



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

ANESTESIOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

“El Paciente Infectado con VIH en Quirófano desde el punto de vista

Anestésico: Consideraciones y Riesgo Ocupacional”

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA**

P R E S E N T A:

DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN

TUTOR DE TESIS: DRA. PAULINA GONZÁLEZ NAVARRO

MÉXICO D.F. A 21 DE JULIO DEL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Erasmo Francisco Javier Yañez Cortés
Jefe de Servicio de Anestesiología
Titular Curso Universitario de Postgrado
Hospital General de México

Dra. Paulina González Navarro
Médico de Anestesia del Servicio de Quirófanos Centrales
Profesor Adjunto Curso Universitario de Postgrado
Hospital General de México

AGRADECIMIENTO

Gracias Dios a quien le debo todo lo que soy y sin él no sería nada.

Mis padres que en todo momento me han apoyado desde que comencé esta aventura

Gracias Tita que has compartido estos últimos tiempos mis risas y mis tristezas, mi preocupación y mi alivio, mi enojo y mi contento y has sabido comprenderlo.

Mi Familia incondicional que de una u otra manera me ha brindado las facilidades para que siga adelante.

A cada uno de mis maestros que han tenido la paciencia día con día en instruirme en el maravilloso mundo de la Anestesiología. Dra. Paulina González que ha sido un gran apoyo y una gran maestra.

A mis compañeros que con el paso del tiempo han sido de gran enseñanza en mi práctica profesional y personal.

INDICE

JUSTIFICACIÓN	1
OBJETIVOS	2
INTRODUCCION	3
HISTORIA	5
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	9
CICLO DE REPLICACIÓN	15
MECANISMOS DE TRANSMISION DEL VIRUS	17
HISTORIA NATURAL DE INFECCION POR VIH	19
TRATAMIENTO	22
FARMACOS ANTIRETROVIRALES	24
ESQUEMA DE TRATAMIENTO	33
EFFECTOS SISTÉMICOS DE USO ANTIRETROVIRALES	47

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS	61
CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN PACIENTES CON VIH	67
MEDIDAS DE PROTECCION PARA EL ANESTESIOLOGO QUE ATIENDE A UN PACIENTE CON VIH	75
RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS SEGÚN EL GRADO DE EXPOSICION Y RIESGO	77
NORMA DE ATENCION DEL PACIENTE CON SIDA O VIH POSITIVO EN QUIROFANO	78
NORMA DE ATENCION DEL PACIENTE CON SIDA O VIH POSITIVO EN ANESTESIOLOGIA	79
RIESGO OCUPACIONAL DE TRANSMISION DE VIH EN PERSONAL DE QUIRÓFANO	82
PORFILAXIS POST EXPOSICION EN LOS TRABAJADORES DE LA SALUD	85
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAFIA	89

“El Paciente Infectado con HIV en Quirófano desde el punto de vista

Anestésico: Consideraciones y Riesgo Ocupacional”

JUSTIFICACION

En la actualidad el SIDA es una enfermedad la cual tiene gran impacto mundial. El número creciente de casos se ha hecho común en la actualidad. Por lo tanto se ha hecho más común la programación de cirugía de los pacientes de esta enfermedad incluso ya no es raro encontrarse con una Cirugía de Urgencia.

Sin embargo a pesar de los números de casos en la población actual no existe un conocimiento adecuado por parte del personal de salud en área de quirófano (que llevan un riesgo ocupacional muy elevado por su contacto directo) con respecto al manejo normado para los pacientes infectados, tanto en las medidas de protección, así como la profilaxis y el manejo en caso de accidentes.

El servicio de Anestesiología es uno de los servicios que tienen contacto directo con estos pacientes. El tratamiento antirretroviral conlleva una serie de modificaciones físicas e interacciones medicamentosas que lleva a la necesidad de conocer a fondo tanto la fisiopatología como la farmacología básica del tratamiento y los esquemas actuales para así poder trazar un plan anestésico individualizado.

Todo esto nos dice que el paciente infectado con VIH es complejo que influyen muchos factores en su manejo desde sus consideraciones pre-anestésicas, su entrada a sala de quirófano y su manejo Anestésico.

OBJETIVOS

- Conocer lo más relevantes con respecto a la historia natural de la enfermedad y la práctica Anestésica
- Conocer las co-morbilidades más notables de la enfermedad y la influencia que tienen estas con el procedimiento Anestésico.
- Conocer los esquemas de tratamiento actuales y las repercusiones físicas que se tomaran en cuenta para el procedimiento Anestésico
- Conocer los lineamientos para el manejo de pacientes portadores de VIH en quirófanos.
- Conocer a que se le llama población de riesgo y población infectada en área de quirófano.
- Considerar los riesgos ocupacionales que existen en los prestadores de servicios de salud en área de quirófano con respecto al VIH
- Conocer los esquemas de profilaxis para exposición al VIH

INTRODUCCION

En la actualidad el número creciente de casos en la población nos ha llevado a la práctica común de pacientes portadores de SIDA son ingresados a Quirófano para procedimiento tanto Electivos como Urgentes.

Se estima que desde 1981 al 2009 cerca de 25 millones de personas han muerto a causa del SIDA, y se estima que el número de casos que viven con esta enfermedad oscila alrededor de 33,3 millones de personas distribuidos de la siguiente forma en adultos: 30,8 millones, mujeres: 15,9 millones, niños: 2,5 millones de niños, y se estima que aproximadamente 2,7 millones de personas han sido infectadas del 2009 a la fecha, además se estima que 1,8 millones de personas fallecen por año a causa de esta enfermedad.(2)

Últimas estadísticas del 2010 a nivel mundial revela que África se considera el continente con más casos de pacientes (23 millones de Adultos y Niños) seguidos por Asia y finalmente América del Norte (1,5 millones) de personas infectadas. (2)

En México, al 30 de junio de 2010 hay 141,356 casos registrados acumulados de SIDA.(8)

La entidad que registra más casos acumulados es el Distrito Federal (22,984), seguido por el Estado de México (15,718), Veracruz (12,899) y Jalisco (10,965). (8)

La incidencia, que es el número de casos por cada 100 mil habitantes está encabezada por el Distrito Federal (259.8), seguida por Baja California (259.8), Guerrero (187.4), Morelos (185.2), Nayarit (180.0), Veracruz (176.8), Yucatán (173.3) y Quintana Roo (160.4). (8)

Desgraciadamente en México las estadísticas presentan muchas limitantes como la falta de reportes por parte del personal de Salud además de que la preocupación por parte del gobierno para realizar estadísticas adecuadas es a partir del 2003.

La era del SIDA empezó oficialmente el 5 de junio de 1981, cuando los CDC (Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de

Enfermedades) de Estados Unidos convocó una conferencia de prensa donde describió cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en la ciudad de Los Ángeles. Al mes siguiente se constataron varios casos de sarcoma de Kaposi, un tipo de cáncer de piel. Las primeras constataciones de estos casos fueron realizadas por el Dr. Michael Gottlieb de San Francisco. (3)

Pese a que los médicos conocían tanto la neumonía por *Pneumocystis carinii* como el sarcoma de Kaposi, la aparición conjunta de ambos en varios pacientes les llamó la atención. La mayoría de estos pacientes eran hombres homosexuales sexualmente activos, muchos de los cuales también sufrían de otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas. Las pruebas sanguíneas que se les hicieron a estos pacientes mostraron que carecían del número adecuado de un tipo de células sanguíneas llamadas T CD4+. La mayoría de estos pacientes murieron en pocos meses. (4, 5)

HISTORIA

Origen y evolución

El VIH-1 está relacionado con el SIVcpz que ataca a los chimpancés.

Como otros agentes causantes de enfermedades infecciosas emergentes, el VIH pasó a los seres humanos por zoonosis, es decir por contagio desde otras especies. La emergencia del SIDA y la identificación del VIH estimularon investigaciones que han permitido determinar que las variantes del VIH forman parte de un amplio grupo de lentivirus. El VIH es sumamente parecido a un virus que ataca a los primates. Se trata del virus de inmunodeficiencia de los simios (Simian immunodeficiency virus, SIV), del que se conocen diversas cepas se transmiten por vía sexual. A diferencia del VIH, el virus de los primates no causa inmunodeficiencia en los organismos que lo hospedan, salvo en el caso del salto de una especie a otra. (6, 7, 8)

El VIH-1, responsable de la actual pandemia, ha resultado estar estrechamente relacionado con el SIVcpz, que infecta a poblaciones de la subespecie centroafricana del chimpancé común (*Pan troglodytes troglodytes*). El SIVcpz, a su vez, parece derivar por recombinación (un fenómeno que se produce fácilmente cuando infectan al mismo individuo dos cepas víricas diferentes) del SIVrcm, propio del mangabeye de collar (*Cercocebus torquatus*), y del SIVgsn, propio del avoem (*Cercopithecus nictitans*) Esta hipótesis es sostenida por el hecho de que tanto el VIH como las diversas cepas del SIV poseen el gen vpu; además se han reportado contagios por SIV entre humanos en África ecuatorial. Las distribuciones actuales de las especies implicadas se solapan, y de los chimpancés se sabe que cazan monos pequeños para comerlos, lo que habría facilitado la coinfección por cepas diversas de SIV. (12). La subespecie oriental del chimpancé, *Pan troglodytes schweinfurthi* presenta también infección con una cepa propia del SIVcpz, pero genéticamente alejada del clado formado por el VIH-1 y las cepas de *P.t.troglodytes*. No se ha encontrado presencia del SIVcpz en la subespecie occidental, *P. t. verus*, aunque se observó el contagio en cautividad de un individuo de esta subespecie.(7, 12, 13)

El salto de la barrera de especie desde *P. t. troglodytes* a *Homo sapiens sapiens* se ha producido al menos tres veces, con variantes del VIH-1 que demuestran parentesco con distintas cepas, geográficamente más o menos localizadas, del SIVcpz. Así pues, el VIH-1 es un virus polifacético. El grupo M del VIH-1, responsable de la pandemia actual, debió pasar a los seres humanos en la primera mitad del siglo XX. Los grupos O y N del VIH-1 están restringidos a África Occidental ecuatorial, con el grupo N presente sólo en Camerún. Con los datos actuales, parece claro que Pan

troglodytes troglodytes es el reservorio desde el que se han producido repetidamente las infecciones humanas por los virus de cuya evolución procede el VIH-1 (14)

A su vez el VIH-2, extendido en África Occidental, procede del SIVsm, propio del mangabeye fuliginoso (*Cercocebus atys atys*), que habita las selvas costeras desde Senegal hasta Costa de Marfil. El análisis filogenético muestra que el paso a los seres humanos ha ocurrido también varias veces. (18)

Los SIV identificados hasta ahora se encuentran, de forma específica, en unas 35 especies de primates africanos, aproximadamente la mitad de las 70 que existen al sur del Sahara, y es en África donde parece tener su origen evolutivo este grupo monofilético de virus, genéticamente bien delimitado del resto de los lentivirus. La prevalencia (frecuencia de la infección) es variable entre especies y poblaciones, aunque no superior al 30%, en las poblaciones afectadas de chimpancés, pero puede pasar del 50% en poblaciones de otros primates, como *Cercocebus atys*. (15, 17)

En todos los casos conocidos el virus parece encontrarse cerca del equilibrio con su huésped natural, como resultado probable de una más o menos larga coevolución, observándose generalmente sólo versiones muy atenuadas del síndrome de inmunodeficiencia, como una reducción limitada de linfocitos T CD4+, reducción que no compromete en general la vida del individuo, aunque en un ejemplar de *Cercocebus atys* se produjo un sida típico después de 18 años de incubación. Este dato hace pensar que, al menos en parte, es la baja longevidad, unida a una larga incubación, lo que hace que la inmunodeficiencia sobrevenida sea un resultado excepcional de la infección en monos(19)

Virus del SIDA.

Por la aparición de unas manchas de color rosáceo en el cuerpo del infectado, la prensa comenzó a llamar al SIDA, la «peste rosa», causando una confusión, atribuyéndola a los homosexuales, aunque pronto se hizo notar que también la padecían los inmigrantes haitianos en Estados Unidos, los usuarios de drogas inyectables y los receptores de transfusiones sanguíneas, lo que llevó a hablar de un club de las cuatro haches que incluía a todos estos grupos considerados de riesgo para adquirir la enfermedad. En 1982, la nueva enfermedad fue bautizada oficialmente con el nombre de Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), nombre que sustituyó a otros propuestos como Gay-related immune deficiency (GRID).(19, 20,21)

Hasta 1984 se sostuvieron distintas teorías sobre la posible causa del SIDA. La teoría con más apoyo planteaba que el SIDA era una enfermedad básicamente, epidemiológica. En 1983 un grupo de nueve hombres homosexuales con sida de Los Ángeles, que habían tenido parejas sexuales en común, incluyendo a otro hombre en Nueva York que mantuvo relaciones sexuales con tres de ellos, sirvieron como base para establecer un patrón de contagio típico de las enfermedades infecciosas.(19, 21,22)

Otras teorías sugieren que el SIDA surgió a causa del excesivo uso de drogas y de la alta actividad sexual con diferentes parejas. También se planteó que la inoculación de semen en el recto durante la práctica de sexo anal, combinado con el uso de inhalantes con nitrito llamados poppers, producía supresión del sistema inmune. Pocos especialistas tomaron en serio estas teorías. La teoría más reconocida actualmente, sostiene que el VIH proviene de un virus llamado «virus de inmunodeficiencia en simios» (SIV, en inglés), el cual es idéntico al VIH y causa síntomas similares al SIDA en otros primates.(22.)

En 1984, dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, aislaron el virus de SIDA y lo purificaron. El Dr. Robert Gallo, estadounidense, pidió muestras al laboratorio francés, y adelantándose a los franceses lanzó la noticia de que había descubierto el virus y que había realizado la primera prueba de detección y los primeros anticuerpos para combatir a la enfermedad. Después de diversas controversias legales, se decidió compartir patentes, pero el descubrimiento se le atribuyó a los dos investigadores originales que aislaron el virus, y solo a ellos dos se les concedió el Premio Nobel conjunto, junto a otro investigador en el 2008, reconociéndolos como auténticos descubridores del virus, aceptándose que Robert Gallo se aprovechó del material de otros investigadores para realizar todas sus observaciones. En 1986 el virus fue denominado VIH (virus de inmunodeficiencia humana). El descubrimiento del virus

permitió el desarrollo de un anticuerpo, el cual se comenzó a utilizar para identificar dentro de los grupos de riesgo a los infectados. También permitió empezar investigaciones sobre posibles tratamientos y una vacuna.(22, 23, 24)

En esos tiempos las víctimas del SIDA eran aisladas por la comunidad, los amigos e incluso la familia. Los niños que tenían SIDA no eran aceptados por las escuelas debido a las protestas de los padres de otros niños; éste fue el caso del joven estadounidense Ryan White. La gente temía acercarse a los infectados ya que pensaban que el VIH podía contagiarse por un contacto casual como dar la mano, abrazar, besar o compartir utensilios con un infectado. (25)

En un principio la comunidad homosexual fue culpada de la aparición y posterior expansión del SIDA en Occidente. Incluso algunos grupos religiosos llegaron a decir que el SIDA era un castigo de Dios a los homosexuales (esta creencia aún es popular entre ciertas minorías de creyentes cristianos y musulmanes). Otros señalan que el estilo de vida «depravado» de los homosexuales era responsable de la enfermedad. Aunque en un principio el sida se expandió más de prisa a través de las comunidades homosexuales, y que la mayoría de los que padecían la enfermedad en Occidente eran homosexuales, esto se debía, en parte, a que en esos tiempos no era común el uso del condón entre homosexuales, por considerarse que éste era sólo un método anticonceptivo. Por otro lado, la difusión del mismo en África fue principalmente por vía heterosexual.(26, 27,28)

El SIDA pudo expandirse rápidamente al concentrarse la atención sólo en los homosexuales, esto contribuyó a que la enfermedad se extendiera sin control entre heterosexuales, particularmente en África, el Caribe y luego en Asia.(8)

Gracias a la disponibilidad de tratamiento antirretrovirales, las personas con VIH pueden llevar una vida normal, la correspondiente a una enfermedad crónica, sin las infecciones oportunistas características del sida no tratado. Los antirretrovirales están disponibles mayormente en los países desarrollados. Su disponibilidad en los países en desarrollo está creciendo, sobre todo en América Latina; pero en África, Asia y Europa Oriental muchas personas todavía no tienen acceso a esos medicamentos, por lo cual desarrollan las infecciones oportunistas y mueren algunos años después de la seroconversión(30, 31, 32)

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

(VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (de la familia Retroviridae). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de sida por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T4. (33)

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. Con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició en la década de 1970 la búsqueda de los retrovirus humanos, que permitió el aislamiento en 1980 del virus de la leucemia de células T del adulto, HTLV-I (R. Gallo y cols.) (33)

El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros. Su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la gp120, la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápside", compuesta por la proteína p24. En su interior está el ARN, la forma de información genética del VIH.(33)

En diciembre de 2006, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, había 39,5 millones de personas con VIH en el mundo, de las cuales 24,7 millones vivían en África Subsahariana. (33,34)

Clasificación

El virus de inmunodeficiencia adquirida 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.(35)

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.(34)

Existen dos tipos del VIH, llamados VIH-1 y VIH-2. El primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente, mismo que recibió los nombres de LAV y HTLV-III por parte de los dos equipos que estaban investigando el agente etiológico del sida durante la primera mitad de la década de 1980. El VIH-1 es más virulento e infeccioso que el VIH-2 y es el causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. El VIH-2 es menos contagioso y por ello se encuentra confinado casi exclusivamente a los países de África occidental. ((36)

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. (36, 38)

Un virión del VIH tiene una forma aproximadamente esférica con un diámetro de 80-100 nm. 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. (37,38)

Genoma del VIH-1.

Los genomas del VIH-1 y VIH-2 son muy similares. Ambos están compuestos por los tres genes básicos de la familia de los retrovirus. Se trata de los genes gag, pol y env. Cada uno de estos genes codifica proteínas que ayudan a la reproducción del virus. El genoma del VIH posee otros seis genes adicionales: tat, rev, vpu (vpx en el caso del VIH-2), vif y nef. (39)

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. (39)

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 de 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 (ó p9) 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. (39)

Por último, con una actividad ligasa el ADN proviral es soldado, mediante sólo un enlace covalente en cada extremo, en el ADN celular.

En la actualidad existe un fármaco comercializado contra la actividad de la integrasa, el raltegravir. (39, 40)

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 trímera en la superficie de los viriones y las células infectadas. (41, 42)

Proteínas reguladoras

La proteína Tat existe en dos formas, una larga, de 101 restos aminoácidos de longitud, y otra más corta, de sólo 72. La segunda se produce cuando en fase temprana se produce una edición completa del ARNm viral, la primera cuando en una fase más tardía sólo se realiza una edición parcial. La proteína Tat (por transactivador) es imprescindible para la producción de nuevos viriones, que promueve activamente. La proteína se une a una región de 59 nucleótidos situada en el extremo 5' del ARN viral llamada TAR (Transactivator Active Region) y actúa como un transactivador, algo excepcional, puesto que éstos suelen unirse al ADN, no al ARN. En cuanto este extremo inicial del genoma viral ha sido transcrito desde el ADN proviral, la proteína Tat se une a él y promueve su elongación favoreciendo la transcripción del resto de la cadena. (43)

La proteína rev regula la expresión del ARN viral controlando el ritmo de exportación del ARNm.

