



UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI

INCORPORACIÓN CLAVE 8968-22 A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CIRUJANO DENTISTA

REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA
INMUNIDAD ORAL DE PACIENTES CON VIH: REVISIÓN DE LA LITERATURA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

Antonio Eduardo Pérez Ramírez

Asesor de tesis: MCO Leopoldo Javier Díaz Arizmendi

Ixtlahuaca, México, Mayo del 2021





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.

Índice

1. Introducción.....	3
2.-Objetivos.....	4
2.1.-Objetivo principal.....	4
2.2.-Objetivos secundarios.....	4
3.-Materiales y métodos.....	5
4.-Revisión de la literatura.....	6
4.1.-Tratamiento antirretroviral y virus de la inmunodeficiencia humana.....	6
4.2.-Fármacos disponibles en México, familia y sitio de acción (tabla).....	7
4.3.-Reacciones adversas por el uso prolongado del TRAV.....	8
4.4.- Cuadro 2. Fármacos disponibles en México, presentación y reacciones adversas reportadas a nivel sistémico y en cavidad oral.....	9
4.5.-Trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular.....	27
5.-Reacciones adversas orofaciales relacionadas con el uso prolongado de medicamentos antirretrovirales.....	27
5.1.-Caries.....	28
5.2.-Enfermedad periodontal.....	29
5.3.-Candidiasis orofaríngea.....	29
5.4.-Carcinoma oral de células escamosas.....	30
5.5.-Úlceras orales.....	30
5.6.-Reacciones óseas.....	30
6.-Reacciones adversas por el uso prolongado del TRAV en cavidad oral (mapa conceptual).....	32
8.-Conclusión.....	33
9.-Referencias bibliográficas.....	34

1. Introducción

En el mundo se estima que alrededor de 35 millones de personas viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De acuerdo con datos del Centro Nacional para la Prevención del VIH y el SIDA y la Secretaría de Salud de México, desde 1983 hasta el último trimestre del 2020 el registro de vigilancia epidemiológica reportó 315 mil 117 casos notificados de personas viviendo con el virus. Con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad se implementó la administración de fármacos antirretrovirales, estos fármacos han logrado conceptualizar al VIH como una enfermedad crónica transmisible (1–3).

En México existen 25 fármacos para el diseño de esquemas antirretrovirales divididos en seis grupos: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos/nucleótidos; inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos; inhibidores de la proteasa; inhibidores de la fusión; inhibidores de la integrasa; y antagonistas de correceptores CCR5 (4).

A pesar de la efectividad antes mencionada, estudios previos han asociado estos fármacos con reacciones adversas: Enfermedad cardiovascular, alteraciones metabólicas como diabetes mellitus, resistencia a la insulina, dislipidemias, manifestaciones bucales como hiposalivación, caries, enfermedad periodontal, úlceras orales y candidiasis orofaríngea. El tratamiento antirretroviral parece afectar la inmunidad oral principalmente cuando es administrado por un tiempo prolongado, sin embargo, esta premisa aún no ha sido del todo aclarada (5–9). Los resultados de este proyecto contribuirán a la síntesis de la evidencia científica, por lo que el objetivo es determinar las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral en la inmunidad oral de pacientes con VIH.

2. Objetivos

2.1.-Objetivo principal:

- Determinar las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral en la inmunidad oral de pacientes con VIH descritos en la literatura científica.

2.2.-Objetivos secundarios:

- Determinar las reacciones sistémicas de los fármacos antirretrovirales.
- Describir las enfermedades bucales relacionadas con el uso de los fármacos antirretrovirales.
- Describir los sitios de acción de los fármacos antirretrovirales para el control del VIH.
- Identificar los fármacos antirretrovirales disponibles en México.

3. Materiales y métodos

Diseño del estudio: Revisión no sistemática o narrativa

Procedimiento: Se realizó una búsqueda narrativa en las plataformas científicas PUBMED y ScienceDirect, utilizando las siguientes palabras clave: “Effects HAART oral health” y bases de datos de la Secretaría de Salud de México; guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH y guía práctica clínica del tratamiento antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH de enero del 2021 a julio del 2021. Se aceptaron artículos científicos, artículos de revisión y casos clínicos que respondieron a las palabras de búsqueda; artículos de acceso abierto (open access); artículos de journals indexados al master journal list; publicados del año 2015 al 2020, literatura en idioma inglés y español.

Esta revisión respondió a las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral en la inmunidad oral de pacientes con VIH descritos en la literatura científica?; ¿cuáles son las reacciones sistémicas que se presentan por el uso prolongado del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH descritos en la literatura científica?; ¿cuáles son las enfermedades bucales relacionadas con el uso prolongado de fármacos antirretrovirales en pacientes con VIH descritos en la literatura científica?; ¿cuáles son sitios de acción de los fármacos antirretrovirales para el control del VIH?; y ¿cuáles son los fármacos antirretrovirales disponibles en México?. Por lo que se eliminaron aquellos artículos que respondieron a la búsqueda, pero no respondieron al objetivo del proyecto. Se eliminaron artículos que presentaban información duplicada; seleccionando los artículos de acuerdo con el año de publicación (se prefirió los artículos más recientes) y por el factor impacto del journal, seleccionando los de mayor impacto, de acuerdo con Thompson Reuters 2020. Este proceso se realizó por dos evaluadores de forma independiente para asegurar la validez de la revisión. Este proyecto se realizó con 62 fuentes bibliográficas de aproximadamente 103 artículos consultados.

4.-Revisión de la literatura

4.1.-Tratamiento antirretroviral y virus de la inmunodeficiencia humana

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una condición inmunológica caracterizada por la susceptibilidad del cuerpo a enfermedades oportunistas, neoplasias secundarias malignas y manifestaciones neurológicas que eventualmente conducen a la muerte del individuo (10). Su etiología se debe a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), miembro del género lentivirus; asociado a un tiempo de incubación largo, retrovirus; debido a que la transcripción del material genético es de ARN a ADN (11–13).

La administración del tratamiento antirretroviral (TRAV) ha demostrado efectividad en la supresión virológica, este grupo de fármacos actúa inhibiendo la acción de tres enzimas indispensables para el metabolismo viral (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) e impedir la fusión de la envoltura viral a la membrana celular y la unión a correceptores (CCR5)(14). De acuerdo con su sitio de acción se clasifican en: (i) inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRAN); (ii) inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN); (iii) inhibidores de proteasa (IP); (iv) inhibidores de fusión; (v) antagonistas de correceptores de CCR5; (vi) e inhibidores de integrasa (INSTI) (véase cuadro 1 fármacos disponibles en México, familia y sitio de acción) (6,14–16).

