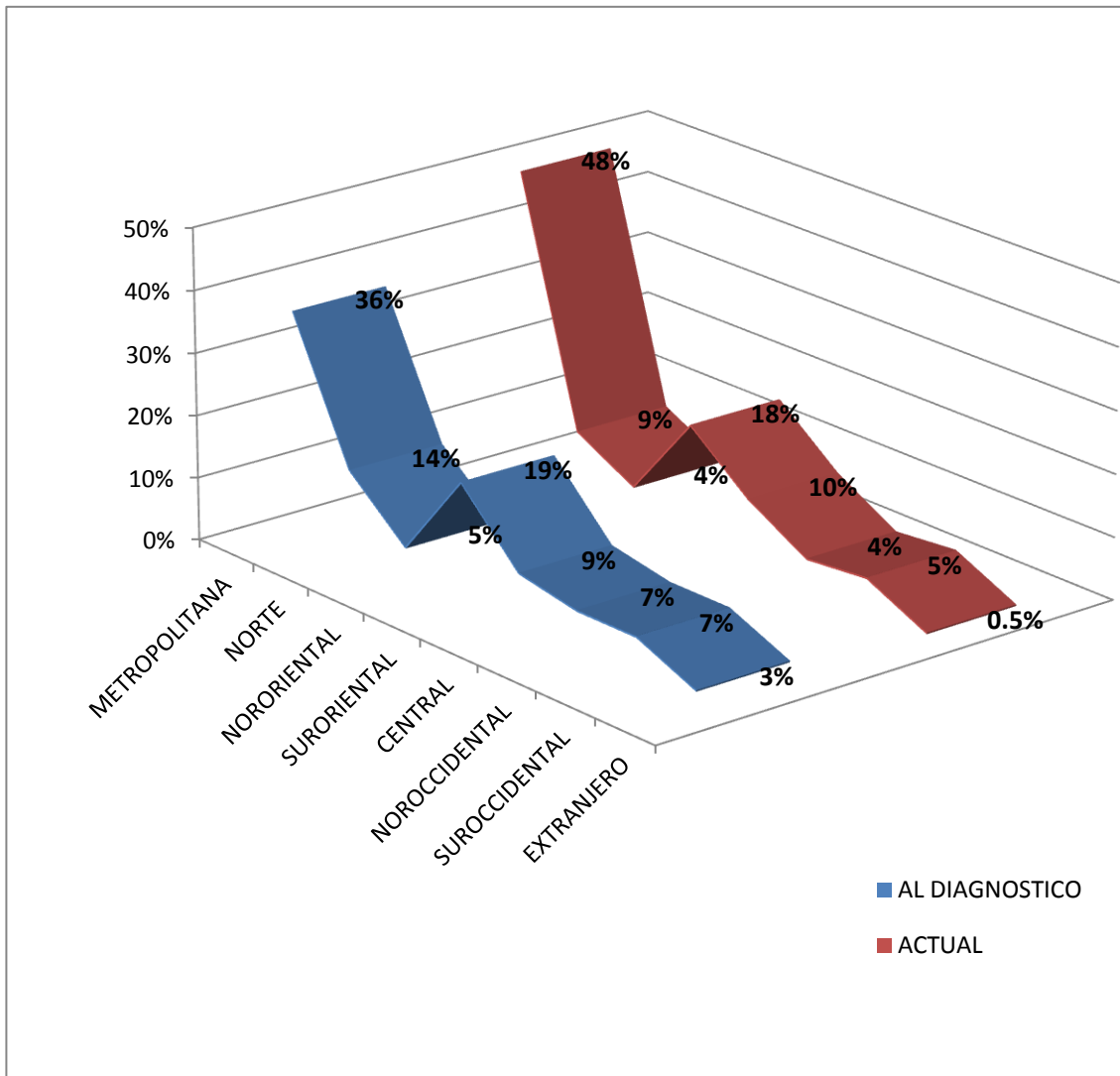
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 2 Tendencia migracional de las pacientes por las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012, comparación procedencia Vs residencia actual.

REGION	AL DIAGNOSTICO	%	ACTUAL	%	TENDENCIA
METROPOLITANA	75	36%	102	48%	AUMENTO
NORTE	29	14%	20	9%	DECREMENTO
NORIENTAL	11	5%	9	4%	DECREMENTO
SURIENTAL	41	19%	38	18%	DECREMENTO
CENTRAL	19	9%	21	10%	AUMENTO
NOROCCIDENTAL	15	7%	9	4%	DECREMENTO
SUROCCIDENTAL	15	7%	11	5%	DECREMENTO
EXTRANJERO	6	3%	1	0,5%	DECREMENTO
TOTAL	211	100%	211	100%	

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 7 Tendencia migracional de las pacientes por las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012, comparación procedencia Vs residencia actual.



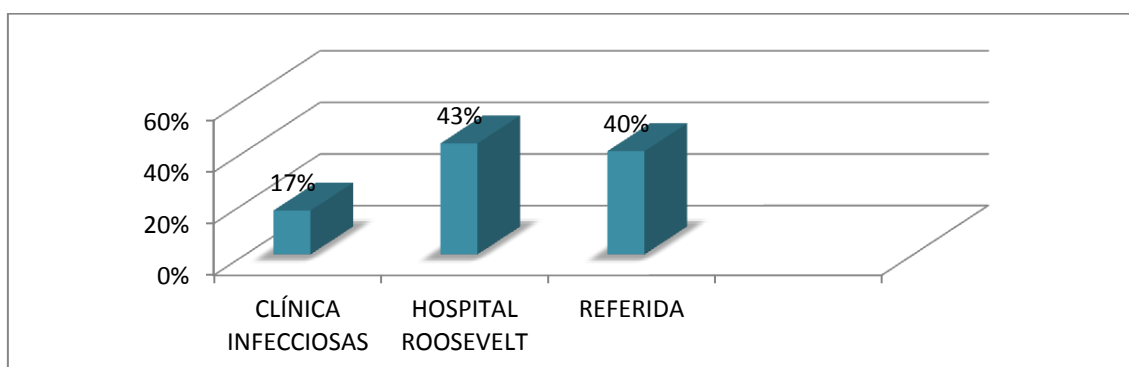
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 3 Lugar de detección de las pacientes VIH positivas, embarazadas y que asistieron a la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido del 1 de enero 2010 – 30 de junio 2012.

LUGAR DETECCION	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%	% TOTAL
CLÍNICA INFECCIOSAS	COEX	35	17%	17%
	EMERGENCIA MATERNIDAD	42	20%	43%
HOSPITAL ROOSEVELT	PRENATAL	13	6%	
	EMERGENCIA ADULTOS	15	7%	
	MEDICINA INTERNA	22	10%	
REFERIDA	ALTA VERAPAZ	15	7%	40%
	AMATITLAN	5	2%	
	ANTIGUA GUATEMALA	2	1%	
	APROFAM	11	5%	
	CHIMALTENANGO	4	2%	
	COATEPEQUE	2	1%	
	CENTRO SALUD CAPITAL	5	2%	
	EL SALVADOR	2	1%	
	ESCUINTLA	8	4%	
	HOSPITAL GENERAL	3	1%	
	HOGAR MARCO ANTONIO	2	1%	
	IGSS	6	3%	
	IZABAL	4	2%	
	JUTIAPA	1	0.5%	
	MEXICO	1	0.5%	
	PETEN	5	2%	
	PROGRESO	1	0.5%	
	QUICHE	3	1%	
	SAN JUAN SACAT	1	0.5%	
	SAN MARCOS	1	0.5%	
SANTA ROSA	2	1%		
TOTAL		211	100%	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 8 Lugar de detección de las pacientes VIH positivas, embarazadas y que asistieron a la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido del 1 de enero 2010 – 30 de junio 2012.



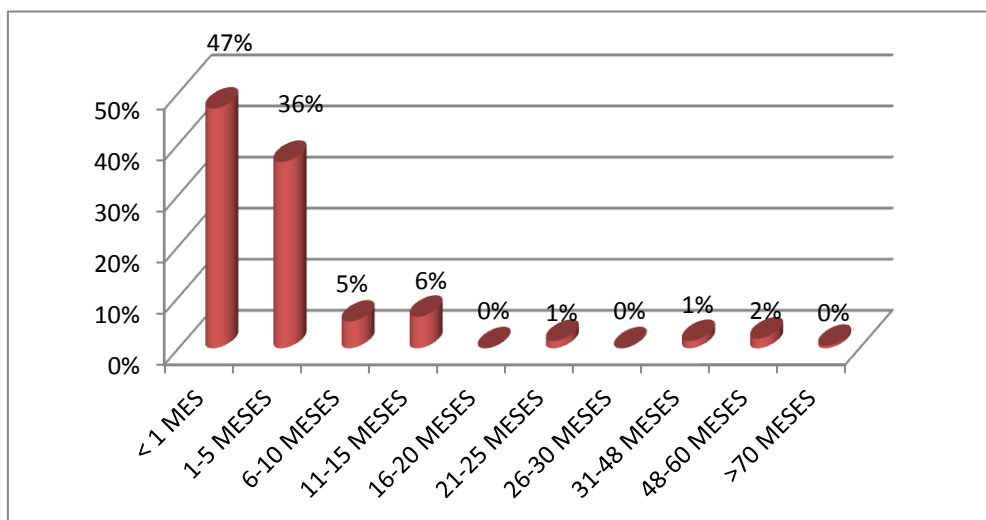
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 4 Características que representan a las pacientes VIH positivas, embarazadas y que asistieron a la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido del 1 de enero 2010 – 30 de junio 2012.

INGRESO A GRUPO EMB	FRE CUEN CIA	%	TIEMPO PARA INGRESO	FRE CUEN CIA	%	TIEMPO EN INICIAR ARV	FRE CUEN CIA	%	# EMB	FRE CUEN CIA	%
NUEVO INGRESO A LA CLÍNICA DE INFECCIOSAS	87	41%	< 1 MES	99	47%	<1 MES	50	24%	1	187	89%
			1-5 MESES	77	36%	1-5 MESES	92	44%			
			6-10 MESES	11	5%	6-10 MESES	24	11%			
			11-15 MESES	13	6%	11-15 MESES	16	8%			
YA EN SEGUIMIENTO EN LA CLÍNICA DE INFECCIOSAS	124	59%	16-20 MESES	0	0%	16-20 MESES	10	5%	2	22	10%
			21-25 MESES	3	1%	21-25 MESES	15	7%			
			26-30 MESES	0	0%	25-60 MESES	2	1%			
			31-48 MESES	3	1%	>60 MESES	2	1%	3	2	1%
			48-60 MESES	4	2%						
			>70 MESES	1	0.5%						

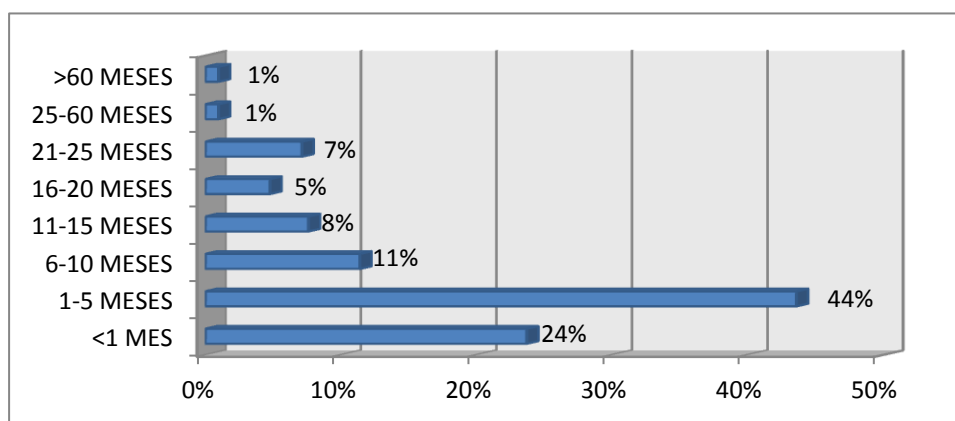
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 9 Tiempo que tardaron en ingresar, después del diagnostico como VIH positivas, al programa de la Clínica de Enfermedades infecciosas, las pacientes embarazadas y que asistieron a la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido del 1 de enero 2010 – 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 10 Tiempo que tardaron las pacientes de la muestra del estudio en iniciar la terapia antirretroviral después de haber entrado al programa de la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt.



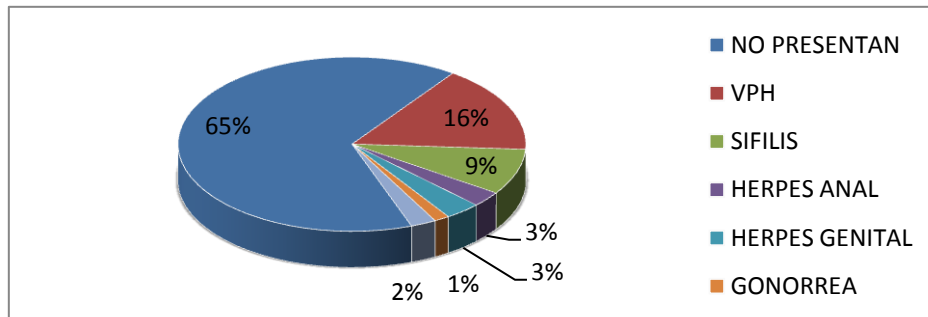
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

TABLA No. 5 Descripción del estadio clínico e inmunológico y su relación con las infecciones de transmisión sexual e infecciones oportunistas, así como, las afecciones más frecuentes presentadas en mujeres embarazadas, VIH positivas y prescritas con tratamiento antirretroviral, que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de junio del 2012.