La acción sinérgica de Tat y Rev fuertemente incrementa la expresión de proteínas virales. Los papeles que Tat y Rev desempeñan en la regulación transcripcional del VIH-1 y en la expresión de proteínas estructurales, respectivamente, hacen Tat y Rev esenciales para el ciclo de vida del VIH. Sus funciones facilitan la expresión de proteínas virales en dos etapas. Después de la integración del ADN proviral y de su transcripción en un nivel basal, solamente los RNAs de 2 KB se transportan al citoplasma. Esto permite la síntesis de Tat, Rev y de Nef. Tat y Rev entonces son transportadas al núcleo, donde actúan para aumentar la transcripción del ADN del provirus (Tat) y del transporte de todos los RNAs virales al citoplasma (Rev). La expresión de proteínas codificada por las clases de RNAm de 9 KB y 4 KB (Gag, Gag-

Pol, Env, Vpr, Vif, y de Vpu) puede entonces ocurrir. Estudios donde se han mutado genes virales han determinado que Vif, Vpr, Vpu y Nef no son esenciales para la producción de partículas infecciosas en cultivos celulares in-vitro. Sin embargo, la conservación de dichas proteínas accesorias en el genoma del VIH sugiere que todas desempeñan papeles importantes durante el ciclo infeccioso en el huésped. Los roles de estas proteínas serán descritos a continuación. (44)

Proteínas accesorias

Vif es una proteína de 193 aminoácidos que está presente en bajos niveles adentro de los viriones, e interactúa con el RNA genómico viral. La división de esta proteína reduce la infectividad del VIH-1 en cultivos celulares y en modelos animales de patogénesis. No obstante, el mecanismo de acción de Vif se ha empezado a entender recientemente. La ausencia de Vif en partículas infecciosas no puede ser compensada con la expresión de Vif en las células infectadas. Estudios recientes han demostrado que Vif es requerida para eliminar la acción del factor ApoBEC3G, la cual es una deaminasa de citidinas, que convierte la citosina en uracilo, y emplea como sustrato el ADN de cadena sencilla. Además, esta enzima posiblemente actúa durante el ciclo de la transcriptasa inversa, modificando así la cadena negativa del DNA, porque esta es la fase en la cual el ADN de cadena sencilla está disponible. ApoBEC3G es selectivamente incorporada dentro de las partículas de VIH, resultando en un alto nivel de mutaciones en el genoma viral. Dado que estos altos niveles de mutación son perjudiciales para la viabilidad del virus, VIH ha evolucionado una estrategia para abolir esta poderosa barrera. (44, 45). Sin embargo, estudios recientes sugieren que ApoBEC3G no requiere su acción enzimática para tener efecto. Estudios más recientes han implicado que ApoBEC3G tiene un rol en la inhibición de ciertas fases en el ciclo de la transcriptasa inversa. (44)

Vpu es una proteína de 81 aminoácidos que es insertada en membranas vía su terminal nitrogenado. Vpu se acumula en el aparato de Golgi y en endosomas celulares. Vpu es única en HIV-1 y no hay homólogos en lentivirus relacionados como el VIH-2 y el VIS. A Vpu se le han atribuido dos actividades.(44)

En la ausencia de Vpu, la proteína CD4 interactúa con la proteína viral gp160 recién sintetizada para formar un complejo insoluble, el cual retiene gp120 dentro de la célula. La región citoplásmica de Vpu se puede unir con CD4 y con la proteína β -TrCP. Esto induce la ubiquitinización de CD4 y su subsiguiente degradación por el proteasoma, incrementando así la expresión de gp120 en la superficie celular. (45)

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 pues lugar en tejidos diversos (de ganglios linfáticos, intestino, cerebro, timo,...). 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. (46)

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.(47)

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. La 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. (47)

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. (47)

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. (47)

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS

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 CDC de Estados Unidos, no se han encontrado casos en que abrazos, besos secos o saludos con las manos hayan sido causantes de infección.¹⁹ El virus ha sido aislado en la saliva, las lágrimas y la orina, el semen, el líquido pre seminal, los fluidos vaginales, el líquido amniótico, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, entre otros fluidos corporales humanos. (48, 49)

Las tres principales formas de transmisión son:

Sexual (acto sexual sin protección). (Infección de transmisión sexual). 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. (48, 49)

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 generalmente, se suprime la producción de leche, y con ello la lactancia, e incluso se da tratamiento antiviral al recién nacido. (49)

Profilaxis de Emergencia

Si hay una transmisión conocida por algún error p.ej. penetración de una aguja en un laboratorio, una violación o un condón que se rompe durante el sexo existe el tratamiento profilaxis post-exposición para el VIH. Este es un régimen de medicinas para el VIH fuertísimas dentro de una hora del accidente pero que también funciona durante las primeras 72 horas, pero es menos eficaz con cada hora que pasa. Este tratamiento previene la seroconversión del VIH. Más adelante se tocarán los puntos de acuerdo a los regímenes y esquemas de tratamiento. (50)

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 muere. (51)

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. (51)

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 aquí 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 atención médica. 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. (51)

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/ μ l. 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 12^a 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, arrojarán como resultado una elevada cantidad de copias del VIH durante la fase aguda de la infección. (51)

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. (51, 52)

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 fase crónica, los pacientes desarrollan otras manifestaciones de la infección como dermatitis seborreica, úlceras bucales y foliculitis. (51)

Principales Síntomas

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. jiroveci*, 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 SIDA. (52)

La mayoría de los pacientes que han desarrollado SIDA no sobreviven más de tres años sin recibir tratamiento antirretroviral. Sin embargo, incluso en esta fase crítica el SIDA y el VIH pueden ser controlados mediante la terapia antirretroviral de gran actividad. Los 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. (52)

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento antirretroviral es la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Las especiales características virológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) determinan que cuando existen concentraciones subterapéuticas de los fármacos el VIH puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Esto puede justificar el fracaso terapéutico, la posible transmisión de cepas resistentes y la utilización inadecuada de los recursos económicos.(53)

Inicio del tratamiento

Las guías de tratamiento están en cambio constante, desde un inicio más agresivo a un enfoque más conservador, con un punto de inicio alrededor de 150 a 350 linfocitos CD4 /mm³. Las últimas guías europeas e internacionales usan el límite de 150 CD4+/mm³ como el parámetro para iniciar la terapia antirretroviral, aunque estas mismas guías plantean situaciones en las que debe iniciarse el tratamiento independientemente del número de CD4+ (personas infectadas a la vez por VIH y por el virus de la hepatitis B o Virus de la hepatitis C; personas con parejas que son VIH negativas, personas con más de 50 años, etc.).(53, 54)

En sí, no existe una pauta exacta para saber cuándo iniciar el tratamiento, salvo el uso de la clínica y el estado inmunitario del paciente. Muchas veces el paciente puede presentar un conteo de 500 CD4+/mm³, pero padecer graves enfermedades oportunistas. Tenemos que hacer referencia también a la carga viral: si ésta es demasiado elevada (superior a un millón de copias del virus/mm³), es recomendable iniciar el tratamiento. Pero ésta es la carga viral virtual, diferente a la carga viral real, que consiste en saber la cifra exacta de virus en el individuo, que es muy superior.(54)

Los regímenes antirretrovirales son complejos, con posibles efectos colaterales serios, dificultades con la adherencia, y potencial desarrollo de resistencia viral (a causa de la falta de adherencia, niveles subóptimos de los fármacos antirretrovirales o una replicación aumentada del virus). El tratamiento se ofrece a todos los pacientes antes de que estén en riesgo de padecer condiciones definitorias de sida. La recomendación de tratamiento antirretroviral a pacientes asintomáticos requiere evaluar los posibles riesgos y beneficios. (54)

Terapia combinada

El VIH tiene un ciclo vital que puede ser tan corto como 1,5 días, desde el ensamblado en una célula infectada hasta la infección de una nueva célula. El VIH utiliza la transcriptasa inversa para mediar su conversión de RNA a DNA, esta enzima no corrige errores proporcionando variabilidad de copias. Dado que la vida media del virus es corta y las copias de ADN son altamente variadas, por la alta cantidad de errores de transcripción, existe una alta tasa de mutación. Muchas de las mutaciones son inferiores al virus original (frecuentemente pierden la habilidad de reproducirse) o no implican ninguna ventaja, pero algunas son superiores al virus base y pueden habilitar al virus para resistir el tratamiento antirretroviral. La mejor defensa contra la resistencia es la supresión máxima del virus ya que reduciendo la cantidad de copias activas se reduce la tasa de mutación. (55)

Las combinaciones de antirretrovirales actúan incrementando el número de obstáculos para la mutación viral, manteniendo bajo el número de copias virales. Los agentes antirretrovirales individualmente no suprimen la infección por VIH a largo plazo, por lo cual deben usarse en combinaciones. (55)

Las combinaciones de antirretrovirales pueden ser de sinergismo positivo o negativo. Esto limita el número de combinaciones disponibles. Por ejemplo, la combinación de ddI y AZT es de sinergismo negativo, ya que tomados juntos, cada fármaco inhibe la acción del otro.(55)

Otros factores que limitan las combinaciones disponibles son la aparición de efectos colaterales severos. La necesidad de un horario de administración complicado dificulta la adherencia apropiada al tratamiento.(55, 56)

Limitaciones

En el evento de la aparición de resistencia viral a la terapia altamente supresiva las opciones son escasas, una opción es la combinación de un grupo mayor de fármacos, lo que se conoce como mega-terapia altamente supresiva. Desafortunadamente, con frecuencia se asocia al aumento en los efectos adversos así como en el costo. (56)

La terapia intermitente es un enfoque experimental diseñado para reducir la exposición a los fármacos y así limitar la cantidad de efectos adversos. Consiste en la interrupción de los fármacos en ciclos semanales de toma por 5 días y suspensión por 2 días, usualmente durante el fin de semana. Sin embargo datos recientes sugieren que este enfoque es inefectivo y deriva en aumento de la resistencia viral.(56)

Una vez que se produce la resistencia viral, el pronóstico se deteriora; sin embargo existen nuevos medicamentos en ensayos clínicos, por lo cual es raro en un país industrializado que se produzca la muerte a consecuencia del SIDA. (56)

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

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:

Inhibidores análogos nucleósidos

Fueron la primera clase de antirretrovirales desarrollados.

- Zidovudina: Llamada anteriormente azidotimidina, sus siglas son AZT o ZDV y está comercializado como Retrovir por GlaxoSmithKline (GSK); es un análogo de la timidina(56)

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 SIDA. La inexistencia de alternativas para tratar el sida condujo a su rápida aprobación. Está asociado con los mismos efectos tóxicos que d4T, aunque tarda un poco más en producirlos. Hoy día se tiende a usarlo cada vez menos por estos efectos. (56)

- Didanosina: También conocida por su sigla ddl, 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. (57)

- Zalcitabina: También conocida por su sigla ddC, dideoxicitidina, nombre comercial: Hivid, análogo de pirimidina (56, 57)

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. (57)

- Estavudina: También llamada d4T, Nombre comercial: Zerit, Zerit XR, análogo de timidina (57)

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.(57)

- Lamivudina: también llamada 3TC, nombre comercial: Epivir, análogo de citidina.(57)

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.(57)

- Abacavir: también llamado ABC, nombre comercial Ziagen, análogo de guanosina.(57)

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 6. (58)

- 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 ocasionalmente tenga menos resistencias que 3TC. Aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en octubre de 2003. Disponible en España desde septiembre de 2004. (58)
- Festinavir: también llamado OBP-601. Se trata de un análogo de timidina "de segunda generación" similar a d4T pero sin sus problemas de toxicidad.

Inicialmente desarrollado por la universidad de Yale (EEUU) y licenciado a la biotecnológica japonesa Oncolys BioPharma, en diciembre de 2010 Bristol-Myers Squibb adquirió los derechos de desarrollo y comercialización de este fármaco. (58)

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA NO NUCLEÓSIDOS

- 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. (57, 58)
- 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. (58)
- 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. (58)

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.(58)

- Etravirina: nombre comercial: Intelence comercializado en España por Janssen-Cilag. (58)

- 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. Rilpivirina se ha comparado con Efavirenz y he 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 Rilpivirina frente a los 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. (58)

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA 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. (59)

- Tenofovir disoproxil fumarato: o 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 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 y ósea a largo plazo. (59)

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. (59)

- Saquinavir, comercializado como Invirase por Roche. (59)
- 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. (59)

- Indinavir, comercializado como Crixivan por Merck.
- Nelfinavir, comercializado como Viracept por Roche.
- Amprenavir, nombre comercial: Agenerase aprobado el 15 de abril de 1999. Fue comercializado por GlaxoSmithKline. 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. (59)
- Lopinavir, que está comercializado como Kaletra, si bien incluye también bajas dosis de ritonavir. (57, 59)

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. (59)

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. (59)

- 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. (60)
- Fosamprenavir, 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. (60)
- Tipranavir o 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.

- Darunavir o Prezista su nombre comercial. Comercializado por Janssen-Cilag en España. En EEUU lo comercializa Tibotec.

INHIBIDORES DE FUSIÓN

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

- Enfuvirtida o Fuzeon su nombre comercial. Administración por inyecciones subcutáneas. Comercializado por Roche.
- Maraviroc o Selzentry su nombre comercial en EE.UU. o Celsentry su nombre comercial en Europa. Comercializado antes por Pfizer u hoy por la rama de GSk dedicada al VIH denominada VIH. 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). (60)

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 (pej 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 claro. (60)

- Raltegravir o 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 (ej tuberculostáticos, metadona, otros antirretrovirales, etc) (60)
- Elvitegravir , de Gilead Sciences. Actualmente (2008) en fase III de desarrollo. Se administra via 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. (60)

- 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. (60)

INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN

La fase inicial de la infección por VIH tiene 3 fases: en primer lugar, el VIH se adhiere a la célula a través del receptor CD4; en segundo lugar, se une a los co-receptores (CCR5 o CXCR4) y finalmente se fusiona. Los inhibidores de la adhesión actúan en el primer paso de la infección por VIH. (60)

- BMS 663068 , de Bristol-Myers Squibb. Fármaco actualmente en desarrollo clínico. Se trata de un pro-fármaco del principio activo que es el BMS 626529, éste se une a la proteína gp-120 del VIH y bloquea su adhesión a los receptores CD4 impidiendo así la infección del VIH a la célula. Está en investigación para administración oral una vez al día. A final de 2011 iniciará la fase 2b. Si no hay problemas en su desarrollo, podría estar disponible en 2013-2014. (60)

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 crearan 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. (60)

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 continuara 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. La investigación se realiza en España en la Universidad de Barcelona, llevada a cabo por alumnos de la FM de la Universidad Juárez del Estado de Durango. (8)

COMBINACIONES FIJAS

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

- 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. (61)
- Trizivir = ABC + AZT + 3TC aprobado el 15 de noviembre de 2000. Comercializado por GlaxoSmithKline. Actualmente considerado terapia subóptima.(61)
- 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.(61)
- Kivexa (nombre en Europa) o Epzicom(nombre en EEUU) = 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. (61)
- 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, noviembre de 2008) (61)
- 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. (61)

POTENCIADORES SINERGÍSTICOS

No poseen por sí mismos actividad antiviral, pero potencian los efectos de los antivirales. No se utilizan habitualmente. (61)

- Hidroxiurea, (HU) utilizada para anemia falciforme y otros trastornos hematológicos.(61)

Potencia al ddl, 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 ddl, AZT o ddC. HU puede producir supresión medular y pancreatitis. Existen recomendaciones en contra del uso de HU. (61)

- Resveratrol (RV), producto natural existente en las uvas de la vid (*Vitis vinifera*) y otros vegetales, potencia ddl, y en menor grado AZT y ddC in vitro. Mecanismo similar a HU. RV es mejor tolerado y tiene menor índice de efectos adversos.

- Ácido micofenólico, es un inhibidor de la deshidrogenasa de inosina (61)

Potencia abacavir pero reduce el efecto de AZT y ad4T. 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. (61)

- Zumo de toronja o pomelo extracto de producto natural. (61)

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.

- Leflunomida: nombre comercial: Arava

Potencia AZT, similar a HU, RV y ácido micofenólico

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

La terapia antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1), ha mejorado considerablemente desde 1987 con la aprobación del uso de la Zidovudina como monoterapia y más aún desde 1996 con las terapias de combinaciones conocida como Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) (62)

Están aprobando nuevas drogas para su uso dentro de la terapia antirretroviral basadas en la efectividad, efectos adversos, adhesión por parte del paciente y drogas que estuvieron en primera línea de elección han pasado a ser alternativas por el mejor conocimiento de su actividad antirretroviral. (62)

Desde Octubre del 2003 contamos con 20 agentes antirretrovirales de las cuatro clases, en la terapia TARGA se usan actualmente una combinación de 3 drogas. Las cuatro clases incluyen: Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de fusión (IF). (62)

Actualmente las combinaciones que se usan para el inicio de terapia antirretroviral en pacientes naive se basan en los siguientes esquemas:

1. Basados en No nucleósidos (1 INNTR + 2 INTR)
2. Basados en Inhibidores de Proteasas (1-2 IP + 2 INTR)
3. Terapia triple basada en 3 INTR

Las recomendaciones para el inicio de terapia antirretroviral para los pacientes infectados por el VIH-1 según la guía del Department of Health and Human Services (DHHS) de Abril 2005 es como sigue: (62)

CATEGORIA CLINICA	RECuento DE CD4	CARGA VIRAL	RECOMENDACIONES
Síntomas (SIDA o síntomas severos)	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomáticos	CD4+ < 200/mm ³	Cualquier valor	Tratar
Asintomáticos	CD4+ > 200/mm ³ pero < 350/mm ³	Cualquier valor	El tratamiento podría ser ofrecido explicado los pro y contras
Asintomáticos	CD4+ >350/mm ³	>100 000	La mayoría de los clínicos recomiendan diferir la terapia, pero otros lo tratarían
Asintomáticos	CD4+ >350/mm ³	< 100 000	Diferir terapia

A continuación se exponen los esquemas de tratamiento más utilizados:

1.- Basado en INNTR

Efavirenz + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Tenofovir).

Importante: Efavirenz no se recomienda en el primer trimestre del embarazo o en mujeres con alto potencial para gestación

2.- Basado en IP

Lopinavir/ritonavir (co-formulación) + (Lamivudina o Emtricitabina) + Zidovudina

Esquemas alternativos

1.- Basado en INNTR

Efavirenz + (lamivudina o emtricitabina) + (abacavir o didanosina o estavudina)

Importante: Efavirenz no se recomienda en el primer trimestre del embarazo o en mujeres con alto potencial para gestación

Nevirapina + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o didanosina o abacavir o tenofovir)

Existe una alta incidencia (11%) de eventos hepáticos sintomáticos en mujeres con CD4 >250 células/mL y en hombres con CD4 >400 células/mL (6.3%). Nevirapina no debería ser iniciado en estos pacientes a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo.

2.- Basado en IP

Atazanavir + (Lamivudina o) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Didanosina) o (Tenofovir + ritonavir 100mg/d)

Fosamprenavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

Fosamprenavir/ritonavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

Indinavir/ritonavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

Lopinavir/ritonavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

Nelfinavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

Saquinavir (cualquier forma) /ritonavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o Didanosina)

3.- Basado en INTR

Abacavir + zidovudina + lamivudina

Importante: Usar esta combinación sólo cuando un esquema basado en INNTR o IP no pueda o deba ser utilizado

La OMS (2004) recomienda los siguientes esquemas para países con recursos limitados:

Criterios	ESQUEMA			
	NVP/d4T/3TC	NVP/AZT/3TC	FFV/3TC/d4T	FEV/AZT/3TC
Uso de embarazo o gestante potencial	Si	Si	No	No
En Coinfeccion TBC	Alternativo	Alternativo	Si	Si
Disponibilidad en formulaciones mixtas	Si	Si	No	No
Requiere monitoreo de exámenes de laboratorio	Ninguno	Hematocrito	Ninguno	Hematocrito

Los fármacos antirretrovirales tienen ventajas para su uso así como desventajas. En la siguiente tabla detallamos los mismos

CLASE ARV	AGENTES ANTIRRETROVIRALES	VENTAJAS	DESVENTAJAS
INNTR	VENTAJAS DRE LOS INNTR: +Menor distribución de las grasas y dislipidemias que los esquemas basados en los IP +Ahorra el uso de IP para uso posterior		DESVENTAJAS DE LOS INNTR: +Barrera genética de baja resistencia (una sola mutación confiere resistencia) +Existe resistencia cruzada entre los INNTR +Rash dérmico +Interacción potencial con drogas que utilicen CYP450
	Efavirenz: (INNTR preferido)	+Actividad antirretroviral potente +Menor número y veces por día	+Efectos adversos neuropsiquiátricos + Teratogenico en primates no humanos. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo y evitar usarlo en mujeres con gestación potencial
	Nevirapina	+No hay efecto en las comidas +No hay evidencia de incremento de efectos adversos hepáticos en mujeres que recibieron una dosis simple de Nevirapina para la prevención de la transmisión madre – niño	+Alta incidencia de rash mayor que en otros incluyendo serias reacciones de hipersensibilidad +Alta incidencia de hepatotoxicidad que con los otros incluyendo casos serios y aun fatales de necrosis hepática +Mujeres con cd4 > 250 cell/mm3 y hombres con >400 cell/mm3 están en riesgo de mayores eventos hepáticos sintomáticos no está recomendado a menos de que claramente los beneficios superen los riesgos
IPS	Ventajas de los IPs: +Ahorrar el uso de los INNTR para su uso posterior +Mayores estudios prospectivos que incluyen datos de beneficio de sobrevida		Desventajas: + Complicaciones metabólicas, alteraciones en la distribución de grasa, dislipidemia, resistencia a la insulina + inhibidores de CyP304 potencial interacción de esquemas mas a base de ritonavir
	Lopinavir / Ritonavir (IP preferido)	+ Actividad antirretroviral potente +Co – formulado con Kaletra	+ Intolerancia gastrointestinal + Hiperlipidemia + Datos preliminares muestran poca exposición de la droga en mujeres gestantes + Requerimiento de alimentos
	Atazanavir	+Menos efectos adversos sobre los líquidos + Dosificación una vez al día + Poca cantidad de Capsula 2 por día	+ Hiperbilirrubinemia indirecta + Prolongación del intervalo PR – generalmente sin consecuencias a menos que combine con otra droga de similar efecto + Exposición de la droga se reduce cuando se usa Tenofovir o

			Efavirez evite el uso concomitante + la absorción depende de los alimentos y del bajo ph gástrico
	Fosamprenavir	+ Menor número de capsulas que con Aprenavir + No hay efecto con los alimentos	+ Rash dérmico
	Fosamprebavir / Ritonavir	+ Menor número de pastillas que con apenavir / ritonavir + Régimen de una vez al día si antecedente de falla a IP + No hay efecto con los alimentos	+ Rash dérmico
INTRs	Ventajas del uso de INTRs 3: + Formulación base establecida de terapia antirretroviral		Desventajas del uso de INTRs 3: + Se puede presentar casos serios de acidosis láctica con esteatosis hepática reportado en la mayoría de los INTR
Esquema triple de INTRS	Abacavir / Zidovudina / Lamivudina	+ Abacavir / Zidovudina / Lamivudina co formulado + Interacción Droga Droga mínimo + Poca Cantidad de pastillas + Ahorra el uso de INNTR e IP para su uso posterior	+ Respuesta inferior virológica cuando se compara con esquemas basados en Efavirenz e Indinavir + Potencial reacción de hipersensibilidad por Abacavir
	Indinavir / Ritonavir	+ El Refuerzo con RTV permite la administración 2 veces al día en vez de 3 veces al día + Elimina la restricción de los alimentos	+ Alta incidencia de nefrolitiasis que con IDV solo + Se requiere la ingesta de líquidos (1.5 – 2 litros por día)
	Nelfindavir	+ Seguro, buen perfil farmacocinético comparado con otras	+ Diarrea + Alta tasa de falla virológica cuando se compara con los otros IP
	Saquinavir (cualquier presentación) + Ritonavir	Bajas dosis de Ritonavir reduce las dosis de Saquinavir asi como la frecuencia	+ Intolerancia gastrointestinal

Ventajas y desventajas de combinación de dos o más antirretrovirales que estén disponibles en el mercado

