

**Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Medicas**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with various heraldic symbols, including a crown at the top and a figure in the center. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin motto "SIBIS CONSPICUA CAROLINA CAETERAS COACQUEMATEMENSIS INTER".

**“Eficacia de la terapia retroviral (Efavirenz, Zidovudina,
Lamivudina) en pacientes infectados con VIH/SIDA del instituto
Guatemalteco de Seguridad Social.”**

Hospital de Infectología

enero de 2002 a diciembre de 2006

Gabriela del Carmen Rivera Pelàez

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2007.

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR

Que la estudiante:

Gabriela del Carmen Rivera Peláez 200110002

Ha cumplido con los requisitos solicitados por ésta Unidad Académica, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura y, habiendo presentado el trabajo de Graduación titulado:

“Eficacia de la terapia antiretroviral (Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina) en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA”

**Hospital de Infectología
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

enero 2002 - diciembre 2006

Trabajo asesorado por el **DR. RUDY LOPEZ** y revisado por el **DR. LUIS ROBERTO ORELLANA**, quienes avalan y firman conformes. Por lo que se emite y sella la presente:

Orden de Impresión

Dado en la Ciudad de Guatemala, a los veintitrés días de julio del año dos mil siete


DR. JESUS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO
2007-2010

Seal of the Faculty of Medical Sciences, Universidad de San Carlos de Guatemala. The seal is circular and contains the text "UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA" and "FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS".

Guatemala, 23 de julio del 2007

Estudiante:

Gabriela del Carmen Rivera Peláez 200110002 ✓

Se le informa que el Trabajo de Graduación titulado:

"Eficacia de la terapia antiretroviral (Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina) en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA"

Hospital de Infectología
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

enero 2002 - diciembre 2006

Ha sido REVISADO Y CORREGIDO y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público.

Sin otro particular.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. César Oswaldo García García
Coordinador de la
Unidad de Trabajos de Graduación




Vo.Bo.
Dr. Alfredo Moreno Quiñónez
Director
CICS



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS
CIENCIAS DE LA SALUD -CICS-
DIRECCIÓN



Guatemala, 5 de julio del 2007

Señores
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Presente

Señores:

Se le informa que la estudiante abajo firmante:

1. Gabriela del Carmen Rivera Peláez



Ha presentado el Informe Final del Trabajo de Graduación titulado:

**"Eficacia de la terapia antiretroviral (Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina) en
pacientes con VIH/SIDA."**

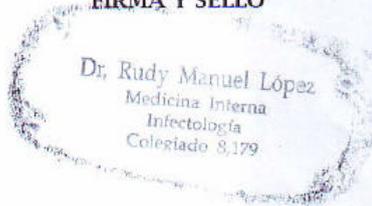
**Hospital de Infectología
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-**

enero 2002 a diciembre 2006

Del cual, la autora, asesor, co asesor y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



**DR. RUDY LOPEZ
ASESOR
FIRMA Y SELLO**



**DR. LUIS ROBERTO ORELLANA
REVISOR
FIRMA Y SELLO
REG. DE PERSONAL 6636**



TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	1
Definición y análisis del problema.....	3
Justificación.....	7
Revisión teórica y de referencia.....	9
Objetivos.....	29
Diseño del estudio.....	31
Presentación de resultados.....	37
Análisis y discusión de resultados.....	45
Conclusiones.....	49
Recomendaciones.....	51
Referencias Bibliográficas.....	53
Anexos.....	57

1. RESUMEN

“Estudio descriptivo, retrospectivo para evaluar la eficacia de la terapia retroviral con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social”

Fueron estudiados 336 pacientes, a través de sus expedientes clínicos, que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: ser afiliados al seguro social, adultos con diagnóstico de VIH/SIDA, haber recibido la terapia en el período objeto de estudio y presentar como mínimo cuatro muestras de carga viral y recuento de linfocitos CD4+. Así mismo fueron excluidos los pacientes menores de edad, los fallecidos y los expedientes que no se encontraban en el archivo en el período de estudio. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, escolaridad, procedencia (perfil epidemiológico), patologías oportunistas, efectos adversos, distribución por estadios del SIDA, abandono de tratamiento y la eficacia.

Se encontró que de los 336 pacientes, 256 (76.2%) correspondieron al sexo masculino y 80 (23.8%) al sexo femenino, lo que equivale a un predominio de pacientes masculinos (probablemente influenciado por el hecho de que la población masculina es mayoritaria entre los afiliados). También se observó que el rango de edad en el que se encontró el mayor número de pacientes es el comprendido entre los 30 a 34 años, con un total de 83, representando un 25%; con respecto a la procedencia de los pacientes se estableció que el departamento de Guatemala representaba el 42%. Se identificaron 107 efectos adversos reportados, presentados por 45 pacientes, siendo estos el 13.39% lo que significa que la mayoría un 86.61%% de los pacientes toleraron los medicamentos sin presentar efecto alguno. Se encontraron 41 pacientes que en total presentaron 101 patologías oportunistas. Se demostró que la tuberculosis sigue siendo la principal patología oportunista, reportándose 24 pacientes de los cuales 20 presentaban tuberculosis pulmonar, 3 tuberculosis ganglionar y un paciente tuberculosis miliar. El herpes zoster que tuvo una frecuencia igual a la tuberculosis con 24 pacientes infectados. Treinta y cuatro pacientes presentaron dos o más patologías oportunistas simultáneamente.

Al evaluar el recuento de linfocitos CD4+ y carga viral mediante la comparación de una medición antes del inicio del tratamiento y otra al concluir el presente estudio, se determinó que hubo una adecuada respuesta tanto virológica como inmunológica en los pacientes con terapia retroviral durante enero 2002 a diciembre 2006.

2. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

La terapia antiretroviral actualmente es colocada en primer lugar en importancia para el tratamiento del VIH/SIDA, por lo cual se han realizado numerosas investigaciones al respecto.

En el año 1999 Schlomo Staszewski y colaboradores realizaron un estudio con 450 pacientes quienes no habían recibido tratamiento previo con lamivudina u otro inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa. Asignando tres regimenes de tratamiento a tres grupos distintos. Los regimenes fueron efavirenz (EFZ), lamivudina (3TC) y zidovudina (AZT); efavirenz e indinavir; y finalmente indinavir, zidovudina y lamivudina. Todos los regimenes se aplicaron en pacientes adultos infectados con el VIH – 1. Encontrando supresión en plasma del VIH – 1 RNA hasta niveles indetectables en un mayor número de pacientes que recibieron efavirenz con inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa. El tratamiento fue discontinuado en mayor número de pacientes que recibieron indinavir con dos inhibidores nucleósido de transcriptasa reversa debido a los efectos adversos, en comparación con el grupo que recibió efavirenz y dos inhibidores nucleósido de transcriptasa reversa. En este estudio se llegó a la conclusión que la terapia antiretroviral combinada de efavirenz, zidovudina y lamivudina tiene mayor actividad antiviral y es mejor tolerada por los pacientes que la combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina. (21)

Así en el año 2004 Jesús Quintero Casanova y colaboradores publicaron un estudio prospectivo de seguimiento sobre la evolución clínica e inmunológica de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con terapia antiretroviral combinada demostrando que el régimen de triterapia con dos inhibidores de la reverso transcriptasa viral y un inhibidor de proteasa produjo mayores beneficios con diferencia significativa, que el esquema de dos inhibidores de reverso transcriptasa, siendo las únicas combinaciones que han logrado supresión vírica prolongada (más de 72 semanas); son capaces de prolongar el período de incubación, o sea el periodo asintomático, con mejoría considerable de la calidad de vida; logran supresión viral en varios reservorios, incluyendo el tracto urogenital y el sistema nervioso central; tienen a diferencias de otros medicamentos un alto umbral genético para la aparición de resistencia y disminución a la susceptibilidad a la droga. Así mismo demostraron que el tratamiento con terapia antiretroviral disminuye la tasa de replicación viral, posee un efecto favorable sobre el recuento de linfocitos CD4+ y la evolución clínica (19)

En el año 2006 Scott Hammer y colaboradores publicaron las recomendaciones del 2006 de la Sociedad Internacional AIDS-USA Panel, para el tratamiento del adulto infectado con el VIH. Afirmando que la terapia inicial continua siendo recomendada en todas las personas sintomáticas y en lo pacientes asintomáticos que presenten conteos de CD4 menores de 350/ μ L y antes de que este disminuya a 200/ μ L. Un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa o un inhibidor de proteasa con una dosis baja de ritonavir cada uno combinado con dos inhibidores nucleótidos de transcriptasa reversa son la

recomendación de elección basada en el perfil individual del paciente. La terapia deberá cambiarse cuando existan síntomas de toxicidad o intolerancia o cuando se documente fallo terapéutico (9)

De esta manera la terapia antiretroviral ha evolucionado desde el descubrimiento del AZT en 1987, hasta llegar al uso de la terapia de alta actividad antiretroviral conocida por sus siglas en inglés como HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), que aunque no ha logrado el control total de la replicación viral, los regimenes actuales han llevado a la reconstitución inmunológica y proporcionan un efecto beneficioso disminuyendo la aparición de patologías oportunistas y han mejorado en forma significativa la evolución de los pacientes con VIH. (3)

El VIH/SIDA ha sido catalogado la epidemia del siglo y continúa su progresivo avance en el mundo, a pesar de los esfuerzos de muchas organizaciones en reducir su incidencia. Si se consideran las cifras estadísticas se encuentra que la población de seropositivos en el mundo alcanzó los 46 millones de personas hasta 2003, donde la población de adultos afectados era de 43 millones; y la población infantil afectada alcanzó los 2.5 millones. Además, los casos nuevos de SIDA registrados para ese año fueron 6 millones, de los cuales, 4.2 millones fueron adultos y 700 000 fueron menores de 15 años. (25)

Según estadísticas presentadas por ONUSIDA las defunciones por SIDA durante el 2001 fueron en total alrededor de 3 millones, siendo 2.4 millones de adultos y 580,000 personas menores de 15 años. Del total de defunciones aproximadamente el 40% se dio en la población femenina; el total de personas que han quedado en orfandad a causa del SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 13.2 millones. (25)

En cuanto a las proyecciones del Institute Biological Research (2004) para Estados Unidos estima en "20 millones la población de gente infectada para el 2010 y un total de más de 60 millones de gente infectada a nivel mundial". Esto demuestra que de no tomarse los mecanismos necesarios este mal alcanzaría niveles de incidencia alarmantes, poniendo en riesgo la salud de la humanidad. (25)

En Guatemala, la epidemia de SIDA, se inició en 1984, con el primer caso de VIH/SIDA reportado. Un informe de Naciones Unidas de 2006, calcula en 61.000 los guatemaltecos viviendo con VIH en 2005, 6.000 más que en el año 2003, pero la cifra podría llegar a 100.000 según las estimaciones más pesimistas del informe. (7, 24)

Al realizar proyecciones al 2010 en cuanto al número de infecciones y casos de SIDA futuros en la población en general de Guatemala se encuentra que el 50% de los infectados tendrá SIDA seis años después, la expectativa de vida después del diagnóstico de SIDA es en promedio de dos años, la tasa de transmisión perinatal es del 25%. Dichos resultados sugieren que la curva epidémica de VIH/SIDA en Guatemala se encuentra en una fase de aceleración, siendo la primera década del siglo XXI la que proyecta sus efectos más fuertes. (24)

Otra variante importante donde resaltan los contrastes, es respecto al acceso de los infectados a los medicamentos anti-VIH apropiados, ya que varía de un 75% en algunos países a 25% en otros; lo que pone en riesgo a la población infectada donde muchos de ellos carecen de ingresos económicos para sostener el tratamiento, el cual es de un costo elevado. (ONUSIDA 2003). (24)

El tratamiento del SIDA es ofrecido gratuitamente en Guatemala, tanto por organizaciones sin ánimo de lucro (Gente Positiva, Gente Nueva, Médicos Sin Fronteras y el Fondo Mundial de Lucha contra el Sida), como por el que brinda el Instituto Guatemalteco de Seguro Social (IGSS) a sus afiliados y el que brinda el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través de su programa de VIH/SIDA. El costo de los medicamentos para los pacientes atendidos por el IGSS también está a cargo del Estado, sin embargo son habituales las críticas por desabastecimiento de medicinas. Según el Ministerio de Salud, actualmente en Guatemala se brinda tratamiento a 3.699 personas adultas y a 620 niños en la capital y en los departamentos de Izabal y Quetzaltenango. (14)

La prueba de detección del VIH no está al alcance de todos los guatemaltecos, ni tampoco se encuentra disponible para la mayoría de la población y tiene un costo entre 60 y 120 quetzales. (14)

La presente investigación tiene como objetivo describir la eficacia de la terapia antiretroviral con efavirenz, zidovudina y lamivudina (protocolo utilizado por el departamento de Infectología) en pacientes infectados con el VIH/SIDA en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período comprendido de enero del año 2002 a diciembre del año 2006.

3. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala el 75% de la población son analfabetas por lo que el nivel educativo es en términos generales bajo, lo que ha impedido que los programas de prevención de VIH/SIDA logren los objetivos esperados; los departamentos que se encuentran mas afectados por la pandemia del SIDA son, en orden decreciente: Guatemala con 3316 personas infectadas, Escuintla con 771, Quetzaltenango 675 personas, Suchitepequez con 599, San Marcos con 517 e Izabal con 499 personas con infección por el virus. (10)

La población infectada con el VIH hasta el año 2005 era de 8685 casos, con lo que para el año 2010 la población que desarrollara SIDA será de 4342 si se cumple la proyección realizada por el Institute Biological Research (2004), los cuales necesitarán la terapia antiretroviral adecuada tanto para reducir los niveles plasmáticos de la carga viral, como para prevenir las patologías oportunistas.

El grupo de edad más afectado es el comprendido entre los 15 a los 49 años de edad, representando el 83% del total de casos de infectados por VIH; siendo este el grupo que corresponde a la población económicamente activa, y que por lo tanto la mayoría de estas personas formará parte de los afiliados al Seguro Social, institución que brinda el tratamiento a estudiar en la presente investigación.

Así pues, esta investigación se justifica, por cuanto, todo paciente afiliado al seguro social recibe tratamiento antiretroviral, del cual es necesario determinar su eficacia de acuerdo a la evolución clínica e inmunológica de los pacientes.

También, este estudio constituye un aporte significativo a las personas que en un futuro recibirán tratamiento antiretroviral ya que servirá de apoyo para la continuación o elaboración de nuevos esquemas terapéuticos.

4. REVISIÓN TEORICA Y DE REFERENCIA

4.1 VIH/SIDA

4.1.1 Epidemiología

Actualmente se calcula que para el año 2004 las personas que vivían con el VIH eran en total 39.4 millones, las nuevas infecciones por el VIH en ese mismo año fueron de 4.9 millones y las defunciones causadas por el SIDA fueron en total 3.1 millones. Es alarmante que en algunos artículos se mencione que en varios países la probabilidad de que un adolescente muera a causa del SIDA es del 50%. (2, 7, 9,16)

4.1.1.1 Epidemiología en Guatemala

El VIH/SIDA va en aumento en el departamento de Guatemala, donde se calcula que aproximadamente el 2% de la población vive con el virus, según la organización no gubernamental "Médicos sin Frontera". Aunque se estima que 13.500 guatemaltecos necesitan tratamiento antiretroviral (ARV) con urgencia, apenas 3.900 lo reciben. Casi la mitad de ellos (1.900) son tratados por Médicos sin Fronteras en hospitales y clínicas del país. (25)

El 68% de los casos de SIDA se han reportado a partir del año 2000, 83% de los casos ocurre en el grupo de 15 a 49 años de edad. 65% en el rango de edad comprendido entre 20-39. La mayor cantidad de casos en mujeres se encontró en edades comprendidas entre 15 y 24 años de edad. La vía de transmisión más frecuente es la sexual, 94.4% de los casos. La mayoría de los cuales se concentran en zonas urbanas y a lo largo de rutas comerciales y de transporte que atraviesan el país. (18)

Según el Programa Común de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA (UNAIDS), en 1999 el 76 por ciento de los casos registrados de SIDA se atribuyó a relaciones sexuales heterosexuales sin protección; el 17 por ciento de los casos fue transmitido entre hombres; el 4,5 por ciento adquirió por transmisión de madre a hijo; y el 2,2 por ciento a través de transfusiones de sangre. Es importante destacar que se sospecha que los casos de transmisión por relaciones homosexuales o bisexuales no están siendo informados en su totalidad y que se han registrado más casos de transmisión heterosexual de los que en realidad hay. (26)

Según datos obtenidos del Hospital Roosevelt, se reportan 367 personas fallecidas desde el año 1989 al 2001, encontrando que la mayoría de muertes se dieron entre el año 1999 al 2001. Aunque existe un subregistro del 50% al 70%. (7)

4.1.2 Virus de Inmunodeficiencia Humana -VIH -

El VIH es un retrovirus perteneciente a la subfamilia de los lentivirus. El estudio de éstos, se ha visto notablemente incrementado después del descubrimiento del VIH. Los lentivirus son retrovirus exógenos no oncogénicos que causan infecciones persistentes, dando lugar a enfermedades con largos periodos de incubación. El prefijo lenti-hace mención, precisamente, a la capacidad de estos virus para instalarse en el organismo infectado durante amplios periodos de tiempo. Normalmente infectan células del sistema inmune (macrófagos, células T) y causan en ellas efectos citopáticos. Una característica importante, carente en otros retrovirus, es su habilidad para infectar a células quiescentes.

Comparado con otros virus, los lentivirus tienen un genoma de Ácido Ribonucleico (ARN) más extenso, en torno a las 10 Kilobases (Kb). Su propiedad más relevante estriba en la capacidad de codificar genes esenciales que permiten la regulación de su propia expresión en la célula infectada. (22, 23)

Al igual que el resto de retrovirus, en su genoma encontramos tres regiones codificantes, gag, pol y env, que codifican las proteínas de la cápside (Gag), las enzimas necesarias para la replicación (Pol) y la glicoproteína externa (Env), responsable de la infectividad de la partícula viral a través de la unión a receptores específicos de la célula. Las enzimas virales codificadas por pol son la transcriptasa inversa (RT), la integrasa (IN) y la proteasa (PR). Como la mayoría de los retrovirus, el VIH posee un promotor y un sitio de poliadenilación dentro de la región larga (LTR) y expresa un solo transcrito primario. (2, 20, 22, 23)

4.1.2.1 Ciclo **de Virus**

4.1.2.1.1 Penetración del virus.

Comienza cuando la proteína Env del VIH se une al receptor de superficie CD4. Este receptor se encuentra en los linfocitos T, linfocitos B y otras células. El CD4 es una glicoproteína transmembrana, siendo la región comprendida entre los aminoácidos 400-430 la que define el sitio de unión con la proteína viral Env. La interacción de CD4 con Env es de vital importancia para el VIH, permitiendo la infección y disminución de CD4. Esto afecta la función de las células T y eventualmente permite la depleción de las células T CD4 (+) causando inmunodeficiencia en los pacientes infectados. Los mecanismos post-unión requeridos para la fusión entre VIH y la membrana celular no son bien conocidos. En la superficie celular humana existen otras moléculas que, junto a CD4, y actuando como cofactores, son cruciales para la

eficaz entrada de VIH; destacan el receptor fusina-CCR5 o el receptor para quimiocinas CKR5. (2, 20, 22, 23)

4.1.2.1.2 Síntesis del Provirus.

Después de la penetración del virus, la cápside se desestructura y la RT viral es activada. Un complejo ribonucleoproteico (RNP) conocido como “complejo de preintegración” se estructura en el citoplasma de la célula infectada y es responsable de la transcripción reversa y del transporte al núcleo. Durante la retrotranscripción, las dos moléculas de ARN del virión son convertidas a una doble cadena lineal de ADN. (2, 20, 22, 23)

4.1.2.1.3 Transporte nuclear e Integración.

El ADN proviral de doble cadena unido a proteínas es transportado al núcleo de la célula infectada. Por otra parte, la proteína viral Vif tiene la habilidad de asociarse con filamentos intermedios como la vimentina que conecta las membranas nucleares y plasmáticas. Por ello, parece probable que Vif actúe como puente de unión entre el complejo de preintegración y las moléculas motoras de los microtúbulos celulares para el transporte activo hacia el núcleo. (21, 22, 23)

4.1.2.1.4 Expresión génica.

El provirus se organiza como una unidad transcripcional eucariótica. La transcripción del provirus, el promotor del VIH es regulado por factores celulares y virales y su actividad varía dependiendo del estado celular. En muchas células de individuos VIH positivos la expresión del virus es indetectable. De este modo, puede existir un estado de latencia en células individuales aunque la infección esté crónicamente activa debido a la expresión continua de VIH en una fracción de las células. (21, 22, 23)

En la mayoría de las células, la transición desde la primera etapa de la expresión viral a la última ocurre con rapidez (horas). Aunque pueden detectarse muchas células conteniendo el genoma de VIH pero sin expresión proteica, parece que sólo unas pocas pueden bloquearse en las primeras etapas de la expresión viral. (23)

4.1.2.1.5 Ensamblaje del virión.

Una de las peculiaridades de VIH es el requerimiento de ciclofilina A (CyPA) para la infectividad del virus. CyPA, una chaperona con actividad peptidil isomerasa tiene un papel

general en el plegamiento proteico y se cree que interacciona directamente con Gag del VIH. Probablemente sea necesaria para el correcto plegamiento de Gag. (21, 22, 23)

4.1.2.2 Variabilidad del VIH.

Se conocen dos tipos de virus de inmunodeficiencia adquirida identificados como los agentes etiológicos del **SIDA** y se han denominado Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Estos dos tipos de virus son genética y antigénicamente diferentes y se han llamado VIH-1 y VIH-2. (2, 14)

4.1.2.2.1 VIH - 1

La secuenciación del genoma de diferentes VIH aislado, procedente de diversas regiones han demostrado una amplia divergencia. El VIH-1 puede ser dividido al menos en 9 subtipos genéticos (A-J y O). En Europa y USA hay dominancia del subtipo B mientras que en otras partes del mundo predominan otros subtipos solos o en combinación. Se sabe que existen diferencias en cuanto a los diferentes subtipos se refiere; así, los subtipos no B parecen transmitirse de forma diferente que los B pudiendo causar epidemias con características diferenciadas. Los subtipos A y E parecen ser más eficaces en la transmisión heterosexual pudiendo causar nuevas y severas epidemias tanto en países del primer mundo como en aquéllos en vías de desarrollo.

El mecanismo de generación de la variabilidad de VIH-1 es similar a la de otros retrovirus. La falta de función correctora en las enzimas virales y celulares implicadas en la replicación viral lleva a tasas altas de error con la continua generación de variantes (aproximadamente 3×10^{-5} por base y por ciclo de replicación). Las mutaciones incorporadas por la RT retroviral incluyen sustituciones de aminoácidos, cambio pauta de lectura y deleciones. Además, es posibles variaciones en el genoma viral a través de recombinación entre las dos moléculas de ARN viral durante la síntesis de ADN. Sin duda la diversidad genómica del VIH-1 es uno de los mayores obstáculos actuales en la obtención de terapias efectivas. (21, 22, 23)

4.1.2.2.2 VIH-2.

El VIH-1 es el agente etiológico del SIDA epidémico de África Central, Europa, USA y la mayoría de los restantes

países. Las primeras pruebas de un segundo grupo importante de retrovirus asociados a la inmunodeficiencia humana adquirida se muestran en las publicaciones de Barin et al. Investigaciones posteriores llevaron al aislamiento de un virus linfótrofo T humano, denominado actualmente como virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) y que se encuentra con mayor frecuencia en África Occidental.

Como sucede con el VIH-1, el VIH-2 es un retrovirus, posee ARN como genoma, está limitado por secuencias LTR terminales redundantes y contiene los genes gag, pol y env. Existen 6 genes más (tat, rev, nef, vif, vpr y vpx) estando todos relacionados con los del VIH-1 salvo el vpx que sustituye al vpu. La mayor similitud entre ambos subtipos es a nivel de las proteínas del core (Gag, Pol) lo que explicaría la reactividad cruzada entre ambos virus.. Tiene un ciclo biológico similar al VIH-1 infectando de la misma forma a células que presenten CD4.

A pesar de todo, ambos tipos causan síndromes clínicos similares. Es interesante señalar la existencia de algunas publicaciones en las que se muestran datos sobre la menor patogenicidad de los grupos de virus VIH-2. (21, 22, 23)

4.1.2.3 Transmisión del VIH

El virus se transmite de una persona infectada a otra persona y es posible en todas las fases de la infección. Aunque no presente ningún signo de la enfermedad, la persona infectada por el VIH puede transmitir el virus.