ESTADIO	AL DIAGNOSTICO	%	ACTUAL	%	ITS	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%	OPORTUNISTAS	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%	AFECCIONES FRECUENTES	FRECUENCIA
N1	38	18%	15	7%	NO	NO PRESENTARON	138	65%	NO	NO PRESENTARON	70	33%	Amenaza de aborto	40
N2	27	13%	23	11%	SI	VPH	34	16%	SI	CANDIDA ORAL	28	13%	Amigdalitis	15
N3	10	5%	11	5%		SIFILIS	18	9%		CANDIDA ESOFAGICA	9	4%	Apendicitis	7
A1	20	9%	23	11%		HERPES ANAL	6	3%		CANDIDA VAGINAL	32	15%	Bronquitis	11
A2	55	26%	36	17%		HERPES GENITAL	7	3%		HERPES ZOSTER	5	2%	Depresión	31
A3	15	7%	18	9%		GONORREA	3	1%		CRIPTO COCOSIS	1	0.5%	Diabetes Mellitus	25
B2	22	10%	41	19%		CLAMIDIA	5	2%		HISTOPLASMOSIS	1	0.5%	Disnea	6
B3	6	3%	11	5%						LEUCOPLAQUIA	29	14%	Enfermedad Péptica	105
C3	18	9%	33	16%						MONILIA	15	7%	Faringoamigdalitis	5
										NUEMONIA BACTERIANA	5	2%	Insuficiencia renal	4
										NEUMONIA POR P. JIROVECI	2	1%	ITU	89
					TB DISEMINADA				3	1%	NAC	4		
					TB PULMONAR				9	4%	NIC I	13		
					TOXOPLASMOSIS				2	1%	NIC II	6		
											NIC III	5		
											Parasitismo intestinal	16		
Pielonefritis	2													
								Sarcoptiosis	19					

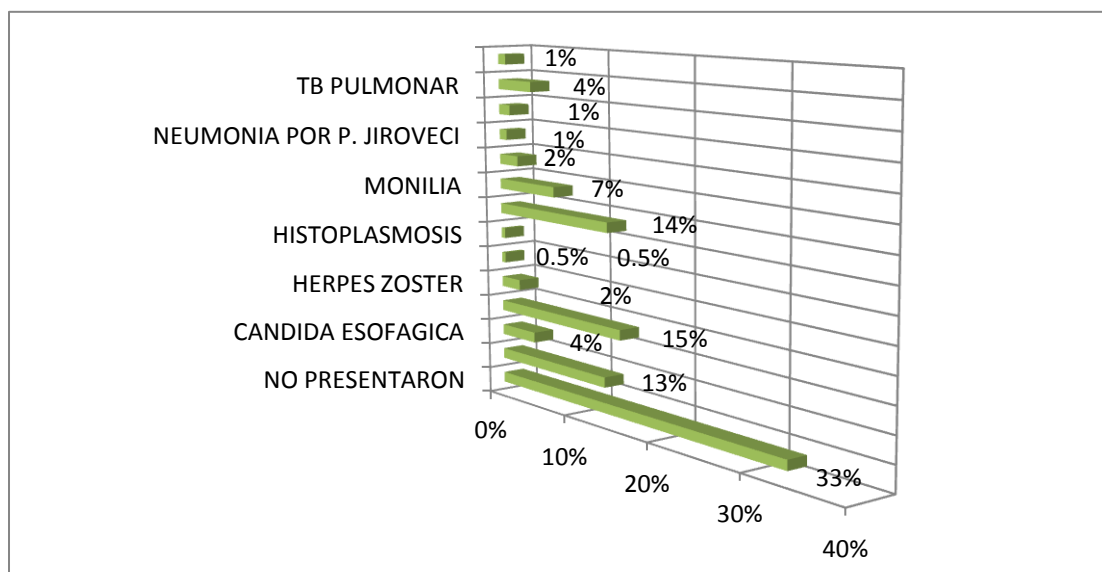
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 11 Incidencia de las infecciones de transmisión sexual más comunes presentadas en mujeres embarazadas, VIH positivas y prescritas con tratamiento antirretroviral, que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de junio del 2012.



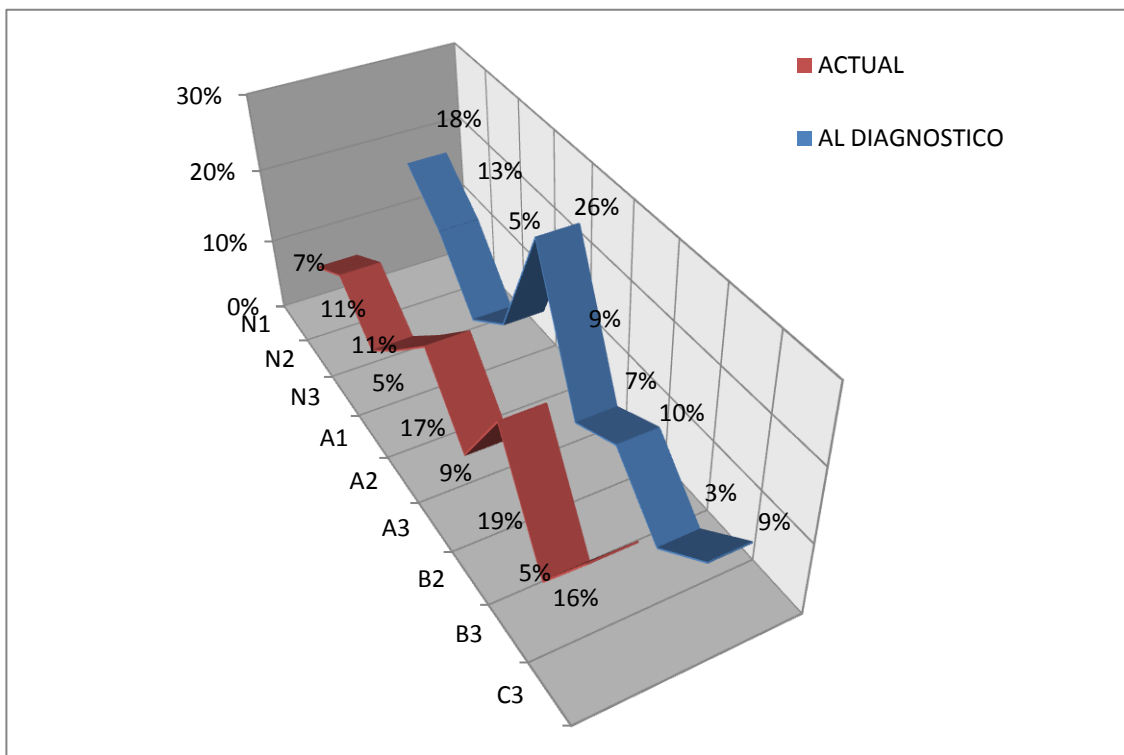
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 12 Incidencia de las infecciones oportunistas más comunes presentadas en mujeres embarazadas, VIH positivas y que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de junio del 2012.



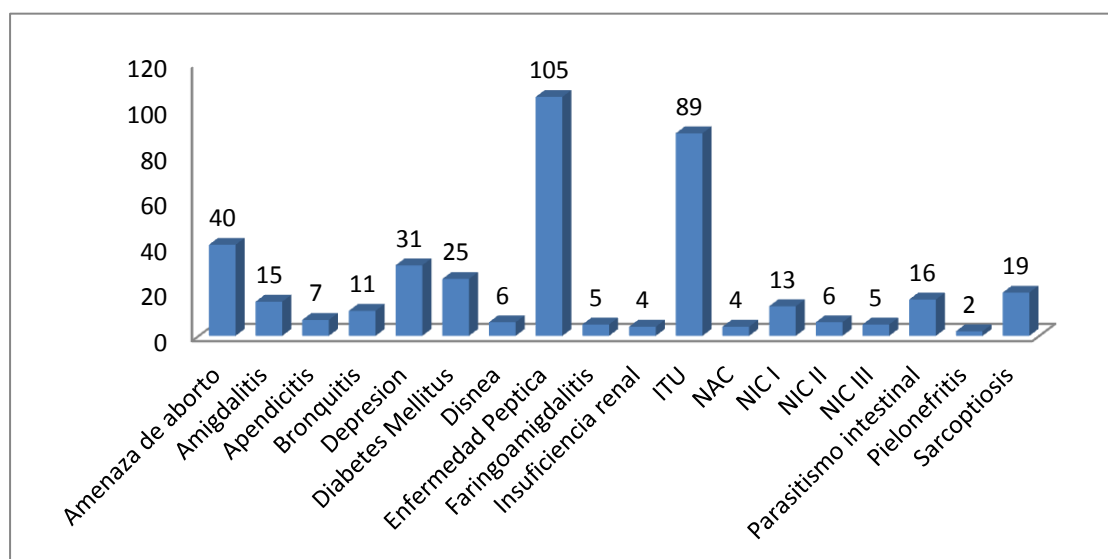
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 13 Clasificación según estadio clínico e inmunológico en de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 14 Incidencia de las afecciones más comunes que sufrieron las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

8.2 Farmacovigilancia

TABLA No. 6 Descripción de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

DESCRIPCION	CASOS	%	TIPO	PARAMETRO	EFECTO ADVERSO	FREC	%	TIEMPO DE TRATAMIENTO	FREC	%	ACCION	FREC	%	RELACION	SEVERIDAD
EFECTOS ADVERSOS	63	30%	CUALITATIVO	GASTRO-INTESTINAL	NAUSEA	8	13%	< 1MES	13	100%	SEGUIMIENTO	7	88%	TARGA (69%)	LEVE (69%) MODERADO (23%) SEVERO (8%)
					VOMITO	3	4%				CAMBIO	1	12%		
					DIARREA	2	3%				SEGUIMIENTO	1	33%		
				SISTEMICO	FATIGA/MALESTAR GENERAL	1	2%	<1 MES	1	100%	SEGUIMIENTO	1	100%	TARGA (100%)	MODERADO (100%)
					DERMATOLOGICO	RASH	1	2%	< 1MES	1	100%	CAMBIO Y HOSPITALIZACION	1	100%	NVP (100%)
			CUANTITATIVO	HEPATICO	HEPATITIS	4	6%	< 1MES	1	25%	SEGUIMIENTO	4	100%	TARGA (100%)	LEVE (75%) MODERADO (25%)
						1-2 MESES	2	50%							
						>2 MESES	1	25%							
				PERFIL LIPIDICO	DISLIPIDEMIA	13	21%	< 1MES	1	8%	SEGUIMIENTO	13	100%	LPVr (100%)	LEVE (70%) MODERADO (30%)
						1-2 MESES	5	38%							
						>2 MESES	7	54%							
					HIPERCOLESTEROLEMIA	2	3%	1-2 MESES	1	50%	SEGUIMIENTO	2	100%	LPVr (100%)	LEVE (100%)
			>2 MESES	1		50%									
			HIPERLIPOPROTEINEMIA	1	2%	1-2 MESES	1	100%	SEGUIMIENTO	1	100%	LPVr (100%)	LEVE (100%)		
				HIPERTRIGLICERIDEMIA	11	17%	< 1MES	3	27%	SEGUIMIENTO	11	100%	LPVr (100%)	LEVE (100%)	
							1-2 MESES	5	45%						
>2 MESES	3	27%													

				HEMATO-LOGICO	ANEMIA	17	28%	< 1MES	10	59%	SEGUIMIENTO	10	59%	AZT	LEVE (16%) MODERADO (6%) POTENCIAL AMENAZA (5%)
								1-2 MESES	5	29%	CAMBIO	7	41%	(100%)	
								>2 MESES	2	12%					
NO PRESENTARON NINGUN EFECTO	--	70%	No aplica												
TOTAL	211	100%													

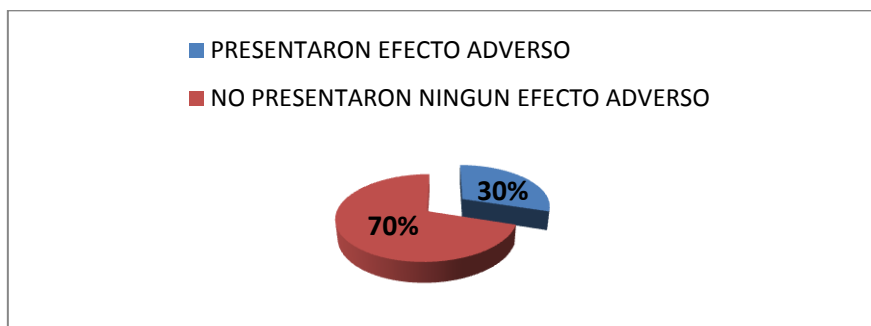
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

TABLA No. 7 Descripción de la relación existente entre el efecto adverso del tratamiento antirretroviral y el factor causante del mismo, en las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

RELACION	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%	ESTADO ACTUAL	FRECUENCIA	%
DIRECTA	LPVr	32	51%	EN CURSO	19	59%
				RESUELTO	13	41%
	AZT	16	25%	EN CURSO	8	50%
				RESUELTO	8	50%
	NVP	1	2%	EN CURSO	0	0%
				RESUELTO	1	100%
INDIRECTA	TARGA	14	22%	EN CURSO	2	14%
				RESUELTO	12	86%
TOTAL		63	100%		63	

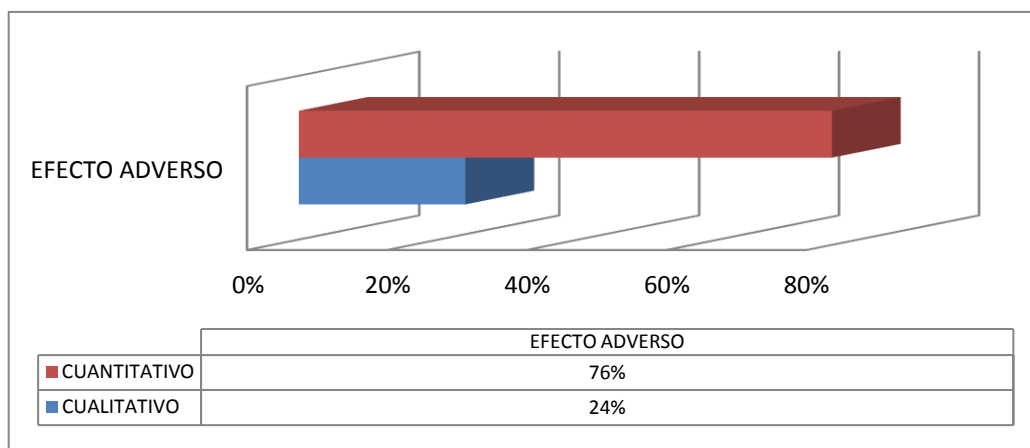
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 15. Incidencia de efectos adversos de los fármacos antirretrovirales presentados por las pacientes VIH positivas en estado de gestación que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