CLASE ARV	AGENTES ANTIRRETROVIRALES	VENTAJAS	DESVENTAJAS
	Zidovudina + Lamivudina	+ Mayor experiencia Virologica + Co- formulado como Comvivir – fácil de dosificar + No hay interacción con los alimentos + Lamivudina presenta efectos adversos mínimos	+ Supresión de la medula ósea con Zidovudina + Intolerancia gastrointestinal
INTR en terapia de combinación (2 o 3 drogas)	Estadivudina * Lamivudina	+ No hay efectos con los alimentos	+ Neuropatía periférica, lipoatrofia, hiperlactatemia y acidosis láctica hay reportes de debilidad motora ascendente progresiva hiperlipidemia potencial por el uso de estadivudina + Estadivudina, alta incidencia de toxicidad mitocondrial
	Tenofovir + Lamivudina	+ Buena respuesta virológica cuando se usa con Efavirenz + Dosificación una vez al día + No hay efectos adversos con la combinación con los alimentos	+ Tenofovir: hay algunos reportes de interacción renal Atazanavir – Tenofovir reduce los niveles de Atazanavir (se requiere añadir ritonavir) Dinadosina – atazanavir incrementa los niveles de Dinadosina por lo cual se requiere reducir la dosis.
	Abacavir + Lamivudina	+ Dosificación una vez al día	+ Neuropatía periférica, pancreatitis asociada con Dinanosina + Debe de tomarse con el estomago vacío + Requiere separación de dosis de la mayoría de los IPs + Incremento de potencial de toxicidad cuando se utiliza con ribavirina o tenofovir
	NRTI + Emitricitabina (en lugar de Lamivudina)	+ Vida Media más larga que Lamivudina + Dosis una vez al día + Co- formulado con Tenofovir	+ Menor experiencia que con Lamivudina

Antirretrovirales y componentes que no se recomiendan como terapia Inicial:

DROGAS ANTIRETROVIRALES Y COMPONENTES	RAZONES PARA NO UTILIZARLOS COMO TERAPIA INICIAL
Amprenavir (Reforzado o no con Ritonavir)	Gran numero de capsulas
Delavirdina	+ Eficacia Virologica Inferior + Dosificacion inconveniente 3 veces / día
Enfuvertine	+ No hay experiencia clínica n el tratamiento de pacientes “Naibe” + Requiere la aplicación subcutánea dos veces / día
Indinavir (no reforzado)	Dosificación inconveniente (3 veces / día con restricción de alimentos)
Ritonavir como único IP	Gran numero de capsulas Intolerancia gastrointestinal
Saquinavir capsulas de gel suave (no reforzado)	Gran numero de capsulas Eficacia virológica inferior
Zalcitabina + Zidobudina	Eficacia virológica inferior Alta tasa de eventos adversos que con otras alternativas que incluyan 2INTR

Falla al Tratamiento Antirretroviral

La falla al tratamiento Antirretroviral puede ser definido como una respuesta sub-óptima a la terapia. Las causas que explican este fenómeno incluyen: complejidad del régimen que impide una adecuada adherencia, intolerancia y toxicidad a la medicación, farmacocinética sub óptima, potencia antiviral inadecuada, resistencia a la droga, falla a tratamientos previos desarrollando resistencia a la droga o resistencia cruzada, falta a las consultas de control. Carga Viral alta previa al tratamiento, comorbilidades (depresión, abuso de sustancias activas). La falla al tratamiento esta a menudo asociada con falla virológica, falla inmunológica y/o progresión clínica. (63)

Falla virológica

Se refiere a respuesta virológica incompleta o ausente de los niveles de carga viral (RNA-VIH). En general, supresión viral seguida de Cargas Virales repetidas positivas

Respuesta virológica incompleta

Detección de RNA-VIH (mediante ensayo con umbral de detección de 20-50 copias/mL) luego de 24-36 semanas de iniciado el tratamiento o nuevo esquema. En pacientes vírgenes a tratamiento, el no alcanzar niveles de RNA-VIH <400 copias/mL a las 24 semanas o, <50 copias/mL a las 48 semanas. La mayoría de pacientes con una adecuada respuesta virológica a las 24 semanas de tratamiento, tuvieron por lo menos una disminución de 1 log₁₀ copias/mL de RNA-VIH entre la primera a cuarta semana de iniciado el tratamiento

Nota: La mayoría de pacientes tendrán una disminución de CV ≥ 1 log₁₀ copias/mL entre la 1^a-4^a semana. (63)

Falla inmunológica

Incapacidad para elevar los niveles de CD4 de 25-50 cels/mL por encima del nivel de base hacia el primer año de tratamiento o, experimentar niveles de CD4 por debajo del nivel de base durante el tratamiento. En pacientes vírgenes a tratamiento, es esperable observar un incremento de 150 cels/mL hacia el final del primer año de tratamiento. Un nivel bajo de CD4 se asocia a una respuesta celular reducida.

Nota: El promedio de incremento en el recuento de CD4 es alrededor de 150 cels/mL en el primer año con TARGA en pacientes "naive" (63)

Falla Clínica

Ocurrencia o recurrencia de eventos relacionados al VIH (por lo menos luego de 3 meses en TARGA), excluyendo al síndrome de reconstitución inmunológica.

El momento óptimo para iniciar terapia es desconocido entre personas con enfermedad asintomática y conteo celular CD4 >200 cels/mL. La tabla siguiente brinda una guía general más que recomendaciones absolutas para un paciente individual. Toda decisión respecto al inicio del tratamiento debería hacerse en base al pronóstico, determinado por el nivel de CD4 y de carga viral, los riesgos y beneficios potenciales de la terapia indicada y la voluntad del paciente para aceptar el tratamiento. (63)

Nota: Debe excluirse el síndrome de reconstitución inmune

Ante la evidencia de falla al esquema antirretroviral se debe:

- Revisar adecuadamente la historia del tratamiento antirretroviral
- Determinar evidencia de progresión clínica (examen físico, pruebas de laboratorio y/o radiológicas)
- Determinar adherencia, tolerabilidad y aspectos farmacocinéticos
- Distinguir entre terapia previa limitada, intermedia y extensa así como resistencia a drogas
- Realizar pruebas de resistencia mientras el paciente este tomando la terapia (o dentro de las 4 semanas después de la discontinuación del régimen)
- Identificar las drogas activas y las clases de drogas a utilizar para diseñar un nuevo régimen (63)

Opciones de tratamiento a utilizar luego de falla virológica al tratamiento inicial

Recomendación de clase	Regimen inicial	Cambio recomendado
INTR	2 INTRs + INNTR	2 INTR (basado en prueba de resistencia) + IP (con o sin dosis bajas de IP)
IP	2 INTRs + IP (con o sin dosis bajas de ritonavir)	2 INTRs basados en pruebas de resistencia + INTR
3-INTR	3 nucleosidos	2 INTRs (basados en pruebas de resistencia) + INNTR o IP (con o si dosis bajas de ritonavir) INNRT + IP (con o sin dosis bajas de ritonavir) Nucleosidos (s) (basados en pruebas de resistencias) + INNRT + IP (con o sin dosis bajas de ritonavir)

¿Cuándo Iniciar Terapia Antirretroviral?

Para el inicio del tratamiento de una manera que aumente las posibilidades de supresión viral exitosa, es importante que tanto el médico como el paciente se encuentre informados de las características de inicio que podrían modificar la selección adecuada de un tratamiento inicial. Además, se deben puntualizar los conceptos para decidir entre las opciones de mayor éxito. Pese a la evidencia que algunos estudios muestran, respecto a un régimen mejor que otro, todavía no existe un régimen perfecto, lo que ha generado muchos caminos en su búsqueda.(64)

Los estudios randomizados han demostrado beneficio en la supervivencia al haber iniciado tratamiento en pacientes con inmunodeficiencia severa. En cambio, para aquellos con menor severidad (ej. sujetos asintomáticos con CD4 >200 células/mL), todavía no se cuenta con datos de estudios prospectivos controlados y randomizados, para poder determinar el momento en el que la terapia se asociaría a beneficio en la supervivencia. En ausencia de tales datos, la decisión de inicio de tratamiento debe hacerse basándose en la supervivencia y progresión de la enfermedad (conceptos obtenidos de los estudios observacionales), las consecuencias de los grados moderados de inmunodeficiencia y, en la seguridad a largo plazo de los fármacos antirretrovirales. (64)

Uno de los estudios más grandes, que analizó datos de 12,574 pacientes, concluyó que un pronóstico podría predecirse mejor al evaluar el nivel de CD4 y carga viral al sexto mes de iniciada la terapia, independientemente de los valores registrados en la fase pre-tratamiento (Lancet 2003; 362:679-686; 360:119-129) (64)

El primer paso, al escoger a los pacientes adecuados para recibir tratamiento, determinará el despliegue del éxito en los objetivos que se persiguen al iniciar la terapia. Es indudable que el principal determinante es el nivel de conteo celular CD4. Los datos disponibles demuestran claramente que al iniciar tratamiento en pacientes con niveles de base menores a 200 células/mL, el riesgo de mortalidad permanece aún alto, al compararse con pacientes en quienes el inicio se decidió con niveles de CD4 más altos. Basados en estos datos, y si existe la posibilidad de hacerlo, el tratamiento antirretroviral debería iniciarse antes de que los niveles de CD4 caigan por debajo de 200 células/mL. Los datos disponibles de estudios de cohorte sugieren que pese a los efectivos regímenes estandarizados de tratamiento, el iniciar TARGA por debajo de este nivel resultaría en una vulnerabilidad continua para el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas, aspecto no revertido por completo por el hecho de iniciar medicación antirretroviral. De otro lado, aunque se recomienda el inicio de tratamiento con niveles de CD4 mayores a 200 células/mL, algunas recomendaciones sugieren como límite el valor de 350 células/mL en el cual, el tratamiento puede ser opcional o, para algunos expertos, indiscutible en correlación a cargas virales altas. (64)

Potenciación farmacocinética de antirretrovirales

Puede potenciarse TARGA mediante el uso de interacciones farmacocinéticas de algunos medicamentos antirretrovirales, esencialmente ritonavir (IP) y delavirdina (NNRTI). (64)

La “potenciación” o “incremento” del ritonavir se debe a la inhibición competitiva del sistema del citocromo P-450 (CYP-450), predominantemente de la isoenzima CYP3A que se encuentra en la pared del intestino y los hepatocitos. Este efecto farmacocinético tiene el potencial de aumentar los niveles mínimos (C_{min}) de otros inhibidores de la proteasa y mantener así concentraciones superiores a la concentración inhibitoria viral efectiva (EC₉₀), minimizando con ello el potencial de replicación viral y la subsecuente resistencia. Otros efectos farmacocinéticos que pueden observarse con esta potenciación incluyen un aumento en los niveles máximos (C_{máx}) y en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), además de un aumento de la vida media (t_{1/2}). Los beneficios clínicos de la potenciación con el ritonavir han permitido el uso de esquemas de administración más cómodos, reduciendo la cantidad de tabletas/cápsulas usadas y eliminando las restricciones sobre el consumo de alimentos. Las directrices de uso de antirretrovirales utilizan el efecto potenciador del ritonavir como uno de los agentes fuertemente recomendados como tratamiento inicial. También hay que recordar que el NNRTI-delavirdina tiene un efecto inhibitor sobre el metabolismo del CYP3A4 y está siendo investigada para ser usada como agente para la potenciación farmacocinética (64)

Todos estos aspectos importantes están modificando las guías actuales en el manejo de pacientes que viven con el VIH. Por esta razón el enfoque inicial, controles y seguimiento de este grupo de pacientes debe ser realizada por personal médico entrenado o ser referido a centros especializados que aseguren un adecuado tratamiento ya que este disminuye la tasa de hospitalizaciones y de mortalidad y, asegura una adecuada adherencia a la medicación. (64)

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:

El objetivo del tratamiento antirretroviral es la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Las especiales características virológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) determinan que cuando existen concentraciones sub-terapéuticas de los fármacos el VIH puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Esto puede justificar el fracaso terapéutico, la posible transmisión de cepas resistentes y la utilización inadecuada de los recursos económicos. Por tanto, uno de

los factores más importantes para conseguir unos niveles terapéuticos adecuados es la correcta adherencia terapéutica. (64)

Los conocimientos sobre mecanismos de resistencia sugieren que la persistencia de replicación en presencia de antirretrovirales lleva invariablemente a la selección de cepas resistentes. Tanto las terapias menos activas como el incorrecto cumplimiento del tratamiento crean las condiciones de presión selectiva que incrementa la posibilidad de aparición de mutantes resistentes. Existen numerosos factores que pueden tener una influencia negativa en la consecución de los objetivos deseados, como el estadio clínico, la cepa viral infectante, la historia de tratamientos previos, la viremia basal y problemas farmacocinéticos, pero entre ellos, cabe destacar por su importancia la adherencia incorrecta al tratamiento. La adherencia terapéutica constituye un potente predictor de respuesta, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohorte. Por este papel trascendental se ha calificado a la falta de adherencia como el «talón de Aquiles» de la terapia antirretroviral. (64)

El cumplimiento la adherencia incorrecta incluye aspectos como la omisión de tomas, reducción de la dosis prescrita, no respetar los intervalos o frecuencias de administración correctas, no ajustarse a los requerimientos de administración en relación con las comidas u otras circunstancias. (64)

Las tasas de cumplimiento descritas en enfermedades crónicas varían del 0% al 90%, situándose la media en un 50%. En diversos estudios se considera aceptable un cumplimiento con más del 80% de la medicación prescrita y, así, en los primeros estudios sobre adherencia en pacientes con infección por el VIH tratados con zidovudina se siguieron los mismos criterios. Sin embargo, en la etapa del tratamiento con inhibidores de la proteasa, al relacionar grado de adherencia con efectividad del tratamiento se evidencia que breves períodos de bajo cumplimiento o descanso en la medicación se asocian con aumentos de la viremia y que sólo una adherencia con más del 90% de las dosis prescritas, respetando los intervalos entre dosis y la relación con las comidas, obtenía resultados satisfactorios. En un estudio se estableció una clara relación entre grado de cumplimiento y la efectividad: así conseguían viremias indetectables el 81% de los pacientes con cumplimiento superior al 95%, el 64% con cumplimiento del 90%-95%, el 50% con cumplimiento del 80%-90%, el 25% con cumplimiento del 70%-80% y sólo el 6% de los que cumplían menos del 70% (64, 65)

El grado de cumplimiento necesario para obtener el máximo beneficio dependerá del régimen empleado, de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los agentes usados y de factores relacionados con el virus infectante y el paciente. Los fármacos de vida media más larga permiten intervalos de dosificación más espaciados y tienen mayor «período de tolerancia», el cual se obtiene de restar el tiempo de acción del fármaco del intervalo de dosificación del mismo. El tratamiento de la infección por el VIH presenta todos los factores que dificultan la adherencia: más de un fármaco, más de una toma al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados, por lo cual alcanzar el objetivo de un cumplimiento óptimo representa un auténtico desafío para el paciente y para el personal sanitario. En estudios realizados

en España el porcentaje de pacientes que presentan una adherencia correcta al tratamiento antirretroviral de gran actividad (más del 80% de la dosis prescrita) varía del 56% al 83%. La importancia de alcanzar un cumplimiento óptimo proviene, principalmente, de las fatales consecuencias que pueden aparecer por falta del mismo, tanto en relación a la eficacia como a la posibilidad de facilitar el desarrollo de resistencias. Esto último, debido a la aparición de resistencias cruzadas entre los fármacos que actúan sobre la misma diana del ciclo replicativo viral, condiciona que, en los pacientes que han desarrollado resistencias por tratamientos sub óptimos, las posibilidades de un tratamiento eficaz sean muy limitadas. Este aspecto, importante desde el punto de vista individual, adquiere una trascendencia extraordinaria a nivel colectivo, ya que la transmisión de cepas multirresistentes a la comunidad puede minimizar los grandes avances alcanzados con el tratamiento antirretroviral de gran actividad. (64)

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

Los factores asociados a la adherencia pueden atribuirse al individuo, a la enfermedad, al fármaco o al equipo asistencial (65)

INDIVIDUO

Las características demográficas (edad, sexo, raza, estudios, ocupación), así como el nivel cultural y la situación económica estable, no son factores predictores del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, se ha observado que los pacientes de mayor edad presentan mejor adherencia al tratamiento, a excepción de los pacientes mayores de 75 años en los que la comorbilidad empeora el cumplimiento. Disponer de domicilio fijo y soporte social con familia estructurada o amigos es un factor que facilita la adherencia.

Los factores de carácter psicológico también influyen en el cumplimiento. La ansiedad y la depresión empeoran la adherencia. En un estudio realizado en pacientes que recibían zidovudina, la adherencia pasaba del 81% al 52,6% según la ausencia o presencia de dichos factores²⁹. El alcoholismo se ha identificado como un factor relacionado con el mal cumplimiento⁹. Dada la elevada prevalencia de comorbilidad en pacientes con infección por el VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual. Las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo asistencial son factores indiscutibles a la hora de aceptar el tratamiento propuesto y realizarlo de forma correcta.

ENFERMEDAD

La infección por el VIH puede cursar de forma asintomática o sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento pueden ser diferentes en cada una de estas fases. El conocido mal pronóstico que presenta la enfermedad en ausencia de tratamiento puede ser de ayuda para comprender la necesidad del mismo, aunque dicho tratamiento sea complejo y presente efectos adversos.

En los años noventa, al inicio de la mono-terapia con zidovudina, las expectativas de los pacientes eran altas y la mayoría de estudios reflejaban un grado de adherencia de alrededor del 60%-80%. Pasados 2-3 años, el grado de aceptación y de adherencia bajó de forma considerable al 40%-60% debido, en parte, a los continuos fracasos del tratamiento antirretroviral, con lo que las expectativas bajaron considerablemente. Pero a partir de 1996, cuando aparecen los inhibidores de la proteasa y se inician los tratamientos con terapia combinada, los resultados se tornan optimistas y esperanzadores, las expectativas mejoran y el grado de confianza, aceptación y adherencia vuelve a recuperarse lentamente. Por este motivo algunos pacientes que no eran cumplidores con la mono-terapia pueden ser buenos cumplidores con las nuevas terapias más complejas.

REGIMEN TERAPEUTICO

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia a un tratamiento disminuye cuando aumentan el número de fármacos y la frecuencia de administración, con la aparición de efectos adversos y cuando el tratamiento es prolongado en el tiempo. La interferencia con los hábitos, bien en el horario de trabajo o en ciertos momentos englobados en el contexto de la vida social del paciente, motiva que algunos de ellos dejen de tomar la medicación o que lo hagan en un horario incorrecto.

La absorción de determinados fármacos (didanosina, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir) se encuentra altamente condicionada a la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma y requieren una pauta muy estricta de dosificación

EQUIPO ASISTENCIAL

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen de manera favorable. Determinados tipos de organización de la asistencia en que la relación médico-paciente queda diluida en un equipo asistencial impersonal sin referentes claros para el paciente pueden dificultar la adherencia.

Probablemente los factores más importantes son el suministro de una información detallada, auténtica y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutuo.

EFFECTOS SISTEMICOS DEL USO DE ANTIRRETROVIRALES

Además de los trastornos morfológicos y metabólicos, de la toxicidad mitocondrial, del daño hepático y de las reacciones de hipersensibilidad, los fármacos antirretrovirales pueden provocar otros muchos efectos adversos, que, aunque no sean tan frecuentes, B llamativos o potencialmente graves como aquéllos, no dejan de tener importancia, pues suponen una fuente de molestias físicas y de angustia para los pacientes que los sufren. Además, favorecen a menudo el incumplimiento terapéutico, que tan serias consecuencias pueden acarrearles. Por ello, es necesario que el clínico conozca y sepa manejar tales efectos secundarios (manifestaciones cutáneo-mucosas, ginecomastia, disfunción sexual, hipertensión arterial sistémica, nefrolitiasis, trastornos neuropsíquicos, alteraciones gastrointestinales, etc.). (66, 67)

MANIFESTACIONES CUTANEAS UNGUEALES CORNEALES

Consiste en una o varias de las anomalías cutáneas, mucosas y ungueales que ocurren durante el tratamiento sistémico con fármacos retinoides (derivados sintéticos de la vitamina A), motivo por el que recibe esta denominación. Sus diversas manifestaciones clínicas son producidas con mucha frecuencia por indinavir, en menos ocasiones por amprenavir y excepcionalmente por ritonavir o saquinavir. La más frecuente es la quelitis (14-57%), seguida por la xerosis (14-40%), el eczema asteatósico (12-15%), la alopecia (7-13%), las alteraciones ungueales (5-12%) y la xerostomía (9%). Recientemente, se han observado algunos casos de blefaritis crónica y recurrente en pacientes tratados con indinavir, la cual, pese a ser una complicación muy frecuente de los retinoides orales, no había sido descrita hasta ahora en relación con los inhibidores de la proteasa. (66)

Estas anomalías suelen aparecer tras pocos meses de tratamiento y a menudo se presentan dos o más de forma simultánea. Su evolución suele ser crónica o recurrente y se resuelven con la suspensión del fármaco causante (2,5), aunque ésta no es necesaria muchas veces, pues, salvo la alopecia, suelen mejorar con tratamientos tales como emolientes y corticoides tópicos. La paroniquia con enclavamiento ungueal, además de antisépticos y antibióticos, requiere a menudo tratamiento quirúrgico y, cuando es recurrente o afecta a más de un dedo, exige la sustitución del fármaco responsable. (66)

No se conoce aún la patogenia de este síndrome, pero se sospecha que se deba a una mayor concentración y/o actividad del ácido retinoico, que se producirían a través de la inhibición de la proteína citoplasmática fijadora del ácido retinoico de tipo 1 (CRABP-1), muy parecida estructuralmente a la región de la proteasa del VIH-1

donde actúan los IP, o mediante la inducción del gen que codifica la enzima retinal-deshidrogenada (RALDH) (67)

HIPERPIGMENTACIÓN

Casi la totalidad de los casos de esta anomalía estética, que afecta con mucha mayor frecuencia a las uñas que a la piel y las mucosas, son causados por la zidovudina. Su presentación más característica es la melanoniquia longitudinal, banda oscura a lo largo de la lámina ungueal, que ahora es mucho menos frecuente que años atrás, cuando se utilizaban dosis más elevadas de zidovudina. Las formas transversal y difusa de melanoniquia son más raras, aunque se han descrito algunos casos relacionados con hidroxurea y amprenavir. La melanoniquia suele desaparecer lentamente tras suspender la administración del fármaco causante.

