



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Especialidad En Medicina Integrada

**MANTENIMIENTO DE SUPRESIÓN VIROLÓGICA, CONTEO DE CD4 Y  
OTROS BENEFICIOS AL CAMBIAR DE LA DOSIS COMBINADA DE  
ZIDOVUDINA- LAMIVUDINA A DOSIS COMBINADA DE TENOFOVIR-  
EMTRICITABINA**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de  
Especialidad en Medicina Integrada

**Presenta:**

Med. Gral. Edith Elabed Capistran

**Dirigido por:**

Medico Especialista. Luis Homero Vargas Torrescano

**SINODALES**

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano  
Presidente

  
Firma

Med. Esp. Claudio Ortiz Mondragón  
Secretario

  
Firma

Dr. Genaro Vega Malagón  
Vocal

  
Firma

Med. Esp. Graciela Flores Aguilar  
Suplente

  
Firma

Med. Esp. Israel Salinas Estrella  
Suplente

  
Firma

Med. Esp. Benjamín R. Moreno Pérez.  
Director de la Facultad de Medicina



Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval  
Director de Investigación y Postgrado



Centro Universitario  
Querétaro.  
Febrero 2008  
México

## RESUMEN

La infección por VIH es causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida que afecta principalmente al sistema inmunológico. Hasta el 2003 ONUSIDA reportaba de 40 millones de casos a nivel mundial. En México la población de infectados es de 30360. El conocimiento de las características genéticas del virus ofreció una alternativa de tratamiento; creándose la terapia antirretroviral. Esta debe ofrecer aumento de la esperanza y la calidad de vida. La mayoría de los antirretrovirales tiene efectos benéficos como la supresión de la carga viral y el aumento de las células CD 4 pero también efectos colaterales que disminuyen la calidad de vida. Nuevos antirretrovirales permiten disminuir la carga viral, mantenimiento del conteo de CD4, y mínimos efectos colaterales. Objetivo: Demostrar que el cambio de antirretrovirales Zidovudina- Lamivudina por Tenofovir-Emtricitabina mantiene el conteo adecuado de CD4 y disminuye la carga viral además de ofrecer otros beneficios. Se realiza un estudio transversal comparativo mediante la revisión de expedientes y aplicación de encuestas a pacientes con VIH del Hospital General de Querétaro que fueron sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina durante 2006-2007. Se analizan variables como carga viral, conteo de CD 4, algunos elementos de la biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática; así también se analizan los efectos adversos de los medicamentos. Resultados: Se realizó un estudio en 39 pacientes con VIH del Hospital General de Querétaro sometidos a cambio de tratamiento Zidovudina- Lamivudina por Tenofovir- Emtricitabina, se encontró elevación en el número de CD 4 ( $Z= 0.01$ ) así también una supresión de la carga viral ( $Z=0.04$ ). Algunos otros beneficios observados en este estudio fue la elevación de la hemoglobina ( $Z=0.004$ ), las plaquetas ( $Z=0.670$ ) y en los neutrofilos ( $Z=0.096$ ). Existe disminución de efectos adversos. Conclusiones: Existen alternativas farmacológicas antirretrovirales que benefician al paciente en cuanto a supresión de carga viral y CD 4 y presentando otros beneficios al paciente.

PALABRAS CLAVE: antirretrovirales, carga viral, conteo de CD4.