En la práctica existen tres modos de transmisión del VIH:

- Transmisión Sexual
- Transmisión Parenteral o sanguínea
- Transmisión Vertical, de la madre al feto o Perinatal

El virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida es débil y sobrevive mal fuera del organismo, por lo que debe penetrar en el interior del mismo. La transmisión requiere una cantidad mínima de virus lo que explicaría por qué algunos líquidos orgánicos que lo contienen no lo transmiten. (2,14)

5.1.2.3.1 Transmisión Sexual

El virus se encuentra en las secreciones genitales de los sujetos infectados, asintomáticos o enfermos. En el hombre

se encuentra en el semen, pero también en las secreciones prostáticas que se producen antes de la eyaculación (líquido pre eyaculatorio). En la mujer se encuentra en las secreciones del cuello uterino y de la vagina. En la práctica, la infección puede producirse cuando esas secreciones entran en contacto con las mucosas de la pareja (mucosa genital, anal o bucal). El virus no atraviesa la piel sana. Las relaciones sexuales que favorecen las lesiones e irritaciones, aumentan el riesgo de transmisión, las relaciones anales son las más infecciosas porque son más traumáticas y la mucosa anal es más frágil que la mucosa vaginal, el riesgo de transmisión es mayor de hombre a mujer que de mujer a hombre.

El riesgo aumenta si la mujer tiene el periodo menstrual. Puede producirse de mujer a mujer, y de hombre a hombre; una sola relación puede transmitir el virus, pero multiplicar el número de relaciones aumenta el riesgo de contagio. Las relaciones sexuales entre mujeres, pueden involucrar la exposición oral o por otra vía a la mucosidad vaginal, rectal y a la sangre menstrual por el uso compartido de consoladores para la penetración vaginal y anal, estas prácticas sexuales causan irritación, sangramiento y lesiones a los tejidos. (2, 14)

4.1.2.3.2 Transmisión Parenteral

La transmisión puede producirse por transfusiones sanguíneas y/o hemoderivados de sangre no analizada, a través de semen para inseminación artificial, tejidos u órganos contaminados, por intercambio de máquinas de afeitar, por hacerse tatuajes en un lugar que no cumpla con normas de higiene básicas; mediante el uso de jeringas y agujas infectadas, en el caso de los drogadictos que utilizan drogas intravenosas. En el intercambio de elementos cortopunzantes que contengan sangre contaminada. Hoy, la posibilidad de infectarse por una transfusión de sangre es excepcional, los controles a los que se someten las donaciones son muy rigurosos. Existen casos aislados de transmisión por sangre y fluidos corporales por exposición accidental del personal de salud. (2, 14)

4.1.2.3.3 Transmisión Vertical

La transmisión madre hijo es el principal mecanismo de adquisición del VIH para los niños. Una madre con el VIH que se embarace tiene un riesgo de dar a luz a un niño infectado, el que tendrá altas probabilidades de desarrollar la enfermedad en los primeros años de vida. La transmisión

puede ocurrir en el útero o durante el parto, también a través de la leche materna durante la lactancia, es decir, por vía perinatal, como también se ha reportado la transmisión del niño a la madre durante la lactancia por lesiones en el pezón (2,14)

4.2 Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida -SIDA-

4.2.1 Sintomatología

Por historia los síntomas pueden ser: fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, visión borrosa, disfagia, disnea, tos, dolor torácico, diarrea, dolor abdominal, vómitos, lesiones en piel y rash, cefalea, alteración del estado mental, demencia, depresión, intento de suicidio.

Al examen físico se pueden encontrar los siguientes signos: candidiasis oral, leucoplasia oral, adenopatía persistente generalizada, meningismo, cambios consolidativos pulmonares, hepatoesplenomegalia, confusión, demencia, déficit focal, rash maculopapular, foliculitis eosinofílica, herpes simple, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso. (2, 17)

4.2.2. Infecciones Oportunistas

Las infecciones oportunistas siguen siendo la principal causa de muerte entre las personas que tienen SIDA. El prevenir y poder diagnosticar estas enfermedades a tiempo, son factores determinantes en la prolongación y el desarrollo de una mejor calidad de vida. La barrera fundamental en la prevención y tratamiento de estas enfermedades son la falta de medicinas y el establecimiento de programas efectivos en los servicios de salud; las infecciones oportunistas son una serie de enfermedades causadas por diferentes microorganismos o gérmenes que conviven en el cuerpo humano sin causar necesariamente una enfermedad, entran al cuerpo por contacto casual, por el aire que respiramos, lo que ingerimos, a través del contacto sexual o porque nacimos con ellos. Cuando el sistema inmunológico se debilita, estos se aprovechan para causar una enfermedad. Existen alrededor de 25 enfermedades oportunistas y síntomas que apoyan un diagnóstico de SIDA. Herpes Simple, Hepatitis, Sinusitis, Neuropatía periférica, complicaciones en el sistema respiratorio, inflamación pélvica y problemas ginecológicos. Entre los marcadores biológicos de progresión del VIH/SIDA, el recuento de CD4 mide el estado inmunitario y las cifras se relacionan con el riesgo de infección de la persona. (14)

Tabla No. 1

Microorganismos que causan infecciones oportunistas según la OMS.

<p>•Infecciones por Virus</p>	<p>•Infecciones por Hongos</p>	<p>•Otras Afecciones</p>
<p><u>Citomegalovirus</u></p>	<p><u>Candidiasis</u></p>	<p><u>Síndrome de Desgaste</u></p>
<p><u>Herpes Simplex</u> <u>Varicela Zoster</u> <u>Leucoplasia Pilosa oral</u> <u>Adenovirus</u> <u>Papilomavirus</u> <u>Virus JC</u></p>	<p><u>Manifestaciones Clínicas:</u> <u>Vaginitis (Candidiasis Vajinal)</u> <u>Muguet o afta bucal (Candidiasis Oral)</u> <u>Esofagitis</u></p>	<p><u>Dermatitis Seborrérica</u> <u>Sinusitis</u> <u>Sarcoma de Kaposi (SK)</u> <u>Cáncer Cervical Invasivo</u></p>
<p>•Infecciones por Parásitos y Protozoos</p>	<p><u>Meningitis Criptocócica o por Criptococo</u> <u>Histoplasmosis, Aspergilosis</u> <u>Blastomycosis, Coccidioidomicosis</u></p>	<p><u>Hepatitis</u> <u>Sistema Endocrino</u> <u>Manifestaciones Neurológicas</u></p>
<p><u>Pneumocistis Carinii</u> <u>Pneumonía</u></p>	<p>•Infecciones por Bacterias</p>	<p><u>Los Linfomas</u> <u>Linfoadenopatía</u></p>
<p><u>Toxoplasmosis</u></p>	<p><u>Micobacteriosis (MAC)</u> <u>Neumonías Bacterianas</u> <u>Enterocolitis Bacterianas</u></p>	<p><u>Manifestaciones Orales</u> <u>Gingivitis y enfermedad Periodontal</u></p>
<p><u>Criptosporidiosis</u> <u>Isosporidiasis</u></p>	<p><u>Tuberculosis (TB)</u></p>	

Tomada de la referencia (14)

4.2.3.1 Clasificación por Estadios

Los diferentes estadios del sida se dividen en

- A1: Pacientes con infección primaria, asintomáticos y con recuento de linfocitos CD4+ > 500 cel/ml
- A2: Pacientes con infección primaria, asintomáticos y con recuento de linfocitos CD4+ de 200 – 499 cel/ml
- A3: Pacientes con infección primaria, asintomáticos y con recuento de linfocitos CD4+ < 199 cel/ml
- B1: Pacientes que presentan o hayan presentado síntomas que no pertenecen a la categoría C, pero que están relacionados con la infección de VIH, fiebre > 38,5°C o diarrea de más de 1 mes, herpes zoster, neuropatías periféricas, candidiasis oral, leucoplasia o leucoplaquia oral vellosa y recuento de linfocitos CD4+ de > 500 cel/ml
- B2: Pacientes que presentan o hayan presentado síntomas que no pertenecen a la categoría C, pero que están relacionados con la infección de VIH, fiebre > 38,5°C o diarrea de más de 1 mes, herpes

zoster, neuropatías periféricas, candidiasis oral, leucoplasia o leucoplaquia oral vellosa y recuento de linfocitos CD4+ de 200 – 499 cel/ml

- B3: Pacientes que presentan o hayan presentado síntomas que no pertenecen a la categoría C, pero que están relacionados con la infección de VIH, fiebre > 38,5°C o diarrea de más de 1 mes, herpes zoster, neuropatías periféricas, candidiasis oral, leucoplasia o leucoplaquia oral vellosa y recuento de linfocitos CD4+ < de 199 cel/ml
- C1: Pacientes que presentan o hayan presentado algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA de 1987 de la OMS y que presenten un recuento de linfocitos CD4+ > 500 cel/ml
- C2: Pacientes que presentan o hayan presentado algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA de 1987 de la OMS y que presenten un recuento de linfocitos CD4+ de 200 – 499 cel/ml
- C3: Pacientes que presentan o hayan presentado algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA de 1987 de la OMS y que presenten un recuento de linfocitos CD4+ < de 199 cel/ml. (1)

Tabla No. 2

Clasificación por estadios del SIDA del CDC

Linfocitos T CD4	A	B	C
> 500 cel/ml	A1	B1	C1
200-499 cel/ml	A2	B2	C2
<199 cel/ml	A3	B3	C3

■ sida

Tomada de la referencia 1

4.3 Pruebas Diagnósticas

4.3.1 Diagnóstico por Laboratorios

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por el VIH están indicadas en adolescentes y adultos entre 13 y 64 años, que tienen o han tenido relaciones sexuales sin protección con pareja no estable, personas con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, antecedente de tatuaje o piercing con instrumentos potencialmente contaminados, usuarios de drogas intravenosas, contactos de un caso positivo, solicitud voluntaria de la prueba, o pacientes de otras edades con claros factores de riesgo. Debe ofrecerse a la mujer embarazada, como parte de su control prenatal. Las pruebas están igualmente indicadas en el niño hijo de una madre positiva. (20)

4.3.1.1 Pruebas para detección de anticuerpos

Las pruebas para detección de anticuerpos contra el VIH se dividen en: pruebas de tamizaje o presuntivas, las cuales poseen una alta

sensibilidad y buena especificidad, y las pruebas confirmatorias, cuya característica es la alta especificidad.

Las pruebas para la detección de anticuerpos pueden clasificarse de la siguiente manera, según su generación: pruebas de primera generación, que usan lisados virales como antígeno y que se acompañan de alta frecuencia de falsos positivos; pruebas de segunda generación, que usan proteínas recombinantes del VIH, péptidos sintéticos o ambos como antígenos; pruebas de tercera generación, que usan péptido/proteína recombinantes; y pruebas de cuarta generación, que se basan en la detección simultánea de anticuerpos y complejos inmunes antígeno P24/anticuerpo y tienen una alta sensibilidad y especificidad.(20)

4.3.1.1.1 Pruebas rápidas para detección de anticuerpos

Existen otros formatos para la detección de anticuerpos, los cuales emplean el flujo lateral o capilar de la muestra a través de un soporte sólido para permitir la con un antígeno incorporado y utilizan la unión indirecta, el antígeno de captura, la aglutinación, la cromatografía; incluye controles para identificar la reactividad inespecífica. La muestra usualmente es sangre total, no se requiere equipo para su lectura y se puede conservar a temperatura ambiente. Son muy útiles en situaciones de emergencia, como al momento del parto o en accidentes de riesgo biológico. Debe tenerse en cuenta que son pruebas de tamizaje y que tienen las mismas limitaciones de período de ventana y que toda prueba reactiva debe confirmarse, máxime que su resultado es de tipo cualitativo. (20)

4.3.1.1.2 Prueba de aglutinación de partículas para detección de anticuerpos.

Son pruebas que se basan en la unión de los anticuerpos del VIH presentes en el suero del paciente, con pequeñas partículas que contienen antígeno del virus en la superficie. Estas pruebas tienen una alta sensibilidad y, relativamente, buena especificidad, por lo que son muy útiles como pruebas de tamizaje en áreas de limitados recursos, ya que son rápidas, simples y no requieren equipos. (20)

4.3.1.2 **Pruebas serológicas para la detección de antígeno**

En la infección temprana existe un corto período en el que hay presencia del antígeno p24 del VIH-1 en ausencia de anticuerpos contra el mismo. Este antígeno puede detectarse por técnicas de ELISA. Algunos métodos incorporan un ajuste al pH o tratamiento con calor para separar los complejos p24-anti p24 y, así, mejorar la sensibilidad de la prueba. La positividad de la prueba de antígeno

p24 se detecta en un tiempo estimado de 26.4 días. La prueba de detección de antígeno tiene tres limitantes: en primer lugar, la presencia de anticuerpos puede llevar a la detección de niveles bajos o a falsos negativos; la otra situación es la presencia de inmunoglobulina específica, anticuerpos similares al factor reumatoideo, los cuales pueden hacer un Puente entre el antígeno de captura y los trazadores, y causar detección en demasía o falsos positivos; el tercer problema es la baja sensibilidad de la prueba. (20)

4.3.1.3 Pruebas confirmatorias para la infección por el VIH

Como su nombre lo indica, estas pruebas están orientadas a confirmar la presencia de la infección por el VIH en un paciente con una prueba presuntiva doblemente reactiva, por lo que tienen una alta especificidad. Se basan en la detección de anticuerpos contra el virus o sus componentes. (20)

4.3.1.3.1 Western blot

El Western blot es la técnica más ampliamente utilizada y consiste en que las proteínas constitutivas del virus se separan por electroforesis y, luego, se transfieren a un papel de nitrocelulosa. Estas proteínas fijadas son expuestas al suero del paciente, en el cual los anticuerpos específicos se unen a las proteínas presentes dando un patrón de bandas, cuya interpretación depende del criterio que se adopte en el laboratorio de acuerdo con lo definido por organismos internacionales.