(67)

GINECOMASTIA

La ginecomastia auténtica se define como un aumento del tamaño de la mama en el varón debido a la proliferación de tejido glandular ductal y de estroma periductal. Esta entidad no debe confundirse, pues, con la lipomastia o acumulación de grasa mamaria, que constituye una de las alteraciones morfológicas integradas en el síndrome de lipodistrofia. La ginecomastia asociada al tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) es una complicación emergente, cuya causa es desconocida.

En efecto, aunque han sido involucrados en su producción diversos fármacos tales como indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, estavudina y, sobre todo, efavirenz, no se ha podido demostrar hasta ahora una relación de causa-efecto con ninguno de ellos, lo cual resulta especialmente complicado en estos pacientes cuyo tratamiento incluye diversos fármacos que pueden combinarse de múltiples formas posibles.

Un estudio de casos y controles ha observado una mayor proporción de tratamientos (incluyendo los realizados con anterioridad) con nelfinavir, didanosina y, sobre todo, estavudina entre los pacientes que presentan ginecomastia que en los que no desarrollan ésta. Por último, el hecho de haberse observado casos de ginecomastia en pacientes cuyo TARGA incluía, además de los fármacos citados, otros como amprenavir, nevirapina, abacavir, e incluso adefovir, ha inducido a considerar que todos los antirretrovíricos pueden provocar ginecomastia y que ninguno de ellos en particular es un desencadenante específico de ésta.(67)

No se ha objetivado ningún trastorno hormonal que pudiera causarla, pero, no obstante, se han postulado diversas hipótesis patogénicas. Una de ellas sostiene que los antirretrovíricos ejercen sobre los receptores mamarios de los estrógenos una acción similar a la de éstos; otra aboga porque se deba a toxicidad mitocondrial, y otra defiende que es una manifestación de la restauración inmune inducida por el TARGA que se produce por la mayor liberación de IL-2 e IL-6 que ocurre durante aquélla y que actúan en el tejido mamario incrementando la disponibilidad de los estrógenos.

En dos cohortes de pacientes con TARGA se ha observado ginecomastia en 2,8 y 5,1% de ellos, y en una de ellas se ha estimado una incidencia de 0,8 casos por 100 pacientes-año. (67)

Por lo general la ginecomastia aparece en pacientes muy experimentados terapéuticamente, y se presenta más a menudo de forma unilateral, tras un periodo comprendido entre pocas semanas y varios meses tras el inicio de un régimen de TARGA. Suele ser dolorosa con el roce y la presión y a veces se palpa en la zona subareolar una masa bien delimitada, móvil y de consistencia firme. Para establecer su diagnóstico de certeza es necesaria la realización de una ecografía o una radiografía mamaria, que ponen de manifiesto un aumento del tejido glandular y ayudan a descartar otras causas de crecimiento mamario.(54)

En ciertos casos puede recurrirse también al estudio citológico del material obtenido mediante una punción-aspiración con aguja fina, el cual muestra hiperplasia epitelial del tejido glandular y un estroma circundante hipertrófico. Por supuesto, hay que descartar otras causas de ginecomastia tales como alcoholismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal, endocrinopatías, tumores y fármacos (hormonas, espironolactona, antidepressivos tricíclicos, antineoplásicos, fenotiacinas, etc.). (67)

Pese a no interrumpir o cambiar el TARGA, la ginecomastia suele regresar espontáneamente al cabo de pocos meses. En otras ocasiones, la sustitución de alguno o varios de los componentes de aquél consigue su resolución, pero no siempre esta estrategia obtiene buenos resultados (67)

DISFUNCIÓN SEXUAL

Es común entre varones con infección por el VIH sin tratamiento, especialmente en aquéllos en etapas avanzadas de la misma, habiéndose especulado que a su desarrollo contribuyen factores endocrinos, especialmente unas menores producciones de testosterona, neurológicas, psicológicas, infecciosas, etc. Lejos de disminuir con el TARGA, esta anomalía parece haberse incrementado desde que se dispone de éste. (67)

Se ha observado una mayor frecuencia de disfunción sexual en pacientes tratados con indinavir (32,4%), efavirenz (28,6%), saquinavir (26,9%), nelfinavir (22,4%) y nevirapina (12,7%), que en los que no realizan TARGA (3,8%) (26).

Sin embargo, aunque estos fármacos se asociaron con incrementos en la concentración de testosterona y 17 estradiol, la disfunción sexual no se relacionó con alteraciones en los patrones hormonales sexuales. Estos datos son concordantes con los de un estudio multicéntrico europeo, el cual mostró que una mayor proporción de varones y mujeres tratados con IP presentaban disminución de la libido (40%) y de la potencia sexual (34%) que los pacientes que nunca los habían recibido (16% y 12%, respectivamente). (67)

Otros investigadores han constatado la existencia de relación entre la disfunción sexual y el tratamiento con IP, particularmente con indinavir y ritonavir. En lo que respecta a la frecuencia individual de las distintas anomalías sexuales, un estudio transversal ha observado que las más frecuentes son: ausencia o disminución de la libido (89%), disfunción eréctil (86%), alteraciones del orgasmo (68%) y trastornos de la eyaculación (59%). Sin embargo, no se objetivaron en el mencionado estudio diferencias significativas entre los pacientes tratados con IP o sin ellos. (67)

OTRAS ALTERACIONES HORMONALES

El tratamiento antirretroviral parece influir en las concentraciones plasmáticas de testosterona y 17 b-estradiol, pues se ha observado un incremento de ambas en pacientes con TARGA respecto a los valores que tenían antes de iniciar éste. Aunque en el estudio referido tanto los IP como los de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (ITIAN) se asociaron con incrementos de las concentraciones de ambas hormonas; los primeros se relacionaron más estrechamente con la testosterona y los segundos con el 17 -estradiol. (68)

Se ha descrito cierto grado de inhibición del metabolismo de la testosterona por los IP, y dadas las interacciones de éstos con el sistema del citocromo P450, la inhibición de las rutas catabólicas de estas hormonas en el hígado, puede explicar, al menos en parte, las mayores concentraciones de ellas en el plasma de los pacientes tratados con tales fármacos (68)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

En los pacientes con infección por el VIH que realizan TARGA la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) tiene dos aspectos fundamentales a considerar: la aparición de HAS como efecto secundario del propio TARGA y las posibles interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovíricos y los antihipertensivos, en el caso de que el paciente realice también un tratamiento hipotensor. (68)

Uno de los principales efectos secundarios relacionados con el TARGA es el denominado síndrome dismetabólico o de lipodistrofia, que incluye la redistribución del tejido graso frecuentemente acompañada de resistencia a la insulina y anormalidades en los lípidos séricos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Así como la redistribución de la grasa y la resistencia a la insulina han sido ampliamente evaluadas. (68)

La resistencia a la insulina inducida por los IP puede aumentar la actividad simpática y favorecer la retención de sodio, ambos factores son conocidos inductores de HAS. De esta forma la HAS se añadiría a las distintas alteraciones metabólicas inducidas por los IP, especialmente el síndrome de lipodistrofia y la hipertrigliceridemia. (68)

Además, la tendencia a la hipercoagulabilidad presente en algunos pacientes en tratamiento con TARGA, vinculada especialmente con diferentes factores patogénicos asociados a la presencia de lipodistrofia (elevación de fibrinógeno, dímero D y del inhibidor del activador del plasminógeno), podría participar en trombosis arteriales y/o venosas en territorio renal, a su vez causantes de HAS.

Por otra parte, la HAS se ha añadido a la lista de efectos secundarios directamente relacionados con los IP, fundamentalmente indinavir, ya que en algunos estudios de seguimiento clínico se ha detectado elevación significativa de la presión arterial en pacientes con dicho fármaco respecto a otros que no lo tomaban. También se han comunicado casos aislados de HAS secundaria a este mismo fármaco antirretrovírico en relación con diversas alteraciones renales secundarias al mismo, incluyendo atrofia renal, que no siempre remitieron al cambiar a otro IP.

La presencia de HAS junto con otros factores de riesgo vascular preexistentes o surgidos como consecuencia de la propia terapia antirretrovírica (tabaquismo, sedentarismo, diabetes, hiperlipemia, elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, etc.) pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, aumentar de forma considerable el riesgo para la aparición de patología coronaria o vascular cerebral. Además, se ha comunicado la presencia de disfunción endotelial en pacientes con infección por el VI, bien en relación directa con el propio virus (acción directa de citocinas sobre el endotelio vascular), bien mediada por algunos antirretrovíricos (se ha relacionado sobre todo con IP). Esta alteración endotelial incidiría fundamentalmente sobre el tono vasomotor, la permeabilidad vascular y la agregación plaquetaria favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis.

En un estudio retrospectivo realizado en Alemania la incidencia anual de infarto agudo de miocardio tras el inicio del TARGA (incluyendo diferentes fármacos IP) se multiplicó por cuatro en relación con el periodo de tratamiento previo al TARGA.

Es ampliamente conocido que el control de la HAS disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica, de patología vascular cerebral y de desarrollar insuficiencia cardiaca. En estos pacientes se recomiendan medidas higiénico-dietéticas elementales como restricción de sodio en la dieta, disminución del consumo de alcohol y modificación del estilo de vida, incluyendo la realización de ejercicio físico y una dieta adecuada. Si con todo ello no se consigue un adecuado control (cifras de tensión arterial inferiores a 140/90) debe considerarse el tratamiento farmacológico hipotensor, siguiendo las directrices generales del tratamiento de la HAS.

ALTERACIONES RENALES

Diversos efectos secundarios renales se han comunicado en relación con indinavir, especialmente nefrolitiasis y cristaluria, siendo excepcionales los casos descritos en relación con otros fármacos antirretrovíricos. La nefrolitiasis sintomática aparece en el 4- 12% de los pacientes en tratamiento con indinavir, pudiendo llegar a producir insuficiencia renal aguda mediante un mecanismo obstructivo, generalmente de grado moderado y reversible.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de la litiasis sintomática oscila entre 6 y 50 semanas, con una mediana de 21. Más de la mitad de los pacientes tratados con indinavir pueden presentar cristaluria asintomática, generalmente de forma discontinua durante el tratamiento, a veces acompañada de ligero malestar en los flancos abdominales, que puede desaparecer con un adecuado aporte de fluidos, aunque en otras ocasiones es preciso suspender el fármaco.

También se ha comunicado la producción de necrosis papilar secundaria a un episodio de nefrolitiasis por indinavir. Alrededor del 20% de indinavir es excretado sin metabolizar por la orina, dependiendo su solubilidad del pH y flujo urinarios. El desarrollo de cristaluria y nefrolitiasis se debe al depósito de cristales de monohidrato de indinavir en los túbulos renales, ya que resulta insoluble en el pH alcalino de la orina. Estos cristales constituyen la matriz del cálculo que suele ser radio lúcido, pudiéndose detectar habitualmente mediante ultrasonido u otras técnicas de imagen.

Otras alteraciones renales descritas en relación con indinavir han sido la piuria persistente en relación con una nefritis intersticial o una lesión inflamatoria urotelial. La obstrucción intratubular masiva por los cristales depositados induce una inflamación intersticial o reacción de cuerpo extraño con formación de granulomas, que puede progresar hacia la fibrosis intersticial con atrofia renal e insuficiencia renal grave.

La nefritis intersticial se manifiesta mediante una ligera elevación de la creatinina sérica junto con cilindros celulares en el sedimento, a veces existe también eosinofilia en sangre periférica o eosinofilia. La normalización de la función renal suele ocurrir tras la suspensión del fármaco. La inflamación urotelial se manifiesta por acúmulos de células del epitelio transicional detectables en el sedimento, que pueden proceder de diferentes localizaciones (cálices o pelvis renales, uréter, vejiga y uretra), debido a una reacción inflamatoria secundaria a la irritación producida por los propios cristales de indinavir.

El tratamiento concomitante con cotrimoxazol y aciclovir puede interaccionar con indinavir a nivel del túbulo renal y favorecer la litogénesis. Además, el clima cálido, la coinfección por el virus de la hepatitis C y la hemofilia se han descrito como factores predisponentes para la nefrolitiasis por indinavir. Asimismo, los pacientes con alteración previa de la función renal o enfermedad hepática pueden tener incrementada la vida media de indinavir y, por tanto, presentan mayor riesgo de cristaluria y formación de cálculos. (68)

En un estudio se relacionó la presencia de diferentes alteraciones urológicas asociadas al tratamiento con indinavir con concentraciones séricas elevadas del mismo; en los pacientes que presentaron complicaciones, éstas desaparecían al disminuir la dosis diaria de indinavir (de 800 a 600 mg/día). En estudios de seguimiento clínico de un elevado número de pacientes en tratamiento con TARGA, indinavir resultó ser el único antirretrovírico relacionado con la aparición de nefrolitiasis, pero no, en cambio, con otras alteraciones renales (insuficiencia renal y proteinuria). (69)

De forma excepcional se ha descrito algún caso aislado de insuficiencia renal asociada a ritonavir, a veces cuando se ha asociado a saquinavir. No está claro el mecanismo de producción de dicho efecto adverso, si bien algunos pacientes tenían junto con la terapia TARGA otros factores potencialmente nefrotóxicos. También de forma aislada, se ha atribuido a algunos ITIAN (didanosina, estavudina) la producción de acidosis tubular renal y de hipofosfatemia secundarias. El uso de adefovir precisamente no ha sido autorizado por producir alteraciones renales (disfunción tubularproximal del tipo síndrome de Fanconi con o sin insuficiencia renal asociada) hasta en el 35% de los pacientes tratados con él durante un año. Por último hay que tener en cuenta que el uso concomitante del TARGA con otros fármacos nefrotóxicos, como cidofovir y foscarnet, puede incrementar el riesgo de daño renal. (69)

EFFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Son los que con mayor frecuencia ocasionan los antirretrovíricos, y muy a menudo también los responsables del incumplimiento e, incluso, del abandono del TARGA. En efecto, diversos estudios de cohorte han revelado que los trastornos gastrointestinales constituyen el principal motivo de interrupción de aquél, tanto si es el régimen inicial (37-51% de los casos), como la segunda línea de tratamiento (14-37%). Varios ITIAN provocan náuseas con cierta frecuencia. Entre ellos, la mayor incidencia la alcanza zidovudina (4-26 %), abacavir, y didanosina, aunque con la nueva presentación de este último en forma de cápsulas gastro-resistentes este efecto adverso es menos frecuente. (69)

Entre los IP, saquinavir produce en conjunto náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y diarrea hasta en 20-25% de los pacientes, si bien la mayor parte de los casos son leves, transitorios, y no requieren la suspensión del fármaco.

Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) eran extraordinariamente frecuentes cuando ritonavir se administraba en dosis terapéuticas (600 mg cada 12 horas), pues aquéllas suelen aparecer con dosis superiores a 400 mg al día. En la actualidad estos trastornos son mucho más raros, pues el uso casi exclusivo de ritonavir en pequeñas dosis (100-200 mg/12 horas), como potenciador de otros inhibidores de la proteasa, logra evitar su intolerancia gastrointestinal en una elevada proporción de casos. Indinavir puede ocasionar reflujo gastroesofágico en alrededor del 3% de los pacientes, en los que debe obviarse la utilización de antiácidos tópicos, pues las sales que llevan se unen a indinavir e impiden su absorción, lo que no ocurre con los anti- H₂ ni con los inhibidores de la bomba de

protones. Se ha observado en algunos ensayos clínicos que con frecuencia amprenavir origina náuseas (38-73%), vómitos (29%) y diarrea (35-56%), aunque tales trastornos suelen desaparecer durante las dos primeras semanas y sólo obligan a la suspensión del fármaco en una proporción considerablemente menor de pacientes (11%).

La diarrea, habitualmente transitoria y de moderada intensidad, es el efecto adverso más común (14-32%) de nelfinavir. Ello hace recomendable advertir a los pacientes que con él pueden presentar diarrea, que en la mayoría de las ocasiones ésta no requiere la suspensión del tratamiento, y que los antidiarréicos comunes como la loperamida, e incluso, la administración de calcio por vía oral, suelen controlarla fácilmente.

La combinación de lopinavir con pequeñas dosis de ritonavir también puede causar con frecuencia trastornos gastrointestinales, tales como: diarrea (4-16%), náuseas (7-15%), dolor abdominal (4-8%), vómitos (2-5%) y dispepsia (2%). No obstante, dichos efectos adversos suelen ser moderados y transitorios, por lo que sólo implican la interrupción del tratamiento en pocas ocasiones. (69)

TRASTORNOS NEUROPSÍQUICOS

Algunos fármacos antirretrovíricos pueden provocar diversas alteraciones neuropsíquicas, las cuales conviene distinguir de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) causados por la propia infección por el VIH.

Efavirenz y zidovudina, precisamente los dos de ellos que, en virtud de su mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica, alcanzan mayores concentraciones tisulares en el SNC, originan importantes efectos adversos neuropsiquiátricos. De ambos, efavirenz es, con diferencia, el que presenta una mayor incidencia de aquéllos. (69, 70)

El 52% de los pacientes de un ensayo clínico que fueron tratados con él experimentaron trastornos neuropsíquicos de diversa índole, pero tan sólo el 2,6 % de ellos hubo de suspender su administración. Las anomalías que con mayor frecuencia provoca este fármaco son: sueños vividos y pesadillas, somnolencia, confusión, estupor, dificultad de concentración, inestabilidad, insomnio, ansiedad y cefalea, pero también puede ocasionar ansiedad, euforia, agitación, alucinaciones, "despersonalización", depresión, e ideas suicidas, habiéndose comunicado recientemente que también puede inducir catatonía. Tales efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecen con frecuencia en el transcurso de 2-4 semanas. La administración nocturna del fármaco disminuye la intensidad de dichas manifestaciones, pero ni el aumento progresivo de su dosis al principio del tratamiento ni el fraccionamiento de la misma han dado resultados. (69)

Su asociación con benzodiacepinas, haloperidol, antidepresivos o antihistamínicos ha propiciado una cierta mejoría en algunos casos.

Un estudio reciente ha observado que los trastornos neuropsíquicos persistentes fueron tres veces más frecuentes en los pacientes que presentaban mayores concentraciones plasmáticas del fármaco, por lo que se ha recomendado la monitorización de dichas concentraciones cuando aparezcan aquéllos. En cualquier caso es importante destacar que los pacientes con antecedentes de depresión o de otras alteraciones mentales deben ser estrechamente vigilados al iniciar un tratamiento con efavirenz. Si las depresiones inducidas por éste son adecuadamente tratadas, no siempre es necesario suspender su administración. Recientemente se ha comunicado la aparición de sueños vividos en cuatro pacientes tratados con nevirapina, lo cual ha llevado a especular con que este trastorno, muy frecuente con efavirenz, pueda ser un efecto adverso de clase compartido por los ITINAN. (70)

La zidovudina puede inducir confusión, agitación e insomnio en 5% de los pacientes y, menos frecuentemente, manía y depresión. En la actualidad la incidencia de estos efectos adversos es menor que en la época anterior al TARGA, tal vez debido a que hoy día se usan dosis de zidovudina muy inferiores a las de entonces. Además, zidovudina puede provocar cefalea intensa, mialgias, y, en casos de sobredosis, convulsiones. (70)

Se ha observado también cefalea en relación con lamivudina, estavudina, nevirapina, saquinavir, indinavir, ritonavir y amprenavir. Estos dos últimos pueden causar, además, parestesias periorales.

La neuropatía periférica, que al ser producida por un mecanismo de toxicidad mitocondrial, es uno de los efectos adversos más frecuentes e importantes de los antirretrovíricos, fundamentalmente (10-24%) de zalcitabina, didanosina y estavudina. Esta complicación es más frecuente en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ ≤ 100 cel/ μ L, en los que han sufrido neuropatía periférica con anterioridad, y en los que se tratan a la vez con otros fármacos neurotóxicos, son alcohólicos o tienen un déficit de vitamina B. El tratamiento de este efecto adverso suele ser poco eficaz, e incluye, además de la retirada del fármaco causante, analgésicos (ibuprofeno, capsaicina tópica, etc.), antidepresivos (amitriptilina), cuyos numerosos efectos indeseables pueden ser exacerbados por los inhibidores de la proteasa, y antiepilépticos (carbamacepina, gabapentina, etc.).(70)

MISCELÁNEA

Se han comunicado casi una veintena de casos del denominado "hombro congelado o doloroso" (capsulitis adhesiva), atribuidos todos ellos al indinavir, excepto uno que se ha relacionado con nelfinavir. Esta complicación incapacitante, a menudo bilateral, puede aparecer tras un intervalo de semanas o meses después de haberse iniciado un régimen de TARGA, y, pese a continuarse con éste, suele regresar lentamente con la ayuda de medidas físicas y terapia sintomática.

Un estudio multicéntrico europeo ha observado una asociación entre la presencia de artralgias y el tratamiento con ciertos IP como indinavir y la combinación saquinavir-ritonavir.

Se conocen también varios casos de ototoxicidad relacionados con diversos ITIAN (zalcitabina, didanosina, zidovudina, estavudina y lamivudina), bien de forma individual o con diversas combinaciones de ellos. A este trastorno de carácter neurosensorial, que es atribuido a toxicidad mitocondrial, parecen estar especialmente predispuestos los pacientes mayores de 45 años y los que presentan con antelación un déficit auditivo. (70)

Clínicamente se caracteriza por un cuadro de acúfenos y sordera bilateral, que no remite por completo tras la suspensión del fármaco desencadenante.

Es posible también que los ITIAN favorezcan la aparición de convulsiones febriles en el periodo neonatal, pues se ha observado que los recién nacidos a los que se les administran tienen un riesgo significativamente mayor de padecerlas que los que no los reciben.