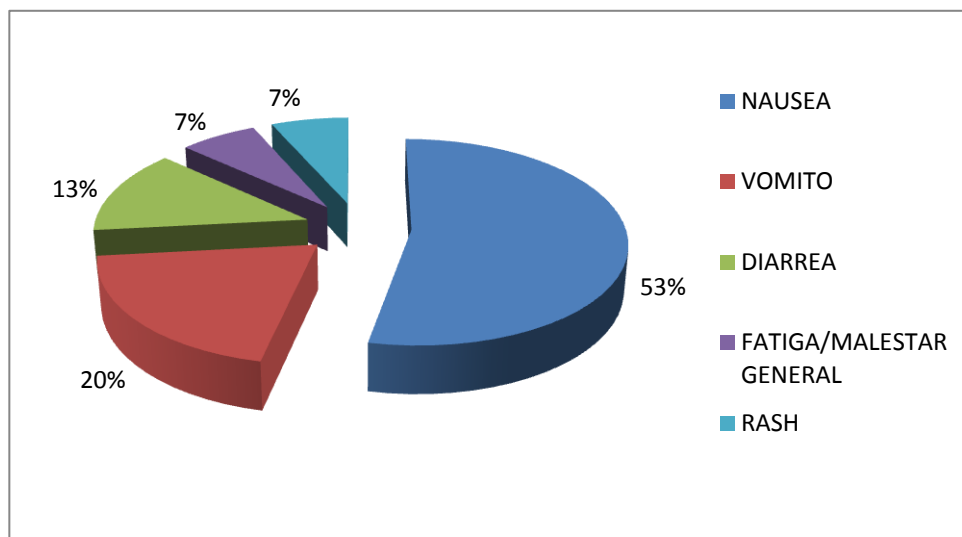
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 16. Comparación de la incidencia de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales, de tipo cualitativo y de tipo cuantitativo, presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



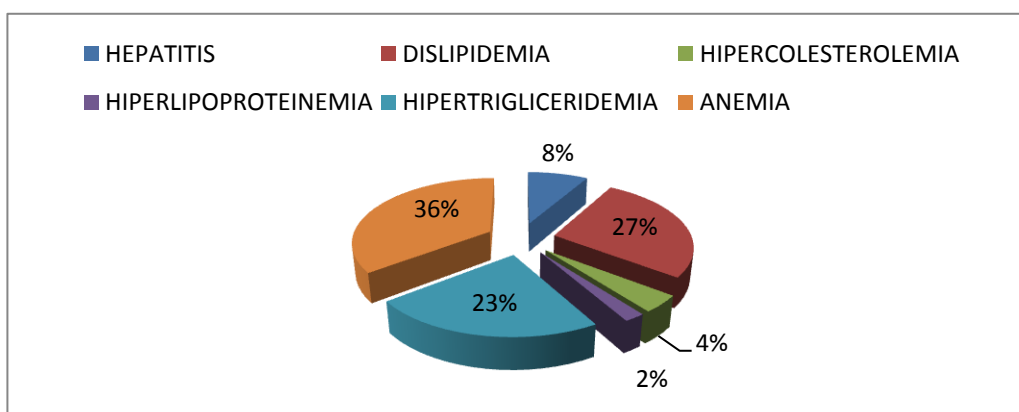
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 17. Descripción de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales de tipo cualitativo presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



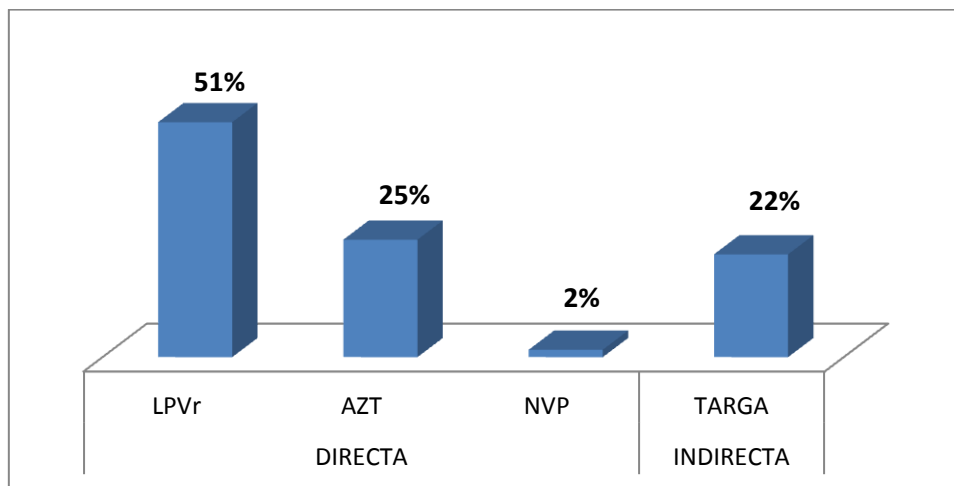
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 18. Descripción de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales de tipo cuantitativo presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



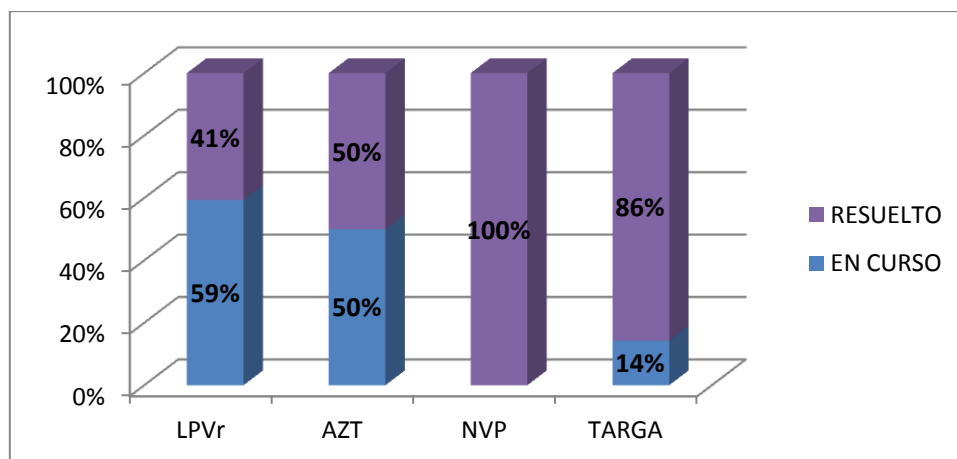
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 19 Descripción de la relación existente entre el efecto adverso del tratamiento antirretroviral y el factor causante del mismo, en las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



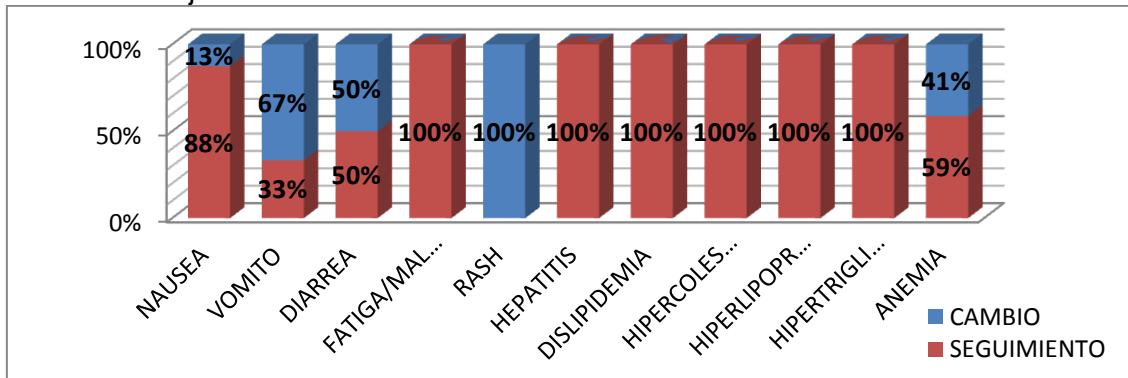
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 20 Estado actual de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



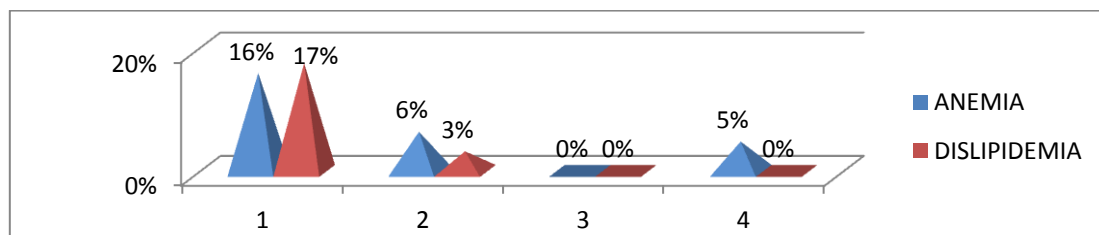
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 21 Acción a la que se recurrió luego de detectarse los efectos adversos del tratamiento antirretroviral en las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



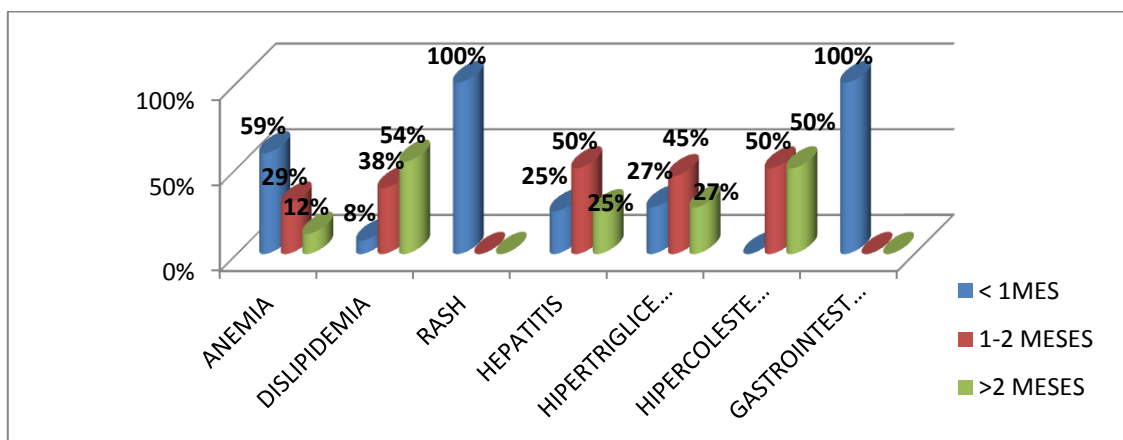
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 22 Grado de severidad de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral relacionados con Zidovudina y Lopinavir/Ritonavir presentados por las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES.

GRAFICA No. 23 Tiempo que recibieron el tratamiento antirretroviral antes de la aparición de los efectos adversos las pacientes VIH positivas embarazadas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIENTALES

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Se realizó un estudio de farmacovigilancia de tipo retrospectivo en mujeres VIH positivas, embarazadas y prescritas con fármacos antirretrovirales, que asistieron a la Clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo del 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2012, con un total de 268 pacientes embarazadas atendidas, sin embargo al aplicar los criterios de inclusión determinados para este estudio se obtuvo una muestra de 211 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 84 pacientes en el 2010, 85 en el 2011 y 42 en el 2012, las cuales cumplían con todos los criterios de inclusión. (Gráfica No. 1). El número de pacientes atendidas durante los primeros 2 años es muy parejo y viendo los resultados del 2012, este sigue la linealidad. Este estudio buscaba también evidenciar características de la muestra, es decir, no solo reportar los efectos adversos del tratamiento antirretroviral, sino también dar a conocer las características principales de las mujeres embarazadas y de la población guatemalteca que asiste a la Clínica de enfermedades infecciosas. Las edades de las pacientes comprendieron de un mínimo de 16 años y un máximo de 45 años, siendo el grupo de edad con más frecuencia el de 21-25 años (38%), y el de menor frecuencia el de 41-45 años (3%), la edad reproductiva se ve fuertemente marcada en este análisis con el 38%, cabe destacar que el 18% corresponde al grupo de edad de 16-20 años y que se evidencia un inicio de la vida sexual por lo menos a los 16 años, dato que llama la atención debido a que la probabilidad, para la población en general, de infectarse con el VIH aumenta mientras más temprano la población sea sexualmente activa (Gráfica No. 2). En la revisión de los expedientes clínicos, se evidenció que la mayoría de las pacientes evaluadas referían el inicio de su vida sexual entre los 12 y los 15 años, mientras que otra gran mayoría referían no recordarse o no referían una fecha o edad.

Siendo Guatemala un país multiétnico, pluricultural y multilingüe, es de suma importancia tomar en cuenta estos factores que pueden ser determinantes en cuanto a la diferenciación e identidad de la población guatemalteca. Uno de los parámetros medidos en la investigación fue la etnia de las pacientes, siendo esto un factor revelador de la realidad de la población guatemalteca que asiste a la clínica. Se identificó por lo tanto dos variables, la etnia Maya (49%) y Ladina (51%) (Gráfica No. 3). En la mayoría de los casos es más probable que una mujer embarazada ladina consulte y lleve su control de embarazo (en centros asistenciales especializados) a que lo haga una mujer embarazada Maya, esto debido a las creencias que marcan la diferencia entre ambas etnias, sin embargo existen también otros factores

determinantes como lo son el transporte o la accesibilidad a las comunidades, la escases de recursos económicos, la falta de información. Un factor aun más determinante en cuanto a la calidad de la atención provista a las pacientes radica en el idioma que comprenden, haciéndose necesaria la intervención de traductores y esta escala de información limita en algunos casos la comprensión de la información en ambas vías. El 54% de las pacientes habla el idioma español mientras que el 46% restante se divide en: Kaqchiquel (25%), Quekchi (9%), Quiche (7%), Mam (2%), Tzutujil (2%), Ixil (1%) (Gráfica No. 4), evidenciando nuevamente el factor multilingüe de la población.