Tabla No. 3

Criterios de interpretación del Western blot para infección por el VIH, según algunos organismos internacionales

Organismo	Criterios
Food and Drug Administration (FDA)	Existencia, por lo menos, de tres bandas: p24, p31 y gp41 o gp120/160
American Red Cross	Existencia, al menos, de 3 bandas: una por cada uno de los 3 genes estructurales: <i>gag, pol y env</i>
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Al menos, dos bandas: p24, y una de la envoltura (gp41 y gp120/160).
Consortium for Retrovirus Serology Standardization (CRSS)	Al menos, una banda del core (gag/pol) y otra de envoltura (<i>env</i>)
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Al menos, dos bandas de la envoltura con con <i>gag</i> o <i>pol</i> o sin ellos

Tomado de la referencia 20

El resultado de la prueba de Western blot se informa como negativo cuando hay ausencia total de bandas; como indeterminado, cuando no cumple los criterios definidos en la tabla 1 y no es negativo, y positivo cuando cumple los criterios, de acuerdo con el que se haya adoptado. El resultado indeterminado puede deberse a un período inicial de seroconversión o a un falso positivo, sobre todo cuando se trata de una sola banda, usualmente la p24. Este tipo de hallazgo puede estar en relación con lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, linfoma no Hodgkin, histiocitosis, muestra con elevada bilirrubina, hemólisis, factor reumatoideo, gammapatía policlonal, hemodiálisis, anticuerpos HLA. (20)

4.3.1.3.2 Inmunofluorescencia

La inmunofluorescencia indirecta se ha utilizado ampliamente como

prueba confirmatoria para la infección por el VIH-1 y lo siguen haciendo laboratorios con amplia experiencia con la prueba.(20)

4.3.2 Técnicas virológicas para detectar el virus

El cultivo del virus puede utilizarse para establecer el diagnóstico, pero requiere de una infraestructura con un alto nivel de bioseguridad y es poco sensible cuando se utiliza suero o plasma. Las células mononucleares de sangre periférica son más adecuadas, especialmente si están reducidas o agotadas de CD8+. (20)

4.4 Tratamiento Antiretroviral

El beneficio clínico del tratamiento con antirretrovirales depende de la magnitud y la duración de la supresión de RNA plasmático del VIH. Un principio básico de la terapéutica es inhibir la replicación del virus en la forma más completa y perdurable posible, en tanto se evita al máximo la toxicidad de los fármacos. (11)

4.4.1 Historia del Tratamiento Antiretroviral

En marzo de 1987 se aprueba el primer fármaco contra el SIDA: AZT. A partir de 1991 el AZT se vio acompañado por otras drogas contra VIH. Como el fármaco d4T (stavudine–zerit) para su uso clínico.(6)

En 1996 las Naciones Unidas crean ONUSIDA y se extiende el uso de las llamadas tri-terapias, que empiezan a transformarse en el tratamiento de referencia del SIDA. En Julio se presentan resultados de la terapia triple que sugieren que es posible hacer frente al virus (aparición de los Inhibidores de la Proteasa). (14)

En el año 2000 se aprueba el uso clínico de kaletra (lopinavir/ritonavir) y de trizivir (AZT + 3TC + abacavir). En el 2001 se aprueba el uso clínico de tenofovir (viread); y en el 2003 son aprobados por la FDA de los inhibidores de la fusión (enfurtivide–Fuzeon), los cuales bloquean la fusión de la cubierta del virus con la membrana celular. (9)

4.4.2.1 Fármacos más utilizados

Tabla No. 4

Regimenes Basados en Analogos No Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa		# de pildoras por dia
Regimen Preferido	Efavirenz + lamivudina + (zidovudina o tenofivir o estavudina) - excepto Para mujeres embarazadas o con potencial de embarazo**	3 a 5
Regimenes Alternativos	efavirenz + emtricitabina + (zidovudina o tenofivir o estavudina) - excepto Para mujeres embarazadas o con potencial de embarazo**	3 a 4
	efavirenz + (lamivudina o emtricitabina) + (didanosina o abacavir) - excepto Para mujeres embarazadas o con potencial de embarazo**	3 a 5
	nevirapina + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o didanosina o abacavir)	4 a 5
Regimenes Basados en Inhibidores de Proteasa		# de pildoras por dia
Regimen Preferido	lopinavir/ritonavir (Kaletra) + lamivudina + zidovudina o estavudina)	8 a 10
Regimenes Alternativos	atazanavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o Abacavir	4 a 5
	fosamprenavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o Abacavir	6 a 8
	fosamprenavir/ritonavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o abacavir)	6 a 8
	Indinavir/ritonavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o abacavir)	8 a 11
	lopinavir/ritonavir (Kaletra) + emtricitabina + (zidovudina o estavudina o abacavir)	8 a 9
	Nelfinavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o Abacavir	12 14
	Saquinavir/ritonavir + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o abacavir)	14 a 16

Tomada de la referencia 21

4.4.2.1 Análogos Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (INTR)

Fueron la primera clase de antirretrovirales que se desarrollaron. No son una cura porque no logran erradicar el virus del organismo. Con el paso del tiempo, el virus puede mutar para no ser afectado por este tipo de drogas. A este proceso se conoce como "desarrollo de la Resistencia viral". Después de que un virus ha ingresado en una célula CD4, trata de utilizar su Transcriptasa inversa para hacer una copia del ADN del núcleo del virus. Si tiene éxito, la copia viral de ADN va a combinarse con el ADN del núcleo de la célula, convirtiéndola así en una pequeña fábrica para hacer más virus. La Transcriptasa inversa es una enzima, contenida en el virión, que el VIH necesita para replicarse a través de una fase ADN que se integra en el genoma de la célula que ha infectado (formación de cadenas de ADN a partir del ARN viral). La inhibición pueden ser competitiva (el antirretroviral imita los sustratos naturales para la síntesis del ADN) y por terminación de cadena (impide que se añadan nuevos Nucleósidos a la cadena de ADN). Los NRTI interfieren en el proceso de la "Transcriptasa inversa" insertando dentro de la copia viral del ADN materiales de construcción falsos, hacen que el proceso fracase y evitan que el virus se apropie del núcleo de la célula y pueda replicarse.

Los fármacos analogos nucleosidos de transcriptasa inversa son Zidovudina AZT, Lamivudina 3TC, Didanosina DDI, Zalcitabina DDC, Estavudina D4T, Abacavir, Emtricitabina FTC. (3)

4.4.2.1.1 Zidovudina

Es activo contra el VIH-1 y el VIH-2 y el virus linfotrópico de células T humanas, su concentración inhibidora del 90% contra el VIH-1. La zidovudina es activa en líneas de linfoblastos y monocitos, pero mucho menos en células infectadas de manera crónica.

Una vez que que la zidovudina entra en las células del huésped es fosforilada por la cinasa de timidina hasta la forma de monofosfato y después por timidato cinasa a la forma de difosfato, para al final, por acción de la difosfatocinasa de nucleósido, asumir la forma activa de 5-trifosfato de zidovudina, el cual detiene el crecimiento de la cadena del DNA viral al competir con el trifosfato de timidina para su incorporación en el DNA. El 5-trifosfato de zidovudina inhibe débilmente la polimerasa alfa de DNA de la célula y la polimerasa gamma de mitocondria y el monofosfato inhibe por competencia la timidilatocinasa celular, efecto que disminuye las concentraciones del trifosfato de timidina. Los últimos efectos mencionados pueden contribuir a la citotoxicidad y efectos adversos del fármaco. La resistencia del fármaco se da en el 33% de los pacientes después de recibir únicamente zidovudina durante un año. Se han visto después de la administración duradera del fármaco, resistencia cruzada con múltiples análogos nucleósidos.

La zidovudina se absorbe rápidamente por la vía gastrointestinal y al término de 1 hora se alcanzan cifras máximas en el suero. La zidovudina atraviesa de manera bastante adecuada la barrera hemato encefálica y alcanza una razón de líquido cefalorraquídeo de 0.6 aproximadamente. En general el embarazo no altera la farmacocinética del fármaco y las concentraciones son las mismas que la madre en el bebé. Entre los efectos adversos podemos encontrar: anorexia, fatiga, cefalea, malestar generalizado, mialgias, náuseas e insomnio, incluso puede causar anemia en el 7% de individuos después de cuatro semanas de tratamiento. La zidovudina puede causar supresión de médula roja y por ello debe utilizarse con gran cautela en personas que tienen ya granulocitopenia o anemia. La administración concomitante de otros agentes que pueden suprimir la médula ósea como ganciclovir, interferón alfa, dapsona, flucitosina, vincristina o vinblastina agrava el peligro de toxicidad. Probenecid, fluconazol, acetaminofén, y ácido valproico pueden hacer que aumenten las concentraciones plasmáticas de la zidovudina.

La zidovudina combinada con otros inhibidores nucleosídicos de la inversotranscriptasa han producido mayor beneficio clínico que sola, la combinación de zidovudina con lamivudina logró una disminución del 66% en la evolución de la enfermedad.(8)

4.4.2.1.2 Lamivudina

Inhibe la inversotranscriptasa y es activo contra VIH-1, VIH-2 y el virus de la hepatitis B, muestra sinergia con otros antiretrovirales que incluyen zidovudina, estavudina, didanosina, nevirapina, y delavirdina, surge a muy breve plazo enorme resistencia a la lamivudina a diferencia de otros análogos nucleosídicos, basta una sola mutación en el codón 184 para originar resistencia extraordinaria y puede inhibir en cierta manera la proliferación del virus.

Después de ingerida ya sea con o sin alimentos es grande la biodisponibilidad de la lamivudina y aproximadamente al término de 1 hora alcanza valores plasmáticos máximos. La larga vida media intracelular del trifosfato del fármaco sugiere que podría ser eficaz una sola dosis al día, la lamivudina se excreta por la orina. Son raros los efectos adversos de este fármaco pero en dosis mayores de las recomendadas se han señalado la aparición de cefaleas y náuseas. El trimetoprim incrementa las concentraciones plasmáticas de la lamivudina pero no se necesita ajustar la dosis.(8)

4.4.2.2 Inhibidores de la Proteasa (IP)

La proteasa es una enzima que el VIH necesita para completar su proceso de replicación dando origen a nuevos virus capaces de

infectar otras células. En ese proceso, produce cadenas largas de proteínas que necesitan cortarse en trozos más pequeños. La fragmentación de las cadenas más largas está producida por la proteasa y los Inhibidores impiden que la fragmentación tenga lugar con lo que las proteínas que se forman dan lugar a copias defectuosas que si bien pueden destruir la célula que infectó, ya no pueden infectar más células. Al producir nuevos virus defectuosos se logra que la infección no se propague dentro del organismo con la misma rapidez y teóricamente se podría llegar a una "cronificación" de la infección, ya que al haber menos virus, menos células CD4 se infectarían y la persona que vive con el VIH podría combatir mejor las infecciones y vivir más tiempo. Estas drogas dan flexibilidad en el manejo terapéutico, de manera que se pueden combinar estas drogas con otras

Dentro del grupo de los IP se encuentran los siguientes:
Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Lopinavir, Nefinavir, Amprenavir, Tipranavir

Reducen la cantidad del VIH en la sangre lo que retarda el proceso de la enfermedad. Se ha observado reducción hasta en un 99% aunque algunos sigan latentes dentro de las células infectadas, por lo tanto aumenta el número de linfocitos CD4. Prolongan el tiempo de aparición de las enfermedades defensoras de SIDA, ayudan a que se desarrollen menos infecciones oportunistas y mejora en la salud general y da capacidad para hacer más actividades diarias.