4.2.-Cuadro 1. Fármacos disponibles en México, familia y sitio de acción

Familia	Sitio de acción	Fármacos vigentes en México 2021
Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/ nucleótidos (ITRAN)	Se incorporan a la cadena de ADN y previenen la formación del enlace con el próximo nucleótido interrumpiendo la elongación del ADN proviral.	Abacavir (ABC), Emtricitabina (FTC), Lamivudina(3TC), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) Tenofovir alafenamida (TAF) Tenofovir disoproxil succinato (TDS) Zidovudina (AZT) Saquinavir (SQV) y Tripanavir (TPR)

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNN)	Actúan a través de un bloqueo de la transcriptasa reversa, uniéndose de forma directa a esta enzima para bloquear la síntesis de ADN.	Primera generación: Efavirenz (EFV) y Nevirapina (NVP) Segunda generación: Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV) Doravirina (DOR)
Inhibidores de proteasa (IP)	Su efecto antirretroviral se centra en la inactivación de las proteasas, enzimas encargadas de la maduración de las proteínas virales.	Atazanavir (ATV/r), Lopinavir (LPV/r), Darunavir (DRV/r)
Inhibidores de la fusión****	Inhiben la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, mediante su unión al dominio HR1 y HR2 de la glicoproteína viral gp41, generando un impedimento estérico que obstaculiza la fusión de las membranas y el ingreso del contenido viral.	Enfuvirtida (ENF)*
Antagonistas de los correceptores CCR5****	Actúa bloqueando la entrada del VIH a linfocitos T, células dendríticas y macrófagos, generando un cambio conformacional que evita la unión de la glucoproteína gp120 al receptor CD4 y gp41 al correceptor CCR5.	Maraviroc (MVC)
Inhibidores de integrasa	Inhiben la incorporación del ADN viral al genoma del huésped. Esto se debe a que el sitio activo de la enzima en la cadena de ADN es ocupado por los inhibidores y el proceso de integración se detiene.	Primera generación: Raltegravir (RAL) y Elvitegravir (EVG) Segunda generación: Dolutegravir (DTG) Bictegravir (BIC)
Potenciadores	Medicamento que se utiliza para bloquear el metabolismo de otro aumentando su biodisponibilidad.	Ritonavir(RTV)** Cobicistat (COBI)***
<p>* Su uso en la actualidad está reservado para pacientes con virus multirresistentes</p> <p>** Actúa como potenciador farmacocinético al inhibir de forma potente el metabolismo mediado por el CYP3A. Además, es un inhibidor peptidomimético de las aspartil proteasas del VIH-1 y VIH-2, induce la formación de partículas virales con morfología inmadura, incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección.</p> <p>*** Es un inhibidor del citocromo P450 subfamilia CYP3A sin actividad antirretroviral, que se usa como potenciador farmacocinético para Atazanavir o Darunavir que se metabolizan en CYP3A, puede ser una alternativa al Ritonavir.</p> <p>**** Inhibidores de la fusión y antagonistas de los correceptores CCR5 son considerados inhibidores de entrada.</p>		

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH 2019; Diz Dios P 2002; Fernando Bernal QF 2016; Ribera E 2011; Margolis DM 2017.

4.3.-Reacciones adversas por el uso prolongado del TRAV

El objetivo del TRAV es la supresión máxima y prolongada de la carga viral presente en sangre (<40 copias ARN/ml), restaurar y preservar el sistema inmunológico (reconstitución inmune), evitar la progresión clínica y prevenir la transmisión del VIH (17). El TRAV disminuye el estado de inflamación crónico producido por una activación inmunitaria persistente y minimiza el riesgo de diseminación del VIH a reservorios celulares y órganos santuario (cadenas ganglionares y tejido linfático asociado a mucosas), sin embargo, requiere un óptimo cumplimiento en su administración, en casos de limitada adherencia, pueden desarrollarse mutaciones virales, lo que limita las opciones terapéuticas subsecuentes con el riesgo de transmisión de cepas virales multirresistentes (4,18).

Las reacciones adversas a los medicamentos de uso humano (RAM) es cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco a una dosis habitual (19). A pesar de que la administración del TRAV, ha logrado disminuir las manifestaciones clínicas por VIH, los fármacos antirretrovirales son capaces de producir reacciones adversas que se pueden manifestar a corto o largo plazo(7). Las manifestaciones frecuentemente reportadas son: envejecimiento prematuro del sistema inmunológico (inmunosenescencia), síndrome metabólico (SM), enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus (DM), dislipidemias, osteopenia y osteoporosis (20,21).

Cuadro 2. Fármacos disponibles en México, presentación y reacciones adversas reportadas a nivel sistémico y en cavidad oral

Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITRAN)			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Abacavir- ABC	<p>Solo</p> <p>Vurtas (tabletas) Abacavir 300 mg.</p> <p>Ziagenavir (solución 240 ml) Abacavir 20 mg/ml.</p> <p>Combinado</p> <p>-Kivexa (tabletas)- Abacavir 600 mg/ Lamivudina 300 mg.</p> <p>-Triumeq (tabletas) Dolutegravir 50 mg/ Abacavir 600 mg/ Lamivudina 300 mg.</p>	<p>Piel: rash.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal.</p> <p>Tracto respiratorio: disnea, tos y dolor orofaríngeo.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea y parestesias.</p> <p>Hematológicos: linfopenia.</p> <p>Hígado/páncreas: insuficiencia hepática.</p> <p>Musculoesquelético: mialgia, rabdomiólisis y artralgia.</p> <p>Renales: elevación de creatinina y disfunción renal.</p> <p>Metabólicos: hipercolesterolemia, hiperlipidemia y lipodistrofia.</p>	Úlceras en mucosa oral.
Emtricitabina- FTC	<p>Solo</p> <p>Emtriva (cápsulas) 200 mg.</p> <p>Combinado</p>	<p>Piel: erupción cutánea y acumulación de grasa dorsocervical.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, dispepsia, náuseas y vómito.</p> <p>Tracto respiratorio: tos, rinitis y disnea.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

	<p>-Atripla (tabletas) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg/ fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg.</p> <p>-Truvada (tabletas recubiertas) Emtricitabina 200 mg/ fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg.</p> <p>-Trexmiclar (tabletas) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 245 mg.</p> <p>- Descovy (tabletas) Emtricitabina 200 mg/ TAF 10-25 mg.</p> <p>- Movitren (tabletas) Tenofovir 245 mg/ Emtricitabina 200 mg.</p> <p>- Stribild (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 300 mg.</p> <p>- Genvoya (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TAF 10 mg.</p> <p>- Dr Reddys (comprimidos recubiertos) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg / TDS 245 mg.</p> <p>-Biktarvy (tabletas) Bictegravir 50 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TAF 25 mg.</p>	<p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea, sueño anormal, trastornos depresivos, mareo, insomnio, neuropatía, parestesia, convulsiones y depresión.</p> <p>Hematológicos: angioedema.</p> <p>Hígado/páncreas: acidosis láctica, hepatomegalia, hipofosfatemia, hipopotasemia, pancreatitis y aumento de enzimas hepáticas.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, mialgia, disminución de la densidad ósea, rabdomiólisis, osteomalacia, debilidad muscular y miopatía.</p> <p>Renales: insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial, diabetes insípida, disfunción renal, aumento de creatinina, proteinuria y poliuria.</p>	
Lamivudina (3TC)	<p>Solo</p> <p>-3TC (tabletas) Lamivudina 150 mg.</p> <p>-3TC (solución 240 ml) Lamivudina 1 g/100 ml.</p>	<p>Piel: exantema, alopecia, prurito, pigmentación de uñas y piel, urticaria, diaforesis y erupción cutánea maculopapular.</p> <p>Tracto gastrointestinal: vómito, diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencias y dispepsia.</p> <p>Tracto respiratorio: Síndrome parecido a la influenza.</p>	<p>Xerostomía, caries, pigmentaciones en la mucosa oral, alteraciones del sabor y úlceras en la mucosa oral.</p>