Otras presuntas complicaciones del TARGA han sido tan raras hasta el momento que deben ser consideradas como anecdóticas. Así, por ejemplo, solo se han descrito cuatro casos de bradiarritmias (tres de ellos relacionados con lopinavir y el otro con nelfinavir) , y un caso de cada una de las siguientes alteraciones: osteosclerosis, atribuida al efecto retinoide del indinavir, anemia intensa (lamivudina), tendinitis de De Quervain (indinavir) y retracción palmar de Dupuytren (indinavir), etc. (70)

Por último, se ha apuntado la posibilidad de que el TARGA constituya un factor desencadenante de crisis de anemia de células falciformes en pacientes que padezcan esta enfermedad, y algunos autores han especulado también sobre la existencia de una hipotética relación entre el síndrome del túnel carpiano y los IP, aunque otros la han rebatido al no hallar evidencias a su favor y al constatar que la prevalencia de esta anomalía neurológica es menor entre los pacientes con TARGA que en la población general. (70)

ACIDOSIS LACTICA:

La hiperlactatemia crónica y moderadamente asintomática (con niveles de ácido láctico entre 2.1-5.0 mmol/L) es relativamente frecuente en pacientes que reciben INTRs, con una incidencia aproximada de 15-35%, usualmente luego de un período de tratamiento mayor de 06 meses. De otro lado, la hiperlactatemia sintomática es menos común (reportada en 0.2-2.5% de pacientes adultos) y el síndrome de esteatosis hepática y acidosis láctica es raro. (70)

Aunque la acidosis láctica ha sido descrita asociada al uso de INTRs, el tratamiento con Didanosina (ddl) y/o d4T estaría más asociado con este síndrome.

La acidosis láctica y esteatosis hepática son asociadas a disfunción mitocondrial secundaria inducida por el tratamiento con INTR. Estas drogas tienen una afinidad variable por la Gamma Polimerasa del DNA Mitocondrial, siendo su potencia inhibitoria in vitro en orden descendente: Zalcitabina, Didadonisna, Estavudina, Zidovudina, Lamivudina, Abacavir y Tenofovir (70)

Los factores de riesgo para desarrollo de acidosis láctica y esteatosis hepática incluyen: género femenino, alto índice de masa corporal, hepatitis crónica C, raza negra, uso de d4T, uso prolongado de INTR, deficiencia adquirida de Riboflavina o Tiamina y posiblemente embarazo. Sin embargo, no existe una estrategia ideal para predecir quienes desarrollarán acidemia láctica

La instalación puede ser aguda o subaguda. Puede ocurrir temprana (un mes post-tratamiento) o tardíamente (20 meses post-tratamiento), con un promedio de instalación de 04 meses. Los síntomas iniciales de acidosis láctica son variables e inespecíficos. Un síndrome clínico prodrómico puede incluir: fatiga generalizada, debilidad, mialgias, síntomas gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, anorexia y pérdida repentina e inexplicable de peso), respiratorios (taquipnea y disnea) y neurológicos (debilidad motora, síndrome semejante a Guillian-Barré o debilidad neuromuscular ascendente). (70)

Pueden observarse signos de disfunción hepática que incluyen hepatomegalia dolorosa, ascitis y encefalopatía. No es frecuente encontrar ictericia y las transaminasas hepáticas están levemente elevadas.

La acidosis láctica se asocia a esteatosis hepática en un 69% y a pancreatitis en un 22%, siendo la primera un hallazgo común en los estudios por imágenes o por biopsia de hígado, pudiendo ocurrir necrosis hepática en los casos fulminantes. Las pruebas de laboratorio incluyen hiperlactatemia ($AL > 5 \text{ mmol/L}$), bicarbonato bajo, anion gap elevado (> 16), acidosis sistémica ($\text{pH arterial} < 7.35$), niveles elevados de transaminasas, CPK, LDH, lipasa y amilasa. Niveles de lactato $> 10 \text{ mmol/L}$ se asocian a mortalidad $> 80\%$. La tomografía puede demostrar hepatomegalia y esteatosis hepática. (70)

HEPATOTOXICIDAD:

En pacientes que reciben TARGA, puede ocurrir una elevación de transaminasas con o sin hepatitis clínica hasta en 14-20%. El diagnóstico diferencial es complicado dado que es común observar anormalidades de la función hepática en el curso de la infección por VIH, co-infección por virus de hepatitis B o C, infecciones oportunistas, consumo de alcohol, interacciones medicamentosas o hepatotoxicidad inducida por otras drogas.(71)

En la mayoría de estudios NVP se asocia a mayor hepatotoxicidad en comparación a EFV o DLV. En 6-13% de casos puede observarse una elevación asintomática de transaminasas, mientras que una hepatitis sintomática puede ocurrir en 4-5% de los pacientes. La hepatitis sintomática asociada al uso de NVP se desarrolla durante las primeras 6-18 semanas de tratamiento y puede estar asociada a síntomas como rash, fiebre e hipotensión. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con $CD4 > 250 \text{ cels/mL}$ y hombres con conteo $CD4 > 400 \text{ cels/mL}$. Los pacientes con co-infección por virus de hepatitis B o C también muestran riesgo elevado. Rara vez este síndrome evoluciona hacia insuficiencia hepática y muerte en días y la progresión del problema puede continuar incluso después de retirada la NVP.

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad severa asociada a NVP la indicación es la suspensión permanente de su administración.(71)

LIPODISTROFIA:

En los últimos años se ha tomado cada vez más conciencia de los cambios en el hábito corporal de los pacientes con infección por VIH. Este síndrome se observó por primera vez en 1995 - 1996 después de la introducción de los inhibidores de la proteasa, y se caracteriza por la acumulación de grasa central (o visceral) en el cuello “joroba o jiba de búfalo”, (adiposidad dorso-cervical), pecho y abdomen (adiposidad visceral o central) y atrofia de la grasa en la cara, miembros y glúteos. Debido a la coincidencia temporal en la aparición de los cambios en la grasa corporal y el uso de inhibidores de la proteasa del VIH, muchos asumieron que los inhibidores de la proteasa eran la causa de la lipodistrofia y otros propusieron un papel para los inhibidores de la transcriptasa inversa. Los cambios corporales ocurren gradualmente con un impacto evidente luego de meses de iniciado el TARGA. (71)

La lipodistrofia parece ser bastante común; en algunas series se encuentra que hasta 50% (3-84%) de los pacientes tienen alteraciones en la distribución de grasa corporal. Los estudios sugieren que hay varios síndromes separados pero concluyentes de acumulación y atrofia de grasa.

En general, parece ser que los cambios en la grasa corporal son de etiología multifactorial. Se han asociado con mayor riesgo para desarrollar lipodistrofia a diversos factores con el incremento en la edad de los pacientes, el uso de Estavudina, el empleo de cualquier inhibidor de la proteasa y varias características clínicas, demográficas, inmunológicas y virológicas, así como la duración y severidad de la infección por VIH.

No se dispone, a la fecha, de un tratamiento eficaz para la lipodistrofia.

La sustitución de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa por inhibidores de la proteasa mejora los valores de lípidos en sangre, pero no revierte los cambios en el hábito corporal.

Aunque no siempre es el caso, la lipohipertrofia se asocia a resistencia e insulina más que la lipoatrofia. Esta (con o sin acumulo central de grasa) está más asociada con niveles bajos de adiponectina, mas no con resistencia a la insulina. El uso de IPs, en especial Indinavir; ha sido implicado en la patogénesis de lipohipertrofia y resistencia a la insulina. Los IPs y los INTRs pueden interferir con la diferenciación de los pre-adipocitos hacia adipocitos y, el efecto combinado es diferente que el efecto causado por cada droga por sí sola. Luego, la resistencia a la insulina y los cambios en el metabolismo lipídico (todos relacionados a la lipodistrofia) han sido asociados mediante mecanismos diferentes con Nelfinavir, Indinavir, Amprenavir, Efavirenz, sobre excreción de Testosterona, inflamación asociada a Interleuquina 6 y secreción inapropiada de hormona de crecimiento. También se ha vinculado a la disfunción

mitocondrial (asociada a uso de INTRs) como causa implicada en el desarrollo de síndrome de lipodistrofia. (71)

HIPERGLICEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Como se menciono anteriormente en pacientes bajo tratamiento antirretroviral se ha reportado resistencia a la insulina sin hiperglicemia en ayunas, hiperglicemia en ayunas asintomática, instalación reciente de diabetes mellitus y exacerbaciones de diabetes pre-existentes. En especial, se han asociado estas alteraciones con combinaciones que incluían agentes IPs. La incidencia de hiperglicemia es de 3-17% con una instalación promedio en 60 días luego de iniciado el tratamiento. La resistencia a insulina se asocia a un incremento de los ácidos grasos y es una alteración comúnmente asociada a lipodistrofia, y en algunos pacientes puede asociarse a aterosclerosis prematura (71)

OSTEOPENIA Y NECROSIS AVASCULAR (FEMUR)

Hay cada vez más reportes de osteopenia y necrosis avascular entre los pacientes con infección por VIH. Particularmente asombroso entre éstos son los numerosos reportes de necrosis avascular bilateral, usualmente de la cabeza del fémur. Debido al pequeño tamaño de las series reportadas, el papel de los factores de riesgo en la patogénesis de este síndrome es asociativo, en el mejor de los casos. Varios reportes han sugerido que el tratamiento con IPs está involucrado en esta complicación. También es importante mencionar que se han reportado casos en pacientes que nunca han recibido tratamiento antirretroviral, lo que sugiere que puede haber otros factores que contribuyan al padecimiento. Un mecanismo postulado para la disminuida densidad mineral ósea (DMO) debido a tratamiento con IPs, es la inhibición de la enzima hepática citocromo P450, la cual media el metabolismo de la vitamina D. Sin embargo, los cambios en la DMO también se han observado en pacientes VIH+ que reciben TARGA sin IPs, incluyendo esquemas con Tenofovir o Estavudina en combinación con Lamivudina y Efavirenz. En estos casos se ha observado además niveles elevados de lactato, lo que sugeriría una toxicidad mitocondrial posiblemente asociada a uso de INTRs. La osteoporosis ha sido asociada a disfunción mitocondrial en pacientes varones jóvenes sin infección por VIH, alguno de los cuales presentó hiperlactatemia asintomática (71)

ENFERMEDAD CORONARIA E HIPERLIPIDEMIA

Como se menciono en el apartado de Hipertensión, las alteraciones del metabolismo lipídico, particularmente observadas en pacientes que reciben IPs, se evidencian por niveles elevados de colesterol total, triglicéridos (TGL) y colesterol-LDL (LDL-c) y disminución de colesterol HDL (HDL-c). Los mecanismos propuestos para la asociación a uso de IPs incluyen anormalidades en el metabolismo del ácido retinoico, depuración inadecuada de lípidos, adipogénesis alterada, anormalidades de las apolipoproteínas y aumento de síntesis hepática de TGL, ácidos grasos y esterol.

Una de las preocupaciones más importantes sobre las complicaciones a largo plazo de la enfermedad por VIH y su tratamiento es la posibilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica. Desde hace algún tiempo se sabe que la infección por VIH (aún sin tratamiento antirretroviral) induce un estado pro-aterosclerótico con reducción del nivel de HDL-c. El uso de medicamentos antirretrovirales en especial los inhibidores de la proteasa, pero también los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, se acompañan frecuentemente de elevaciones del nivel de colesterol total y de triglicéridos.

Utilizando las ecuaciones de riesgo de Framingham, los análisis recientes en estudios disponibles sugieren que hay un incremento en el riesgo de infarto de miocardio o angina inestable entre los individuos adultos infectados con VIH en tratamiento con IPs, en comparación con individuos no infectados. (71-72)

EFFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

1.- Abacavir

Ziagen, Trizivir (ABC+ZDV+3TC), Epzicom® (ABC + 3TC)

Hipersensibilidad: se presenta en el 5% de los pacientes. Los síntomas pueden ser fatales, incluyen fiebre, rash, náusea, vómitos, malestar general o fatiga, pérdida de apetito, síntomas respiratorios tales como dolor de garganta, sensación de falta de aire. (73, 74)

2.- Didanosina

Videx, Videx EC

Pancreatitis. Reportado de 1% al 9%, siendo fatal en 6%. La mayoría de los casos fueron asociados con ddl/d4T con o sin uso de hidroxiurea (fármaco nunca más utilizado). Los factores de riesgo para pancreatitis asociada a ddl incluyen insuficiencia renal, abuso de alcohol obesidad mórbida, historia de pancreatitis, hipertrigliceridemia, coleditiasis, colangio pancreatografía retrógrada endoscópica, uso concomitante con d4T, hidroxiúrea, alopurinol o pentamidina Neuropatía periférica: con dolor , sensación de adormecimiento y/ o parestesia en las extremidades. Se presentan con una frecuencia de 5% a 12% y se incrementa con el uso concomitante de d4T o hidroxiúrea. LA ocurrencia es con el uso prolongado entre 2 a 6 meses del inicio de la terapia con ddl. Hepatitis: con elevación de transaminasas. Intolerancia gástrica: náusea, diarrea

Otros: También puede causar rash, supresión de médula ósea, hiperuricemia, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, neuritis óptica y cambios retinales. Como miembro de los INTR puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática. (75)

3.- Emtricitabina

Emtriva, Truvada (FTC + TDF) (aún no disponible en el Perú)

Toxicidad mínima. Puede causar nausea, diarrea, cefalea, astenia o rash. Cerca del 1% de los pacientes descontinúan la droga por efectos adversos. Como miembro de los INTR puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática. Hiperpigmentación de la piel, de presentarse es leve. (75)

4.- Lamivudina

Epivir, Combivir (ZDV + 3TC), Epzicom (ABC + 3TC), Trizivir (ZDV+3TC+ABC)

Toxicidad mínima, puede presentar: cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal e insomnio. No hay datos clínicos que se le asocie con algún efecto adverso específico. En pacientes pediátricos se ha visto casos de pancreatitis asociado a lamivudina. Como miembro de INTR puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática. (75)

5.- Estavudina

Zerit

Toxicidad mitocondrial: acidosis láctica con esteatosis hepática, neuropatía periférica y lipoatrofia. Es el INTR asociado a la mayoría de casos de acidosis láctica. Acidosis láctica, los pacientes se presentan con náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, disnea y pérdida de peso, usualmente entre el 1 al 20 mes de utilización de la droga. Se evidencia un incremento en el lactato sérico, usualmente con GAP elevado y CPK, TGP, LDH. Debe discontinuarse la droga si se sospecha esta entidad, en los casos leves se debe de cambiar por otra droga de la misma familia con menor toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC, TDF) (75)

Neuropatía periférica: Frecuencia 5% a 15% hasta 24% en alguna serie. Se incrementa más con el uso de ddl o ddl + hidroxíúrea (no utilizado en la actualidad). Se presenta entre el 2 a 6 meses de utilizarlo, se resuelve si se suspende la droga rápidamente. La presencia de neuropatía por VIH es una contraindicación para utilizar esta droga dentro del esquema antirretroviral

Síndrome de Debilidad Neuromuscular asociado a VIH: es un síndrome de debilidad motora ascendente similar al Guillain-Barré descrito en un número pequeño de pacientes.

Otros eventos: infrecuentes, cefalea, intolerancia gástrica con diarrea o úlceras esofágicas. Se puede encontrar macrocitosis sin consecuencias. (75)

6.- Tenofovir

Viread, Truvada (FTC + TDF)

Intolerancia gástrica Nefrotoxicidad, puede causar daño renal con características clínicas del síndrome de Fanconi, hipofosfatemia, hipouricemia, proteinuria, glucosuria glicémica y en algunas casos insuficiencia renal. LA incidencia es menor con TDF que con otros nucleósidos. (76,77)

Otros: astenia, cefalea, diarrea, náusea, vómito y flatulencia. Como miembro de los INTR puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.

7.- Zalcitabina

Hivid

Neuropatía, su mayor efecto adverso. Se presenta entre el 17% a 31%. Es más frecuente que con ddl o d4T. Se presenta entre el segundo al sexto mes de tratamiento. Se resuelve si se discontinúa tempranamente la droga, con su uso frecuente es irreversible y requiere narcóticos Estomatitis y úlceras esofágicas aftosas: visto entre 2% a 4%, resuelve con el uso continuo de la droga

Pancreatitis: En <1% de los pacientes, pero frecuente en pacientes con historia previa de pancreatitis o niveles de amilasa elevada cuando se inicia el tratamiento.

Rash: Es común entre el día 10 al 14 de tratamiento, se resuelve espontáneamente

Reacciones por ser INTR: acidosis láctica con esteatosis hepática. Esta droga puede estar asociada con el mayor grado de toxicidad mitocondrial. (77)

8.- Zidovudina

Retrovir, Combivir (ZDV+3TC), Trizivir (ABC+ZDV+3TC).

Pacientes pueden presentar intolerancia gástrica, disgeusia, insomnio, astenia, malestar general y/o cefalea, que son relacionados con la dosis. La mayoría de los pacientes son tratados como sintomáticos.

Supresión de médula ósea. Relacionado a la reserva ósea, dosis y duración del tratamiento y estadio de la enfermedad. La anemia se presenta entre las semanas 4 a 6, usualmente acompañada de neutropenia la que se presenta entre las semanas 12-14. Debe discontinuarse la droga y seguir las normas de manejo de anemia.

Miopatía: Complicación relacionada con la dosis posiblemente debido a toxicidad mitocondrial. Se presenta con debilidad en miembros inferiores, glúteos, CPK y LDH elevado. La respuesta a la discontinuación de AZT ocurre entre la 2 a 4 semanas.

Macrocitosis: Aparece en promedio en la cuarta semana del uso de ZDV en casi todos los pacientes y nos sirve como marcador indirecto de adherencia a la droga.

Hepatitis: con incremento reversible de transaminasas.

Reacciones por ser INTR: acidosis láctica con esteatosis hepática asociado principalmente con ddl y d4T, y en menor grado con ZDV

Decoloración de uñas: aparece entre las semanas 2 a 6.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

1.- Delavirdina

Rescriptor

Rash: Notado en 18% de los pacientes, 4% requiere discontinuación de la droga. Rash acompañado de fiebre, compromiso mucoso, dolor, artralgias requiere discontinuación inmediata.

Otros: Puede presentarse además cefalea e incremento de los niveles de transaminasas (77)

2.- Efavirenz

Sustiva, Stocrin

Rash: aproximadamente ocurre entre el 15% al 27%, requiriéndose la discontinuación de la droga en 1% a 2%, comparado con 7% de Nevirapina y 4.3% de Delavirdina

Sistema Nervioso Central: Se presenta hasta en 52% de los pacientes, pero requiere discontinuación de la droga en 2% al 5%. Los síntomas se presentan al primer día y resuelven entre la segunda a cuarta semana. Incluye confusión, pensamientos anormales, alteración en la concentración, despersonalización, sueños anormales, mareos. También se reportan somnolencia, insomnio, alucinaciones, amnesia y euforia (78)

Hay efectos aditivos con la ingesta de alcohol u otra droga psicoactiva.

Hiperlipidemia: se asocia con aumento de triglicéridos y colesterol en algunos estudios

Falso positivo en prueba urinaria para marihuana.

Incremento de niveles de transaminasas: Se ha observado una elevación de 5 veces los valores normales entre el 2% a 8%. El incremento se observa en la co-infección con hepatitis C o el uso concomitante de drogas hepatotóxicas.

La hepatotoxicidad es menos frecuente y menos severa que con el uso de Nevirapina. Se ha demostrado que es Teratogénico en monos. (78)

3.- Nevirapina

Viramune

Contraindicado como tratamiento inicial en mujeres con recuento de CD4 basal >250 células/mL, y varones con CD4 basal >400 células/mL. No debe ser utilizado como profilaxis post exposición en pacientes HIV negativos (108)

Rash: Se presenta en 17% de los pacientes, requiriendo discontinuación de la droga el 7% de los pacientes. Debe discontinuarse la droga si el paciente presenta fiebre, ampollas, compromiso mucoso, conjuntivitis, edema, artralgias o malestar general. Incluye Síndrome Stevens Jhonson y Necrosis epidérmica toxica (NET). Los esteroides no parecen ser efectivos en el tratamiento de las lesiones. (109)

Hepatotoxicidad: Ocurre en las primeras 6 semanas, es una reacción de hipersensibilidad y puede estar acompañada de rash, eosinofilia, síntomas sistémicos. Mayormente ocurre en mujeres con recuento de CD4 basal >250 células/mL, y varones con CD4 basal >400 células/mL, la asociación con un recuento alto implicaría un mecanismo inmune involucrado. (79-80)

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE PROTEASAS (73)

Los de Inhibidores de Proteasa presentan una serie de eventos adversos que comparten en común los miembros de esta familia. Estos son:

Lipodistrofia (cambios metabólicos y de grasas)

Hepatotoxicidad (daño hepático)

Hiperglicemia

Hiperlipidemia

Incremento de sangrado en pacientes con hemofilia

Osteopenia u osteoporosis (pérdida de masa ósea)

Alteraciones gastrointestinales (náusea, vómitos y diarrea) (81,82)

1.- Amprenavir

Agenerase

Son infrecuentes e incluye hepatotoxicidad reversible, intolerancia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, pérdida de cabello reversible, reacciones de hipersensibilidad (rash, prurito, fiebre), neutropenia reversible, toxicidad de SNC (cefalea, mareos) (105,106)

La formulación oral contiene propilenglicol, contraindicado en mujeres gestantes, niños menores de 4 años, pacientes con insuficiencia hepática y renal, pacientes tratados con disulfiram o metronidazol.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (83)

2.- Atazanavir

Reyataz

Hiperbilirrubinemia indirecta: Causa hiperbilirrubinemia indirecta relacionada a la inhibición de la UDP-Glucoronil Transferasa-1A1, sin consecuencia clínica pero puede causar ictericia.

Ocasionalmente causa náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash, incremento en las transaminasas.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs excepto hiperlipidemia

Aunque poco frecuente se ha reportado alteraciones en el segmento PR y QT, por lo que se debe evitar su uso con drogas que alteran la conducción cardiaca (diltiazem, verapamilo, claritromicina). (84)

3.- Fosamprenavir

Lexiva (aún no disponible en el Perú)

Rash dérmico: visto entre el 12% a 33% de los pacientes, que requiere la discontinuación de la droga en <1%. Debe evitarse en pacientes con alergia a las sulfas por el contenido que ésta tiene, aunque no se ha visto mayor toxicidad en pacientes alérgicos en los estudios clínicos.