Cómo casi todos los medicamentos fuertes los IP causan efectos secundarios y es difícil determinar su gravedad y frecuencia. Hasta el momento parecen tener menos efectos secundarios y ser menos tóxicos que otros medicamentos aprobados contra el VIH.
(3)

4.4.2.3 Análogos No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR)

Fueron aprobados para el tratamiento de la infección VIH/SIDA en junio de 1996 y son la tercera clase de fármacos anti VIH. Interfieren en la misma etapa de los NRTI, pero utilizando un proceso químico diferente. Los primeros NNRTI se descubrieron en 1990. Tienen una estructura química heterogénea; actúan de un modo no competitivo a diferencia de los análogos de los nucleósidos, sobre la transcriptasa inversa, causando una ruptura en el sitio catalizador de la enzima. In Vitro actúan sinérgicamente con los NRTI y son activos frente a las cepas de VIH resistentes al AZT. Los mejores resultados se han obtenido cuando se han utilizado en una triple asociación, generalmente junto a AZT y ddi. En estudios clínicos se ha podido observar que estas

asociaciones disminuyen la carga viral por lo tanto, aumentan el número de células CD4, sin embargo, no existen datos que permitan afirmar que mejoran la supervivencia o retrasan la aparición de SIDA. Parece ser que los NNRTI ofrecen mejores resultados cuando se usan en terapia de combinación en personas que nunca han recibido terapia previa con antiretrovirales. Los NNRTI son una alternativa a los IP en las asociaciones con 2 NRTI para las personas que no toleran los IP o que no los quieren tomar. Se desconoce si esta alternativa es equivalente a la aconsejada: 2 NRTI y 1 IP, ya que mientras éstos actúan sobre dos blancos diferentes, los NNRTI y los NRTI actúan sobre el mismo).

Dentro del grupo de NNRTI se encuentran los siguientes:
Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz. (2)

4.4.2.3.1 Efavirenz

Este fármaco a semejanza con otros compuestos de esta clase, no posee actividad notable contra VIH-2 u otro retrovirus. Este se absorbe de modo satisfactorio en la vía gastrointestinal y en 3 a 4 horas alcanza sus concentraciones máximas en plasma. La proporción que es absorbida disminuye conforme aumentan las dosis, la biodisponibilidad aumenta si la persona consume alimentos con abundante grasa. Su vida media larga permite administrarlo una vez al día, entre los efectos adversos mas comunes encontramos cefalea, mareos, pesadillas, disminución de la concentración psíquica y exantema. Los síntomas del sistema nervioso central casi siempre aparecen con la primera dosis y pueden persistir durante horas. Los más intensos por lo general desaparecen en el curso de semanas. El efavirenz puede disminuir las concentraciones de fenobarbital, fenilhidantoína, carbamazepina, y metadona. Los efectos del efavirenz en las cifras de inhibidores de proteasa es variable disminuye los valores de indinavir, saquinavir y amprenavir, pero aumenta la de ritonavir y nelfinavir.

El empleo de efavirenz esta autorizado para tratar la infecciones por VIH-1 en combinación con otros antiretrovirales. Fue el primer agente antiretroviral aprobado por la FDA, para administrarse una vez al día. (8)

4.4.2.4 Inhibidor de Fusión o Inhibidor de Entrada (IF)

Se une a una proteína de superficie del VIH llamada gp41. Una vez que lo hace, el VIH no puede unirse a la superficie de las células T, lo que evita que el virus infecte las células sanas. Fuzeon (enfuvirtide) es el medicamento que pertenece a este grupo. (2)

Entre los efectos que puede causar la terapia antiretroviral tenemos: la falta de apetito, dolor bucal, problemas con la digestión, problemas con el gusto, gases, náuseas, diarrea, fatiga y depresión.

4.4.3 Criterios para el inicio de la terapia antiretroviral

El uso de la terapia antirretroviral (ARV) combinada ofrece beneficios claros sobre la calidad y expectativa de vida de las personas con infección por VIH, lo cual cambió su perspectiva a un padecimiento crónico y tratable. El manejo de la infección por VIH tiene similitudes con otras enfermedades crónicas. En la infección por VIH, sin embargo, el tratamiento inicial y su mantenimiento adecuado a lo largo del tiempo tienen una importancia crucial en la evolución y respuesta del paciente a terapias futuras. Los objetivos de la terapia ARV de inicio son: reducir la carga viral hasta un nivel no detectable basado en las técnicas actuales y mejorar el grado de inmunosupresión, expresado por la elevación de las cuentas de células CD4+, ambos durante el mayor tiempo posible. Todo esto con el fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de la persona infectada. La posibilidad teórica de erradicación viral es actualmente improbable, por lo que el tratamiento una vez iniciado debe mantenerse indefinidamente. El inicio de la terapia ARV en etapas tempranas (conteo de linfocitos CD4+ por arriba de 350 células) ofrece beneficios teóricos, sin embargo, el beneficio clínico a largo plazo es cuestionable. Los factores que apoyan un inicio temprano incluyen: suprimir la multiplicación viral al máximo, conservar la función inmunológica antes de que ésta se deteriore irreversiblemente, prolongar el bienestar y la vida del paciente, reducir el riesgo de resistencia farmacológica como resultado de la supresión temprana de la multiplicación viral con tratamiento potente, disminución de la fármaco-toxicidad al tratar al paciente más saludable y posiblemente la disminución del riesgo de transmisión viral.

La cuenta de linfocitos T CD4+ y la carga viral son predictores independientes de la progresión clínica y por tanto, deben usarse para tomar la decisión de iniciar. Entre ambos marcadores, el primero tiene mayor importancia para la determinación del momento de inicio de ARV. Los factores que deben considerarse para tomar la decisión de inicio son:

- El deseo y compromiso del individuo de iniciar el tratamiento.
- El grado de inmunodeficiencia existente, determinado por recuento de Linfocitos T CD4+.
- El riesgo de progresión de la enfermedad, que se determina con los niveles del RNA del VIH en el plasma.
- Los beneficios y riesgos potenciales de los fármacos con el uso a largo plazo.

En el paciente asintomático debe considerarse el riesgo de progresión en los próximos años en base a las determinaciones de linfocitos CD4+ y carga viral de VIH. En este paciente, con cuentas de linfocitos T CD4+ superiores a 350/ μ L no se recomienda actualmente iniciar tratamiento, pues el riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas a VIH es

lejano. En contraste, en ese mismo paciente asintomático, con cifras de linfocitos CD4 menores de 200 x μ L se recomienda iniciar tratamiento, independientemente de la determinación de carga viral, pues el riesgo de enfermedades relacionadas con VIH es significativo. Cuando las cifras de células T CD4+ se encuentran entre 200 y 350 x μ L la determinación de carga viral es importante para tomar la decisión. Si ésta es igual o mayor a 55,000 copias/ μ L, el riesgo de progresión es importante por lo que se recomienda iniciar tratamiento. Si no se dispone de la prueba debe actuarse hacia el lado seguro y asumir que es elevada, y por tanto, iniciar tratamiento. En los casos en que la carga viral se encuentre debajo de las 55,000 copias, el riesgo de progresión es mucho menor y la decisión de iniciar se puede aplazar. Esta decisión debe individualizarse de acuerdo a las condiciones particulares del paciente y su preferencia, y en caso de no iniciar se debe tener la posibilidad de una vigilancia estrecha con conteos de células T CD4+ cada 3 a 4 meses. En pacientes que presentan manifestaciones clínicas ocasionadas por alguna infección oportunista o neoplasia, la indicación de iniciar tratamiento es clara y aunque es deseable tener las determinaciones de carga viral y linfocitos CD4 en ese momento, la disponibilidad de estas pruebas no debe retrasar el inicio del tratamiento, pues el resultado no va a ser determinante para la toma de decisión. Aun cuando en mujeres se ha demostrado que los valores de la carga viral son más bajos en comparación con los hombres; las recomendaciones para el tratamiento no son diferentes. En conclusión, el momento de inicio y el tipo de terapia ARV deben ser acordados con el paciente. El inicio de la terapia depende del estado clínico, virológico, e inmunológico del individuo, y en forma muy importante del compromiso para apegarse al tratamiento propuesto. La terapia antirretroviral debe ser iniciada una vez que se haya determinado que existe una indicación clara de acuerdo a los criterios mencionados, y en el momento en que el paciente ha aceptado el compromiso y la disposición para tomarla adecuadamente por tiempo prolongado. (3)

5. OBJETIVOS

5.1 General

Determinar la eficacia del tratamiento antiretroviral con efavirenz, lamivudina y zidovudina (protocolo del departamento de Infectología) en pacientes infectados con el VIH/SIDA atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

5.2 Específicos

- Identificar las características socio-demográficas (sexo, edad, escolaridad, procedencia) de los pacientes con VIH/SIDA que recibieron tratamiento antiretroviral con Zidovudina, Lamivudina y Efavirenz
- Evaluar la evolución clínica en los pacientes que recibieron tratamiento antiretroviral
- Verificar la evolución del recuento de linfocitos CD4+ en pacientes que recibieron tratamiento antiretroviral
- Identificar los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia durante la terapia antiretroviral
- Verificar la evolución de los niveles sanguíneos de carga viral que presentaron los pacientes en tratamiento antiretroviral
- Cuantificar el porcentaje de pacientes que abandonan la terapia e identificar las causas del abandono
- Identificar las patologías oportunistas que aparecieron a pesar del tratamiento antiretroviral

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1. Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes infectados con el VIH/SIDA que han recibido el tratamiento establecido por el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el período comprendido de enero del año 2002 a diciembre del año 2006.

6.2 Unidad de Análisis

Expedientes clínicos de pacientes infectados con el VIH/SIDA

6.3 Población y Muestra

6.3.1 Población

La población estudiada fue de 506 pacientes afiliados al seguro social, a quienes se les diagnosticó infección por el VIH/SIDA, y quienes recibieron tratamiento en el Hospital de Infectología del instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el mes de enero del año 2002 a diciembre 2006

6.3.2 Muestra

La muestra estudiada fue de 336 pacientes elegidos por muestreo no probabilístico intencionado basado en elementos representativos de la población.

6.4 Criterios de inclusión

- Pacientes afiliados al seguro social
- Pacientes adultos con diagnóstico de VIH/SIDA
- Pacientes que recibieron terapia antiretroviral en el período de estudio
- Pacientes que tuvieron por lo menos 4 muestras de carga viral.

6.5 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes quienes su expediente clínico no se encontró en el hospital de Infectología en el período en que se realizó el trabajo de campo.
- Pacientes que fallecieron en el período que abarcó el estudio, sin importar la causa debido a la inaccesibilidad al expediente clínico.