	<p>Combinado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combivir (tabletas) Lamivudina 150mg/ Zidovudina 300 mg. -Kivexa (tabletas)- Abacavir 600 mg/ Lamivudina 300 mg. -Delstrigo (tabletas) Doravirina 100 mg/ Lamivudina 300 mg/ TDF 300 mg. -Triumeq (tabletas) Dolutegravir 50 mg/ Abacavir 600 mg/ Lamivudina 300 mg. - Dovato (tabletas) Dolutegravir 50 mg/ Lamivudina 300 mg. 	<p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea, parestesia, neuropatía periférica, ansiedad, depresión e insomnio.</p> <p>Hematológicos: neutropenia, anemia, cardiomiopatía y trombocitopenia.</p> <p>Hígado/páncreas: elevación del ácido láctico sérico, elevación de las enzimas hepáticas y de bilirrubina, hepatomegalia, acumulación de grasa corporal e insuficiencia hepática.</p> <p>Musculoesqueléticas: artralgias y rabdomiólisis.</p> <p>Renales: poliuria, insuficiencia renal y elevación de creatinina.</p>	
<p>Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)</p>	<p>Solo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viread (tabletas) TDF 300 mg. <p>Combinado</p> <ul style="list-style-type: none"> -Delstrigo (tabletas) Doravirina 100 mg/ Lamivudina 300 mg/ TDF 300 mg. - Genvoya (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TAF 10 mg. - Movitrem (tabletas) Tenofovir 245 mg/ Emtricitabina 200 mg. -Trexmiclar (tabletas) Efavirenz 600mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 245 mg. 	<p>Piel: erupción cutánea.</p> <p>Tracto gastrointestinal: dolor abdominal.</p> <p>Tracto respiratorio: disnea.</p> <p>Hígado/páncreas: acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia, pancreatitis, hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas.</p> <p>Musculoesquelético: rabdomiólisis, osteomalacia, debilidad muscular y miopatía.</p> <p>Renales: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, nefritis intersticial, disfunción renal aumento de creatinina, proteinuria y poliuria.</p> <p>Metabólicos: diabetes insípida.</p>	<p>No se han reportado reacciones adversas.</p>

	<p>- Descovy (tabletas) Emtricitabina 200 mg/ TAF 10-25mg.</p> <p>- Movitrem (tabletas) Tenofovir 245 mg/ Emtricitabina 200 mg.</p> <p>-Atripla (tabletas) efavirenz 600 mg/ emtricitabina 200 mg/ TDF 300 mg.</p> <p>-Truvada (tabletas recubiertas) Emtricitabina 200 mg/ TDF 300 mg.</p> <p>-Eviplera (tabletas recubiertas) Emtricitabina 200 mg/ Rilpivirina 25 mg/ Tenofovir disoproxil 245 mg.</p> <p>-Stribild (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 300 mg.</p>		
Tenofovir Alafenamida (TAF)	<p>Solo</p> <p>- Vemlidy (tabletas) de 25 mg de TAF.</p> <p>Combinado</p> <p>-Biktarvy (tabletas)</p> <p>Bictegravir 50mg/ Emtricitabina 200mg/ TAF 25mg.</p> <p>Descovy (tabletas)</p> <p>Emtricitabina 200 mg /TAF 25 mg.</p>	<p>Neurológicos y psiquiátricos: cefaleas y mareos.</p> <p>Gastrointestinales. Diarrea, vómitos, náuseas, dolor y distensión abdominal, flatulencias.</p> <p>Piel: erupción cutánea y prurito.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia y fatiga.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

	Genvoya (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TAF 10mg.		
Tenofovir disoproxil succinato (TDS)	<p>Movitrem (tabletas) TDS 245 mg/ Emtricitabina 200 mg.</p> <p>Dr Reddys (comprimidos recubiertos) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg / TDS 245 mg.</p> <p>Tremixclar (tabletas) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TD 245 mg.</p>	<p>Hematológicos: Hipofosfatemia incremento de transaminasas.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: mareos y dolor de cabeza.</p> <p>Gastrointestinales: diarrea, vómitos, náuseas, dolor y distensión abdominal, flatulencia.</p> <p>Piel: Sarpullido.</p> <p>Musculoesqueléticas: astenia y cansancio.</p>	No se han reportado reacciones adversas.
Zidovudina (AZT)	<p>Combinado</p> <p>Combivir (tabletas) Lamivudina 150 mg/ Zidovudina 300 mg.</p>	<p>Piel: exantema, alopecia y prurito.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, vómito, dolor abdominal y pancreatitis.</p> <p>Tracto respiratorio: disnea y tos.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea, parestesia, ansiedad, depresión, cefaleas y mareos.</p> <p>Hematológicos: neutropenia, anemia y trombocitopenia.</p> <p>Hígado/páncreas: hiperlactatemia, acidosis láctica, hipofosfatemia, pancreatitis, hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas.</p> <p>Musculoesquelético: rabdomiólisis, artralgias, alteraciones musculares y mialgias.</p> <p>Renales: poliuria.</p>	Pigmentación de la mucosa oral y alteraciones del sabor.

<p>Saquinavir (SQV)</p>	<p>Invirase (comprimidos) Mesilato de Saquinavir 500 mg.</p>	<p>Piel: síndrome de Steven- Johnson, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa y reacción cutánea severa asociada con incremento en las pruebas de función hepática y papiloma.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, diarrea, fatiga, vómito, flatulencia y dolor abdominal y ascitis obstrucción intestinal.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: confusión, depresión, intento de suicidio, insomnio y trastornos de la libido.</p> <p>Hígado/páncreas: ictericia, hipertensión portal exacerbación de enfermedad hepática crónica, pancreatitis y hepatitis.</p> <p>Musculoesquelético: debilidad muscular y poliartritis.</p> <p>Renales: nefrolitiasis.</p> <p>Metabólicos: hiperglucemia, hipoglucemia, disminución del apetito, diabetes y lipodistrofia.</p> <p>Sistema nervioso: hipoestesia, coordinación anormal y hemorragia intracraneal y convulsiones.</p> <p>Neoplásicos: leucemia mieloide aguda.</p> <p>Vasculares: vasoconstricción, hematomas y hemartrosis.</p>	<p>Úlceras en la mucosa oral.</p>
<p>Tipranavir (TPR)</p>	<p>Aptivus (cápsulas) Tipranavir 250 mg.</p>	<p>Piel: erupción cutánea y prurito, exantema, lipoatrofia, lipodistrofia y lipohipertrofia.</p> <p>Respiratorio: disnea y enfermedad parecida a la influenza.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómito, flatulencias, distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia y reflujo.</p>	<p>No se han reportado reacciones adversas.</p>

		<p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea, insomnio y trastornos del sueño, mareo, neutropenia periférica y somnolencia.</p> <p>Hígado/páncreas: hepatotoxicidad, pancreatitis, hepatitis, hepatitis citolítica, hepatitis tóxica esteatosis hepática e insuficiencia hepática.</p> <p>Musculoesquelético: calambres y artralgia.</p> <p>Renales: insuficiencia renal.</p> <p>Metabólicos: hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, anorexia, disminución del apetito, diabetes mellitus, hiperamilasemia e hipercolesterolemia.</p> <p>Hematológicas: anemia, neutropenia y trombocitopenia.</p>	
--	--	---	--

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNN)			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Efavirenz (EFV)	<p>Solo</p> <p>-Stocrin (cápsulas y comprimidos) cápsulas de 50 o 200 mg, comprimidos de 50, 200 o 600 mg de Efavirenz.</p> <p>Combinado</p>	<p>Piel: prurito.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: depresión, pensamientos suicidas, conducta agresiva, reacciones paranoides, reacciones maníacas, mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la capacidad para concentrarse y sueños anormales.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