Intolerancia gástrica: Náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal visto hasta en 40% de los pacientes, siendo severo en el 5% a 10% de los casos

Hepatotoxicidad: se ve un incremento de TGP 5 veces mayor que el valor normal en el 6% a 8% de los pacientes

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (85,86,87)

4.- Indinavir

Crixivan

Nefrolitiasis: +/- hematuria: Visto en 10% a 28% de los pacientes depende de la duración del tratamiento, edad y profilaxis de ingesta de agua. La causa de cristalización de la droga es la deshidratación y niveles altos en sangre. Los cristales de Indinavir se pueden detectar hasta en 60% de los pacientes. En un estudio la frecuencia de cólico renal, dolor en flanco, hematuria y/o insuficiencia renal fue 8.3/100 pacientes año. Los factores de riesgo que se encontraron fue el bajo peso, masa corporal promedio baja, en regímenes con más de 1,000 mg de Indinavir. Los factores que no parecen estar involucrados son el recuento de CD4 y el pH urinario. Debido a que se puede presentar nefrolitiasis, se recomienda al paciente una ingesta de agua entre 1.5 a 2 litros por día(86)

Nefrotoxicidad: Se ha encontrado piuria en 35% de pacientes, con albuminuria y hematuria y cristales de Indinavir. Cerca del 25% de pacientes con piuria presentó elevación de creatinina sérica que persistió por más de 3 meses luego de la discontinuación de la droga. Nefritis intersticial con piuria e insuficiencia renal se ha reportado en 2% de casos. (102)

Además se han presentado: alopecia, intolerancia gástrica.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (88)

5.- Lopinavir + ritonavir

Kaletra

Diarrea: Las reacciones adversas más comunes son las gastrointestinales, y la diarrea se presenta con moderada severidad en el 15% a 25%.

Transaminasemia: A las 72 semanas se presenta una elevación de transaminasas en >5 veces el valor normal entre el 10% y 12% de los pacientes.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (89, 90, 101)

6.- Nelfinavir

Viracept

Diarrea: Alrededor de 10% a 30% de 1500 recipientes de esta droga han reportado diarreas y/o deposiciones semilíquidas.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (91)

7.- Ritonavir

Norvir

Los eventos adversos mayormente reportados son los gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, dolor abdominal, disgeusia. En ocasiones se han presentado parestesias centrales y periféricas, astenia.

Hepatotoxicidad: Se presenta con mayor frecuencia y severidad con Ritonavir que con los otros inhibidores de proteasas cuando las transaminasas están elevadas, con leve incremento en la co infección con Hepatitis B o C.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs (92, 93)

8.- Saquinavir

Invirase (cápsula dura) y Fortovase (cápsula blanda)

Intolerancia gástrica con náuseas, dolor abdominal, diarrea. Esta intolerancia se presenta en 5% - 15% con Invirase, y en un 20% - 30% con Fortovase.

Además: cefalea, toxicidad hepática, hipoglicemia en pacientes con DBM2.

Presenta también las reacciones adversas comunes a todos los IPs. Sin embargo, Saquinavir parece tener menos efectos sobre los lípidos comparados con los otros inhibidores de proteasa (93, 100)

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE FUSIÓN

1.- Enfuvirtide

Fuzeon

Reacciones locales: Presenta dolor (9%), eritema (32%), prurito (62%), induración (89%) y nódulos o quistes (26%) requiriendo discontinuación en 3%

Eventos ocasionales: Neumonía bacteriana (4.68 eventos/100 pacientes)

Eventos poco frecuentes: Hipersensibilidad con rash, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, hipotensión e transaminasas elevadas, glomérulo nefritis, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, fiebre, hiperglicemia, síndrome Guillan-Barré, parálisis del sexto par craneal, elevación de amilasa y lipasa.(94, 95)

CONSIDERACIONES ANESTESICAS EN PACIENTES CON VIH

Como norma general se aconseja mantener el tratamiento con antivirales hasta el momento de la intervención, ya que una disminución en su concentración sérica puede producir un aumento de la replicación viral. Lamentablemente muchos antivirales no pueden administrarse por vía intravenosa, limitando su uso tras cirugía digestiva y aumentando por tanto, el riesgo de reagudización de la enfermedad. El tratamiento deberá reiniciarse tan pronto como la tolerancia a la vía oral sea posible.

Es importante tener en cuenta la presencia de posibles interacciones farmacológicas entre los diferentes antirretrovíricos y los fármacos hipotensores, especialmente aquellos que son metabolizados por los citocromos hepáticos, vía común para el metabolismo de IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Los ITIAN son fármacos con escasas interacciones en este sentido, siendo especialmente seguros abacavir, lamivudina, estavudina y zidovudina. El uso concomitante de didanosina y diuréticos de asa o tiazidas puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y pancreatitis. La asociación de hidralazina y zalcitabina puede incrementar el riesgo de neurotoxicidad por este último fármaco. Con los ITINAN hay que ser prudentes, especialmente con delavirdina, si se utilizan junto con calcioantagonistas (diltiazem y nifedipino), debiendo realizarse una monitorización de los efectos clínicos de estos últimos. (16,17)

El grupo de análogos de nucleótidos (adefovir, cidofovir y tenofovir) no presenta interacciones significativas con los diferentes hipotensores. Los IP constituyen el grupo con mayor número de interacciones debido a su metabolismo hepático a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Amprenavir, ritonavir y saquinavir no deben ser empleados junto con bepridil (nuevo antagonista del calcio no comercializado en nuestro país), y si se emplean junto con otros calcioantagonistas (diltiazem, nicardipino, nimodipino o nifedipino) se aconseja vigilar el efecto clínico de estos últimos. Indinavir y, sobre todo, ritonavir interaccionan con los calcioantagonistas y antiarrítmicos, estando contraindicado el uso de ritonavir con diferentes fármacos de este último grupo. Lopinavir, nelfinavir y saquinavir pueden incrementar los niveles séricos de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, siendo necesario vigilar el efecto clínico de estos últimos. (16)

Los betabloqueantes pueden sumar sus potenciales efectos metabólicos secundarios (resistencia a la insulina, hiperglucemia, reducción del HDL-colesterol y elevación de triglicéridos) a los relacionados con el propio TARGA. Además, también son metabolizados a través de citocromos hepáticos (CYP2D6), habiéndose observado incrementos en las concentraciones de metoprolol, propanolol, pindolol y timolol en pacientes en tratamiento con ritonavir (16)

En lo que respecta a los inhibidores de la transcriptasa inversa, el ddC, ddl y la Stavudina (d4T) son fármacos que se unen poco a proteínas plasmáticas, tienen

metabolismo hepático de pequeña cuantía y su eliminación urinaria es grande, por lo que no suelen presentar interacciones importantes con los fármacos habituales en anestesia, sin embargo, se aconseja evitar su utilización con salicilatos y corticoides, ya que pueden favorecer la presentación de pancreatitis.

El AZT es metabolizado en hígado por glucuroconjugación a través de la UDP glucuronosiltransferasa, derivándose de ello importantes interacciones medicamentosas; el propofol: disminuye el metabolismo hepático del AZT, aumentando su toxicidad, por lo que debería evitarse en estos pacientes. Los barbitúricos también disminuyen el metabolismo del AZT, pero en menor cuantía que el propofol, por lo que su uso puede ser mejor tolerado. Las benzodiazepinas disminuyen el aclaramiento de AZT. El oxacepam es el que lo provoca en menor cuantía. (16,17)

No existen datos en cuanto a la interacción de AZT con fentanilo y alfentanilo, ya que aunque estos fármacos no experimentan glucuroconjugación hepática no se puede descartar su interferencia. La morfina y codeína se metabolizan en el hígado por glucuroconjugación pero parece ser que esta interferencia no tiene trascendencia clínica.

El AZT aumenta los efectos tóxicos del óxido nitroso sobre la hematopoyesis, pero sólo ocurre después de exposiciones muy prolongadas.

Los inhibidores de proteasas pueden inhibir por competición el metabolismo de las benzodiazepinas, habiéndose descrito sedaciones prolongadas después de una dosis única de 5 mg de midazolam. También aumentan los niveles plasmáticos de fentanilo, alfentanilo, AINEs y anticoagulantes orales; al contrario pueden disminuir los de propofol y morfina ya que son conocidos inductores de la isoenzima CYP 1A2, responsable de la glucuronización de estos fármacos.(113)

No se ha descrito ninguna interacción con los bloqueadores neuromusculares, ni con los anestésicos inhalatorios halogenados. Los barbitúricos que son inductores de la isoenzima CYP 3A pueden disminuir los niveles plasmáticos de este grupo de inhibidores de proteasas.(111, 113)

La Claritromicina, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, antiserotoninérgicos, fenitoína, hipoglucemiantes orales y anticoagulantes orales, también son sustratos de esta isoenzima y pueden aumentar su toxicidad en enfermos tratados con inhibidores de proteasas.

Una vez entrados en materia, dividiremos la revisión en 3 aspectos fundamentales: 1) Consideraciones especiales que el anestesiólogo debe observar cuando trata a un paciente con SIDA, 2) Cuidados que debe recibir el anestesiólogo que desafortunadamente se ha entrado en contacto con material potencialmente infectante por el VIH y aunque parezca raro, 3) Consideraciones especiales que debe observar un anestesiólogo que ha contraído el SIDA.(23)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ya que el sistema blanco de la mayoría de nuestras técnicas anestésicas es el SNC, iniciaremos revisando algunos de los cambios generados por la infección por VIH a este nivel. Las neuronas en la infección por VIH son consideradas “espectadores inocentes”, ya que raramente son infectadas de manera directa. Ya que al parecer, el virus por si solo no puede cruzar la barrera hematoencefálica, el mecanismo responsable de la infección por VIH de los macrófagos y micróglia en el SNC parece basarse en una estrategia semejante al “Caballo de Troya” para que el virus pueda cruzarla. Una vez dentro del SNC, los productos derivados del virus, tales como proteínas de la pared del VIH como la glicoproteína gp 120, se ha observado que inducen crecimiento astrocítico anormal, alteran las membranas capilares, aumentan el calcio celular hasta niveles tóxicos y bloquean el metabolismo cerebral quizá mediante el bloqueo de las influencias excitatorias sobre las neuronas del péptido intestinal vasoactivo (PIV), que es un neurotransmisor y factor trófico. El VIH puede estimular la producción de compuestos inmunes neurodestructivos generados sistémicamente (por ejemplo, citoquinas, interleucina y factor de necrosis tumoral).

Una vía común de citotoxicidad puede ser el receptor para el aminoácido excitatorio N-metil-D-aspartato (NMDA) y los canales de calcio dependientes de voltaje. El bloqueador de los canales de calcio, nimodipina, al parecer bloquea la neurotoxicidad inducida por gp 120, la cual se sospecha que actúa sinérgicamente con el glutamato endógeno para incrementar la lesión mediada por el receptor de NMDA. Por otra parte, Tat, un ácido nucleico del VIH puede actuar como una neurotoxina inespecífica al generar la pérdida de conductancia de la membrana.

En las etapas avanzadas de la enfermedad, en que ya se presenta un cuadro de demencia asociada al VIH, debida a algunos de los factores patogénicos ya mencionados, hacen a estos pacientes más susceptibles a las drogas psicoactivas incluyendo los efectos sedantes de las benzodiazepinas, los opiáceos y los neurolépticos. Una posible explicación para esta sensibilidad puede ser la interacción propuesta entre la Interleucina 1 (IL-1), una citoquina con efectos sedantes que se libera en el cuerpo como una reacción de la fase aguda a una infección viral o bacteriana y el receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA-A).

Estudios electrofisiológicos tanto in vivo como in vitro han demostrado que la IL-1 aumenta el transporte de cloruro dependiente del GABA, inhibiendo por lo tanto al SNC por un mecanismo similar al de los barbitúricos y las benzodiazepinas por lo que pueden potenciar sus efectos. Los neurolépticos inducen signos extrapiramidales que ocurren más frecuentemente y a dosis más bajas en individuos infectados con VIH.

La presencia del VIH y sus alteraciones relacionadas con el flujo sanguíneo cerebral y la tasa de consumo metabólico, así como las lesiones por masas intracraneales relacionadas con el SIDA, pueden afectar el manejo anestésico. Virtualmente todas las alteraciones hemodinámicas cerebrales descritas en las demencias relacionadas con VIH, se asocian con hipoperfusión regional y muy probablemente representen reducciones en las demandas metabólicas (con la conservación de la relación flujo

sanguíneo cerebral y tasa metabólica regional), más que un evento isquémico cerebral primario.

Los ataques totales de demencia por SIDA se asocian con atrofia cerebral y generalmente no esta complicada por hipertensión intracraneal. La demencia tiende a ocurrir más tempranamente en pacientes pediátricos con SIDA. Las alteraciones secundarias relacionadas con el SIDA, pueden acompañarse de presión intracraneana aumentada, debido a un efecto de masa (neoplasias), a edema cerebral o a hidrocefalia obstructiva causada por reacciones inflamatorias aracnoideas ante agentes infecciosos oportunistas tales como el toxoplasma y el criptococo. Los pacientes con SIDA avanzado pueden presentarse con un cuadro clínico de edema cerebral por toxoplasmosis a pesar de la ausencia de anticuerpos antitoxoplasma. Los principios de manejo anestésico en presión intracraneana aumentada serán de utilidad en estos casos.

Sin embargo, estos pacientes usualmente responden a la antibioticoterapia específica con rápida resolución clínica y radiográfica, por lo tanto, el tratamiento antibiótico deberá ser instituido antes de la cirugía y la anestesia.

Los pacientes con hipoperfusión cerebral asociada a infección por oportunistas, complicadas por edema cerebral o lesiones tumorales secundarias relacionadas con el SIDA probablemente desarrollen isquemia compresiva por hipertensión intracraneana y puede esperarse que experimenten alteraciones en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Estas condiciones deberán manejarse de acuerdo a las normas anestésicas desarrolladas para manejar los estados de hipertensión intracraneana.

Las consecuencias fisiológicas de las infecciones severas (pulmonares o del SNC) o padecimientos malignos avanzados pueden complicar seriamente el manejo perioperatorio. Se han descrito anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas indicativas de disfunción ventricular, defectos de la conducción, disrítmias, disfunción autonómica, derrame pericárdico, arteriopatía, endocarditis, y cardiomiopatía dilatada con disminución de la contractilidad ventricular, en una proporción significativa de pacientes con SIDA avanzado, aunque sus implicaciones para valorar el riesgo global no se han establecido claramente. (23)

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO.

Los pacientes con infección sintomática o asintomática por VIH, presentan un cuadro heterogéneo, frecuentemente leve de afectación del sistema nervioso periférico en el 15 al 50 % de los casos. Al momento de la seroconversión puede ocurrir mono o polineuropatía desmielinizante aguda, incluyendo variantes simétricas distales. Se ha reportado vasculitis necrotizante causante de radiculitis. El inicio del SIDA, puede asociarse con polineuropatía desmielinizante (o mononeuritis múltiple) progresiva o con una evolución alternante de recaídas-remisión, así como una axonopatía predominantemente sensorial, enfermedad de neurona motora similar a la esclerosis lateral amiotrófica y neuropatía autonómica. La neuropatía sensorial es una

manifestación a nivel del sistema nervioso periférico del SIDA que ocurre en el 10 al 30 % de los pacientes, manifestándose por dolor, disestesias especialmente en los pies y se asocia generalmente con inmunosupresión profunda. Por otra parte, los agentes antirretrovirales y otras drogas usadas para tratar las complicaciones del SIDA, pueden por ellas mismas causar neuropatías periféricas, las cuales usualmente son reversibles con la suspensión del fármaco.

El consumo muscular primario y secundario es común en el SIDA. En una serie de autopsias, la atrofia muscular neurogénica se presentó en el 22 % de los fallecidos con SIDA. La miopatía asociada al VIH puede presentarse como debilidad muscular proximal lentamente progresiva usualmente con elevación de CPK y un patrón electromiográfico compatible con miopatía. Obviamente la situación es bastante compleja en este tipo de pacientes, por lo que nuestra evaluación anestesiológica deberá ser minuciosa y registrada cuidadosamente. (23)

SISTEMA RESPIRATORIO.

La mayoría de los pacientes con SIDA presentan enfermedades pulmonares crónicas, por lo que es muy frecuente que se encuentren tomando medicamentos para optimizar su estado pulmonar, como agonistas beta-2 teofilina y posiblemente esteroides, medicamentos que las más de las veces deberán continuarse en el perioperatorio, con las consecuentes implicaciones anestésicas ya mencionadas. Mención aparte merecen las consecuencias que sobre todo en la pulso-oximetría puede traer el uso del Dapsone, un derivado sulfonamídico que ha sido usado en el tratamiento del paludismo, lepra, dermatitis herpetiforme y más recientemente en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Carinii* en pacientes infectados por VIH. Dentro de los efectos colaterales asociados con el uso del Dapsone se incluye el desarrollo de metahemoglobinemia, la cual puede producirnos una disminución en la saturación de oxígeno por la hemoglobina reflejada en la pulsioximetría. En estos pacientes es frecuente encontrar disminuida la capacidad de difusión del monóxido de carbono, la capacidad vital y la capacidad funcional residual.

El manejo de la vía aérea puede ser complejo, encontrándose dificultad para la intubación endotraqueal, bien sea por presentar hipertrofia amigdalina o bien debido a traqueitis bacteriana, traqueitis necrotizante por citomegalovirus u obstrucción de la vía aérea por localización en la hipofaringe del sarcoma de Kaposi (23)

ANESTESIA Y SUPRESION INMUNE.

Algunos estudios indican que la anestesia y los opioides pueden tener un efecto negativo en la función inmune.

Aunque este efecto supresivo de la inmunidad probablemente es de poca importancia clínica en individuos por lo demás sanos, estas implicaciones en el paciente infectado con VIH se desconocen. Para empezar, la morfina ha demostrado reactivar o estimular la reproducción de VIH in vitro en células de Kupffer humanas o de monocitos de sangre periférica. (23)

La morfina también activa la transinfección del VIH en células cultivadas de neuroblastoma humano, no observándose reversión de tales efectos, aún con la utilización de revertidores de los efectos opiáceos. Hay evidencia de la presencia de receptores opiáceos clásicos en linfocitos y monocitos en sangre periférica, contándose con evidencias de la supresión de la respuesta tanto humoral como celular al ser expuestos a los efectos de los agonistas opiáceos. (23)

Se ha documentado que la susceptibilidad aumentada a la infección observada en los adictos a los opiáceos, es causada por disfunción inmunológica. La inclusión de un opiáceo en una técnica de anestesia epidural en pacientes obstétricas se ha asociado con reactivación de herpes simple labial. Algunas experiencias, sugieren que la anestesia general deberá evitarse mientras una técnica regional sea posible en pacientes con SIDA, debido a la aparente depresión de la inmunidad mediada por células después de la anestesia general. (23)

Los anestésicos inductores intravenosos son responsables (in vitro) de una disminución de la actividad de los neutrófilos, aunque estudios recientes han demostrado que las dosis utilizadas habitualmente en clínica de propofol, pentobarbital, midazolam y ketamina tienen efectos mínimos en la fagocitosis. Por otra parte se ha demostrado en cultivos celulares que el tiopental, propofol y ketamina aumentan de forma significativa la tasa de antígenos p24, mientras que el etomidato y el metohexital lo disminuyen, sin que hasta el momento se haya establecido la trascendencia clínica de estos hallazgos.(23)

Los opioides pueden aumentar el riesgo de infección al favorecer una disminución de la actividad del sistema fagocitario y una disminución de la concentración sérica de interferón gama. In vitro se ha demostrado que la morfina a dosis analgésicas disminuye de forma marcada y mantenida, durante al menos 24 horas la actividad de los linfocitos NK. También dosis altas de fentanilo han demostrado en clínica deprimir la actividad de los linfocitos NK en el período postoperatorio y aumentar la concentración de factor de necrosis tumoral (FNT) alfa. El FNT alfa de origen monocitario está relacionado con una actividad citotóxica elevada en los pacientes que presentan linfopenia CD4 significativa, jugando por tanto un importante papel en la reactivación del VIH. (23)

Sin embargo, hasta ahora, los datos clínicos disponibles no parecen ser suficientes para justificar evitar el uso de agonistas opiáceos debido a sus efectos colaterales de supresión inmune, como parte de un manejo anestésico en pacientes infectados con VIH. La mayoría de los estudios que han demostrado que los opiáceos tienen efectos inmunosupresores o acciones de reactivación viral, han requerido del uso de altas dosis por largo tiempo. A menos que surjan nuevos datos, los opiáceos pueden seguir siendo el componente central en el manejo del dolor en la mayoría de los pacientes con SIDA.

Está bien descrita la toxicidad pulmonar que genera la combinación de oxígeno y algunos antineoplásicos como la bleomicina, carmustatina, ciclofosfamida y mitomicina. Se ha especulado que altas fracciones inspiradas de oxígeno facilitan la

producción de superóxido y otros radicales libres en presencia e interacción con estos medicamentos que pudieran estar siendo utilizados en el tratamiento de algunas de las neoplasias malignas asociadas con la infección por VIH. Por lo anterior, resulta prudente el administrar fracciones de oxígeno bajas pero suficientes para mantener una oxigenación arterial adecuada. (23)

No están claramente determinadas las ventajas de una técnica anestésica específica, por lo que la elección se realizará en función de la afectación por aparatos evaluada en el estudio preoperatorio.

ALTERACIONES DE LA CONDUCCION NEUROMUSCULAR.

Los antibióticos actúan en múltiples sitios para interferir con la conducción neuromuscular, por lo que habrá que tomar en consideración estos puntos, para elegir el tipo y dosis de relajante muscular empleado en este tipo de pacientes.(23)

SISTEMA HEMATOLOGICO.