Este tipo de centro de atención tiene la particularidad de atender pacientes de diferente escolaridad, siendo este un factor importante porque puede influir en la comprensión de la enfermedad y en la comprensión de la importancia del tratamiento. El 16% de las pacientes refieren no haber tenido una formación dentro de una entidad educativa por lo que se determinó dentro del grupo analfabeta. El 84% restante si cuenta con una formación académica, dicho grupo se divide en: primaria incompleta (43%), primaria completa (12%), secundaria (12%), diversificado (14%), universidad (2%) (Gráfica No. 5). No siempre el grado académico representa el grado de sabiduría o comprensión de la persona, sin embargo en muchos casos si es un factor limitante. Dentro de la muestra en estudio el 2% lo representan las pacientes con formación superior, esto se evidencia y contrasta con la realidad nacional, tomando en cuenta que solo el 1% de la población guatemalteca alcanza este nivel de estudios. La mayoría de las pacientes llegaron a tener una primaria incompleta (43%), siendo en la mayor parte de los casos hasta tercero primaria. La escolaridad también va ligada a la profesión que se practica, ya que en la sociedad actual entre mayor sea el grado académico con que se cuente, mayores serán las oportunidades de empleo y la profesión que se practique. Dentro de las profesiones practicadas se marcan 3 variables con mayor frecuencia, las cuales son: Ama de casa (28%), desempleada (23%) y estudiante (21%) (Gráfica No. 6). La relación entre estas tres variables es que ninguna de las tres tiene una producción de ingresos, lo que las hace dependientes de otras personas. Es importante que uno de los mayores porcentajes sean estudiantes, debido a que esto muestra el deseo de superación personal que existe en las mujeres de la muestra, aun cuando ya conocen su diagnostico determinando la superación personal como un indicio de la superación de duelo. El contraste de la superación personal mencionada anteriormente es el 23% representado por la variable de desempleo, por ser este estudio de tipo retrospectivo no se tiene la oportunidad de

interactuar con el paciente por lo que no se sabe con certeza la causa de tan elevado porcentaje de desempleo, la crisis económica mundial incrementó de 5,3% a 5,9% la tasa de desempleo en Guatemala, La PEA en Guatemala asciende a 4,9 millones de personas, donde el 75% de la Población Económicamente Activa (PEA) se encuentra en la economía informal, es decir, sólo un millón cuenta con un empleo formal en este país.

Una variable muy relacionada con la profesión practicada es el grado de pobreza de las pacientes, esto fue tomado en cuenta de la evaluación realizada por el departamento de trabajo social a las pacientes, encontrado en el expediente clínico. Las variables fueron: sin pobreza (23%), en pobreza general (51%) y en pobreza extrema (27%) (Anexo 1). Al hablar de los datos del perfil socioeconómico que se tabularon en este estudio, no solo se habla del grado de pobreza de las pacientes también se tomaron en cuenta datos relevantes como lo son: Los servicios básicos con los que cuentan las pacientes, la condición de la vivienda y el tipo de hogar en el que se desenvuelven. Las variables anteriores sirvieron para comprender y analizar de una mejor manera a la muestra del estudio. La pobreza es un fenómeno complejo y multidimensional, tanto en sus causas como en sus efectos, y engloba aspectos tangibles e intangibles relacionados a la incapacidad de las personas de tener una vida tolerable. Por lo general, se ha relacionado la pobreza con los conceptos de "necesidad", "estándar de vida" o "insuficiencia de recursos" (Feres, 2001). En el año 2004 la Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia (SEGEPLAN), el Instituto Nacional de Estadística (INE) y la Universidad Rafael Landívar unieron esfuerzos para elaborar, con el apoyo técnico del Banco Mundial, el Mapa de Pobreza 2002. Los mapas de pobreza son una representación geográfica de las condiciones de vida de un país. Según la Encuesta de Condiciones de Vida del año 2000, en Guatemala, el 56% de la población se encuentra por debajo de la línea de pobreza general y alrededor del 16% por debajo de la línea de pobreza extrema). A nivel departamental, los resultados indican que aquellos con mayor incidencia de pobreza general son Quiché (84.6%), Alta Verapaz (84.1%) y Huehuetenango (78.3%). A éstos se suman otros departamentos del cinturón de pobreza del norte y noroeste del país, en donde cerca de tres cuartas partes de la población es pobre: Sololá (75.5%), Totonicapán (73.7%), Baja Verapaz (73.2%) y San Marcos (73.1%). Nuevamente, los departamentos más afectados por la pobreza extrema son Alta Verapaz (41.2%), Quiché (33.2%) y Huehuetenango (30.3%). Generalmente los lugares con las mayores tasas de pobreza general son también los que presentan peores resultados

en cuanto a pobreza extrema, sin embargo, el departamento de Jalapa (con 30% de la población por debajo de la línea de pobreza extrema) ocupa una posición más crítica en el ordenamiento referente a la pobreza extrema (cuarta posición) que en el de pobreza general (octava posición). En cuanto a este estudio, el grupo con mayor porcentaje refiere vivir en pobreza general (51%) lo cual significa que sobrevive con menos de \$2-3 al día. El 27% refiere estar en pobreza extrema lo cual describe que este grupo sobrevive con menos de \$1.00 al día, mientras que el 23% refiere no sufrir de pobreza colocándolos en un estatus económico medio o superior, sin embargo no es posible establecer específicamente en qué nivel fuera de pobreza se encuentra ya que el estudio socioeconómico encontrado en los expedientes clínicos solo hace referencia al grado de pobreza. Luego de evidenciar que no solo es importante el conocer el grado de pobreza, sino también el lugar de donde provienen las pacientes se realizó una gráfica para relacionar la tendencia migracional, tomando en cuenta la residencia de origen (cuando la paciente ingresa a la clínica) y la residencia actual (hasta junio 2012). Guatemala está formada por 22 departamentos y 334 municipios, es por eso que, para poder describir de una manera uniforme y para que la descripción cuente con validez externa, se tomó de referencia las regiones geográficas de Guatemala dividiéndolas en 8 variables, las cuales son: Región I o Metropolitana, que está conformada por la ciudad de Guatemala. Región II o Norte, conformada por Peten, Alta Verapaz y Baja Verapaz. Región III o Nororiental, conformada por Jalapa, Chiquimula, El Progreso, Izabal y Zacapa. Región IV o Suroriental, conformada por Jutiapa y Santa Rosa. Región V o Central, conformada por Chimaltenango y Sacatepequez. Región VI o Suroccidental, conformada por Retalhuleu, San Marcos, Suchitepequez y Escuintla. Región VII o Noroccidental, conformada por Huehuetenango, Quiche, Quetzaltenango, Solola y Totonicapan. La última variable se determinó como “extranjero”, haciendo referencia a todas las pacientes que no son guatemaltecas o que actualmente no residen en Guatemala. La gráfica No. 7 revela que al momento del diagnóstico las regiones en las que residían el mayor porcentaje de pacientes eran: Metropolitana (36%), Suroriental (19%) y Norte (14%). Según la literatura la epidemia del VIH se extiende de una manera más acelerada según lugares geográficos, en las que zonas fronterizas tienen una alta incidencia de casos de VIH, al contrastar la literatura con los resultados del estudio la región norte que abarca Peten, al igual que la región suroriental, funcionan como zonas fronterizas. Al evaluar la tendencia migracional de las pacientes ya se toma en cuenta el lugar de residencia para Junio 2012 en donde se resalta el aumento de residencia en las regiones

metropolitana (48%) y central (10%), con un aumento del 12% y 1% respectivamente (Gráfica No. 7). El aumento del número de pacientes que residen en estas regiones se debe a factores como la accesibilidad a servicios de salud, ya que son una población de alto riesgo en cuanto a las enfermedades oportunistas, también se debe a factores de transporte y trabajo, lo cual se evidencia en que dentro del primer año de seguimiento en la clínica de infecciosas, más del 60% de las pacientes evaluadas en este estudio dejó de asistir por lo menos a una cita programada por falta de recursos para pagar el transporte. Además cabe destacar que el 23% de las pacientes se encontraron sin empleo en alguna ocasión durante el tiempo de estudio. Económicamente la capital del país es la más fuerte entre los demás departamentos y por ella pasa la mayoría de actividad comercial, habrá que recordar que el 7% de las pacientes se dedican al comercio y especular sobre qué porcentaje de los familiares o parejas del 28% de las pacientes que son amas de casa pueden estar relacionados a las actividades comerciales que destacan a estas regiones en crecimiento poblacional. Guatemala Cuenta con 29,525 comunidades rurales aproximadamente, de las cuales el 54% de ellas actualmente se abastecen con algún sistema de agua para consumo humano, pero ¿qué sucede con esas regiones en las que no se cuentan con los servicios básicos? Siendo una población de alto riesgo en cuanto a las enfermedades oportunistas y el estado de inmunosupresión que las pacientes presentan, es necesario e indispensable que se cuente con el acceso a estos servicios, no solo como persona viviendo con VIH sino como ser humano. Como parte del perfil socioeconómico de las pacientes evaluadas, se tabularon los datos que representan el acceso a los servicios básicos que se tiene por parte de las pacientes, lo cual reveló que con respecto al agua, el 44% no tiene acceso a ella, mientras que el 40% tiene acceso a agua potable y el 16% a agua de pozo. No tener acceso al líquido vital que es el agua, predispone a las pacientes a un número elevado de enfermedades principalmente del tracto gastrointestinal, genitourinario y de tipo dermatológico ya que la higiene se ve comprometida. En cuanto al servicio de luz, el 29% no cuenta con este, mientras que el 71% si tiene acceso a dicho servicio. El no contar con luz eléctrica afecta la salud de una manera particular, al no tener luz habrá que utilizar otro método para cocinar, calentarse, movilizarse dentro de la vivienda y si lo que sustituye la luz es por ejemplo leña, la acumulación de los vapores y el CO₂ comprometen el funcionamiento del sistema respiratorio. En cuanto al servicio sanitario, el 1% no cuenta con este servicio, mientras que el 46% cuenta con una letrina y el 53% con un sanitario como tal (Anexo 1). Para relacionar los datos de pobreza y acceso a servicios

se utilizó uno de los términos que describen la pobreza como “Una persona es considerada pobre si él o ella no tiene acceso (o no posee la capacidad para acceder) a un paquete de bienes, servicios y derechos establecidos normativamente” (CEPAL, 1997) y se relaciona con la última variable presentada en acceso a servicio en donde el 15% de las pacientes si tienen acceso a cable, mientras que el 85% no cuentan con este servicio (Anexo 1), motivo por el cual se concluye que si existe una parte de la muestra fuera de las líneas de pobreza (general y extrema).

Los esfuerzos de parte del sistema de salud para combatir la epidemia del VIH dentro de la población guatemalteca han abarcado muchas estrategias y dentro de la clínica de enfermedades infecciosas se ha trabajado fuertemente el área de maternidad y ginecología dentro del programa de transmisión vertical y se ha logrado que aun en condiciones extremas de detección tardía de las madres, en las últimas semanas del embarazo, durante el propio parto o aun luego del nacimiento, cuando el neonato o la madre son referidos al hospital, tener una tasa de transmisión que ha oscilado entre el 5 al 6%, mucho menor que el 23-42% que se esperaría, si no se realizara ninguna intervención. (Mejía, C. 2010). Se clasificó los posibles lugares de procedencia de las pacientes en tres variables: La clínica de infecciosas, la cual funciona a través de la consulta externa de adultos en el que se captó al 17% de las pacientes. Dentro de las pacientes captadas en el Hospital Roosevelt (47%) se divide en: Emergencia de maternidad (20%) que representa a las pacientes que llegaron a resolver el embarazo o por alguna complicación del mismo siendo este el mayor porcentaje, prenatal (6%) que representa a las pacientes que estuvieron en seguimiento ginecológico y monitoreo del embarazo a las que se les ofertó la prueba y el resultado fue positivo según el protocolo nacional, emergencia de adultos (7%) que representa a las pacientes que ingresaron en estado delicado al Hospital y al ofertar la prueba se evidencio que el VIH era la patología de base, medicina interna (10%) que representa a las pacientes que luego de pasar por la emergencia son llevadas a los encamamientos para su observación y/o estudio (Gráfica No. 8). Por la descripción anterior se evidenció que hay dos formas en las que las pacientes pudieron ingresar al programa de la Clínica de infecciosas y estos son: Embarazadas (41%) o no embarazadas (59%)(Gráfica No. 9) . La importancia de lo anterior radica en que el embarazo es un criterio para el inicio de la terapia antirretroviral y debe de iniciarse a la semana 17 de embarazo para reducir la probabilidad de transmisión vertical y en este grupo es en el que radica la importancia de este estudio, ya que por ser la primera vez que recibe estos fármacos hay una alta probabilidad de presentar efectos

adversos. En cuanto al grupo de pacientes que ingresan no estando embarazadas al programa de la clínica de infecciosas, depende de su estadio clínico e inmunológico para determinar si se debe o no iniciar su tratamiento, es por eso que se analizó la clasificación según el estadio clínico e inmunológico comparándolos al diagnóstico y en la actualidad (junio 2012) viéndose un incremento de los estadios C3, B3, B2 y un decremento de los estadios N1, N2 y A2, tal como lo muestra la gráfica No. 15. La Gráfica No. 10 representa el tiempo que tardaron las pacientes del estudio en ingresar al programa de la clínica después de ser diagnosticadas como VIH positivas, esta gráfica determina que el 47% de las pacientes tardaron menos de 1 mes en ingresar, habrá que recordar que de este porcentaje hay un 17% de pacientes que fueron captadas en la consulta externa de adultos de la clínica de infecciosas las cuales ingresaron ese mismo día al programa, si se compara el 30% restante con el 40% que son referidos se observa que se ha logrado ingresar un buen porcentaje rápidamente sin embargo datos más específicos revelaron que el 36% de las pacientes tardaron de 1 a 5 meses para ingresar al programa. El inicio del TAR no suele ser urgente en los pacientes con infección crónica, exceptuando aquellos que presentan enfermedades definitorias de sida. En los pacientes con tuberculosis, empezar el tratamiento antirretroviral dentro de las 2-4 semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculoso, se asocia a una menor mortalidad, especialmente en aquellos pacientes con <200 linfocitos CD4/ μ L¹³⁻¹⁵. Antes de iniciar la terapia conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta e intentar corregirlas¹⁶. Es importante conocer los factores dependientes del paciente (laborales, restricciones dietéticas, etc.) (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2012). Luego de establecido el criterio de inicio de la terapia antirretroviral existen factores como la evaluación psicológica para determinar si es conveniente o no el inicio es por eso que no se da de inmediato. La Gráfica No. 11 reveló el tiempo que tardaron las pacientes en iniciar la terapia antirretroviral después de su ingreso al programa de la clínica de infecciosas dando como resultado que el 24% inició el tratamiento en menos de 1 mes y el 44% lo hizo de 1 a 5 meses después de ingresado al programa, seguido de un 6% que inició en un tiempo de 6 a 10 meses.