	<p>-Atripla (tabletas) Efavirenz 600 mg/Emtricitabina 200 mg/ fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg.</p> <p>-Dr Reddys (comprimidos recubiertos) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg / TDS 245 mg.</p> <p>-Tremixclar (tabletas) Efavirenz 600 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TD 245 mg.</p>	<p>Hígado/páncreas: acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia, pancreatitis, hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas.</p> <p>Músculo esquelético: rabdomiólisis, osteomalacia, debilidad muscular y miopatía.</p> <p>Renales: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, nefritis intersticial, diabetes insípida, disfunción renal aumento de creatinina, proteinuria y poliuria.</p>	
Nevirapina (NVP)	<p>-Viramune (suspensión) 100 ml de suspensión equivale a 1 gramo de nevirapina.</p> <p>-Viramune (tabletas) 200 mg.</p>	<p>Piel: síndrome de Steven- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, salpullido e ictericia.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea.</p> <p>Hematológicos: anemia, neutropenia, angioedema, trombocitopenia, eosinofilia y granulocitopenia.</p> <p>Hígado/páncreas: hepatotoxicidad, hepatitis y pancreatitis.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, mialgia y linfadenopatía generalizada.</p> <p>Renales: disfunción renal.</p>	No se han reportado reacciones adversas.
Etravirina (ETR)	-Intelence (tabletas) Etravirina de 100 y 200 mg.	<p>Piel: salpullido, sudoración nocturna, sequedad de la piel y prurito.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor y distensión abdominal, flatulencia, gastritis y estreñimiento.</p> <p>Tracto respiratorio: disnea.</p>	Xerostomía y estomatitis.

		<p>Neurológicos y psiquiátricos: ansiedad, insomnio, trastornos del sueño; cefalea, neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, amnesia, somnolencia y visión borrosa.</p> <p>Hematológicos: Trombocitopenia, anemia, reducción de neutrófilos, infarto de miocardio; hipertensión, elevación de lipasa y de amilasa en sangre y elevación de la creatinina en sangre.</p> <p>Metabólicos: diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, elevación de LDL; hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia y anorexia</p> <p>Hígado/páncreas: elevación de ALT y AST</p>	
Rilpivirina (RPV)	<p>Solo</p> <p>-Edurant (tabletas) Rilpivirina 25 mg.</p> <p>Combinado</p> <p>-Eviplera (tabletas recubiertas) Emtricitabina 200 mg/ Rilpivirina 25 mg/ Tenofovir disoproxil 245 mg.</p>	<p>Tracto gastrointestinal: náuseas, dolor y molestias abdominales, vómitos.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: insomnio, sueños anormales, depresión, trastornos del sueño, estado anímico deprimido; cefalea, mareos y somnolencia.</p> <p>Hematológicos: Disminución del recuento de leucocitos y plaquetas.</p> <p>Metabólicos: descenso de Hb; elevación de colesterol total y LDL (en ayunas), disminución de apetito e hipertrigliceridemia (en ayunas).</p> <p>Hígado/Páncreas: aumento de amilasa pancreática y lipasa, elevación de transaminasas y bilirrubina.</p>	Xerostomía.

Doravirina (DOR)	<p>Solo</p> <p>-Pifeltro (tabletas) Doravirina 300mg.</p> <p>Combinado</p> <p>-Delstrigo (tabletas) Doravirina 100 mg/ Lamivudina 300 mg/ TDF 300 mg.</p>	<p>Piel: erupción cutánea.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal y vómitos.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio; cefalea, mareo y somnolencia.</p> <p>Hematológicos: Alanina aminotransferasa ATL elevada.</p>	No se han reportado reacciones adversas.
Nevirapina (NVP)	<p>-Viramune (suspensión) 100 ml de suspensión equivale a 1 gramo de nevirapina.</p> <p>-Viramune (tabletas) 200mg.</p>	<p>Piel: salpullido, síndrome de Steven- Jonhson, necrólisis epidérmica tóxica, erupciones maculopapulares, ictericia y prurito.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea.</p> <p>Hígado/Páncreas: anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático, hepatitis, hepatotoxicidad y hepatitis fulminante fatal.</p> <p>Musculoesqueléticos: artralgia y mialgia.</p> <p>Hematológicos: anemia.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

Inhibidores de Proteasa (IP)

Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Atazanavir (ATV)	-Reyataz (cápsulas) Atazanavir 300 mg.	Piel: ictericia, rash.	No se han reportado reacciones adversas.

	-Kyroy (cápsulas) Atazanavir 300 mg .	<p>Ocular: ictericia.</p> <p>Tracto gastrointestinal: vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: dolor de cabeza.</p> <p>Hematológicos: elevaciones de bilirrubina, descenso de neutrófilos.</p>	
Lopinavir (LVP)	<p>-Kaletra(tableta recubierta) Lopinavir 100-200 mg/ Ritonavir 25-50 mg.</p> <p>-Kaletra solución oral (80/20 mg) ml.</p>	<p>Piel: infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo, hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema, erupción incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna y prurito.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides y flatulencia.</p> <p>Tracto respiratorio: Infección de tracto respiratorio superior e inferior.</p> <p>Cardiovascular: hipertensión.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: ansiedad; cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio y astenia.</p> <p>Hematológicos: anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía.</p> <p>Hígado/páncreas: pancreatitis, hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT.</p> <p>Musculoesquelético: mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda y trastornos musculares (debilidad, espasmos).</p>	No se han reportado reacciones adversas.

		<p>Metabólicos: trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida peso y disminución del apetito.</p> <p>Genitourinario: disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea y menorragia.</p>	
Darunavir (DRV)	-Rezolsta (tabletas recubiertas) Darunavir 800 mg/ Cobicistat 150 mg.	<p>Piel: erupción (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematoso, prurito, erupción generalizada, dermatitis alérgica y prurito.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal, dispepsia y flatulencia.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: sueños anormales; dolor de cabeza, cansancio y astenia.</p> <p>Hematológicos: aumento de la creatinina en sangre.</p> <p>Hígado/páncreas: elevación de las enzimas hepáticas.</p> <p>Musculoesquelético: mialgia.</p> <p>Metabólicos: anorexia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

Inhibidores de fusión			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Enfuvirtida (ENF)	Fuzeon (solución inyectable) Enfuvirtida 90 mg/ml.	<p>Piel: papiloma cutáneo, piel seca, seborrea, acné.</p> <p>Tracto gastro intestinal: disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia y reflujo.</p> <p>Tracto respiratorio: sinusitis, gripe, neumonía e infección de oído.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: ansiedad, pesadillas, irritabilidad, neuropatía periférica, hipoestesia, atención alterada, temblores y vértigo.</p> <p>Hematológicos: linfadenopatía.</p> <p>Hígado/páncreas: pancreatitis.</p> <p>Musculoesquelético: mialgia.</p> <p>Renales: cálculos renales.</p> <p>Metabólicos: diabetes mellitus.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

Antagonistas de los correceptores CCR5			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Maraviroc (MVC)	-Selzentry (tabletas) Maraviroc 150 y 300 mg.	<p>Piel: erupción cutánea, alopecia, síndrome de Steven- Johnson.</p> <p>Tracto gastrointestinal: dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, disminución de peso y hemorragia rectal.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