Los pacientes infectados con VIH frecuentemente tienen anomalías hematológicas, las cuales incluyen: anemia, trombocitopenia, linfopenia y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada. La anemia es un hallazgo frecuente, especialmente en los pacientes tratados con AZT. Sin embargo se ha comprobado que la transfusión sanguínea se acompaña de una progresión explosiva de la enfermedad. Esto es debido a una reacción viral ligada a la inmunosupresión postransfusional que favorece la replicación del VIH, del citomegalovirus (CMV) y del virus de Ebstein-Barr, por lo que se recomienda: (113)

1. Evitar técnicas diagnósticas y terapéuticas que favorezcan las pérdidas sanguíneas y por tanto la posibilidad de transfusión.
2. Utilizar en lo posible la eritropoyetina como tratamiento sustitutivo.
3. Sí la transfusión es imprescindible, la sangre antóloga siempre es de elección.
4. Sí se debe realizar transfusión con hematíes homólogos, recurrir exclusivamente a los concentrados desleucocitados por filtración y crioconservación.
5. Necesariamente los concentrados de hematíes deben ser CMV negativos.
6. Se ha demostrado una disminución en la morbi-mortalidad cuando se utiliza una transfusión de plasma enriquecido con Ac antiVIH procedente de donantes seropositivos con tasa de linfocitos T4 superior a 400 y antigenemia p24 indetectable, en relación a cuando se utiliza plasma procedente de donadores seronegativos.(17)

En lo que respecta a la trombocitopenia es de origen periférico, se presenta hasta en un 30% de los pacientes y se produce por anticuerpos antiplaquetarios o por depósitos de inmunocomplejos circulantes que posteriormente son eliminados por los macrófagos. Su tratamiento es similar al de la púrpura trombocitopénica autoinmune. Sí se desea un ascenso rápido del recuento plaquetario previo a la cirugía o para el

tratamiento de un síndrome hemorrágico se utilizan inmunoglobulinas polivalentes de origen humano, 1 – 2 g/kg IV, administrado durante un período de 2 a 5 días. La transfusión de plaquetas es totalmente ineficaz, pues se destruyen de forma inmediata.

SISTEMA RENAL

Puede verse afectado hasta en el 50% de los enfermos. Existe una glomérulo esclerosis focal y segmentaria específica que se presenta en forma de proteinuria y puede evolucionar a síndrome nefrótico e insuficiencia renal, por lo que deberá evitarse la hipotensión y los fármacos nefrotóxicos.(23)

SISTEMA ENDOCRINO

Las manifestaciones más frecuentes son: hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Esta última suele manifestarse con signos de hipovolemia, hipotensión e hiponatremia. Si existe hiponatremia con signos de hipervolemia es obligatorio descartar el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética secundario a afectación central. (75)

Por todo lo anteriormente mencionado, es bastante claro que la atención del paciente con SIDA, resulta en todo un examen de conocimientos y habilidades para el anestesiólogo, concluyendo, que el plan anestésico no se puede reducir a una receta de cocina, ya que deberá ser confeccionado como un traje a la medida del paciente.

Algunos pacientes pueden tener una función inmunológica esencialmente normal y alguna disfunción mínima, si es que la hay de algún sistema orgánico. Otros pacientes pueden estar severamente inmunocomprometidos con disfunción orgánica severa y tener una tolerancia muy pobre a la anestesia. Finalmente, el manejo anestésico de los pacientes infectados por VIH requiere del entendimiento de las múltiples y variadas manifestaciones clínicas de la enfermedad y de una especial sensibilidad para enfrentar exitosamente las implicaciones psicosociales exclusivas de la infección por VIH en estos pacientes y en sus familiares. (75)

MEDIDAS DE PROTECCION PARA EL ANESTESIOLOGO QUE ATIENDE A UN PACIENTE CON SIDA.

En cuanto a medidas de protección para el anestesiólogo, los pacientes infectados con VIH, no deberán ser tratados de manera diferente a cualquier otro tipo de paciente. En todos los pacientes deberán observarse las precauciones universales, enfatizando la importancia de evitar el contacto con sangre o secreciones potencialmente infectantes. Algunas observaciones que cabe remarcar son:

- 1.- Las agujas y otros instrumentos punzocortantes contaminados con sangre, deberán ser manejados con extraordinaria precaución.
- 2.- Deberán usarse guantes ante cualquier exposición anticipada a sangre o secreciones. Además deberá usarse cubre bocas y anteojos durante la laringoscopia, extubación o succión del tubo endotraqueal si las salpicaduras de fluidos orgánicos son posibles.
- 3.- Minimizar la posibilidad de tener que realizar ventilación boca a boca.

¿Qué hacer en caso de lesión accidental durante la atención a un paciente?

El paciente deberá ser evaluado clínica y epidemiológicamente en relación a la probabilidad de que presente infecciones virales tales como hepatitis B o SIDA.

En relación con el SIDA, si las valoraciones no sugieren la presencia de infección con VIH, no se recomienda dar ningún otro paso. Sin embargo, si existe la probabilidad de infección por VIH, el paciente deberá ser informado del incidente y se le preguntará si otorga su consentimiento para realizarle una prueba de detección serológica. Si el paciente se niega a la prueba o tiene ya una prueba positiva, la persona que se sospecha en contacto, deberá hacerse una prueba de detección serológica lo más pronto posible. Si inicialmente resulta seronegativa, se deberá repetir en 6 semanas y/o de ahí en adelante periódicamente para determinar si la transmisión ha ocurrido. La mayoría de las personas infectadas presentarán seroconversión dentro de las 6 a 12 semanas siguientes. Durante este tiempo deberá recibirse información acerca del riesgo de infección y de posible transmisión a otros. (17)

Si la lesión accidental se presenta durante la atención a un paciente VIH (+) ¿es importante: Determinar el grado de exposición: Verificar que ha habido contacto con fluidos potencialmente contaminados (sangre, secreciones vaginales, semen, líquido cefalorraquídeo, sinovial, peritoneal, pericardio, pleural, amniótico) instrumental contaminado con uno de estos fluidos. Especificar el tipo de exposición que ha ocurrido(17)

- Piel intacta. No son necesarias medidas de profilaxis. Sin embargo, sí el área de exposición ha sido amplia, o el tiempo de exposición prolongado, se debe considerar la posibilidad de transmisión de la enfermedad.

- Mucosas o piel no íntegra. Si el volumen del material contaminante es pequeño, la lesión superficial y la duración del contacto corta se clasifica como "grado

de exposición 1". Si el volumen es grande, la lesión es profunda o la duración es larga (varios minutos) es "grado de exposición 2".

- Percutánea. Se debe tener en cuenta la gravedad: moderadamente grave (cuando la aguja es sólida o la erosión superficial), se clasifica como "grado de exposición 2". Muy grave (cuando la aguja es hueca, la lesión profunda, hay sangre visible en el instrumento causante o el instrumento procede del interior de una vena o arteria), se clasifica como "grado de exposición 3".

En cuanto a determinar la situación de la fuente de exposición frente al VIH:

-VIH negativo: no son necesarias medidas de profilaxis.

-VIH positivo: Título bajo de exposición (pacientes asintomáticos y con un recuento elevado de linfocitos CD4): "riesgo grado 1"; alto título de exposición (paciente con SIDA avanzado, alta carga viral, o bajo recuento de linfocitos CD4): "riesgo grado 2".

Situación o fuente de exposición frente al VIH desconocida: riesgo desconocido.

RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS SEGÚN EL GRADO DE EXPOSICIÓN Y RIESGO.

-Grado de exposición y de riesgo 1: no está justificada la profilaxis.

-Grado de exposición 1 y de riesgo 2: se debe considerar el régimen básico de profilaxis que consiste en la administración de zidovudina (600 mg por día divididos en 2 o 3 dosis) y lamiduvina (150 mg dos veces al día). La profilaxis debe comenzarse lo antes posible. Estudios en animales sugieren que no es efectiva después de 24 – 36 horas postexposición. Se debe mantener durante un período de cuatro semanas.

-Grado de exposición 2 y de riesgo 1: se recomienda seguir el régimen básico de profilaxis expuesto en el apartado anterior.

-Grado de exposición 2 y de riesgo 2: se recomienda el régimen ampliado de profilaxis, que consiste en administrar el régimen básico junto con indinavir (800 mg cada 8 horas) o nelfinavir (750 mg 3 veces al día). Aunque hayan transcurrido más de 36 horas del accidente (incluso semanas), se recomienda seguir este régimen, pues sí bien es dudosa la efectividad como profilaxis, puede servir como tratamiento precoz.

-Grado de exposición 3 y de riesgo 1 o 2: se recomienda el régimen anterior. Sí la fuente es desconocida pero existe sospecha de exposición al VIH, se realizará el régimen básico de profilaxis cuando el trabajador accidentado se incluya en los grados 2 o 3 de exposición. (17)

Un grupo interesante de recomendaciones para las instituciones y por las cuales debemos pugnar para obtenerlas son las siguientes:

- 1) Todas las instituciones de asistencia médica deben establecer un programa de prevención y control de accidentes con instrumentos punzocortantes, contando con apoyo de laboratorio.
- 2) En caso de accidente se deben tomar muestras basales y repetirlas a los 3, 6 y 12 meses para vigilar seroconversión a hepatitis B, C y VIH.
- 3) Se deberá contar con un servicio de asesoría médica y psicológica.
- 4) Se facilitará cuando sea necesario la administración de fármacos para la profilaxis razonablemente justificada. (17)

NORMAS DE ATENCION DE PACIENTES CON SIDA O VIH POSITIVOS EN QUIROFANO

- El personal de quirófano debe ser informado de todo paciente VIH (+) que requiera ser intervenido.
- Se aplican las mismas recomendaciones generales antes mencionadas (ver protección del personal).
- El equipo quirúrgico debe estar bien identificado y es aconsejable restringir la concurrencia solamente a las personas necesarias.
- El manejo de los inyectables, tanto el procedimiento como el material, es igual a las normas antes mencionadas (acceso vascular).(17)

VESTIMENTA

- Se debe colocar un delantal de plástico protector estéril, protección ocular y doble par de guantes.
- En el quirófano debe haber cloro diluido 1/10 y glutaraldehído al 2%.
- En el colchón de la mesa de cirugía, las almohadas y apoya-brazos deberán cubrirse con una funda impermeable antes de la vestimenta habitual.
- Durante la intervención se utilizarán botas y sábanas descartables o, en su defecto, se las procesará según normas de lavandería.
- Una vez que comienza el acto quirúrgico restringir al máximo la circulación.
- Evitar las pinchaduras con material cortante tratando de no cambiar hojas de bisturís (tener 2 ó 3 mangos de bisturí preparado).
- Todo el material descartable se maneja como basura infectada.
- Los recipientes de aspiración descartables se sellan y se tiran en bolsa como basura infectada, debidamente rotulada.
- A los frascos no descartables agregarle antes cloro diluido 1/10. Descartar el material remanente, luego autoclave y después realizar el lavado y esterilización habitual
- Una vez finalizada la cirugía, se procederá con la higiene del sector
- La ropa y materiales se manejarán bajo las normas habituales.
- El instrumental utilizado se debe descontaminar en el quirófano propiamente sucio con cloro diluido 1/10 durante 30 minutos, antes del proceso habitual.
(17)

NORMAS DE ATENCION DE PACIENTES CON SIDA O VIH POSITIVOS EN ANESTESIOLOGIA

- El médico anestesiólogo deberá estar en óptimas condiciones psicofísicas para desempeñar su tarea.
- Se deberá higienizar las manos, antes y después de la atención del paciente, con agua y gluconato de clorhexidina y/o iodo-povidona evitando el contacto con lesiones de piel abierta.
- Se utilizarán guantes descartables toda vez que exista la posibilidad de entrar en contacto con sangre del paciente durante la colocación de catéteres, venupunturas y extracción de sangre, colocación de sondas nasogástricas, vesicales, intubación oro o nasotraqueal, o bien por medio de excretas, lágrimas, saliva, etc.
- Dentro de la actividad del quirófano se propenderá a utilizar ropa descartable (incluye ambos, batas, gorros y mascarilla). Si por razones de costo no fuera posible, se utilizará la ropa común que será enviada al lavadero, saliendo del área del quirófano en bolsas de plástico, si es posible de distinto color y con el rótulo de CONTAMINADA. La ropa se cambiará en forma inmediata si la contaminación fuera por derramamiento.
- Se utilizarán lentes protectores neutros, o del propio personal, que se desinfectarán con hipoclorito de sodio al 1% o con glutaraldehído en inmersión de 10' en gluconato de clorhexidina/cetrimida en inmersión de 30' efectuando un cuidadoso lavado posterior.
- Las agujas y jeringas utilizadas se depositarán en bandejas rotuladas como contaminadas para su incineración.
- El instrumental metálico utilizado (pinzas de Magill, tijeras, laringoscopios, etc.) será colocado en bandeja metálica y descontaminado en autoclave de vapor durante 30' a 1,5 ATA y luego lavado y re-esterilizado.
- El instrumental o material descartable (tubo endotraqueal, sondas de aspiración, circuitos anestésicos, cal sodada, filtro bacteriano del respirador, naringoscopio, equipo de reanimación, etc.) se colocará en doble bolsa rotulada y se remitirá para su incineración.
- En caso que este material no pudiera ser descartado ni descontaminado en autoclave, se desinfectará por inmersión en glutaraldehído durante 10'. Luego se procederá a un lavado minucioso con solución estéril y se lo esterilizará en óxido etileno. Si no hubiera esta posibilidad se dejará el material sumergido en glutaraldehído durante 10 horas para su esterilización. Si no hubiera esta sustancia se utilizará gluconato de clorhexidina/cetrimida durante 30' y luego se continuará con el proceso de limpieza y desinfección según técnica.
- El vaporizador será lavado en su superficie con cloro diluido 1/10, pero su uso obliga a su esterilización en óxido de etileno. Similar procedimiento se seguirá con el respirador.
- La mesa de anestesia, monitores y otros aparatos serán lavados con cloro diluido 1/10 en forma prolija e intensa al final de cada intervención.

- Eventualmente puede utilizarse un conjunto de elementos para su uso exclusivo en pacientes con SIDA, disponiendo la menor cantidad posible de elementos dentro del quirófano.
- Las intervenciones serán realizadas en el último turno para facilitar la limpieza de las instalaciones.
- El anestesiólogo deberá conocer el manejo de la ropa en el lavadero y tener seguridad del proceso de lavado y esterilización según normas.
- El médico anestesiólogo deberá conocer y verificar los procesos de esterilización del material que utiliza.
- Se considera que el desarrollo y aplicación de las normas precedentes será de utilidad en aquellos pacientes portadores de virosis (hepatitis B) e infectocontagiosas. (17)

Como hemos revisado con respecto a los pacientes que serán ingresados a quirófano deberán de considerarse una serie de situaciones en las cuales van desde las precauciones universales hasta medidas específicas sin embargo es fundamental considerar tanto a los pacientes ya conocidos como infectados como también a aquellos pacientes que representan la población de riesgo.

De acuerdo a la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993, Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana nos da lineamientos de que personas se consideran como personas de riesgo:

- Aquéllos(as) que realizan prácticas sexuales de riesgo:
- Hombres y mujeres que tienen vida sexual activa y que, independientemente de su preferencia sexual, realizan prácticas sexuales sin protección.
- Hombres y mujeres que padecen alguna enfermedad de transmisión sexual.
- Compañeros sexuales de:
 - Personas con VIH/SIDA.
 - Personas que, a su vez, tienen varios compañeros sexuales.
 - Transfundidos entre 1980 a 1987.
 - Usuarios de drogas intravenosas.
 - Hemofílicos.
- Usuarios(as) de drogas que utilizan la vía intravenosa y comparten agujas o jeringas contaminadas.
- Aquéllos(as) expuestos(as) a condiciones de riesgo, diversas de la actividad sexual:
 - Hemofílicos y transfundidos entre los años 1980 y 1987.
 - Personas transfundidas después de 1987, con sangre o hemoderivados que no hayan sido sometidos a la prueba de detección del VIH.
 - Hijos(as) nacidos(as) de mujeres ya infectadas con VIH/SIDA.

- Personal de salud o personas que atienden a pacientes, que presentan cortaduras, punciones accidentales con agujas contaminadas, salpicadura de sangre o secreciones.
- Personas que tengan punción con agujas potencialmente contaminadas por sangre, como son las usadas en acupuntura y tatuajes (17)

A su vez nos da un lineamiento sobre los pacientes que se deben de considerar infectados con base a los estudios de laboratorios:

- Se debe considerar como persona infectada por el VIH o seropositiva, aquella que presente dos resultados de pruebas de tamizaje de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva, incluyendo pacientes asintomáticos que nieguen factores de riesgo.
- No debe considerarse como infectada a la persona, si:
 - Sólo una de las pruebas de tamizaje realizadas resultó positiva; o
 - Tiene dos resultados de pruebas de tamizaje positivas, pero las pruebas suplementarias son negativas
- En el caso de presentar dos resultados de pruebas de tamizaje positivos, pero la prueba suplementaria es indeterminada, debe considerarse como posiblemente infectado y así se debe informar, recomendándose repetir diagnóstico de laboratorio (pruebas de tamizaje y suplementaria) tres meses después. Si persiste el Western blot indeterminado y la persona se mantiene asintomática a los 12 meses, se considerará como NO infectada.
- En los casos de niños menores de 18 meses, no se considerarán infectados por el VIH sólo por presentar las pruebas de ELISA y Western blot positivas, ya que este resultado puede ser atribuible a la presencia de anticuerpos maternos. En estos casos, habrá de contarse con resultados positivos del cultivo viral, antígeno viral o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (17)

RIESGOS OCUPACIONALES DE TRANSMISION DEL VIH EN PERSONAL DE QUIOROFANO

El riesgo de exposición parenteral del personal quirúrgico al HIV durante los procedimientos quirúrgicos se aproxima al 2% y es más alto en las operaciones con hemorragia que duran más de tres horas; el riesgo no se modifica por el conocimiento preoperatorio del estado HIV del paciente.

El riesgo de seroconversión entre el personal quirúrgico que sufre lesiones por pinchazos profundos o cortes con objetos afilados —en especial con agujas que se introducen en vasos sanguíneos, instrumentos contaminados con sangre visible, procedimientos de urgencia y enfermedad terminal—se aproxima al 0.5%, aunque la profilaxis posterior a la exposición con cidovudina tiene efecto protector; el riesgo se aproxima a cero entre los sujetos expuestos por simple contacto con membranas mucosas, heridas abiertas o piel dañada de los pacientes infectados con HIV.

Sin embargo, puesto que el cirujano y el primer ayudante sufren hasta el 80% de las lesiones trans-operatorias por pinchazo, el riesgo de seroconversión para el cirujano individual después de una sola operación tal vez no sea tan bajo como la probabilidad de 1 en 10 000 que sugiere la simple aritmética.00,100 Además, el riesgo estadístico general es acumulativo: en varios estudios se estima que va del 0.26 a 2.0% para el cirujano individual a lo largo de toda su carrera.101-107. (12)

Este riesgo también depende de la frecuencia del contacto con pacientes infectados por HIV, la cual es baja; estos pacientes representan menos del 0.5% de la población quirúrgica electiva y menos del 1% de la población quirúrgica traumática, incluso en ambientes urbanos, aunque la prevalencia de seropositividad de HIV parece más alta, cercana al 2.5%, entre niños que requieren tratamiento médico urgente en las salas de urgencias pediátricas de las zonas metropolitanas.

Aunque los estudios clínicos no apoyan la idea de que las agujas sólidas para suturar son menos peligrosas que las agujas hipodérmicas huecas, hay una pequeña cantidad de evidencia que sugiere que el tipo de exposición parenteral que se presenta casi siempre en el quirófano puede ser menos peligrosa que la que se produce en cualquier otro sitio. Con varios métodos de laboratorio se demostró que las agujas huecas —los instrumentos que se relacionan con mayor frecuencia en las exposiciones parenterales y que conducen a la conversión serológica— producen un inculo con volumen de 34 nl para una aguja de flebotomía calibre 25 hasta 138 nl para una aguja de flebotomía calibre 22. (12)

Sin embargo, estudios recientes realizados con un modelo diseñado para simular tejido vivo mostraron que el inculo promedio era de 311 nl para la aguja calibre 22 y de 196 a 266 para las agujas de sutura de varios tamaños. El aumento de la profundidad de penetración de la aguja de 2 a 5 mm incrementó notablemente el volumen de cada inculo, pero este volumen se redujo casi a cero para las agujas

sólidas de sutura si pasaban por una capa doble de guantes quirúrgicos, disminución que no ocurrió con las agujas hipodérmicas huecas. Al parecer, el uso de guantes quirúrgicos dobles también disminuye la incidencia real de lesiones con agujas en el quirófano.

Varios estudios recientes confirman que, mientras el guante externo de los dos usados puede perforarse con tanta frecuencia como un guante único, el guante interno pocas veces se perfora. Dado que se requiere un mínimo de cuatro unidades infecciosas de células cultivadas para inducir una infección por HIV en primates no humanos y que 100 nl de sangre infectada con HIV contienen cerca de una unidad celular infecciosa de cultivo, es muy poco probable que una cantidad suficiente del virus penetre la piel para causar la infección si se emplean dos juegos de guantes siempre.(12)

En consecuencia, se recomienda a los cirujanos que operan a pacientes con riesgo de infección por HIV que recuerden ésta y otras medidas sencillas de protección todo el tiempo, como el uso de agujas de sutura romas para el cierre aponeurótico, aplicación de la técnica quirúrgica “sin manos” para manejar los objetos filosos en el campo quirúrgico y, tal vez, cubrir los instrumentos con polímero de yodo; estas precauciones deben instituirse siempre en todos los casos quirúrgicos, incluso cuando el sujeto tenga resultados negativos en la prueba para HIV porque este resultado puede llevar al equipo quirúrgico a una falsa sensación de seguridad.