El diagnóstico del VIH en las mujeres de la muestra fue un factor determinante en sus alcances y metas, esto se ve representado en la Gráfica No. 12, la cual muestra el número de embarazos de las pacientes después de su diagnóstico, en esta gráfica se nota un decremento del número de embarazos siendo el mayor porcentaje las pacientes que solo han tenido un embarazo (89%), las que han tenido 2 embarazos

(10%) y las que han tenido 3 embarazos (1%). Estos datos también se ven estrechamente relacionados con el número de hijos que las pacientes tenían para el momento del diagnóstico para VIH y el número actual. Las que no tenían hijos (48%) se reducen a solo 9 pacientes (4%) que representan los embarazos que han terminado como abortos. Las que solo tenían 1 hijo (33%) representan actualmente el 63% siendo este el mayor porcentaje de la muestra. Las pacientes que actualmente tienen 4 (1%) y 5 (1%) hijos, los han tenido desde el momento del diagnóstico y representan las pacientes que ya tenían una cantidad alta de hijos en el momento del diagnóstico (Anexo 1).

Parte importante de los datos representativos de cómo se encuentra la muestra del estudio es conocer la incidencia de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y de las infecciones oportunistas (IO) que presentan, esto es importante debido a que la presencia o ausencia de ETS juega un papel fundamental en las posibilidades de transmisión vertical, mientras que la presencia de IO sugiere si el tratamiento está siendo o no efectivo, se puede clasificar como fallo clínico si estas enfermedades reinciden en la muestra, sin embargo también puede estar estrechamente relacionado con fallo virológico y/o inmunológico. El 65% de las pacientes evaluadas no presentaron ninguna ETS durante el embarazo, mientras que la infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) es la ETS que se encuentra con más frecuencia (16%), seguida de Sífilis (9%), Herpes genital (3%) y Herpes anal (3%). Las ETS que se encuentran con menor frecuencia son Gonorrea (1%) y Clamidia (2%) (Gráfica No. 11). La infección por VPH en la mayoría de los casos tiene una ventaja diagnóstica sobre las demás ETS debido a que las lesiones son notorias y al darse cuenta las pacientes consultan con más urgencia, mientras que con las ETS que solo se detectan por un análisis clínico, es más difícil que consulten sin mencionar que en su gran mayoría el diagnóstico se da al seguir el protocolo. Las consecuencias del VPH pueden ser graves ya que existen varios subtipos del VPH que llegan a ser cancerígenos estos son el subtipo 16 y 18. Los subtipos cancerígenos del VPH inducen la formación de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y estas pueden ser de tipo I, II, o III, dependiendo del tipo de lesión y de la porción del epitelio basal que ocupen. En las pacientes evaluadas se detectaron a 13 pacientes con un diagnóstico de NIC I, 6 pacientes con NIC II y 5 pacientes con NIC III, todas estas pacientes con antecedentes de infección por VPH (Gráfica No. 14). Para reducir la incidencia de transmisión de las ETS se brinda información a las pacientes del uso adecuado del condón y se les provee de todos los instrumentos necesarios, incluyendo preservativos

y en algunas ocasiones lubricante. A la vez de prevenir las ETS también se previene la reinfección por VIH, sin embargo el 46% de las pacientes refieren no usar este método de barrera, el 41% si lo usa y el 13% prefiere practicar la abstinencia (Anexo 1).

La gráfica No. 12 presenta la incidencia de las infecciones oportunistas (IO) que presentaron las pacientes durante el embarazo. El 33% de las pacientes no presentaron ninguna IO, existe una gran incidencia de infección por Candida, en mayor proporción candidiasis vaginal (15%) y candidiasis oral (13%). La leucoplaquia fue detectada en un 14% de las pacientes, estas IO tienen la particularidad de no tener un rango específico de CD4 para poder expresarse, incluso pueden aparecer en pacientes que no presentan inmunocompromiso adquirido, siendo este el caso de los pacientes que padecen Diabetes Mellitus y otros tipos de enfermedades autoinmunes como el Lupus. También se detectaron enfermedades definitorias de VIH avanzado tales como: Histoplasmosis (0.5%), Criptococosis (0.5%), Neumonía por P. jiroveci (1%) y Toxoplasmosis (1%). Aunque la Tuberculosis (TB) es una infección que no necesita un grado avanzado de inmunosupresión o incluso puede existir en personas inmunocompetentes, si se da con mayor frecuencia en casos de inmunocompromiso incluso como Tuberculosis diseminada, en las pacientes se presentó TB pulmonar (4%) y TB diseminada (1%).

Las afecciones más comunes que presentan las pacientes fueron enfermedad péptica con una frecuencia de 105 casos y la infección del tracto urinario con 89 casos. Se presentaron 40 casos de amenaza de aborto, dentro de los cuales solamente 9 casos llegaron a aborto. Existe una alta incidencia de síndrome depresivo en las pacientes con 31 casos reportados, la mayoría relacionadas al diagnóstico, seguido de problemas de pareja y familiares. 25 pacientes padecen también de Diabetes Mellitus, por lo que se espera que en un futuro existan pacientes con complicaciones renales y/o metabólicas. 4 casos de insuficiencia renal y 2 de pielonefritis son las cifras de las pacientes evaluadas. 19 casos de sarcoptiosis y 16 de parasitismo intestinal sugieren que debe mejorarse la higiene personal y de los alimentos que estas pacientes ingieren. 15 casos de amigdalitis, 11 de bronquitis, 5 de faringoamigdalitis y 4 de neumonía adquirida en la comunidad sugieren que se necesita reforzar en las pacientes temas como el cuidado que deben de tener al exponerse a los climas fríos, la higiene bucal y como protegerse de los cambios climáticos, esto con el fin de reducir la incidencia de afecciones del sistema respiratorio que de no ser tratados pueden tener complicaciones. (Gráfica No. 14).

En cuanto al tratamiento, Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) fue el esquema que más se prescribió (54%), seguido de Truvada + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) con el 14% de las pacientes prescritas, el 10% fueron prescritas con Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Nevirapina (NVP). El esquema prescrito con menor frecuencia fue Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPVr) con el 1%. (Anexo 1). Iniciar el tratamiento antirretroviral no es el final del seguimiento para un paciente, es en ese momento en donde debe de doblarse el esfuerzo por parte del sistema de salud para mantener a estas pacientes en el programa, asistiendo a sus citas y aun más importante fomentar un sentido de responsabilidad en cuanto a la adherencia al tratamiento. Para medir la adherencia de los pacientes que asisten a la clínica se utiliza el método de conteo, el cual se basa en un número de base de tabletas (conocido), un sobrante y los días de tratamiento que el paciente tuvo. Se elabora una relación entre el número de sobrante que debería de tener y el sobrante que tiene y se divide entre los días de tratamiento y al multiplicar por 100 se obtiene el porcentaje de adherencia.

El 18% de las pacientes presentó una adherencia entre el 90-94% determinándola como buena. El 10% de las pacientes presentó una adherencia entre el 95-98% clasificándola como muy buena y el 33% presentó una adherencia entre el 99-100%, clasificándola como excelente, sin embargo el 38% de las pacientes presento una adherencia entre el 50 y 89%, clasificándola como mala. La mala adherencia se relaciona directamente con el fallo o fracaso del tratamiento antirretroviral. En este grupo de pacientes el 58% se encontraron en fallo virológico durante el embarazo (Anexo 1). La importancia de contar con una excelente adherencia es que al tener este factor se disminuye la probabilidad de transmisión vertical, disminuye el riesgo de padecer de alguna infección oportunista y disminuye la posibilidad de presentar algún tipo de fallo al tratamiento por mutación del virus. Otro factor determinante para disminuir el riesgo de transmisión vertical es el tiempo que las pacientes reciban el tratamiento antirretroviral durante el periodo de gestación, ya que entre más tiempo reciba el tratamiento reducirá la carga viral lo más posible antes del término del embarazo, ya que al tener la carga viral indetectable reduce el riesgo de infección del recién nacido, siempre y cuando se le brinden los cuidados y tratamiento tal y como lo indica el protocolo de tratamiento del niño expuesto VIH. El 49% de las pacientes recibió tratamiento durante 36-39 semanas, esto indica que fueron las pacientes que ya estaban prescritas con antirretrovirales y al tener su prueba de embarazo positiva y confirmado con el ultra sonido, se determina que la paciente está embarazada y si

estuviera recibiendo algún medicamento teratogénico como el Efavirenz se cambia, en la mayoría de los casos por Lopinavir/Ritonavir. También se prefiere reemplazar Truvada y prescribir con AZT + 3TC a las pacientes ya que es una combinación que presenta menos riesgo de efectos adversos. El 12% de las pacientes fueron prescritas con tratamiento antirretroviral por 21-25 semanas, el 4% de 16-20 semanas y el 13% de 26-30 semanas, estos porcentajes representan a las pacientes que se detectaron como VIH positivas estando embarazadas y por ese criterio se les inició terapia antirretroviral (Anexo 1).

La gráfica No. 17 presenta la incidencia de efectos adversos del tratamiento antirretroviral presentados por las pacientes VIH positivas durante el embarazo, dando un resultado del 30%, el 70% no presentó ninguna reacción adversa. Dicho en otras palabras 3 de cada 10 pacientes presentaron un efecto adverso. Para la detección de los efectos adversos mediante la revisión de expedientes clínicos se determinaron varios parámetros como por ejemplo: Que el efecto adverso suceda mientras que la paciente este embarazada y que el parámetro medido no haya estado alterado antes del inicio del tratamiento. Para la clasificación del efecto adverso y la determinación del grado de severidad se tomó como base la tabla de clasificación de la severidad de los efectos adversos de los antirretrovirales de DAIDS, publicada en 2004 y con última revisión en 2009 (Anexo 2). Se contó con una hoja de recolección de datos (Anexo 4) y para la tabulación ordenada de los datos se elaboró una clasificación de la misma tabla, esto luego de traducirla al español. Se dividieron los efectos adversos en dos grandes grupos, de tipo cuantitativo y cualitativo, siendo los cualitativos los que se pueden identificar con una inspección, interrogatorio o examen físico, a su vez estos se clasificaron en base a parámetros (dermatológico, sistémico, gastrointestinal, etc.), estos se subdividen en clases (literales) que describen una clasificación ordinal del tipo de reacción. De tipo cuantitativo se definió como el efecto adverso que se detecta a través de exámenes de laboratorio (hematología y química sanguínea). Del 30% de incidencia de efectos adversos el 76% corresponde a efectos de tipo cuantitativo, mientras que el 24% corresponde a efectos de tipo cualitativo (Gráfica No. 18). En cuanto a los efectos cualitativos los parámetros que se presentaron fueron gastrointestinal, representado por náusea (13%), vómito (5%) y diarrea (3%); sistémico, representado por fatiga y malestar general (2%); y dermatológico, representado por rash (2%) (Gráfica No. 19). Los efectos adversos de tipo cuantitativo que se presentaron fueron clasificados en parámetros, estos son hepático, perfil lipídico y hematológico. La inflamación del hígado detectada por medio de la elevación

de los valores de transaminasas hepáticas y bilirrubinas se consideró como "hepatitis", se presentó en el 6% de los casos de efectos adversos y representa un efecto causado por el esquema completo de antirretrovirales, debido a que no puede identificarse un solo fármaco causante. Con respecto al perfil lipídico se identificaron varias reacciones adversas de los fármacos antirretrovirales siendo la dislipidemia la que se presentó en mayor proporción (21%), la dislipidemia mixta se identifica por medio de la revisión de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, si solo los triglicéridos se encuentran elevados se habla de hipertrigliceridemia aislada, presentada en el 17% de los efectos adversos, mientras que al hablar de la elevación de los valores de colesterol se definió como hipercolesterolemia, presentada en el 3% de los casos. También se presentó lipoproteinemia (2%) (Gráfica No. 18). El último parámetro identificado dentro de los efectos adversos fue la hematología, representado por anemia (28%), siendo este uno de los efectos adversos más conocidos y relacionados con Zidovudina principalmente, esto se da por una depresión de la médula ósea, también inhibe la replicación de los precursores hematopoyéticos a concentraciones terapéuticas. La anemia, en general megaloblástica, casi siempre es macrocítica, aunque algunas veces es normocítica y puede requerir con más frecuencia transfusiones, si es grave, en este caso si se clasifica como grado 4 (potencialmente dañino para la salud). Para cumplir con uno de los objetivos de la investigación se determinó la relación causa-efecto de las reacciones adversas, para esto se clasificó como relación indirecta a las reacciones provocadas por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es decir que no se puede relacionar con un fármaco específicamente. Se clasificó como relación directa cuando si hubo evidencia de que el efecto adverso fue causado por un fármaco específicamente, esto por medio de antecedentes del efecto adverso y por medio de la aplicación del logaritmo de causalidad, por medio del cual se puede determinar si un fármaco es el causante del efecto adverso. Para identificar si los efectos adversos tenían relación directa e indirecta se consultó el consenso de GESIDA y Plan Nacional contra el SIDA sobre el tratamiento antirretroviral en adultos, documento en el cual se describe la incidencia y características de los efectos adversos por familia de antirretrovirales. Como parte de la justificación de la investigación se mencionó que muchas veces no se sabe lo que pasa luego de la detección de los efectos adversos, motivo por el cual se presenta en la gráfica No. 20 el estado actual de los efectos adversos, es decir, si está resuelto o en curso, esto relacionado a las variables de relación directa e indirecta. Para los efectos con relación indirecta o relacionados al TARGA, se describió que el 86% de

los efectos adversos ya se resolvieron, mientras que el 14% sigue en curso. Las reacciones causadas por TARGA representan el 22% de los 63 casos de efectos adversos detectados, dicho en otras palabras aproximadamente la cuarta parte de los efectos adversos detectados durante el embarazo no se pudieron relacionar con un fármaco en especial y la mayoría de estos se resolvió aun sin necesitar la intervención médica, siendo el caso de algunos efectos gastrointestinales que desaparecieron aun sin necesidad de medicamentos. Aunque los inhibidores de proteasa (IP) están más estrechamente relacionados con los efectos gastrointestinales, solo un bajo porcentaje se pudo relacionar con esta familia de medicamentos, esto se logró identificar luego de que al suspender el IP mejoraba el estado sintomático de la paciente, sin embargo efectos de tipo cuantitativo si fueron atribuibles al TARGA, en su mayoría los de Hepatitis, ya que de los 4 fármacos que componen el esquema de tratamiento 2 o más de 2 tienen antecedentes de causar este efecto, sin embargo no se puede determinar cuál de los fármacos es el que está causando la reacción o cual es el que está incidiendo en un mayor porcentaje, ya que la hepatitis puede ser causada por los análogos nucleósidos (AZT, DDI y D4T) apareciendo el 50% de los casos antes del primer semestre de tratamiento, los análogos no nucleósidos (NVP) con un aumento de transaminasas sin clínica (10-15%) y los inhibidores de proteasa (RTV) que puede causar hepatitis clínica (<1%) (anexo 3). Dentro de la clasificación de relación directa se encuentran identificados los siguientes fármacos: Lopinavir/Ritonavir (51%), Zidovudina (25%) y Nevirapina (2%). El 25% de los casos de efectos adversos se relacionan a anemia, al comparar este porcentaje con lo que refiere el consenso GESIDA/Plan Nacional contra el SIDA se concluyó que el 100% de los casos de anemia fueron producidos por la introducción de AZT al esquema de tratamiento. De todos los casos de anemia detectados de le dio seguimiento al 59%, lo que identifica a este porcentaje como las reacciones clasificadas hasta el grado 2, denominadas "moderadas" y que abarcan rangos de hemoglobina entre 7.5-8.4 g/dL, en este caso el 16% fueron de grado 1 y el 6% de grado 2. Si los valores de hemoglobina bajan de 7.4 g/dL se clasifica como "severo" y este es criterio de hospitalización y cambio de tratamiento, en esta clasificación no se detectó ninguna pacientes, sin embargo el 5% si se detectó dentro de la clasificación de "potencial amenaza para la vida" (grado 4), las cuales no solo recibieron transfusión sanguínea, sino también se necesitó de hospitalización para determinar la causa del padecimiento y la suspensión inmediata de la Zidovudina. En total el 41% de las pacientes que presentaron anemia tuvieron un cambio del esquema de tratamiento, mientras que al 59% restante solo se le dio

seguimiento. En el primer semestre del año 2012, se han identificado 3 casos de anemia por AZT dentro del periodo de gestación, que han necesitado de cambio del tratamiento, especialmente a Truvada, lo que pone en evidencia que cada vez es más prevalente el efecto adverso dentro de este grupo de riesgo.