6.6 Variables de estudio

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION	
Características socio-demográficas	Sexo	Condición Orgánica masculina o femenina, de los animales y las Plantas	Según registro en expediente del paciente	Cualitativa	Masculino Femenino	Nominal
	Edad	Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida Humana	Tiempo que ha vivido una persona según expediente del paciente	Cuantitativa	a. 15-19 años b. 20-24 años c. 25-29 años d. 30-34 años e. 35-39 años f. 40-44 años g. 45-49 años h. > 50 años	Intervalo
	Procedencia	Lugar donde vive una persona	Lugar donde vive el paciente según registro en expediente	Cualitativa	Departamentos De Guatemala	Nominal
	Escolaridad	Tiempo que se tarda el conjunto de cursos que un estudiante sigue en un Establecimiento Docente	Nivel académico que posee el paciente según Consta en el expediente	Cualitativa	Analfabeta Alfabeto sin instrucción formal Primaria Secundaria Diversificado Universitario	Nominal
Evolución clínica	Periodo de transformación progresiva de una enfermedad	Evolución favorable desfavorable de acuerdo al examen físico y síntomas según registro en expediente	Cualitativa	Favorable Desfavorable	Nominal	
Recuento de linfocitos T CD 4 +	Prueba a través de la cual se cuantifica el nivel plasmático de linfocitos T CD4+	Prueba sanguínea para medir el grado de deterioro inmunológico	Cualitativa	Elevación Disminución	Nominal	
Efectos Adversos	Síntomas en su mayoría temporales y de	Síntomas presentados por los pacientes que		Anorexia Dolor bucal Indigestión		

	intensidad leve que pueden ser molestos e interferir con la vida diaria del paciente	recibieron la terapia antiretroviral	Cualitativa	Nauseas Gas abdominal Diarrea Depresión Fatiga Otros	Nominal
Carga Viral	Prueba a través de la cual se cuantifica el nivel plasmático de RNA - HIV	Niveles sanguíneos del virus del VIH en los pacientes que recibieron el tratamiento antiretroviral	Cuantitativa	a. Indetectable b. < 400 copias/ml c. 400-750000 copias/ml d. >750000 copias/ml	Razón
Abandono del Tratamiento	Interrupción de la medicación antiretroviral	Interrupción del esquema de tratamiento antiretroviral con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina	Cualitativa	Presente Ausente	Nominal
Patología Oportunista	Diversas enfermedades causadas por diferentes microorganismos que conviven en el cuerpo humano y que cuando el sistema inmunológico se debilita aprovechan para causar una enfermedades	Infección causada por microorganismos catalogados como oportunistas durante el periodo en que los pacientes recibieron el tratamiento antiretroviral	Cualitativa	Ausente Presente	Nominal

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados

El estudio provee información del paciente diagnosticado con infección por VIH/SIDA así como de la evolución del paciente durante el tiempo en que recibe el tratamiento antiretroviral .

Se evaluaron expedientes clínicos en el Hospital de Infectología del Seguro Social, de pacientes diagnosticados con VIH/SIDA y que recibieron terapia antiretroviral con zidovudina, lamivudina y efavirenz en el período comprendido entre enero 2002 a diciembre 2006

La evaluación de dichos expedientes se llevó a cabo por la investigadora, quien dedicó tres días por semana, durante un período de seis semanas.

En base a los expedientes clínicos se llenó la boleta de recolección, con los datos correspondientes, para lo cual se elaboró un instrumento específico en el cual se incluyeron todas las variables en estudio y se aplicó al expediente clínico de cada paciente incluido en la investigación. Este instrumento fue llenado por la investigadora. (Ver anexo no. 1)

6.8 Aspectos éticos de la investigación

El estudio se desarrolló en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con previa autorización del Comité de Ética de dicha institución, colocando en la sección de anexos la carta extendida por el mencionado comité. Además la información de los pacientes estudiados fue confidencial y la divulgación de los resultados obtenidos se realizó de manera general, sin especificar identificación de los pacientes.

6.9 Alcances y limitaciones de la investigación

Alcances

- Se estableció un banco de datos de los pacientes para futuros estudios.
- Proporcionar información objetiva de la evolución de los casos de VIH/SIDA.

Limitaciones

- Inadecuado archivo de los expedientes clínicos

6.10 Análisis y tratamiento estadístico de los datos

Para realizar el análisis de los resultados se utilizó la comparación de variables mediante el uso de tablas cruzadas.

Con el propósito de comparar las diferencias estadísticas entre la frecuencia de pacientes con evolución favorable o desfavorable y las variaciones del conteo de linfocitos T CD4+ y Carga viral, se

utilizó la prueba de Chi cuadrado para un nivel de significación de 95%. Los valores de p igual o menor de 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Se empleó el procesador de texto Microsoft Word y el graficador Microsoft Excel de Office 2003. Todos los resultados se mostraron en tablas y gráficas expresadas en porcentajes.

7. PRESENTACION DE RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio, los cuales se realizaron de la siguiente manera

- **Características Socio-Demográficas**

Tabla 1

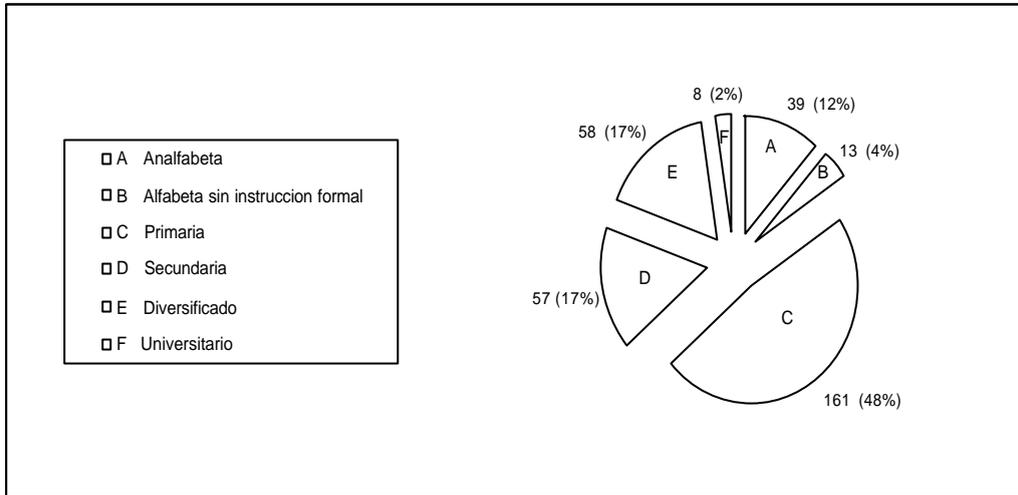
Distribución por edad y sexo de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina
Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006,
Guatemala julio de 2007

Edad	Sexo		Total	%
	Masculino	Femenino		
15 – 19	1	1	2	0,6
20 – 24	18	10	28	8,3
25 – 29	44	20	64	19
30 – 34	61	22	83	24,7
35 – 39	36	8	44	13,1
40 – 44	36	10	46	13,7
45 – 49	20	6	26	7,7
50 o mas	40	3	43	12,8
TOTAL	256	80	336	100%

FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

Gráfica 1

Escolaridad de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007



FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

Tabla 2

Procedencia de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina
Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006,
Guatemala julio de 2007

Procedencia	No. de pacientes	%
Guatemala	153	45.50
Escuintla	78	23.10
Suchitepequez	30	9
Izabal	17	5
Jutiapa	13	3.90
San Marcos	7	2.10
Zacapa	6	1.80
Quetzaltenango	5	1.50
Huehuetenango	4	1.20
Jalapa	4	1.20
Alta Verapaz	4	1.20
Sacatepequez	3	0.90
Chiquimula	3	0.90
Retalhuleu	2	0.60
Quiche	2	0.60
Baja Verapaz	2	0.60
Nicaragua	1	0.30
Salvador	1	0.30
Petén	1	0.30
TOTAL	336	100%

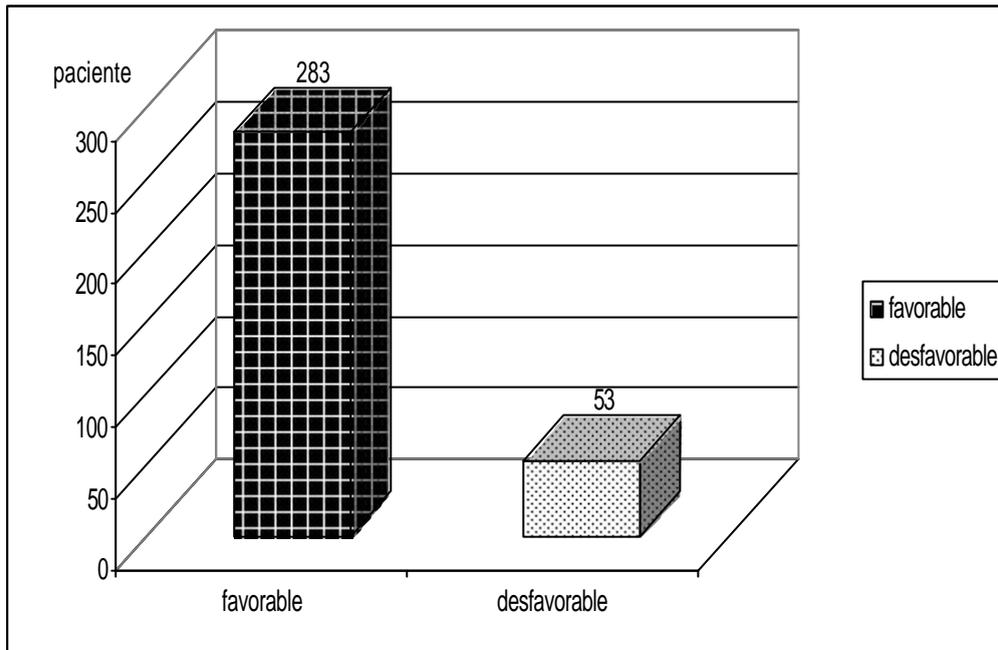
FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre

2006

▪ **Evolución Clínica**

Gráfica 2

Evolución clínica de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007

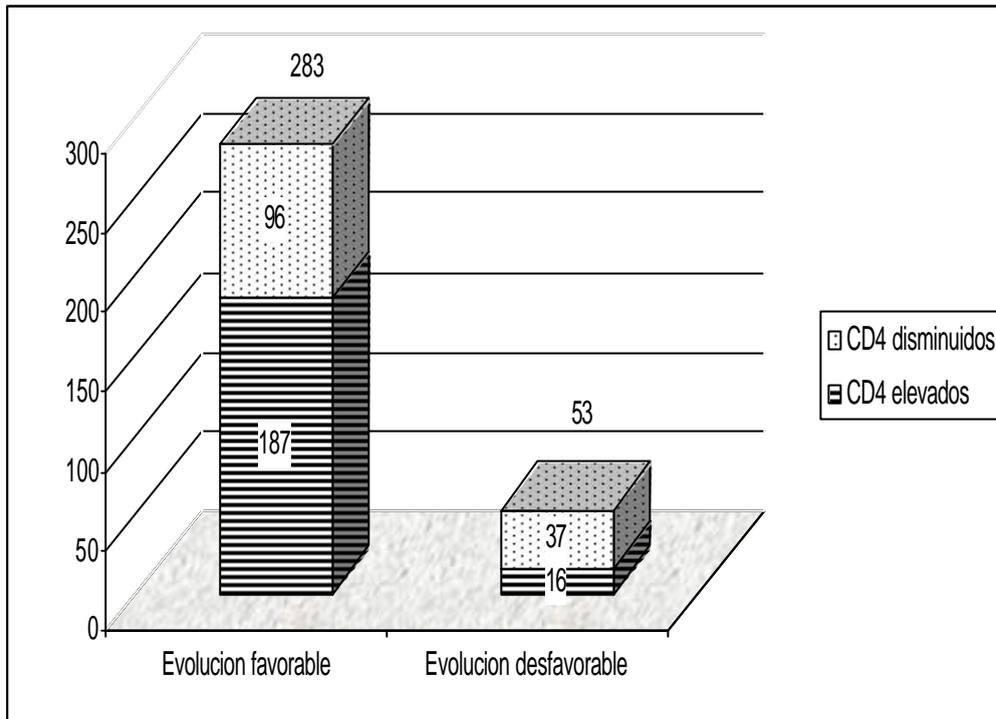


FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

- **Evolución del recuento de Linfocitos CD4+**

Gráfica 3

Relación entre el recuento de linfocitos CD4+ y la evolución favorable / desfavorable de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina
Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006,
Guatemala julio de 2007



FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006.