		<p>Tracto respiratorio: tos, neumonía, candidiasis esofágica y paro respiratorio.</p> <p>Neoplasias: cáncer del ducto biliar, linfoma Hodgkin, cáncer nasofaríngeo y carcinoma esofágico.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: insomnio, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia, neutropenia periférica, agitación, mutismo, convulsiones y epilepsia.</p> <p>Hematológicos: pancitopenia y granulocitopenia.</p> <p>Hígado/páncreas: hiperbilirrubinemia, hepatitis, insuficiencia hepática y cirrosis.</p> <p>Musculoesquelético: espasmos musculares, dolor de espalda, dolor de extremidades, miositis y atrofia muscular.</p> <p>Renales: insuficiencia renal, proteinuria y poliuria.</p> <p>Metabólicos: diabetes mellitus.</p> <p>Cardiovasculares: angina de pecho, trombosis venosa profunda e hipertensión.</p>	
--	--	---	--

Inhibidores de integrasa			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas

Raltegravir (RAL)	Isentress (comprimidos recubiertos) Raltegravir 400-600mg.	<p>Piel: lipodistrofia adquirida, erupción cutánea, hiperhidrosis, dermatitis, acné, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción maculopapular, prurito, sequedad y lipoatrofia.</p> <p>Cardiacos: extrasístoles ventriculares.</p> <p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, dolor y distensión abdominal, vómito, constipación, dispepsia, flatulencias, gastritis, reflujo, gastroenteritis y aumento de peso.</p> <p>Tracto respiratorio: epistaxis.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: mareo, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea, temblores, depresión, insomnio y ansiedad.</p> <p>Hígado/páncreas: hepatitis.</p> <p>Musculoesqueléticas: artralgias, mialgia, dolor de espalda, dolor músculo esquelético, osteoporosis y poliarteritis.</p> <p>Renales: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.</p> <p>Infecciones: herpes genital.</p> <p>Metabolismo: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento de apetito, pérdida de apetito y pérdida de peso.</p>	Xerostomía, Herpes simple.
Elvitegravir (EVG)	<p>-Stribild (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 300 mg.</p> <p>- Genvoya (tabletas recubiertas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 10 mg.</p>	<p>Tracto gastro intestinal: aumento de peso.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: cefalea, mareo, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia; erupción; fatiga. Ideas de suicidio e intento de suicidio.</p> <p>Hematológicos: aumento de glucosa y lípidos en sangre.</p>	Xerostomía.

		<p>Hígado/páncreas: hepatitis.</p> <p>Musculoesquelético: dolor o rigidez articular, o dificultad de movimiento.</p> <p>Musculoesquelético: Osteonecrosis.</p> <p>Metabólicos: diabetes mellitus.</p>	
Dolutegravir (DTG)	<p>Solo</p> <p>-Tivicay (tabletas recubiertas) Dolutegravir de 10, 25, 50 mg.</p> <p>-Doluvir (tabletas) Dolutegravir 50 mg.</p> <p>-Naivex (tabletas) Dolutegravir 50 mg.</p> <p>Combinado</p> <p>Triumeq (tabletas) Dolutegravir 50 mg/ Abacavir 600 mg/ Lamivudina 300 mg.</p> <p>- Dovato (tabletas) Dolutegravir 50 mg/ Lamivudina 300 mg.</p>	<p>Piel: erupción cutánea, prurito, alopecia.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, flatulencia, dolor abdominal y dispepsia.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: Insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad; cefalea, mareo y letargos.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia y mialgia.</p>	No se han reportado reacciones adversas.
Bictegravir (BIC)	Biktarvy (tabletas) Bictegravir 50 mg/ Emtricitabina 200 mg/ TAF 25mg.	<p>Tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas; fatiga.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: Depresión, sueños anormales; cefalea y mareo.</p>	No se han reportado reacciones adversas.

Potenciadores			
Sustancia activa	Nombre comercial	Reacciones adversas reportadas	Reacciones adversas orales reportadas
Ritonavir (RTV)	<p>Solo</p> <p>Norvir (capsulas) Ritonavir 100 mg.</p> <p>Combinado</p> <p>-Kaletra(tableta recubierta) Lopinavir 100-200 mg/ Ritonavir 25-50 mg.</p> <p>-Kaletra solución oral (80/20 mg) ml.</p>	<p>Piel: rash, sudoración, equimosis, psoriasis y seborrea.</p> <p>Tracto gastrointestinal: náuseas, diarrea, vómito, anorexia, dolor abdominal, hiperlipidemia, pérdida de peso, dispepsia, caquexia, hematoquecia, colitis, disfagia, esofagitis e ileitis.</p> <p>Tracto respiratorio: faringitis, agenesia, tos, asma epistaxis.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: ansiedad, insomnio, parestesias, mareos, cefaleas, hiperestesia, somnolencia, confusión, amnesia y neuralgia.</p> <p>Hematológicos: vasodilatación y hemorragia.</p> <p>Hígado/páncreas: hepatitis, hepatomegalia, daño hepático y pancreatitis.</p> <p>Musculoesquelético: mialgia, astenia, artralgias, artritis, calambres, miositis y ataxia.</p> <p>Metabólico: diabetes mellitus, glucosuria, gota e hipercolesterolemia.</p> <p>Cardiovascular: hipotensión, taquicardia, palpitaciones y alteraciones vasculares periféricas.</p>	<p>Trastornos en la percepción del sabor, parestesia, xerostomía, úlceras orales, gingivitis, candidiasis oral, abscesos periodontales y queilitis angular.</p>
Cobicistat (COBI)	-Rezolsta (tabletas recubiertas) Darunavir 800 mg/ Cobicistat 150 mg.	Piel: ictericia y exantema.	Xerostomía.

	<p>-Stribild (tabletas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 300 mg.</p> <p>-Genvoya (tabletas recubiertas) Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir 10 mg.</p>	<p>Tracto gastrointestinal: insomnio, sueños anómalos; cefalea, mareos, somnolencia, disgeusia, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor, distensión abdominal y flatulencias.</p> <p>Neurológicos y psiquiátricos: fatiga.</p> <p>Hematológicos: hiperbilirrubinemia.</p> <p>Metabolitos: Hiperglucemia y aumento del apetito.</p> <p>Ocular: ictericia ocular.</p>	
--	---	---	--

Fuente: diseño del autor de acuerdo con PLM VIH guía de prescripción 2012; vademécum.es.

4.4.-Trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular

El SM se caracteriza por el desarrollo simultáneo de hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión y obesidad abdominal que promueven el desarrollo de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular (22). El riesgo de desarrollar SM es mayor en personas VIH positivas con TRAV; los IP pueden inhibir la proteína GLUT4, principal transportador de la glucosa activado por insulina, provocando altas concentraciones de glucosa en sangre y un estado en el que se requieren mayores concentraciones de insulina para ejercer la respuesta biológica en las células (resistencia a la insulina), estas alteraciones metabólicas desarrollarán DM tipo 2 (7,23,24).

Estudios previos han determinado que el uso prolongado del TRAV se encuentra asociado a cardiopatías debido al efecto de inflamación crónica producido por la infección y la activación inmune persistente que puede incrementar el diámetro de la arteria aorta y como consecuencia desarrollar hipertensión (25). Los inhibidores de proteasas y los ITRAN (ABC, FTC, 3TC) son capaces de elevar los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (dislipidemia) desarrollando arteriosclerosis. Con la obstrucción parcial de las arterias por acumulación de colesterol, aumenta el riesgo de sufrir un infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte cardíaca súbita (7,26).