El 2% de los casos de reacción adversa se relacionan directamente con Nevirapina, al compararlo con lo referido por el consenso GESIDA/Plan Nacional contra el SIDA (anexo 3), lo cual establece que los fármacos pertenecientes a la familia de los análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa producen reacciones de hipersensibilidad en una prevalencia <20% (dato específico para NVP). Solo se presentó un caso de hipersensibilidad a NVP, el cual fue resuelto con la intervención oportuna, hospitalización para observación de la evolución y cambio del tratamiento a LPVr, el cual no causó ningún efecto adverso (Gráfica No. 21).

En cuanto a Lopinavir/Ritonavir (LPVr), se identificó que el 51% de los casos detectados tenían relación directa con este fármaco. Reacciones tanto de tipo cuantitativo como cualitativo se relacionan a este importante fármaco dentro de los esquemas de tratamiento para la mujer embarazada. Los principales efectos adversos de tipo cualitativo relacionado con LPVr fue la náusea, vómito y diarrea. El 100% de los casos de náusea han sido resueltos por medio de diferentes acciones, el 12% de los casos necesitó del cambio del medicamento para resolverse y al 88% restante se le dio seguimiento hasta desaparecer, el 15% de los casos recibió tratamiento antiemético. El 67% de los casos de vómito necesitaron del cambio de tratamiento para poder resolverse mientras que al 33% restante se le dio seguimiento. El 50% de los casos de diarrea necesitaron del cambio del tratamiento para resolverse, mientras que el 50% restante recibió seguimiento, de este porcentaje el 28% recibió tratamiento para los síntomas (Gráfica No. 21). Durante el segundo semestre del año 2011 y el primero del 2012, se han detectado reacciones adversas de tipo gastrointestinal que se han dado luego de cambiar la marca del medicamento. Se prescribía a las pacientes con Aluvia (marca comercial) y al cambiar al medicamento genérico (laboratorios Aurobindo Ltd.) causó estos efectos adversos, se determinó de esta manera ya que al cambiar el genérico por el de marca comercial, desaparecieron los efectos adversos, esto corresponde a 4 de los casos de reacciones gastrointestinales (31%). Los efectos adversos de tipo cuantitativo con los que se relaciona LPVr son los presentados dentro del perfil lipídico. Los inhibidores de proteasa causan hiperlipemias con prevalencia del 25-50% (anexo 3) es por eso que de las reacciones detectadas se le atribuyen las de hipertrigliceridemia aislada, hipercolesterolemia aislada,

hiperlipoproteinemia y dislipidemia mixta. De los efectos adversos causados por LPVr el 41% han sido resueltos, mientras que el 59% siguen en curso, estas son en su mayoría de tipo cuantitativo (hepatitis e hiperlipemias). A todas las reacciones de tipo cuantitativo relacionadas a LPVr se les dio seguimiento y en ningún caso se ha cambiado el tratamiento (Gráfica No. 21).

Zidovudina y Lopinavir/Ritonavir fueron los medicamentos con los que se relacionaron un mayor porcentaje de los efectos adversos, por lo que se analizó el grado de severidad de estas reacciones. La gráfica No. 24 presenta la clasificación de la severidad de los efectos adversos en base a los grados que presenta AIDS en la tabla publicada en Diciembre 2009. Para la anemia se presentan una mayor proporción de efectos de grado 1, tal y como se mencionó en el párrafo anterior. La tabla de DAIDS clasifica a las hipertrigliceridemias solo en 3 grados, sin tomar en cuenta el grado 1 (leve). El grado más bajo en el que clasifica la hipertrigliceridemia es el moderado (grado 2) el cual es representado por un valor de triglicéridos mayor a 500 mg/dL y menor de 750 mg/dL. Es por eso que todo valor de triglicéridos en sangre por debajo de los 500mg/dL se reportó como grado 1(leve), que representa el 17% de las reacciones de dislipidemia mixta y un 3% de grado 2 (moderado) (Gráfica No. 24).

No está de más analizar una variable que es fundamental en cuanto a la incidencia de los efectos adversos de los antirretrovirales y de cualquier medicamento, este es el tiempo que la paciente recibió el tratamiento. En este caso se analizó el tiempo que la paciente recibió el o los medicamentos relacionados con los efectos adversos presentados y se obtuvo como resultado que el 59% de los casos de anemia aparecieron antes de cumplir un mes de tratamiento; entre el primer y segundo mes de tratamiento se detectó el 29% y el 12% restante se detectó después de los 2 meses de tratamiento, cabe resaltar que estos efectos adversos fueron detectados dentro del periodo de gestación. En cuanto a la dislipidemia mixta, el 8% de los casos se detectaron en un tiempo menor de 1 mes de iniciado el tratamiento, el 38% de los casos se dieron entre el primer y segundo mes y el 54% en más de 2 meses del inicio del tratamiento. Los datos anteriores sugieren que este efecto adverso no es de inicio rápido, y que necesita por lo menos 1 mes para ser detectado dentro del grado 2. También debe de tomarse en cuenta que hay varios factores externos al tratamiento que facilitan la detección de triglicéridos y colesterol elevado como lo es el estilo de vida de las pacientes, es por eso que se recomienda hacer una segunda fase de este estudio como un estudio de farmacovigilancia de tipo prospectivo. Con respecto a las reacciones de hipersensibilidad al tratamiento, el rash a causa de Nevirapina fue el

efecto adverso que se presentó en el menor tiempo, ya que solo tardó una semana en ser detectado y a la vez el que más rápido fue resuelto ya que en una semana le fue dada el alta médica a la paciente. La indicación de Nevirapina fue la correcta en dosis (200 mg/día) y criterios de prescripción (CD4 menor a 250). No se presentó ningún otro efecto adverso relacionado a este parámetro (dermatológico) ni a causa de Nevirapina. De las 4 reacciones de Hepatitis que se detectaron 25% se presentó en el primer mes de tratamiento, el 50% entre el primero y segundo mes, mientras que el otro 25% se presentó después del segundo mes de tratamiento. Las reacciones de hiperlipemia como la hipertrigliceridemia se dieron en un 27% antes del primer mes de tratamiento, mientras que el 45% se presentaron entre el primer y segundo mes de iniciada la terapia, el 27% restante corresponde a las reacciones que se presentaron después del segundo mes de tratamiento, el 100% de las reacciones están en curso y en seguimiento. Dentro de las hiperlipemias también se encuentran las reacciones de hipercolesterolemia, de las cuales el se detectó el 50% dentro del primer y segundo mes y el otro 50% después del segundo mes de tratamiento, no se detectó ninguna reacción de este tipo antes del primer mes de iniciado el tratamiento. Los efectos adversos de tipo gastrointestinal se detectaron en un 100% antes de cumplido el primer mes de tratamiento y fueron resueltos en su totalidad ya sea por el cambio del fármaco causante o sin intervención médica o farmacológica.

11. CONCLUSIONES

- 3 de cada 10 pacientes presentaron un efecto adverso al tratamiento antirretroviral. Del 30% de incidencia de efectos adversos el 76% corresponde a efectos de tipo cuantitativo, mientras que el 24% corresponde a efectos de tipo cualitativo. Los efectos adversos de tipo cualitativo que se presentaron fueron gastrointestinal, representado por náusea (13%), vómito (5%) y diarrea (3%); sistémico, representado por fatiga y malestar general (2%); y dermatológico, representado por rash (2%). La hepatitis se presentó en el 6% de los casos de efectos adversos y representa un efecto causado por el esquema completo de antirretrovirales, debido a que no puede identificarse un solo fármaco causante. La dislipidemia mixta (21%) se identificó por medio de la revisión de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, si solo los triglicéridos se encuentran elevados se habla de hipertrigliceridemia aislada, presentada en el 17% de los efectos adversos, mientras que al hablar de la elevación de los valores de colesterol se definió como hipercolesterolemia, presentada en el 3% de los casos. Los efectos adversos identificados por la hematología están representados por anemia (28%), siendo este uno de los efectos adversos más conocidos y relacionados con Zidovudina principalmente, esto se da por una depresión de la médula ósea, también inhibe la replicación de los precursores hematopoyéticos a concentraciones terapéuticas.
- Se determinó la relación causa-efecto y se clasificó como relación indirecta a las reacciones provocadas por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es decir que no se puede relacionar con un fármaco específicamente. Se clasificó como relación directa cuando si hubo evidencia de que el efecto adverso fue causado por un fármaco específicamente. Para los efectos con relación indirecta o relacionados al TARGA, se describió que el 86% de los efectos adversos ya se resolvieron, mientras que el 14% sigue en curso. Las reacciones causadas por TARGA representan el 22% de los 63 casos de efectos adversos detectados. Dentro de la clasificación de relación directa se encuentran identificados los siguientes fármacos: Lopinavir/Ritonavir (51%), Zidovudina (25%) y Nevirapina (2%). El 25% de los casos de efectos adversos se relacionan a anemia, al comparar este porcentaje con lo que refiere el consenso GESIDA/Programa Nacional contra el SIDA se concluyó que el 100% de los casos de anemia fueron producidos por la introducción de AZT al esquema de tratamiento. El 2% de los

casos de reacción adversa se relacionan directamente con Nevirapina, al compararlo con lo referido por el consenso GESIDA/Programa Nacional contra el SIDA, lo cual establece que los fármacos pertenecientes a la familia de los análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa producen reacciones de hipersensibilidad en una prevalencia <20%.

- Zidovudina y Lopinavir/Ritonavir fueron los medicamentos con los que se relacionaron un mayor porcentaje de los efectos adversos, por lo que se analizó el grado de severidad de estas reacciones. Los casos de anemia se presentan en mayor proporción efectos de grado 1. La tabla de DAIDS clasifica a las hipertrigliceridemias solo en 3 grados, sin tomar en cuenta el grado 1 (leve). El grado más bajo en el que clasifica la hipertrigliceridemia es el moderado (grado 2) el cual es representado por un valor de triglicéridos mayor a 500 mg/dL y menor de 750 mg/dL. Es por eso que todo valor de triglicéridos en sangre por debajo de los 500mg/dL se reportó como grado 1(leve), que representa el 17% de las reacciones de dislipidemia mixta y un 3% de grado 2 (moderado).
- De todos los casos de anemia detectados se le dio seguimiento al 59%, lo que identifica a este porcentaje como las reacciones clasificadas hasta el grado 2, denominadas “moderadas” y que abarcan rangos de hemoglobina entre 7.5-8.4 g/dL, en este caso el 16% fueron de grado 1 y el 6% de grado 2. Si los valores de hemoglobina bajan de 7.4 g/dL se clasifica como “severo” y este es criterio de hospitalización y cambio de tratamiento, en esta clasificación no se detectó ninguna pacientes, sin embargo el 5% si se detectó dentro de la clasificación de “potencial amenaza para la vida” (grado 4), las cuales no solo recibieron transfusión sanguínea, sino también se necesitó de hospitalización para determinar la causa del padecimiento y la suspensión inmediata de la Zidovudina. En total el 41% de las pacientes que presentaron anemia tuvieron un cambio del esquema de tratamiento, mientras que al 59% restante solo se le dio seguimiento.
- Los inhibidores de proteasa causan hiperlipemias con prevalencia del 25-50%, es por eso que de las reacciones detectadas se le atribuyen las de hipertrigliceridemia aislada, hipercolesterolemia aislada, hiperlipoproteinemia y dislipidemia mixta. De los efectos adversos causados por LPVr el 41% han sido resueltos, mientras que el 59% siguen en curso, estas son en su mayoría de tipo cuantitativo (hepatitis e

hiperlipemias). A todas las reacciones de tipo cuantitativo relacionadas a LPVr se les dio seguimiento y en ningún caso se ha cambiado el tratamiento. El 67% de los casos de vómito necesitaron del cambio de tratamiento para poder resolverse mientras que al 33% restante se le dio seguimiento. El 50% de los casos de diarrea necesitaron del cambio del tratamiento para resolverse, mientras que el 50% restante recibió seguimiento, de este porcentaje el 28% recibió tratamiento para los síntomas.

- Se logró identificar los datos de los medicamentos que causaron efectos adversos y que se reportaron como parte del sistema de farmacovigilancia en el que participa la Clínica de Infecciosas, esto fue reportado al Sub-comité de farmacovigilancia del Hospital Roosevelt por medio del Servicio de Consultas Terapéuticas y Toxicológicas (SECOTT), sin embargo no se cuenta con un registro de los datos de los medicamentos que causaron efectos adversos leves que no necesitaron intervención médica para resolverse o que no fueron reportados.