▪ **Efectos Adversos**

Tabla 3

Efectos adversos presentados por los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007

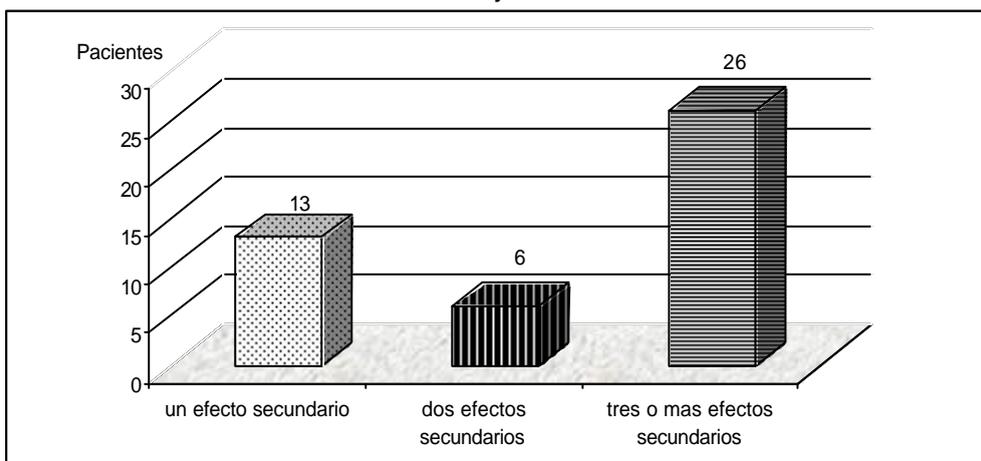
Efectos Secundarios	No. de pacientes	%
Prurito	19	17.80
Dolor Epigástrico	16	15
Diarrea	14	13.10
Cefalea	12	11.20
Dolor de miembros inferiores	12	11.20
Debilidad	11	10.30
Otros	9	8.40
Nausea	8	7.50
Ansiedad	4	3.70
Mareos	2	1.90
TOTAL	107	100%

Otros: (Tinitus, pesadillas, anorexia, neuropatía, depresión, insomnio, dolor óseo, flatulencia, vértigo, reacciones alérgicas, parestesias)

FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

Gráfica 4

Número de efectos adversos presentados por pacientes VIH positivo en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007

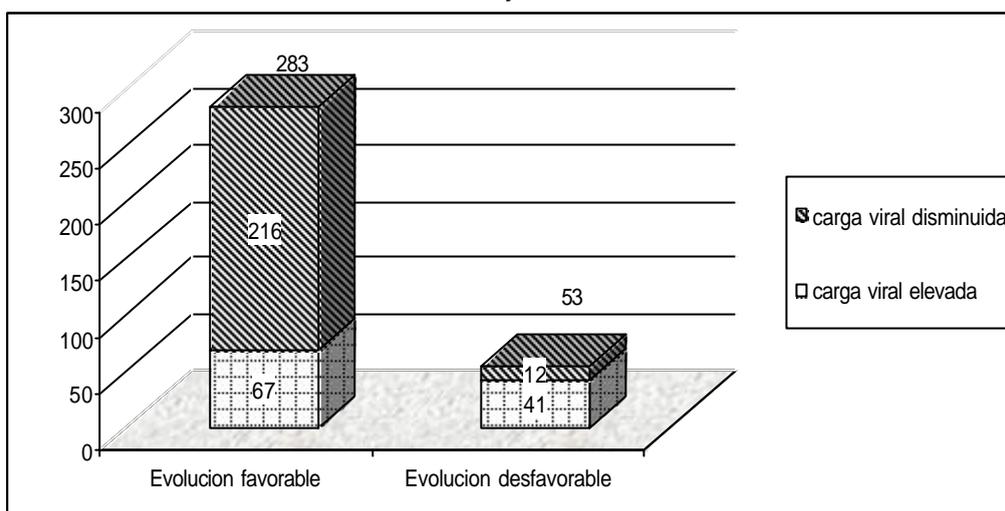


FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

- **Evolución del nivel de carga viral**

Gráfica 5

Relación entre el nivel de carga viral y la evolución favorable/desfavorable de los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina
Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007



FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

- **Abandono de tratamiento**

Tabla 4

Causas del abandono del tratamiento de los pacientes VIH positivos con el esquema Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina
Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007

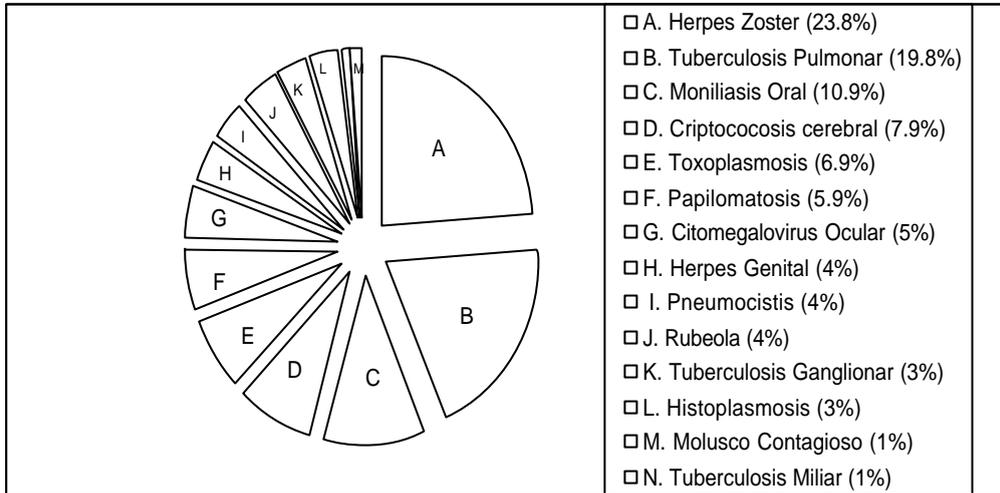
Causa del abandono	No. de pacientes
Perdida de afiliación al ya no tener trabajo	12
Por no asistir a citas	3
Por efectos secundarios	1
TOTAL	16 (4.8%) n=336

FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el período de enero 2002 a diciembre 2006

▪ **Patologías oportunistas**

Gráfica 6

Patologías oportunistas que presentaron los pacientes VIH positivos en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007

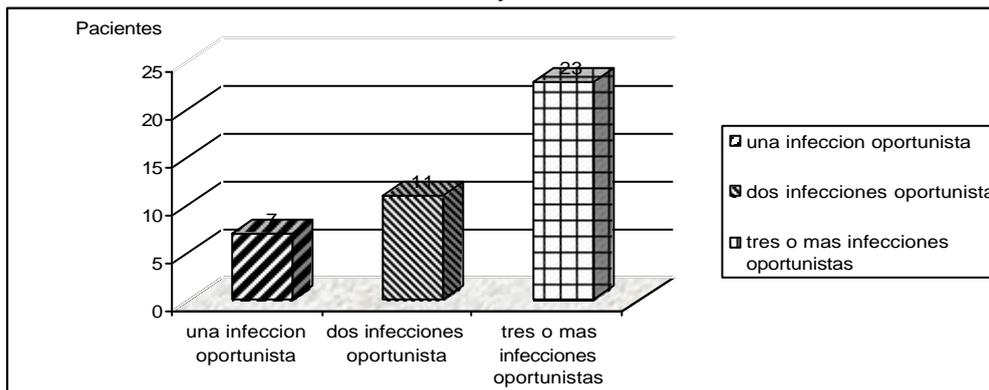


Patologías Oportunistas: 101 patologías reportadas n = 336

FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el periodo de enero 2002 a diciembre 2006

Gráfica 7

Número de patologías oportunistas presentadas por pacientes VIH positivo en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina Hospital de Infectología del IGSS, enero de 2002 – diciembre de 2006, Guatemala julio de 2007



FUENTE: Expedientes de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina evaluados en el Hospital de Infectología del IGSS en el periodo de enero 2002 a diciembre 2006

8. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Luego de aparecer la pandemia de SIDA rápidamente se describió su historia y las diferencias regionales, así como las variables dependientes del mecanismo de adquisición, edad y sexo de la población; así mismo se inició la descripción de los diferentes fármacos antiretrovirales. La primera droga descrita fue la zidovudina que a mediados de la década de los 80 demostró disminución de mortalidad y de infecciones oportunistas al corto plazo en población con enfermedad moderadamente avanzada o en etapa SIDA. Luego surgió el uso combinado de estos medicamentos aumentando la eficacia y produciendo disminución de morbilidad y mortalidad, finalizando a finales de los años 90 el uso de la monoterapia.

En este estudio se tomó como muestra los expedientes clínicos de los pacientes que asisten a la consulta externa del Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que fueron diagnosticados con el VIH/SIDA y que recibieron tratamiento antiretroviral basado en el esquema de Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina en el período comprendido entre el mes de enero del año 2002 a diciembre 2006. Siendo en total 506 expedientes clínicos, sin embargo fueron excluidos 170, correspondiendo al 33%, de los cuales 144 no se encontraron en el archivo del hospital, desconociendo la localización exacta de los mismos, 10 expedientes correspondían a pacientes fallecidos, siendo este criterio de exclusión y finalmente 16 expedientes pertenecían a pacientes que habían abandonado el tratamiento, que aunque no fue descrito como criterio de inclusión, dichos expedientes no cumplían con el mínimo de muestras de recuento de carga viral establecidas. Se investigó también las causas que llevaron a estos pacientes al abandono de su tratamiento, encontrando que la mayoría se debió a la pérdida de la afiliación al seguro social al encontrarse desempleados, siendo estos en total 12 pacientes, siendo otra causa establecida la inasistencia a las citas programadas, con lo cual el seguro social determina concluido el caso, correspondiendo esta causa a tres pacientes; finalmente se encontró que un paciente abandonó el tratamiento debido a los efectos secundarios que este le produjo.

Un dato interesante encontrado en el estudio fue el hecho de que el 76.2% de los pacientes correspondían al sexo masculino en contraposición con un 23.8% del sexo femenino. Posiblemente influenciado por el hecho de que el sexo masculino predomina en la población afiliada. Con respecto a la edad de los pacientes estudiados se determinó que la mayoría se encontraban el rango de edad comprendido entre los 30 y 34 años, siendo estos 83 pacientes de los cuales 61 correspondían al sexo masculino y 22 al sexo femenino, representando un 24.7% del total de la muestra. En orden descendente se encuentra el rango de edad 25 a 29 años, el cual corresponde al 19% del total de los pacientes, siendo estos 44 pacientes masculinos y 20 pacientes del género femenino. Se puede observar que en los pacientes mayores de 50 años, existe un marcado predominio del sexo masculino ya que únicamente se encontraron 3 pacientes mujeres en comparación con 40 pacientes hombres. Otro dato importante es que solamente se encontraron dos pacientes en la edad comprendida entre los 15 y los 19 años, esto probablemente se deba a

que la población estudiada corresponde a la económicamente activa y por lo tanto son mayores de edad y no se catalogan en este rango.

Otra variable estudiada, fue el grado de escolaridad de los pacientes, determinando que el 48% de estos, habían cursado algún grado de primaria, en orden decreciente se encontró que 17% habían cursado secundaria y otro 17% había cursado diversificado, 12% eran analfabetas y un 4% alfabetos sin instrucción formal, únicamente un 2% tenía estudios universitarios. Con esto resultados podemos observar que el 87% de la muestra tuvo acceso a la educación, indicando esto la deficiencia del sistema educativo del país en cuanto a la información sobre educación y enfermedades de transmisión sexual.

Se investigó también el lugar de procedencia de los sujetos en estudio, confirmando que 140 pacientes eran originarios del departamento de Guatemala correspondiendo a un 41.7%, lo cual indica que esta es una patología centralizada, sin embargo debe considerarse el subregistro que existe en nuestro país, y que en la capital es donde mejor actualizadas se encuentran las estadísticas. Otros departamentos con importante número de pacientes fueron Escuintla representando 23.2%, Suchitepequez 8.9% e Izabal 5%.

Así mismo fueron encontrados dos pacientes no originarios del país, uno de Nicaragua y otro de El Salvador que por ser beneficiarias esposas tenían derecho al tratamiento brindado por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Según datos estadísticos del Hospital Roosevelt, se estima que la tuberculosis constituye la principal patología oportunista presentada por los pacientes con VIH/SIDA; en el presente estudio se demostró que esta patología persiste hacia la misma tendencia, encontrando que 30% de los pacientes presentaron patologías oportunistas, de los cuales 24 fueron diagnosticados con tuberculosis, 20 presentaban tuberculosis pulmonar, 3 tuberculosis ganglionar y un paciente con tuberculosis miliar; siendo evidente que la tuberculosis sigue siendo la principal enfermedad definitoria de SIDA en los pacientes VIH positivos, sin embargo en el presente estudio se demostró que también 24 pacientes presentaron Herpes Zoster, estando esta patología al mismo nivel que la tuberculosis. Otras patologías oportunistas encontradas fueron: Moniliasis Oral en 11 pacientes, Criptococosis cerebral en 8 pacientes. Siendo un total de 101 patologías oportunistas reportadas, que fueron presentadas por 41 pacientes, de los cuales 23 reportaron tres o más patologías oportunistas, 11 presentaron dos patologías oportunistas y 7 presentaron una única patología.