5.-Reacciones adversas orofaciales relacionadas con el uso prolongado de medicamentos antirretrovirales

La administración del TRAV ha contribuido a la disminución de lesiones orales en pacientes VIH positivos(6). Sin embargo, estudios previos han determinado que el uso prolongado de fármacos antirretrovirales puede producir efectos adversos en los componentes de la inmunidad oral (barreras epiteliales y sus productos) (9 ,27–29).

La saliva mantiene el equilibrio de la salud oral debido a sus propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, brinda protección a la mucosa oral, mantiene el pH bucal, mantiene la integridad dentaria y favorece a una apropiada autoclisis por lo que es considerada como el principal componente de la inmunidad oral innata(30). Los cambios en su composición o disminución del flujo salival, se deben a la infiltración del VIH y a la proliferación de Linfocitos T CD8+ en las glándulas salivales mayores (parótidas, sublinguales y submandibulares), por el consumo de fármacos xenogénicos (TRAV), desórdenes sistémicos, consumo de tabaco, alcohol y el estado inmunológico del paciente lo que provoca cambios en tejidos duros y blandos en cavidad oral y aumenta la probabilidad de desarrollar caries dental, enfermedad periodontal e infecciones orales fúngicas (31,32)

5.1.-Caries

La caries es la enfermedad oral más prevalente desde hace varias décadas y se considera un problema de salud a nivel mundial. Los principales factores de riesgo para caries dental son: experiencia previa a la misma, hiposalivación, acúmulos de biofilm, mayores concentraciones de *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Actinomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, capacidad amortiguadora de la saliva, alto consumo de hidratos de carbono y hábitos higiénico-dietéticos (33). Estudios en pacientes VIH positivos ha determinado mayor riesgo a caries dental debido a que la desmineralización del esmalte puede ocurrir más rápido por la deficiente capacidad de la saliva para contrarrestar cambios en el pH como consecuencia de la hiposalivación que se presenta con el uso prolongado del TRAV lo que facilita la proliferación de microorganismos asociados al desarrollo de caries (34,35).

5.2.-Enfermedad periodontal

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria multifactorial causada por la interacción entre el biofilm dental, la respuesta inmune del paciente, microorganismos, citoquinas proinflamatorias, disbiosis, hiposalivación, cambios en la composición de la saliva y la invasión del fluido crevicular por bacterias que originan una intensa inflamación que conduce a la destrucción de los tejidos periodontales y pérdida prematura de órganos dentarios (36). Otros factores como el estrés, higiene oral inadecuada, tabaquismo y el deterioro progresivo del sistema inmune a causa de la infección por VIH pueden provocar la exacerbación de la enfermedad periodontal (37). La reducción del flujo salival como consecuencia del uso del TRAV genera una autoclisis inapropiada que conduce al acúmulo de biofilm y posteriormente cálculo dental lo que provoca daños en los tejidos periodontales. Además, estudios previos han reportado que debido a la reconstitución inmune existe degradación de la cortical ósea y disminución en el volumen del trabeculado en el maxilar y la mandíbula (33,38,39).

5.3.-Candidiasis orofaríngea

La candidiasis orofaríngea es la infección oportunista con mayor prevalencia en pacientes VIH positivos en tratamiento por más de dos años, esto se debe a la hiposalivación ocasionada por la administración del TRAV; inhibidores de proteasa y zidovudina (40,41). El uso del TRAV produce un retraso en el reconocimiento de antígenos para candidiasis y en la activación de linfocitos Th1 protectores de la mucosa oral en infección por VIH, además reportes han demostrado que con el uso del TRAV aumenta la adherencia de *Cándida* a células epiteliales de la mucosa oral(42). A pesar de que inhibidores de la proteasa han demostrado gran efectividad contra *Cándida*, la disminución del flujo salival impide que la saliva realice sus funciones antifúngicas contra este microorganismo, por lo que la mucosa oral es más susceptible a infecciones oportunistas (43,44).

5.4.-Carcinoma oral de células escamosas

Estudios previos han determinado que la candidiasis crónica se asocia con el desarrollo de cáncer oral. Su influencia en la carcinogénesis bucal es incierto, pero puede estar relacionado con la producción de nitrosaminas, sustancias con capacidad de activar protooncogenes y a la producción de citocinas causada por la inflamación crónica que se presenta por la infección, estimulando la proliferación celular en el área infectada y la capacidad de las células infectadas para evadir la apoptosis (45). La progresión de candidiasis a cáncer oral también se asocia con otros factores de riesgo, como el estado de inmunosupresión y el consumo de tabaco y alcohol lo que produce un efecto sinérgico entre la infección por candidiasis, toxicomanías y la carcinogénesis bucal (46,47).

5.5.-Úlceras

Las úlceras son un grupo de lesiones muco-cutáneas inflamatorias en las que se observa pérdida de continuidad en el epitelio y el tejido conectivo subyacente (48). La etiología de las úlceras orales en pacientes bajo TRAV es incierta y se relacionan mayormente con la reinfección por microorganismos oportunistas como candidiasis (queilitis angular), herpes simple tipo 1, estomatitis ulcerativa y COCE (49). Este tipo de lesiones se pueden producir debido a una falla en el tratamiento o al acúmulo de bacterias en boca por una autoclisis deficiente asociado a la hiposalivación que se produce con el uso prolongado del TRAV (49).

5.6.-Reacciones óseas

El hueso está sometido a un proceso permanente de formación y reabsorción, que se denomina remodelado óseo (50). Éste es efectuado por la unidad básica de remodelación, que está constituida por tres tipos celulares: osteoblastos (formación), osteoclastos (resorción) y osteocitos (células óseas maduras)(51). En circunstancias normales el remodelado óseo se mantiene en estado de equilibrio,

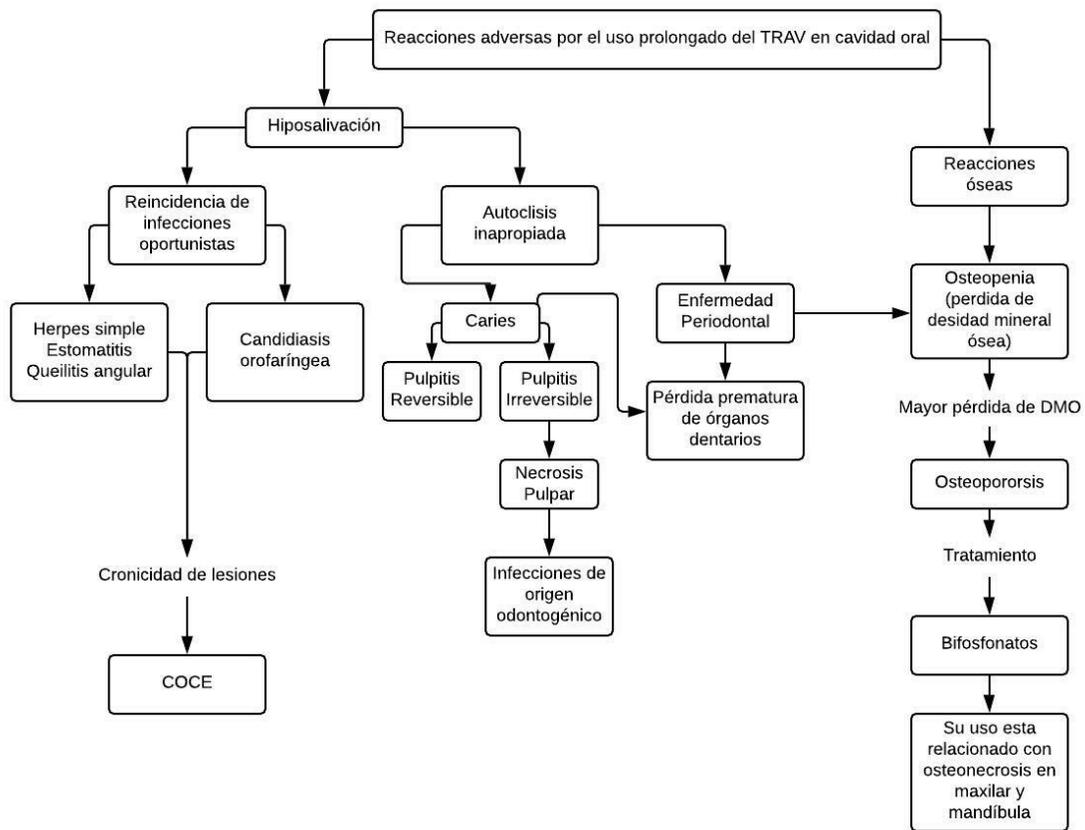
pero puede alterarse por disminución de la formación o por incremento de la resorción (52,53).