12. RECOMENDACIONES

- Realizar la segunda fase del estudio, siendo un estudio de farmacovigilancia de tipo prospectivo, esto para tener la oportunidad de interactuar con las pacientes y poder determinar de una mejor manera las causas de los efectos adversos, principalmente los de tipo cuantitativo.
- En futuros estudios, tomar en cuenta que existen varios factores externos al tratamiento que facilitan o inducen la detección de triglicéridos y colesterol elevado como lo es el estilo de vida de las pacientes.
- Relacionar este tipo de estudios de farmacovigilancia con estudios de mediciones antropométricas y determinación del grado de obesidad que pueden presentar las pacientes y de esta forma lograr no solo un trabajo multidisciplinario sino también el esclarecer la proporción de hiperlipemias derivadas de reacciones por fármacos y que proporción es derivado de las condiciones fisiológicas de las pacientes.
- Realizar un estudio derivado de esta investigación en el que se mida la incidencia de reacciones de hipersensibilidad y de toxicidad mitocondrial en las pacientes embarazadas y VIH positivas.
- Realizar un estudio derivado de esta investigación en el que se mida la relación entre los trastornos cardiacos y el tratamiento antirretroviral en las pacientes embarazadas y VIH positivas.
- Implementar la hoja de recolección de datos de efectos adversos como parte del protocolo de atención de la clínica de enfermedades infecciosas, esto con el fin de llevar un control más estricto de los efectos adversos y la historia clínica resumida en una hoja, esta se encontrará dentro del expediente clínico de cada paciente de la clínica.

13. REFERENCIAS

- Aarnoutse, R. Burger D, et al. (2000) "A Pharmacokinetic Study to investigate the influence of Efavirenz on a BID Indinavir 800 mg/Ritonavir 100 mg in healthy volunteers". 40th ICAAC. Toronto. Pp. 423.
- Albani, A. et al. (2007). "Resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus VIH-1 en Chile 2002-2005". Revista Medica de Chile. Santiago de Chile. Pp1237-1244.
- AIDS. (2005) "Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States". Pp. 4-13, 24-27, Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- Blanche, S. (2002). "Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido". Actualidad en enfermedades infecciosas. Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC. Volumen 22. México DF. Pp. 175-179.
- Busto, U. Soich, P. et al. (1992). "Métodos de Farmacología Clínica". Organización Panamericana de la Salud. Canadá. Pp. 38, 273,274, 330-348, 420-422.
- CONASIDA. (2005). "Guía clínica para la atención de las personas adultas que viven con VIH/SIDA. Chile. Pp. 5-10.
- CLAVEL F, HANCE A. (2004). "HIV Drug Resistance". New England Journal of Medicine. Pp. 1023-1035.
- Duran, C. Flores, J. (2009). "Vademécum Farmacoterapéutico 2009". 2da Edición. Cooperación Técnica Belga Ecuador. Chile. Pp. 254-258.
- Domínguez, A. Bonal, J. (1990). "Farmacia Hospitalaria: Fármaco epidemiología y estudios de utilización de medicamentos". Primera Edición. Editorial Medica Internacional, S.A. España. Pp. 1-23.
- Gaitán, E. Cerna, L. (2009). "Implementación del servicio de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt. Guatemala. Pp. 7.
- Gonela, L. (2008). "Clinical's pocket drug information". McGrawHill. New York. Pp. 27,43,79, 86-88, 121, 125, 128, 134, 151, 176, 198.
- Hayes, J. Wolf, R. (1990) "Molecular mechanisms of drug resistance". Biochem. J. University Department of Clinical Chemistry, Royal Infirmary, Edinburgh EH3 9YW, Scotland. Pp.272, 281-295.
- Hugen P, Burger D, Brinkman K, et al. (2000). "Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure". Ann Pharmacother. Pp. 465-470. Disponible en: <http://amedeo.com/lit.php?id=10772431>.

- Iglesias, M. Terrón, A. (2002). "Diagnostico de la infección por el VIH". La infección por VIH: Guía Practica. Capitulo 6. España 2002. Pp. 95-100.
- IVERSEN A, SHAFER R, WEHRLY K. (1996). "Multidrug resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy". Journal of Virology. Pp. 1086-90.
- Kasper, D. Braunwald, E. (2009). "Harrison Medicina interna". 16a Edición. Edición en español. McGraw Hill. Pp. 523- 623. 4363- 4402. 6099- 6350.
- Liang D, Breaux K, et al. (2001). "Allopurinol increases absorption in HIV-infected patients". 41th ICAAC. Chicago, Pp. 498.
- Mejía, C. et al. (2010). "Memoria de labores Transmision Vertical". Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt. Pp. 18-20.
- Miller L. (1998). "Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions". Arch. Intern. Med. Herbal medicinals. Pp. 2200- 2211. Disponible en: <http://amedeo.com/lit.php?id=9818800>.
- MILLER M. (2004). "K65R, TAMs and Tenofovir". AIDS Reviews. Pp. 22-33.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2011). "Boletín 1. Estadísticas VIH y VIH avanzado Guatemala enero 1984- diciembre 2010.". Guatemala. Pp. 3,4.
- Ministerio de sanidad política social e igualdad (2012). "Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana". España. Pp. 23-25, 32-36, 38-47, 47-51, 108-119, 153-157.
- Musto, A. (2010) "Herramientas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la infección por VIH". Programa de Educación Continua Fundación Bioquímica Argentina. Argentina. Pp. 3-11. Disponible en <http://campus.fba.org.ar>
- Organización Mundial de la Salud. (2004). "La Farmacovigilancia: garantía de la seguridad en el uso de los medicamentos". Ginebra. Pp. 1-4.
- Organización Panamericana de la Salud. (2010). "Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Américas". Red Panamericana de Armonización de la reglamentación Farmacéutica. Documento técnico No. 5. Washington DC. Pp. 11-20, 30-32.
- ONUSIDA. (2006) "Situación mundial de la epidemia de SIDA". Diciembre de 2006. disponible en: <http://www.unaids.org/en/HIVdata/epi2006>.
- Oelemann W. et al. (2002). "Diagnostic detection of human immunodeficiency virus type 1 antibodies in urine: a brazilian study". Clinical Journal of Microbiology. Brasil. Pp 881-885.
- Piscitelli S, Gallicano K. (2001). "Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections". New England Journal; Pp. 984-96. Disponible en: <http://amedeo.com/lit.php?id=11274626>.

- PNS (2005). "Guía de tratamiento Antirretroviral y de infecciones oportunistas de Guatemala". Programa Nacional de ITS VIH y SIDA. Guatemala. Pp. 9-15, 19-23, 33-40.
- Pere, D. (2010) "Manejo de toxicidad por fármacos antirretrovirales". Elsevier. España. Pp. 536-541.
- Plan Nacional sobre el SIDA (2007). "Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/SEGO/AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical". España. Pp. 6-9, 30-33, 40-45, 47-51.
- Reyes, G. (2005). "HIV Medicine". CIENI-INER. México D.F. Versión en Español. Pp. 41-54, 289- 310. Disponible en : www.HIVMedicine.com.
- Tseng A, Foisy M. (1999). "Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs". Ann Pharmacotherapy. Pp. 461-473. Disponible en: <http://amedeo.com/lit.php?id=10332538>.
- Uppsala Monitoring Centre (2001). "Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia". Organización Mundial de la Salud. Suecia. Pp. 1-12, 14,15.
- US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). (2004). "The living document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents". Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov.
- Vanheusden, M. Rodas, S. et al. (2010). "Vademécum Farmacéutico, Guatemala 2010: Guía Practica para el uso racional de medicamentos y plantas medicinales en los servicios de salud". Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social. Guatemala. Pp. 25-27.
- Vasquez, R. Garcia, F. et al. (2006). "Procedimientos en Microbiología Clínica" Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. España. Pp. 2-10, 13-14.

ANEXOS

ANEXO 1. Complemento: perfil socioeconómico, relación muestra-diagnostico y relación muestra-tratamiento.

ANEXO 2. Tabla de clasificación del grado de severidad de los efectos adversos de antirretrovirales. (AIDS, 2009)

ANEXO 3. Consenso GESIDA/Plan Nacional Contra el SIDA, sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2012)

ANEXO 4. Hoja de recolección de datos.

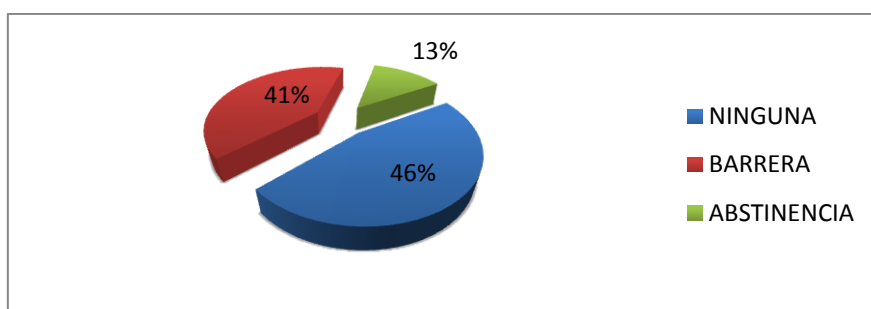
A. RELACION MUESTRA-DIAGNOSTICO

TABLA No. 1 Descripción de la condición de planificación familiar de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
NINGUNA	98	46%
BARRERA	86	41%
ABSTINENCIA	27	13%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 1 Descripción de la condición de planificación familiar de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



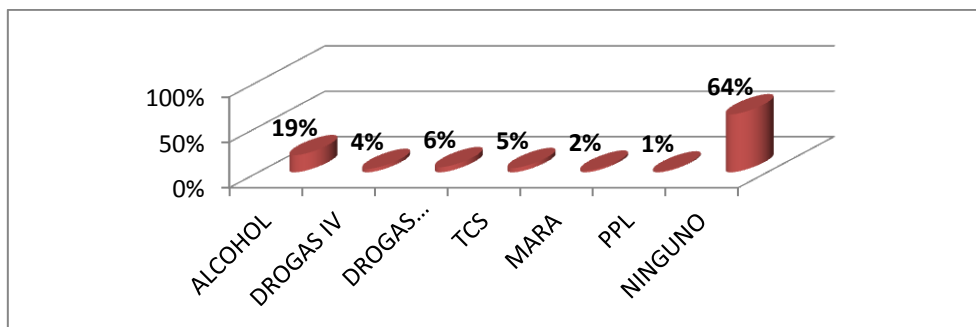
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 2 Clasificación de los riesgos relacionados con el VIH que presentaron las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
ALCOHOL	40	19%
DROGAS INTRA VENOSAS	8	4%
DROGAS INHALADAS	12	6%
TRABAJADORA COMERCIAL DEL SEXO	10	5%
INTEGRANTE DE MARA	4	2%
PACIENTE PRIVADO DE LIBERTAD	2	1%
NINGUNO	135	64%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 2 Clasificación de los riesgos relacionados con el VIH que presentaron las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



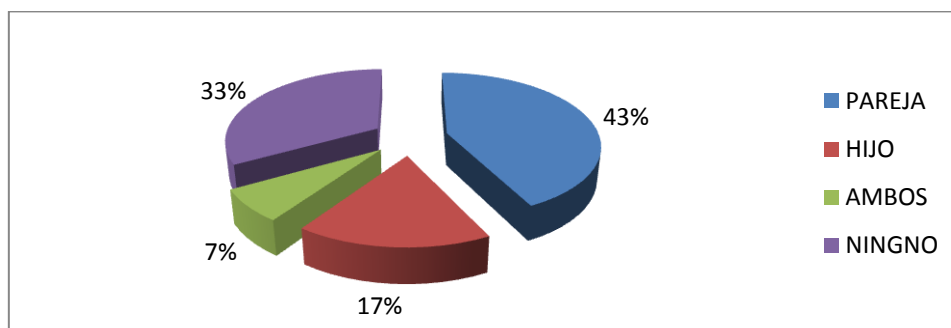
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 3 Descripción del número de familiares con diagnóstico positivo para VIH al momento del diagnóstico versus el número de familiares positivos para VIH actualmente, de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
PAREJA	90	43%
HIJO	36	17%
AMBOS	15	7%
NINGNO	70	33%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 3 Descripción del número de familiares con diagnóstico positivo para VIH al momento del diagnóstico versus el número de familiares positivos para VIH actualmente, de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



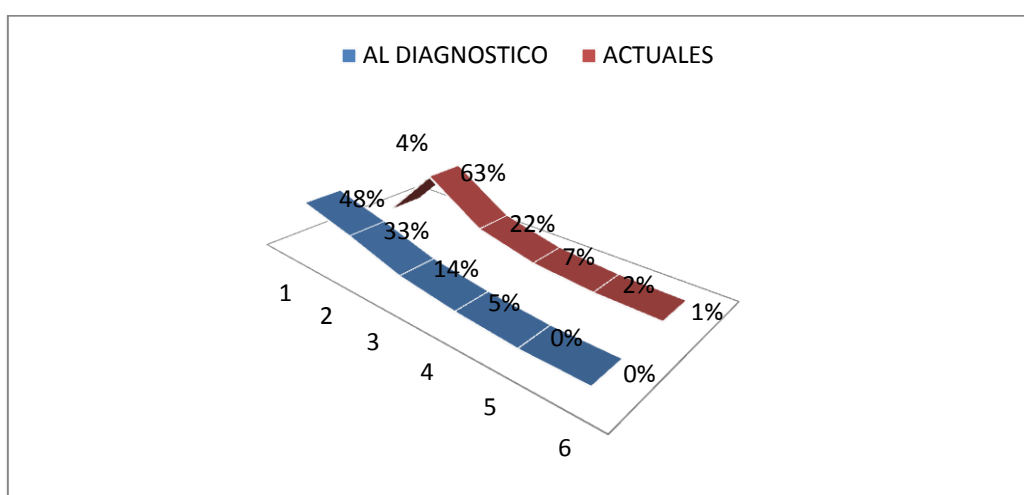
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 4 Comparación del número de hijos al diagnóstico versus el número de hijos actual de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

# HIJOS	AL DIAGNOSTICO	%	ACTUALES	%
0	101	48%	9	4%
1	69	33%	133	63%
2	30	14%	47	22%
3	11	5%	15	7%
4	0	0%	4	2%
5	0	0%	3	1%
TOTAL	211	100%	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 4 Comparación del número de hijos al diagnóstico versus el número de hijos actual de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