Aunque el problema de la transmisión de HIV entre profesional y paciente tiene un gran interés teórico, en la práctica suscita escasa preocupación. Este tema surgió en 1991 luego de informes documentados de un dentista de Florida infectado con HIV que había transmitido el virus a cinco de sus pacientes por mecanismos que hasta ahora se desconocen. Se intensificó en 1992 después de un informe que sugería que un cirujano europeo había infectado a un paciente durante un procedimiento ortopédico (los datos específicos no se han publicado). No se conocen otros casos de transmisión del profesional al paciente, a pesar de los amplios estudios sobre prevalencia serológica de individuos cuyos médicos -incluidos los cirujanos- tienen infección conocida por HIV.(12)

Sin embargo, aunque el riesgo actual de transmisión de profesional a paciente durante procedimientos quirúrgicos es de cero, incluso entre cirujanos con HIV, los que tienen lesiones abiertas en las manos deben abstenerse de realizar operaciones, sobre todo aquéllos que se clasifican con “tendencia especial” de acuerdo con las precauciones universales, las cuales deben seguir todos los trabajadores de la salud que tengan contacto directo con sangre o líquidos corporales de pacientes que pudieran estar infectados. Los cirujanos no siempre siguen las precauciones universales, aunque si lo hicieran recibirían un mayor beneficio que el paciente.

A diferencia del riesgo de transmisión del profesional al paciente, el riesgo de transmisión de éste a aquél no es de cero. Aun así, casi siempre hay infracciones hasta en el 60% de los casos, sin importar la participación del cirujano en programas educacionales específicos para aumentar el seguimiento de las precauciones

universales. Las razones de tal comportamiento todavía no son claras, pero parece que se basa más en la emoción que en la razón; los programas educativos que sólo se enfocan en el aumento del conocimiento parecen tener poco efecto sobre las rutinas psicomotoras. Tal vez esto no sea sorprendente en vista de la ambivalencia documentada de muchos cirujanos hacia la enfermedad por HIV. Apenas en 1990 cerca del 6% de los cirujanos en dos áreas con alta prevalencia de seropositividad se rehusó a tratar a personas infectadas por HIV, mientras que menos del 50% recomendó el uso de métodos de barrera para todos sus pacientes. Además, en fechas tan recientes como 1992, 72% de los cirujanos estaba a favor de la prueba rutinaria de los candidatos quirúrgicos a pesar de la evidencia clara de que el conocimiento de los resultados no altera la incidencia de exposición parenteral y un porcentaje idéntico pensaba erróneamente que a los cirujanos infectados por HIV se les debían restringir los privilegios quirúrgicos a pesar de la prueba inequívoca de que el riesgo de transmisión del cirujano al paciente es nulo.

El American College of Surgeons tomó un papel ejemplar en el tema de la transmisión del profesional al paciente al publicar una "Declaración del cirujano y la infección por HIV" que delinea su posición sobre el tema.¹³⁹ En la parte medular de estas recomendaciones se concluye que las limitaciones forzadas de las prácticas quirúrgicas de los cirujanos infectados por HIV no están justificadas por la evidencia científica y que las altas normas de control infeccioso son el mejor medio para evitar la pequeña posibilidad de transmisión del profesional al paciente en el futuro. Este documento solicita además que se realicen esfuerzos para una investigación epidemiológica dedicada, como el mejor medio para obtener el conocimiento necesario para definir la magnitud real del problema y la solución adecuada. (12)

Lo que es más importante, la declaración confirma las obligaciones éticas del cirujano para atender a pacientes infectados con HIV siempre que sea necesario (12)

PROFILAXIS POST EXPOCISION EN LOS TRABAJADORES DE LA SALUD

La profilaxis antirretroviral post-exposición ocupacional está indicada en aquellos trabajadores de la salud que presentan: Exposición Parenteral (percutánea, contacto de mucosas y de piel no indemne con sangre y / o fluidos corporales) y en Exposición Cutánea en ocasiones especiales (ejemplo: contacto de piel con virus concentrado); cuya fuente es: VIH positivo, SIDA o con serología desconocida, en este último caso al disponer de la serología de la fuente desconocida se procederá de la siguiente manera : si el Elisa de la fuente desconocida resulta positiva para el VIH se continuará con la profilaxis antirretroviral por cuatro semanas, si el resultado de la fuente desconocida es negativa para el VIH se suspenderá la profilaxis antirretroviral indicada ;si la fuente desconocida sigue siendo desconocida para el VIH (no se tuvo acceso a la fuente índice) se le ofrecerá al trabajador de la salud la profilaxis antirretroviral por cuatro semanas. (25)

Las drogas antirretrovirales utilizadas en la Exposición Ocupacional (régimen básico – régimen extendido) son las recomendadas por el Comité de Expertos, sin embargo, en caso de resistencia viral, pueden considerarse otras drogas. Cuando el accidente ocurre con un paciente VIH/SIDA que está en terapia antirretroviral y se conoce que éste mantiene una carga viral indetectable, el régimen profiláctico indicado en el trabajador de la salud, idealmente, debe ser el mismo que viene recibiendo el paciente.

La profilaxis antirretroviral post-exposición ocupacional en la trabajadora de la salud embarazada no diferirá de la mujer no embarazada, se tomará en cuenta: edad de la gestación, severidad del accidente y toxicidad de las drogas antirretrovirales sobre el feto.

La profilaxis antirretroviral post-exposición he de iniciarse lo más pronto posible, idealmente la primera hora, se sugiere seguimiento mínimo por 6 meses, controles seriados de Elisa para VIH: en el momento del accidente, 6 semanas, 3 y 6 meses. Adicionalmente se indicarán marcadores serológicos para Hepatitis B y C, se observaran efectos colaterales asociados a las drogas antirretrovirales y aparición de síntomas parecidos a Mononucleosis infecciosa que nos hagan sospechar Síndrome Retroviral Agudo por el VIH; en este caso si se confirma seroconversión el TS será referido a consulta con el experto para su evaluación y control. (25)

PROFILAXIS ANTIRRETROVIRAL POST-EXPOSICIÓN OCUPACIONAL RECOMENDADOS POR EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE USA, EN LA ACTUALIZACIÓN DE SEPTIEMBRE DE 2005.

Recomendaciones para el trabajador de salud expuesto a fuente VIH positiva o sospechosa.

- El Trabajador de salud expuesto debe ser aconsejado a usar precauciones (evitar: donaciones de sangre, amamantar y embarazarse) para prevenir transmisión secundaria especialmente durante las primeras 6-12 semanas post-exposición.
- Cuando se indique la profilaxis antirretroviral post-exposición; el trabajador de salud debe ser informado acerca de posible toxicidad a las drogas antirretrovirales, posible interacción medicamentosa y la necesidad de adherirse al tratamiento.
- Considerar re-evaluación del trabajador de salud 72 horas post-exposición, especialmente después conocer el estatus de la fuente desconocida. (25)

Recomendaciones del Comité de Expertos en profilaxis antirretroviral post-exposición ocupacional:

Régimen básico:

En este régimen se incluyen nuevos medicamentos como: Tenofovir y emtricitabina, medicamentos de gran utilidad en infecciones por VIH resistente a los antirretrovirales, además de una mejor adherencia por su dosificación una vez al día.

En el régimen básico se sugiere una de las siguientes combinaciones:

- Zidovudina más Lamivudina
- Zidovudina más Emtricitabina
- Tenofovir más Lamivudina
- Tenofovir más Emtricitabina (25)

Régimen básico alternativo (Cualquiera de las siguientes combinaciones)

- Lamivudina más Estavudina
- Emtricitabina más Didanosina
- Emtricitabina más Didanosina. (25)

Régimen extendido:

Las nuevas recomendaciones incluyen como primera opción el Inhibidor de Proteasa (IP), Lopinavir / Ritonavir; lo cual no es de extrañar en virtud de que este medicamento es una de las primeras indicaciones en los pacientes que ameritan tratamiento antirretroviral, además de su efectividad comprobada, menor nivel de resistencia y mejor tolerancia, el Indinavir era el IP de primera elección en las anteriores recomendaciones, sin embargo este antirretroviral está asociado con mayores efectos colaterales. (112)

El Atazanavir es el primer IP alternativo recomendado, este medicamento luce muy atractivo por su dosificación una vez al día y su utilidad en pacientes con infecciones multirresistentes. (112)

Uno de los esquemas recomendados, es la combinación del régimen básico con un análogo no nucleósido como el Efavirenz, debe indicarse cuando exista o se sospeche resistencia a los IP, esta droga puede causar rash lo cual puede ser confundido con el Síndrome Retroviral Agudo; otra limitante es la teratogenicidad comprobada de la droga, recomendándose especial cuidado en mujeres con potencialidad de embarazarse.

Régimen extendido preferido:

- Régimen básico más Lopinavir / Ritonavir

Régimen extendido alternativo

- Régimen básico más una de los siguientes inhibidores de proteasa: Atazanavir, Fosempranavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir.
- Régimen básico más un análogo no nucleósido: Efavirenz.

Agentes antirretrovirales no recomendados

- Nevirapina: por su hepatotoxicidad, reportándose un caso de falla hepática severa en un trabajador de salud que recibió dicha droga por indicación de profilaxis ocupacional. Adicionalmente rash que puede ser confundido con Síndrome retroviral agudo.
- Delavirdina, Abacavir: Ambos pueden presentar rash que puede ser confundido con síndrome retroviral agudo.
- Zalcitabina: No recomendado por su débil acción antirretroviral. (111, 112)

Agentes antirretrovirales recomendados sólo con la consulta de expertos:

- Enfuvirtide, (Inhibidor de la fusión) medicamento recomendado en pacientes con infecciones multirresistentes.

CONCLUSION

El virus del VIH en la actualidad es una enfermedad que ha crecido notablemente en la población mundial, no solo está contenido en un grupo de población llamado de “riesgo” si no incluso a llegado a grupos poblacionales que anteriormente no se consideraban de riesgo. Dada la fisiopatología de la enfermedad como se reviso, el VIH s un periodo de Ventana el cual la persona puede estar infectada sin saberlo, por tal motivo el Anestesiólogo y el personal de salud deben de estar capacitados para manejo de la población y considerar de riesgo a toda persona sin hacer en discriminación.

Como se ha revisado es indispensable conocer todas las consideraciones Anestésicas en los pacientes que son programados para cirugía portadores del VIH:

Dentro del amplio espectro de la enfermedad existen cambios tanto propios de esta como consecuencia del mismo tratamiento los cuales nos van a generar una serie de modificaciones físicas que es pertinente que el Anestesiólogo esté capacitado para tomar todas las consideraciones necesarias para poder manejar a los pacientes portadores de VIH. Además cabe resaltar dentro de la consideraciones Anestésicas los efectos propios de los antirretrovirales y la interacción con los fármacos Anestésicos por lo cual es hace pertinente conocer la farmacología básica para poder así trazar un plan anestésico individualizando a cada paciente de acuerdo a su tratamiento y su condición física.

Finalmente como Anestesiólogos estamos necesariamente en contacto con esta patología tanto en el manejo del paciente como en el riesgo profesional que conlleva por lo cual debemos conocer todo lo referente a la enfermedad y a lo que nos enfrentamos en nuestro trabajo diario.

BIBLIOGRAFIA

1. Tratamiento antirretroviral para los pacientes que viven infectados con VIH y para la prevención de la transmisión vertical. Protocolo AUGE Abril 2004.
2. GUTIERREZ Rodriguez raul Efectos Adversos de la Terapia Antiretroviral Universidad peruana Cayetano Heredia 2008. Lima Peru
3. SOTO leslye y col Esquema propuesto de tratamiento antirretroviral Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia 2008 Lima Peru
4. GRANADOS Tinajero Sergio Manejo Anestesico del Paciente con SIDA Curso FEEA Agosto 2006
5. Norma de Bioseguridad Norma de Bioseguridad para el manejo del paciente infectado con VIH Organización Panamericana de la Salud Diciembre 2008 Washington D.C.
6. LOZANO De Leon – Naranjo Fernando Manejo integral del paciente con VIH Otros efectos adversos en relación con lka trapia Antirretroviral Cap 39 475-490 Sociedad Americana de Infectologia El Servier.
7. KNOBEL Fernando y col Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral Barcelona España El Servier
8. URIBE M. Humberto SIDA Embarazo y Anestesia Hospital General de Mexico 2008
9. RUBIO Rafael y col Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002 Barcelona España El Servier
10. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: Results from 13 perinatal studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;8:506-10.

11. Gelderblom HR, Hausmann EH, Öze, Pauli G, Koch MA Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins. *Virology* 1987; 156: 171-176.
12. Warner MA, Kunkel SE. Human Immunodeficiency Virus Infection. In *Anesthesiology Clinics of North America- Vol.7, No.4, December 1989*, 795-812. W.B. Saunders Company.
13. Santacana E., Aliaga L., Villar-Landeira J.M. Consideraciones Anestésicas en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 1993;40:137-145
14. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, et al. The Effect of Anesthetic Agents on the Human Immune Response. *Anesthesiology* 72:542-552,1990
15. Ponce de León S, Del Río Cch, Rangel S, y cols. Infección por VIH en trabajadores de la salud en México. *SIDA-ETS/1996;Vol.2, Núm 1.* 14-16.
16. Uribe P. Norma Oficial Mexicana para la Prevención y el Control de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *SIDA-ETS/1996;Vol.2, núm.2* 76-77
17. Lee R. Internalized stigma among people living with HIV-AIDS. *AIDS Behav* 2002;6(4):309-319.
18. Fife BL, Wright ER. The dimensionality of stigma: a comparison of its impact on the self of persons with HIV/AIDS and cancer. *J Health Soc Behav* 2000;41(1):50-67.
19. García DI, Ramírez-Valles J, Valbuena N. "...it's a secret we have to keep": measuring HIV/AIDS stigma among Latino gay men. *Abstr Book 2003 Natl HIV Prev Conf July 27-30 2003. Atlanta, GA.* (abstract no. T3-A1302).
20. Green G. Attitudes towards people with HIV: are they destigmatizing as people with HIV perceive them to be? *Soc Sci Med* 1995;41:557-568.
21. Green G, Platt S. Fear and loathing in health care settings reported by PLWA. *Sociol Health Illn* 1997;19:70-92.
22. Goffman E. *La presentación de la persona en la vida cotidiana.* Buenos Aires: Amorrortu Editores, 1981.

23. MODIFICACION a la Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993, Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
24. DESAI M: Poverty and capability: toward an empirically implementable measure. *Frontera Norte*, 6:11-30, 1994.
25. FRITZ R: AIDS knowledge, self-esteem, perceived AIDS risk, and condom use among female commercial sex workers. *Appl Soc Psychol*, 28:888-911, 1998.
26. HERNANDEZ ROSETE D, MAGIS C, BRONFMAN M: *Del Cruce por el Desierto al Aterrizaje con Visa. La Nueva Migración de Mexicanos y el VIH/SIDA en San Diego, California*. Instituto Nacional de Salud Pública, Reporte técnico de investigación. Morelos, 2004.
27. HEYMAN B, METTE H, MAUGHAN K: Probabilities and health risks: a qualitative approach, *Soc Sci Med*, 47:1295-1306, 1998.
28. Kunzel C, Sadowsky D. Predicting dentists perceived occupational risk for HIV infection. *Soc Sci Med* 1993;36:1579-1584.
29. Taerk G, Gallops RM, Lancee WJ, et al. Recurrent themes of concern in groups for health care professions. *AIDS Care* 1993;5:215-222.
30. Farmer P. AIDS and accusation. Haiti and the geography of blame. Berkeley: University of California Press, 1992.
31. Frost E.A.M.. Anaesthesia for the Patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome-A Review. *Annals Academy of Medicine*. November 1994, Vol. 23 No 6 (Suppl)
32. Santacana E., Aliaga L., Villar-Landeira J.M. Consideraciones Anestésicas en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 1993;40:137-145.
33. Sommer B. AANA Journal Course: Update for nurse anesthetists-Managing Human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome during anesthesia care. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists*. April 1992/Vol.60/No. 2. 153-160.
34. Shapiro HM, Grant I, Weinger MB. AIDS and the Central Nervous System, Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 80:187-200, 1994.
35. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, et al. The Effect of Anesthetic Agents on the Human Immune Response. *Anesthesiology* 72:542-552, 1990.

36. Van de Wiele B, Yast P. Human Immunodeficiency Virus Infection in Infants and Children: Implications for Anesthetic Management. *Seminars in Anesthesia*, Vol XII, No. 1 (March), 1993:pp 44-53.
37. Grogono AW, Koone DA. Acquired Immune Deficiency Syndrome and the Anesthesiologist. *Seminars in Anesthesia*, Vol IX, No. 1 (March) 1990: pp 45-53.
38. Kristensen M, Slot E, Jensen TK. Relationship Between Anesthetic Procedure and Contact of Anesthesia Personnel with Patient Body Fluids. *Anesthesiology* 73:619-524,1990.
39. Hughes SC, Dailey PA, Landers D, et al. Parturients Infected with Human Immunodeficiency Virus and Regional Anesthesia. *Anesthesiology*, 82:32-37, 1995.
40. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to Antiretroviral Therapy for Pediatric HIV Infection: A Qualitative Systematic Review With Recommendations for Research and Clinical Management. *Pediatrics* 2007.
41. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S23-35.
42. Liu H, Miller LG, Hays RD, Golin CE, Wu T, Wenger NS, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):315-22.
43. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):285-97.
44. Kumarasamy N, Safren SA, Raminani SR, Pickard R, James R, Krishnan AK, et al. Barriers and facilitators to antiretroviral medication adherence among patients with HIV in Chennai, India: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(8):526-37.
45. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, et al. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(3):281-8.

46. Weglarz M, Boland M. Family-centered nursing care of the perinatally infected mother and child living with HIV infection. *J Spec Pediatr Nurs* 2005; 10(4):161-70.
47. Kalichman SC, Cain D, Cherry C, Kalichman M, Pope H. Pillboxes and antiretroviral adherence: prevalence of use, perceived benefits, and implications for electronic medication monitoring devices. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(12):833-9.
48. Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *Aids* 2005; 19(1):1-14.
49. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-21.
50. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *Aids* 2007; 21(6):713-9.
51. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(6):1299-302.
52. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(1):1166-9.
53. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(3):211-6.
54. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *Aids* 2006; 20(1):131-2.
55. 140. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *Aids* 2005; 19(14):1481-6.

56. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovavanich A, Prasithsirikul W, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):253-5.
57. Autar RS, Wit FW, Sankote J, Mahanontharit A, Anekthananon T, Mootsikapun P, et al. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005; 10(8):937-43.
58. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *Aids* 2003; 17(4):637-8.
59. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28(5):450-3.
60. Dean GL, Back DJ, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *Aids* 1999; 13(17):2489-90.
61. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):36-41.
62. Rey D, Krebs M, Partisani M, Hess G, Cheneau C, Priester M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(5):530-4.
63. Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, et al. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: results from a large multicenter observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(2):154-9.
64. Orlovic D, Smego RA, Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):370-5.
65. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):157-61.

66. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(5):1574-6.
67. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):361-73.
68. Lesho E. Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(3):469-78.
69. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early mortality among adults accessing a communitybased antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *Aids* 2005; 19(18):2141-8.
70. Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003; 301(5639):1535-7.
71. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1):123-7.
72. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal longterm persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1):24-9.
73. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001; 15(15):1951-7.
74. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *Aids* 2005; 19(1):63-7.
75. Lee EJ, Kantor R, Zijenah L, Sheldon W, Emel L, Mateta P, et al. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192(7):1260-4.

76. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002; 186(2):181-8.
77. Eshleman SH, Guay LA, Wang J, Mwatha A, Brown ER, Musoke P, et al. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs. D after single-dose nevirapine: HIVNET 012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(1):24-9.
78. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1):30-6.
79. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005; 192(1):16-23.
80. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2006; 193(4):482-7.
81. Gray G, Violari A, McIntyre J, Jivkov B, Schnittman S, Reynolds L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues during short-course monotherapy or dual therapy: its role in preventing HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(2):169-76.
82. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):896-901.
83. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):283-8.
84. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine- zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001; 285(16):2083-93.

85. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, Amici R, Germinario E, Okong P, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *Aids* 2003; 17(10):1570-2.
86. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351(3):229-40.
87. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356(2):135-47.
88. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9323):2059-64.
89. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(4):326-31.
90. Harries AD, Chimzizi R, Zachariah R. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings. *Lancet* 2006; 367(9514):944-5.
91. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(3):248-57.
92. WHO. Interim policy on TB/HIV collaborative activities. 2004 [cited May 2007]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/tb/tbhiv/en/>
93. UNAIDS/WHO/UNICEF, Progress Report: Towards Universal Access, Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. April 2007.
94. Ivers L KD, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a metaanalysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41:217-24.
95. Beck EJ, Vitoria M, Mandalia S, Crowley S, Gilks CF, Souteyrand Y. National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *Aids* 2006; 20(11):1497-502.

96. Van Praag E, Tarantola D. Operational Approaches to the Evaluation of Major Program Components in Care Programs for People Living with HIV/AIDS. WHO, Geneva. 1999.
97. Anónimo. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2006. [cited May 2006]; Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>
98. Anónimo. The British HIV Association. Treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). [cited May 2006]; Available from: <http://www.bhiva.org/cms1191541.asp>
99. Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A, et al. Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17(12):1741-51.
100. Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N, Mayer KH. Low-cost monitoring of HIV infected individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) in developing countries. *Indian J Med Res* 2005; 121(4):345-55.
101. 9. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, Demeter L, Jennings C, Miller V, et al. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. *PLoS Med* 2006; 3(10):e417.
102. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9327):119-29.
103. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *JAIDS* 2004; 36(2):702-13.
104. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337(11):734-9.
105. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-33.
106. Teerawattananon Y, Hanshaoworakul W, Russell S, Tangcharoensathien V, Jiamton S. Targeting antiretroviral therapy: lessons from a longitudinal study

of morbidity and treatment in relation to CD4 count in Thailand. *Asia Pac J Public Health* 2006; 18(1):39-48.

107. Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JSG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:407-14.
108. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach; 2003 edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
109. Calmy A, Pinogesb L, et al, on behalf of Médecins sans Frontières. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; 20:1163–9.
110. MS. S. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):126-31.
111. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):743-6.
112. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(4):1489-95.
113. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1- infected patients. *Aids* 2007; 21(9):1119-1127.