En los pacientes con infección por VIH la etiopatogenia de los cambios en el remodelado óseo es multifactorial, intervienen factores dependientes del hospedador y relacionados con la infección por el virus y el TRAV (TDF e IP) (54). Durante el proceso de reconstitución del sistema inmune posterior a la administración del TRAV se induce a la degradación de la cortical debido a la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) esto se deriva de una mayor reabsorción y menor producción de hueso lo que conduce al desarrollo de osteopenia y posteriormente osteoporosis, esto se debe al aumento en el número de Linfocitos TCD4+ y TCD8+ que estimulan la liberación y sobre producción de la proteína RANKL y TNF α que activan a los osteoclastos e inducen a una mayor reabsorción ósea lo que puede aumentar la fragilidad de los hueso (55,56)

El maxilar y la mandíbula tienen gran actividad de remodelado óseo debido a la constante aplicación de fuerza durante el proceso de masticación por lo que se vuelven más susceptibles a presentar cambios estructurales, estos se pueden acrecentar como consecuencia de la inflamación crónica producida por una activación inmune persistente en pacientes VIH positivos y el uso del TRAV (57). Estudios previos han determinado que pacientes con TRAV presentan pérdida de DMO durante los primeros 6 meses de iniciada la terapia antirretroviral seguida de la estabilización y el incremento en la DMO dentro de 1-2 años (58,59)

Debido a la prevalencia de osteoporosis en estos pacientes es necesario el uso de bifosfonatos para su tratamiento ya que su mecanismo de acción se centra en inhibir la resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos e inducir su apoptosis, sin embargo, el uso de bifosfonatos está relacionado con osteonecrosis en maxilar y mandíbula (59–61). Para una visión integral de las reacciones adversas del TRAV, véase figura 1.

Figura 1. Reacciones adversas por el uso prolongado del TRAV en cavidad oral.



Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Cavasin Filho JC 2009; Pappa E 2020; Michaud DS 2017; Peacock ME 2017; Sah P 2019; Zhu F 2018; Bascones-Martínez A 2005; Tsukasaki M 2019; Moran CA 2016; McCluskey SM 2019.

8.-Conclusión

A pesar de tener un buen control virológico tras el uso del TRAV es necesario que la administración del tratamiento se brinde por tiempo indefinido debido a la imposibilidad de erradicar los reservorios de VIH en el organismo, por lo que la atención a pacientes con VIH se debe enfocar no solo en mantener la carga viral, también en la vigilancia de reacciones adversas, interacciones y resistencia al TRAV (20,62).

Todos los medicamentos que se utilizan para el tratamiento del VIH/ SIDA presentan reacciones adversas que de manera directa e indirecta afecta los tejidos de la cavidad bucal. El uso del TRAV no es el causante del desarrollo de caries ni enfermedad periodontal pero la hiposalivación que se produce por su uso prolongado provoca que la saliva pierda sus propiedades y no realice una correcta autoclisis lo que favorece el acúmulo de bacterias causantes de caries y la formación de cálculo dental. La presencia de lesiones orales está mayormente relacionada con una reinfección por microorganismos oportunistas debido a la falla virológica por falta de apego a tratamiento.

La atención odontológica en pacientes VIH positivos se debe enfocar en el mantenimiento de una buena higiene bucal, debido al deterioro de la inmunidad oral el incremento en el número de bacterias produce alteraciones en los tejidos lo que conduce al desarrollo de caries, enfermedad periodontal y pérdida de órganos dentarios. La principal manifestación oral asociada a la administración del TRAV es la hiposalivación, sin embargo, la literatura científica actual presenta resultados inconsistentes en el seguimiento de las reacciones adversas asociadas al TRAV, por lo que, se sugiere se realicen nuevos estudios determinando esta condición.

9.-Referencias bibliográficas

1. 30 años del VIH-SIDA perspectivas desde México [Internet]. 242 p. Disponible en:
<http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30anosdelvihsida.pdf>
2. Neves J das, Sarmiento B, Sosnik A. Editorial: Biomedical Engineering Approaches for HIV/AIDS Prophylaxis, Diagnostics and Therapy. Vol. 103, Advanced drug delivery reviews. Netherlands; 2016. p. 1–4.
3. Sistema de vigilancia epidemiologica de VIH informe historico al 4to trimestre de VIH 2020 [Internet]. 2020. Disponible en:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/622468/VIH-Sida_4toTrim_2020.pdf
4. CENSIDA. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 26]. Disponible en:
http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf
5. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(1):40.e1-40.e16. Disponible en:
file:///0213005X/0000003300000001/v2_201706012346/S0213005X14002249/v2_201706012346/es/main.assets
6. Diz Dios P, Scully C. Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on orofacial effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2002 Nov;1(4):307–17.
7. Mirza FS, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2018;41(8):881–99. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s40618-017-0812-x>
8. Samaras K. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *J*

- Antimicrob Chemother. 2008 Feb;61(2):238–45.
9. Nittayananta W, Chanowanna N, Jealae S, Nauntofte B, Stoltze K. Hyposalivation, xerostomia and oral health status of HIV-infected subjects in Thailand before HAART era. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2010 Jan;39(1):28–34.
 10. Suárez JLC, Guzmán LMD, Gómez EAL. Medicina en odontología: Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas [Internet]. Editorial El Manual Moderno; 2015. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=4OQhCQAAQBAJ>
 11. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA 17 ED. SET 2 VOLS. [Internet]. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2008. (Harrison principios de medicina interna). Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=8vBHQwAACAAJ>
 12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional [Internet]. Elsevier Health Sciences Spain; 2015. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=fOJiCAAQBAJ>
 13. Levy JA. El Virus y La Patogénesis del Sida [Internet]. Fondo De Cultura Económica USA; 2008. (Ciencia Y Tecnología). Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=Sc6gzN600FYC>
 14. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):682–97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300943>
 15. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(5):362–91. Disponible en: file:///0213005X/0000002900000005/v1_201305090253/S0213005X11000309/v1_201305090253/es/main.assets
 16. Margolis DM, Koup RA, Ferrari G. HIV antibodies for treatment of HIV infection. *Immunol Rev*. 2017 Jan;275(1):313–23.
 17. Kumi Smith M, Jewell BL, Hallett TB, Cohen MS. Treatment of HIV for the Prevention of Transmission in Discordant Couples and at the Population