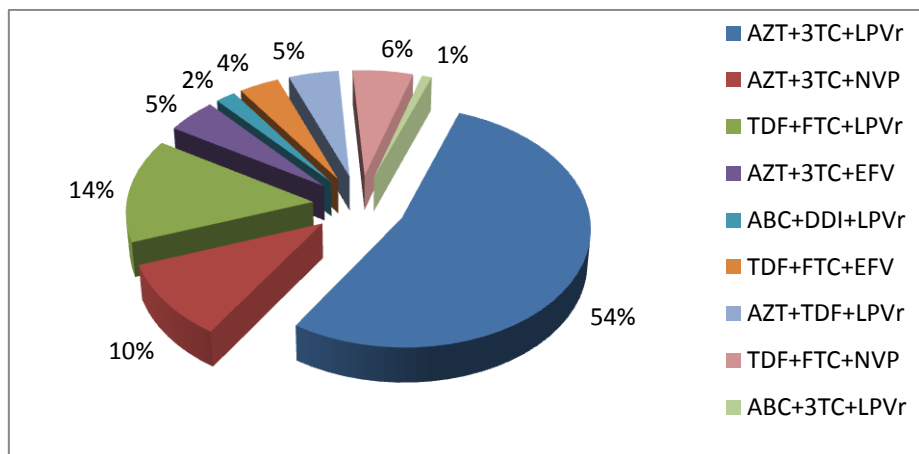
B. RELACION MUESTRA-TRATAMIENTO

TABLA No. 5 Esquemas de tratamiento antirretroviral prescritos a las pacientes embarazadas VIH positivas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

ESQUEMA	ESQUEMA ARV	FRECUENCIA	%
AZT+3TC+LPVr	ZIDOVUDINA+LAMIVUDINA+LOPINAVIR/RITONAVIR	113	54%
AZT+3TC+NVP	ZIDOVUDINA+LAMIVUDINA+NEVIRAPINA	22	10%
TDF+FTC+LPVr	TRUVADA+LOPINAVIR/RITONAVIR	30	14%
AZT+3TC+EFV	ZIDOVUDINA+LAMIVUDINA+EFAVIRENZ	10	5%
ABC+DDI+LPVr	ABACAVIR+DIDANOSINA+LOPINAVIR/RITONAVIR	4	2%
TDF+FTC+EFV	TRUVADA+EFAVIRENZ	8	4%
AZT+TDF+LPVr	ZIDOVUDINA+TENOFIVIR+LOPINAVIR/RITONAVIR	10	5%
TDF+FTC+NVP	TRUVADA+NEVIRAPINA	12	6%
ABC+3TC+LPVr	ABACAVIR+LAMIVUDINA+LOPINAVIR/RITONAVIR	2	1%
TOTAL		211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 5 Esquemas de tratamiento antirretroviral prescritos a las pacientes embarazadas VIH positivas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



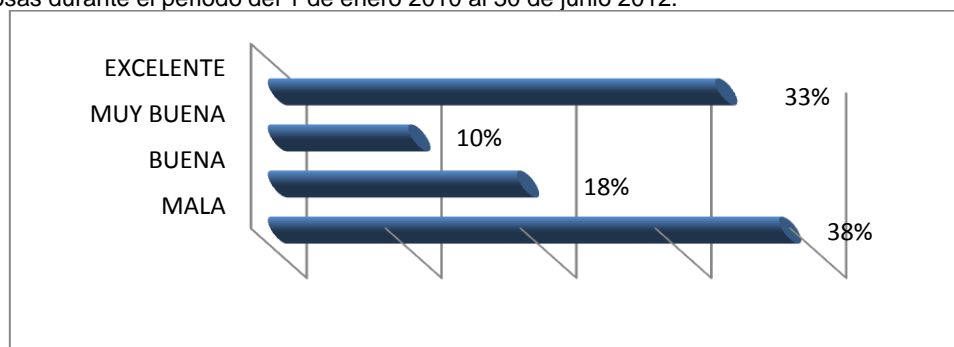
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 6 Clasificación de la adherencia al tratamiento antirretroviral de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

% ADHERENCIA	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
50-89	MALA	80	38%
90-94	BUENA	39	18%
95-98	MUY BUENA	22	10%
99-100	EXCELENTE	70	33%
TOTAL		211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 6 Clasificación de la adherencia al tratamiento antirretroviral de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



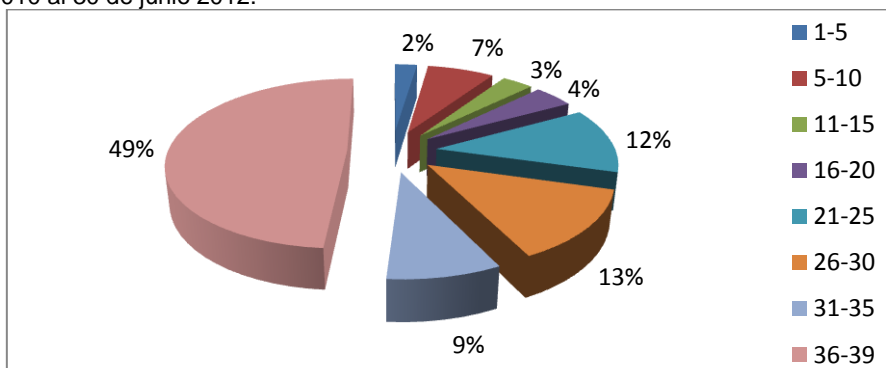
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 7 Tiempo que recibieron tratamiento antirretroviral durante el periodo de embarazo las pacientes VIH positivas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

SEMANAS TX	FRECUENCIA	%
1-5	5	2%
5-10	15	7%
11-15	7	3%
16-20	9	4%
21-25	26	12%
26-30	28	13%
31-35	18	9%
36-39	103	49%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 7 Tiempo que recibieron tratamiento antirretroviral durante el periodo de embarazo las pacientes VIH positivas que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



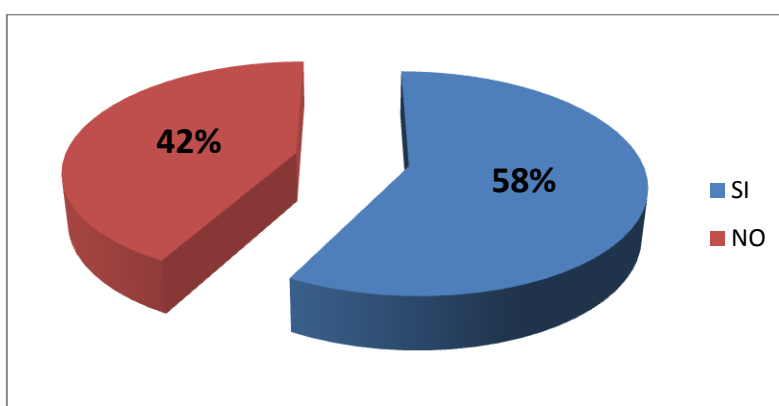
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 8 Porcentaje de pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que se encontraron en fallo virológico y que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

FALLO	FRECUENCIA	%
SI	122	58%
NO	89	42%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 8 Porcentaje de pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que se encontraron en fallo virológico y que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

C. PERFIL SOCIO-ECONOMICO

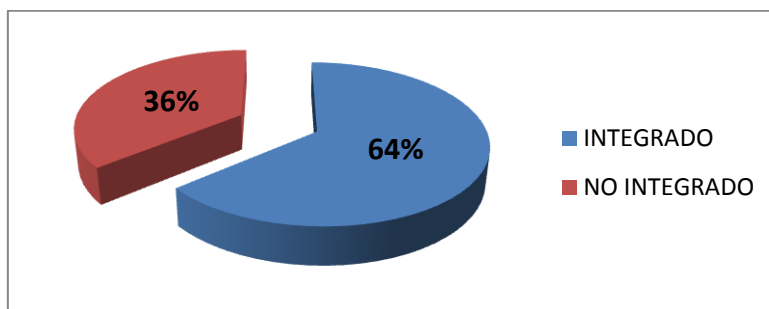
TABLA No. 9 Comparación de los tipos de hogar en los que viven las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

TIPO HOGAR	FRECUENCIA	%
------------	------------	---

INTEGRADO	135	64%
NO INTEGRADO	76	36%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 9 Comparación de los tipos de hogar en los que viven las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



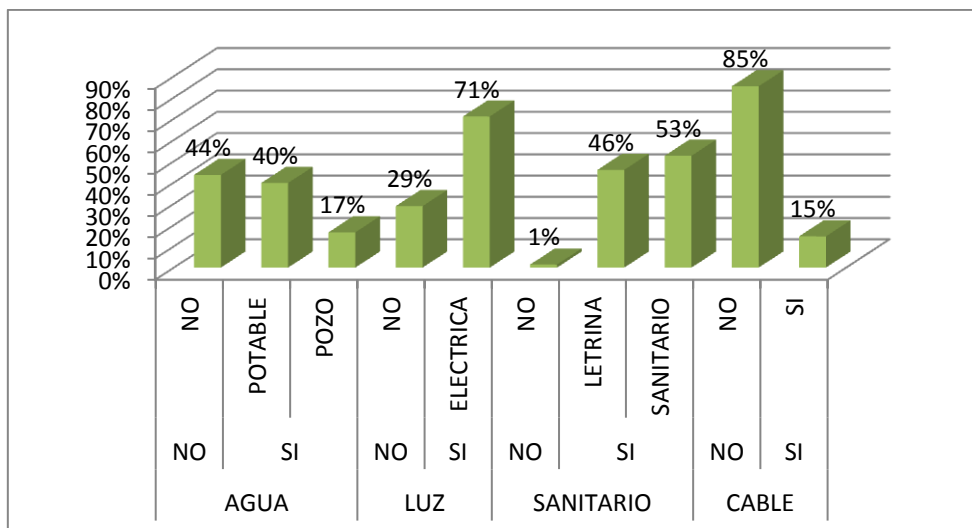
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 10 Servicios básicos con los que cuentan las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

SERVICIOS	EXISTENCIA	DESCRIPCION	FRECUENCIA	FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
AGUA	NO	NO	92	119	44%
	SI	POTABLE	84		40%
		POZO	35	16%	
LUZ	NO	NO	61	61	29%
	SI	ELECTRICA	150	150	71%
SANITARIO	NO	NO	3	208	1%
	SI	LETRINA	97		46%
		SANITARIO	111		53%
CABLE	NO	NO	180	180	85%
	SI	SI	31	31	15%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 10 Servicios básicos con los que cuentan las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



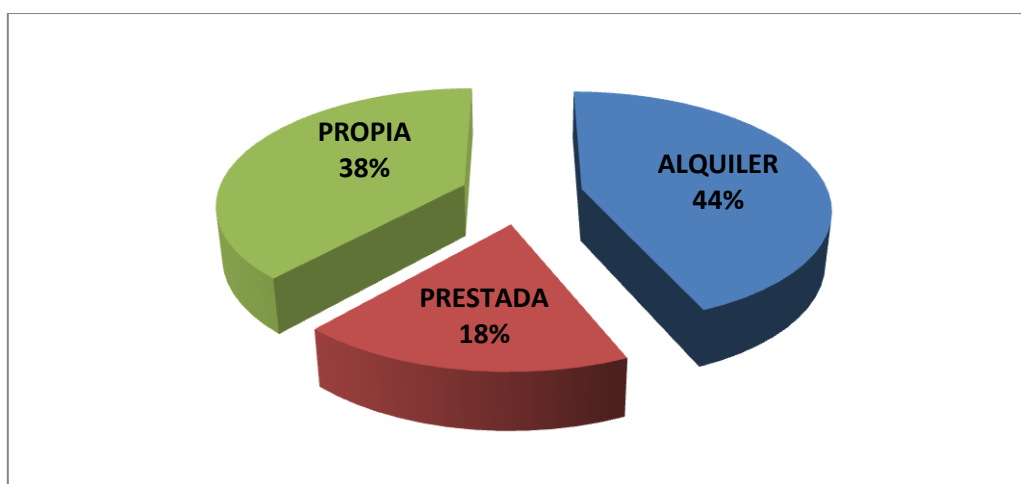
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 11 Condición de la vivienda en las que residen las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
ALQUILER	92	44%
PRESTADA	38	18%
PROPIA	81	38%
TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

GRAFICA No. 11 Condición de la vivienda en las que residen las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



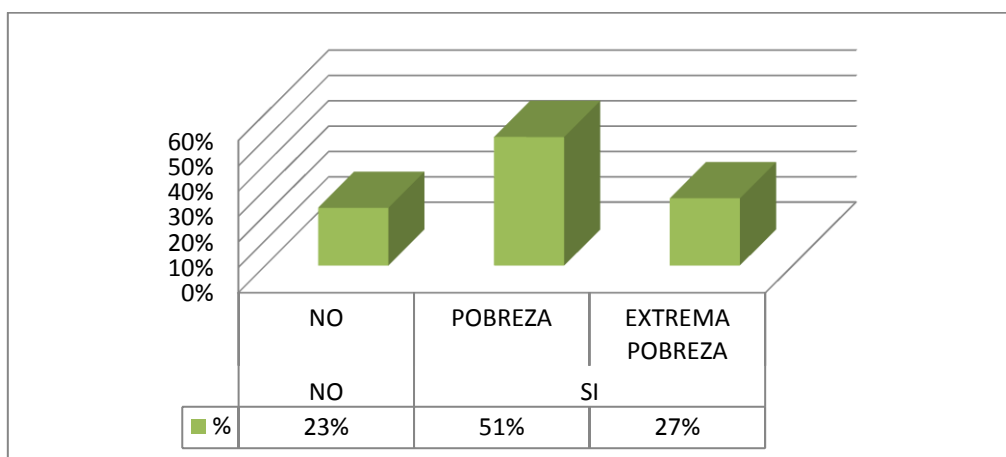
FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.

TABLA No. 12 Clasificación del nivel socioeconómico de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.

POBREZA	DESCRIPCION	FRECUENCIA	%
NO	NO	48	23%
	POBREZA	107	51%
SI	EXTREMA POBREZA	56	27%
	TOTAL	211	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES

GRAFICA No. 12 Clasificación del nivel de pobreza de las pacientes VIH positivas, embarazadas y prescritas con tratamiento antirretroviral que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas durante el periodo del 1 de enero 2010 al 30 de junio 2012.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HOSPITAL ROOSEVELT Y DATOS EXPERIMENTALES.