Se analizaron también los efectos adversos producidos por el tratamiento antiretroviral con el esquema en estudio, encontrando que los principales síntomas referidos por los pacientes fueron prurito, dolor epigástrico, diarrea y cefalea. Identificando un total de 107 efectos adversos, presentados por 45 pacientes que corresponden a un 13.39%, lo que significa que la mayoría, un 86.61% de los pacientes toleraron los medicamentos sin presentar efecto alguno. Siendo estos los resultados esperados de acuerdo a la literatura

revisada, ya que la cefalea, la diarrea y los síntomas gastrointestinales corresponden a los principales efectos adversos.

Fueron estudiados la carga viral y el recuento de linfocitos CD4+. Para lo cual se analizaron cuatro muestras de cada paciente, tomándose la primera muestra antes del inicio de la terapia y la última se tomó al finalizar el periodo de estudio, ya que ninguno de los pacientes finalizó su tratamiento durante el tiempo estudiado. Se puede observar que antes de iniciar la terapia 242 pacientes correspondientes al 72% presentaban una carga viral entre el rango comprendido entre 400 a 750,000 copias, inclusive 36 pacientes presentaban una carga viral por encima de 750,000, mientras que solamente 30 tenían un recuento indeterminado de carga viral. Al comparar estos resultados con la muestra tomada al final del estudio, se puede observar que hubo una gran mejoría en los recuentos de carga viral; ya que 141 pacientes presentaron un recuento indeterminado, aumentando cuatro veces el número de pacientes en este rango. Se encontró que los pacientes con carga viral menor a 400 copias aumentaron de 25 a 90 y que los pacientes con carga viral comprendida en el rango de 400 a 750,000 copias disminuyeron de 242 a 98, así mismo disminuyeron también de 36 a 7 pacientes los que tenían recuentos superiores a 750,000. Con respecto al recuento de linfocitos CD4+ se encontró la misma situación, en la cual aumentaron los pacientes con recuentos mayores de 500 al final del estudio y disminuyeron los pacientes con recuentos inferiores a 200. Encontrando que de 180 pacientes con recuento inicial menor de 200 al final de estudio solamente 97 persistía con este recuento, aunque el aumento de pacientes con recuento mayor de 500 no fue tan significativo, pues de 42 pacientes al inicio del estudio, únicamente 52 finalizaron con este recuento.

Para finalizar, luego de evaluadas tanto la respuesta virológica e inmunológica de los pacientes en el estudio, se observó que la mayor parte de éstos, tienden hacia una evolución favorable en ambos aspectos; sin embargo estos no representan al 100%, ya que se encontraron pacientes que a pesar de la terapia antiretroviral persistieron con cargas virales elevadas y disminución del recuento de linfocitos CD4+ por debajo del rango normal. Al aplicar la prueba estadística de Chi Cuadrado, se encontró que los datos analizados en este estudio presentan un nivel de significancia mayor de 95%, lo que demuestra que existe una relación entre el nivel de carga viral y linfocitos CD4+ y la evolución favorable del paciente. De acuerdo a los resultados obtenidos se considera eficaz la terapia antiretroviral con efavirenz, lamivudina y zidovudina.

9. CONCLUSIONES

- Las características socio-demográficas (sexo, edad, escolaridad, procedencia) de los pacientes es que 66.2% son del sexo masculino; 70.5% está entre los 25 a 44 años de edad; el 88% son alfabetas y 48.2% procedían del departamento de Guatemala.
- Al evaluar la evolución clínica de los pacientes que recibieron terapia antiretroviral, se encontró que el 84.2% presentaron evolución favorable y el 15.8% presentaron evolución desfavorable. Lo que demuestra que al recibir el esquema en estudio la evolución clínica es satisfactoria.
- Al analizar el recuento de linfocitos CD4 +. se encontró una buena respuesta al tratamiento, ya que el porcentaje de pacientes quienes tuvieron una evolución favorable con recuento de linfocitos CD4+ aumentado es de 66.08% lo que demuestra que la terapia retroviral estudiada estimula la respuesta inmune, por lo tanto al tener el paciente mejor inmunidad también mejorará su evolución clínica.
- Se identificó 45 pacientes que presentan efectos adversos representando esto un 13.39%, lo que significa que la mayoría un 86.61% de los pacientes toleran el medicamento sin presentar efecto alguno. Lo que demuestra que el esquema de tratamiento en base a Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina tiene buena tolerancia.
- Al evaluar los niveles serológicos de carga viral se determinó que el 76.3% presentaron evolución favorable con disminución de la misma. Lo que demuestra que al recibir la terapia retroviral con la combinación efavirenz, lamivudina y zidovudina se produce una respuesta virológica favorable.
- El porcentaje de pacientes que abandonan la terapia con efavirenz, lamivudina y zidovudina son 5%, siendo la causa principal la pérdida de la afiliación al quedar desempleados, por lo cual el Seguro Social dio caso concluido a estos pacientes no brindándoles más el tratamiento respectivo.
- Se identificaron patologías producidas por microorganismos oportunistas en 41 pacientes correspondiendo a un 12.2%, lo que significa que la mayoría de los pacientes, un 87.8% no presentan patologías oportunistas al recibir la terapia antiretroviral, encontrando que 23 de éstos, que corresponden a un 56%, son afectados por tres o más microorganismos oportunistas.

10. RECOMENDACIONES

- Mejorar el registro de las evoluciones que se realizan en cada cita del paciente, ya que no todos los datos se encuentran anotados en todas las evoluciones y en algunos expedientes se observó el extravío de ciertas evoluciones.
- Tener un mejor control con los expedientes clínicos que se utilizan en el Seguro Social, ya que muchos de estos no se encuentran en el archivo del hospital.
- Dar seguimiento a los pacientes que por alguna razón dejan de ser afiliados al Seguro Social, procurando su atención en otras instancias dedicadas a brindar tratamiento el VIH SIDA.
- Luego de finalizado el presente estudio y con los resultados obtenidos se recomienda continuar el uso de la terapia antiretroviral basada en Efavirenz, Lamivudina y Zidovudina, debido a su alta eficacia.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de atención integral.: Centro nacional para la prevención y control del VIH/SIDA e ITS: Criterios para inicio de tratamiento antiretroviral en adultos. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2003/ei031c.pdf>]. 15 de febrero de 2007
2. D'Aquila, Richard y Walker Bruce.: Benefits and limits of highly active antiretroviral therapy. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/extract/282/17/1668>]. 22 de febrero de 2007
3. Dubin, Jeff.: HIV infection and AIDS. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.emedicine.com/emerg/topic253.htm>]. 15 de febrero de 2007
4. Franco-Paredes, Carlos e Ildelfonso Téllez.: Veinte años de la identificación de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Avances y retos. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-actmed/e-am2003/e-am03-4/em-am034j.htm>]. 22 de febrero de 2007
5. Fundación Barcelona SIDA 2002.: Ayuda para prevenir y tratar el VIH / SIDA en Guatemala. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.tupatrocinio.com/patrocinio.cfm/proyecto/47906110061367575252546767494570.html>]. 24 de febrero de 2007
6. Goodman, G. et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10 ed Buenos Aires: McGraw-Hill Interamericana, 2003. 2 v
7. Hammer, Scout. et al.: Treatment for Adult HIV Infection 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://jama.ama-assn.org>]. 3 de marzo de 2007
8. Harrison Principios de Medicina Interna. 15 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003. 2 v
9. Hospital Roosevelt. Departamento de Medicina Interna. Clínica de Enfermedades Infecciosas.: Epidemiología del VIH - SIDA en Guatemala Generalidades y forma de transmisión. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.usac.edu.gt/investigacion/iiqb/ponencia14.pdf>]. 22 de febrero de 2007
10. Jawetz, M. et al. Microbiología Médica. 16 ed. México: El Manual Moderno, 1999. 823p

11. Kluwer, Wolters: Historia del VIH/SIDA. [en línea] disponible en: Página WWW. [www.truvada.com/spanish/]. 3 de marzo de 2007
12. Maldarelli, F. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. En: Mandell, Douglas and Bennette's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Pittsburg: Elsevier. 2005. (pp. 1506-27)
13. Martínez, Paulina. et al.: Situación epidemiológica de la infección por VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Chile. [en línea] disponible en: Página WWW. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182006000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es]. 22 de febrero de 2007
14. Mendoza, Alberto.: SIDA-GUATEMALA: Epidemia de discriminación. [en línea] disponible en Página WWW. [ipsnoticias.net/nota.asp?idnews=37820]. 3 de marzo de 2007
15. ONUSIDA-Campaña mundial contra el SIDA. [en línea] disponible en: Página WWW. [www.unicef.org/uneteporlosninez]. 22 de febrero de 2007
16. Organización Panamericana de la salud. Guía Clínica de Antimicrobianos en el Tratamiento de las enfermedades infecciosas en Guatemala. Guatemala: OPS 2004
17. Ospina, Sigifredo.: Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. [en línea] disponible en: Página WWW. [http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=40237&id_seccion=1202&id_ejemplar=4138&id_revista=93]. 3 de marzo de 2007
18. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV -1 Infected Adults and Adolescents. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://AIDSinfo.nih.gov>]. 22 de febrero de 2007
19. Quintero, C. et al.: Evolución Clínica e Inmunológica de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida con terapia antiretroviral combinada. [en línea] disponible en: Página WWW. [http://www.aidscongress.net/article.php?id_comunicacao=231]. 24 de febrero de 2007
20. Santana, Alfredo. et al.: Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana VIH. [en línea] disponible en: Página WWW. [http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001&lng=en&nrm=iso]. 24 de febrero de 2007

21. Staszewski, Schlomo. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, Efavirenz plus Indinavir, and indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the treatment of HIV-1 Infection in adults. N. Eng. J. Med. 1999 Dic 341 (25):1865-1873
22. Tomassi, Juan Carlos.: Lucha contra la creciente crisis del SIDA. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.msf.es/proyectos/america/guatemala/Guatemala.asp>]. 3 de marzo de 2007
23. USAID.: El VIH/SIDA en Guatemala y la intervención de la USAID. [en línea] disponible en: Página WWW. [www.usaid.gov/pop_health/aids/]. 23 de febrero de 2007
24. Ustone, John y César Núñez.: Proyecciones sobre la magnitud de la epidemia de VIH-SIDA en Guatemala 1980 – 2010. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.gentepositiva.org.gt/docs/proyecciones.gt>]. 3 de marzo de 2007
25. Uvarro, Doris y Bolivar Amanda.: Nivel de información sobre del síndrome de inmunodeficiencia humana SIDA. [en línea] disponible en: Página WWW. [<http://www.monografias.com/trabajos16/nivel-informacion-sida/nivel-informacion-sida.shtml>]. 22 de febrero de 2007

12. ANEXOS

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro de Investigación de las Ciencias de la Salud
Unidad de Trabajo de Graduación

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Hospital de Infectología

Efectividad de la terapia retroviral (lamivudina, zidovudina y efavirenz) en pacientes infectados con VIH/SIDA del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Instrumento de Recolección de Datos

DATOS GENERALES:

Afiliación: _____ Edad: _____

Género: _____ Escolaridad: _____

Infecciones Oportunistas: _____ Fecha: _____

Infecciones Oportunistas: _____ Fecha: _____

Infecciones Oportunistas: _____ Fecha: _____

Fecha de Inicio de Tratamiento: _____

Fecha de Fin del tratamiento: _____

Efectos secundarios durante el Tratamiento: _____

Cuales y en que mes de tratamiento _____

Hubo Abandono de tratamiento si _____ no _____

Por que: _____

EXAMEN FISICO

Antes del tratamiento

Peso: _____ Kg. Temperatura: _____ °C

Hepatomegalia _____ Esplenomegalia _____

Adenomegalias _____

Piel y Mucosas: _____

Respiratorio: _____

Genitourinario: _____

Digestivo: _____

Nervioso: _____

Otro: _____

EXAMEN FISICO

Al finalizar el periodo de estudio

Peso: _____ Kg. Temperatura: _____ T⁰C

Hepatomegalia _____ Esplenomegalia _____

Adenomegalias _____

Piel y Mucosas: _____

Respiratorio: _____

Genitourinario: _____

Digestivo: _____

Nervioso: _____

Otro: _____

	1	2	3	4
Carga Viral				
CD4 +				