- Level. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1075:125–62.
18. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Disponible en: file:///0213005X/00000029000000006/v1_201305090256/S0213005X11000899/v1_201305090256/es/main.assets
 19. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;154(5):178–84. Disponible en: file:///00257753/00000154000000005/v2_202004200610/S0025775319306372/v2_202004200610/es/main.assets
 20. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2018;53(2):105–10. Disponible en: file:///0211139X/00000053000000002/v1_201803020424/S0211139X17300999/v1_201803020424/es/main.assets
 21. Eckard AR, Fowler SL, Haston JC, Dixon TC. Complications of Treatment in Youth with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Aug;13(4):226–33.
 22. Collins LF, Adekunle RO, Cartwright EJ. Metabolic Syndrome in HIV/HCV Co-infected Patients. *Curr Treat options Infect Dis.* 2019 Dec;11(4):351–71.
 23. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Av en Diabetol* [Internet]. 2012;28(1):19–26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134323012000397>
 24. Haldane V, Legido-Quigley H, Chuah FLH, Sigfrid L, Murphy G, Ong SE, et al. Integrating cardiovascular diseases, hypertension, and diabetes with HIV services: a systematic review. *AIDS Care* [Internet]. 2018;30(1):103–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1344350>
 25. Vos AG, Hoeve K, Barth RE, Peper J, Moorhouse M, Crowther NJ, et al. Cardiovascular disease risk in an urban African population: a cross-sectional analysis on the role of HIV and antiretroviral treatment. *Retrovirology* [Internet]. 2019;16(1):37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0497-7>

26. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009 Jan;338:a3172.
27. Nittayananta W, Tao R, Jiang L, Peng Y, Huang Y. Oral innate immunity in HIV infection in HAART era. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2016 Jan;45(1):3–8.
28. Shintani T, Fujii T, Yamasaki N, Kitagawa M, Iwata T, Saito S, et al. Oral environment and taste function of Japanese HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2020 Jul;32(7):829–34.
29. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult* [Internet]. Elsevier Health Sciences Spain; 2015. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=kzcTBwAAQBAJ>
30. Llana C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;
31. Meneses M. La saliva. Auxiliar de diagnóstico. 2018.
32. Kalanzi D, Mayanja-Kizza H, Nakanjako D, Mwesigwa CL, Ssenyonga R, Amaechi BT. Prevalence and factors associated with dental caries in patients attending an HIV care clinic in Uganda: a cross sectional study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019;19(1):159. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0847-9>
33. Cavasin Filho JC, Giovani EM. Xerostomy, dental caries and periodontal disease in HIV+ patients. *Brazilian J Infect Dis an Off Publ Brazilian Soc Infect Dis*. 2009 Feb;13(1):13–7.
34. G. RA, M. C, B. E, F. P. Cuantificación de bacterias relacionadas con la caries dental en saliva de adultos y adultos mayores. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral* [Internet]. 2013;6:71–4. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331028622004>
35. Pappa E, Vastardis H, Rahiotis C. Chair-side saliva diagnostic tests: An evaluation tool for xerostomia and caries risk assessment in children with type 1 diabetes. *J Dent* [Internet]. 2020;93:103224. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030057121930226X>
36. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and

- Cancer Risk. *Epidemiol Rev.* 2017 Jan;39(1):49–58.
37. Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2017 Oct;23(7):866–88.
 38. Fonseca RRS, Carvalho CA, Rodrigues TMS, Cavaleiro RMS, Menezes SAF, Machado LFA. Severe Necrotizing Periodontitis in HIV-Infected Patient: Case Report and Non-Surgical Treatment. *Clinical advances in periodontics.* United States; 2020.
 39. Sakurai A, Yamada S-I, Karasawa I, Kondo E, Kurita H. Accuracy of a salivary examination kit for the screening of periodontal disease in a group medical check-up (Japanese-specific health check-up). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Feb 12;100(6):e24539–e24539. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578547>
 40. Sah P, Patel P, Chandrashekar C, Martena S, Ballal M, Hegde M, et al. Oral candidal carriage correlates with CD4(+) cell count but not with HIV and highly active antiretroviral therapy status. *J Investig Clin Dent.* 2019 Nov;10(4):e12438.
 41. Patel M, Shackleton J-A, Coogan MM, Galpin J. Antifungal effect of mouth rinses on oral *Candida* counts and salivary flow in treatment-naïve HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2008 Aug;22(8):613–8.
 42. Alves TP, Simões ACDC, Soares RM de A, Moreno DSA, Portela MB, Castro GFB de A. Salivary lactoferrin in HIV-infected children: correlation with *Candida albicans* carriage, oral manifestations, HIV infection and its antifungal activity. *Arch Oral Biol.* 2014 Aug;59(8):775–82.
 43. Donoso-Hofer F. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016;33:27–35. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000700004&nrm=iso
 44. Dosemane D, Kumar V, Madi D, Kanthila J. Human Immunodeficiency Virus Infection: Does Highly Active Antiretroviral Therapy Influence Ear Nose Throat Manifestations? *Indian J Otolaryngol head neck Surg Off Publ Assoc*

- Otolaryngol India. 2018 Dec;70(4):555–8.
45. Zhu F, Hu Y. Integrity of IKK/NF- κ B Shields Thymic Stroma That Suppresses Susceptibility to Autoimmunity, Fungal Infection, and Carcinogenesis. *Bioessays*. 2018 Apr;40(4):e1700131.
 46. Escovich L. C. 103 Miniconferencia Influencia de Candida en la carcinogénesis bucal. *Gac Médica Bilbao*. 2001;98:115–116.
 47. Paz M, Kahl S, Escovich L, Garófalo F, Bulacio L, López C. Presencia de hongos levaduriformes en cavidad oral en pacientes con tratamiento oncológico por cáncer de cabeza y cuello. Caracterización fenotípica. Estudio piloto. 2021;
 48. Bascones-Martínez A, Figuero-Ruiz E, Carlos Esparza-Gómez G. Úlceras orales. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005;125(15):590–7. Disponible en: file:///00257753/0000012500000015/v0_201307291913/13080655/v0_201307291915/es/main.assets
 49. Maloth S, Shrinivas TR, Krishna Pramod B, Nagarathna PJ. Prevalence of oromucosal lesions in HIV positive patients receiving haart-A prospective clinical study. *J Fam Med Prim care* [Internet]. 2020 Sep 30;9(9):4821–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209807>
 50. Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1021–8.
 51. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019 Oct;19(10):626–42.
 52. Park-Min K-H. Metabolic reprogramming in osteoclasts. *Semin Immunopathol*. 2019 Sep;41(5):565–72.
 53. Motyl KJ, Guntur AR, Carvalho AL, Rosen CJ. Energy Metabolism of Bone. *Toxicol Pathol*. 2017 Oct;45(7):887–93.
 54. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May;11(3):333–42.
 55. Weitzmann MN. Bone and the Immune System. *Toxicol Pathol*. 2017 Oct;45(7):911–24.

56. Delpino MV, Quarleri J. Influence of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Bone Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:502.
57. Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F, Ono T, Adachi T, et al. Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone. *Sci Rep*. 2019 Mar;9(1):4404.
58. Nittayananta W, Kanjanaprapas A, Arirachakaran P, Pangsomboon K, Sriplung H. Alveolar bone in human immunodeficiency virus infection: is it changed by long-term antiretroviral therapy? *Int Dent J*. 2017 Apr;67(2):123–9.
59. Mehseu-Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Jt bone spine*. 2017 Jan;84(1):29–33.
60. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):898–907.
61. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*. 2019 Feb;247(2):75–86.
62. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Sep;33(3):707–42.