## SUMMARY

Infection for HIV is produced for Human Acquired Immunodeficiency Virus, primary to affect immunological system. Even 2003 ONUSIDA to inform 40 millions cases around the world. In Mexico country the population at infected is 30360 cases. A knowledge of the genetic characteristic of the virus proporcionated a alternative treatment; created antiretroviral treatment. This owe to offer rise the hope and quality of live. Majority of antiretroviral medicine to offer benefic effects as to viral suppress and increase CD 4 cell, but as well collateral effects that diminish quality of live. New antiretroviral to permit diminish charge viral, keep count to cell CD4 and minimal collateral effects. Objective: To prove that change of antiretroviral treatment Lamivudina-Zidovudina for Tenofovir-Emtricitabina keep count adequate of cell CD4, suppress viral furthermore to offer other benefic effects. Realize an comparative, ambispective and longitudinal study through inspection of clinic expedient and application questions to VIH patients of General Hospital Queretaro submint to change of antiretroviral treatment Lamivudina-Zidovudina for Tenofovir-Emtricitabina in 2006-2007. To analyze inconstant as viral charge, cell CD4 count, some elements of blood biometric, blood chemistry ,test hepatic function; moreover to analyze adverse effects of the antiretroviral medicine. To apply statistical design no parametric with Wilcoxon test. Result: To analyze a group of 39 VIH patients, submint to change antiretroviral treatment Zidovudina-Lamivudina for Tenofovir-Emtricitabina to find increase in CD 4 ( $z = 0.01$ ) and supress to viral charge ( $z = 0.04$ ). An other benefices effect increase hemoglobin, diminish to triglyceride and total bilirrubina, the negative effects is diminish renal funtion. Diminish some secondary effects. Conclusions: Exist to antirretroviral medicine alternative that beneficts as supresión of viral charge, adequate CD 4 account and diminish to secondary adverse effects.

KEY WORDS: Antirretroviral, viral charge, CD 4 account.

## **DEDICATORIAS.**

A mi Dios Gran Arquitecto del Universo y Padre

Quien durante estos dos años me bendijo con el sustento de mi alma cada uno de los días que permanecí en este lugar y el cual permite nuestra existencia.

A mi padre, Ges Elabed H.

Por ser la persona que me inspiró al esfuerzo y hacer propia la idea y afán de superación día a día. Por enseñarme que existe la verdadera inspiración humana.

A mi madre, Iris Capistrán

Qué con sus oraciones y amor me dio la fuerza para seguir adelante día a día.

A mis hermanos, Aleyan, Maly y Abigahil

Por transmitirme alegría y consuelo en momentos de tristeza y desesperación.

A mi abuelo Rogelio Capistrán (QEPD) y mi tío Adolfo Abed (QEPD).

Por permitirme conocer la importancia de la unidad y el apoyo de una verdadera familia

## **AGRADECIMIENTOS.**

Dr. Roberto Vargas Reyes

Por confiar en mí como médico.

Dr. Mario Ortiz Amezola

Por mostrar interés entero en mi enseñanza y apoyar siempre la idea de superarme.

Dr. Luis Vargas Torrescano

Por permitirme la entrada a la consulta de los pacientes con diagnóstico de VIH, así como la intervención del expediente clínico, en el programa que el mismo precede.

Dr. Israel Salinas Estrella.

Por permitirme la entrada a la consulta de pacientes con VIH



	CONCLUSIONES	51
V	BIBLIOGRAFIA	52
	APENDICE	55

## INDICE DE CUADROS

Cuadros	Página	
4.1	Escolaridad en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	28
4.2	Comparativo de carga viral en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	31
4.3	Promedio de carga viral obtenidos con el cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina en pacientes con VIH.	32
4.4	Conteo de CD 4 en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	32
4.5	Promedio de conteo de CD 4 en pacientes con VIH con cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	33
4.6	Hallazgos de la biometría hemática en pacientes con VIH sometidos cambio de tratamiento Lamivudina- zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	34
4.7	Hallazgos en química sanguínea de pacientes con VIH sometidos os a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	38
4.8	Hallazgos de las pruebas de funcionamiento hepático de pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina- zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	42
4.9	Efectos adversos observados en pacientes VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	45
4.10	Preferencia de medicamentos referida por pacientes.	46

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
4.1	Distribución por sexo de los pacientes VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por tenofovir-emtricitabina.	27
4.2	Escolaridad de pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento por lamivudina-zidovudina por tenofovir-emtricitabina.	28
4.3	Tiempo de evolución en años de pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	29
4.4	Comparativo de carga viral de acuerdo a rangos obtenidos en pacientes sometidos al cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	31
4.5	Conteo de CD 4 en pacientes VIH sometidos al cambio de Tratamiento Lamivudina- zidovudina por tenofovir- emtricitabina.	33
4.6	Comparación de hemoglobina en pacientes con VIH con cambio de tratamiento lamivudina-zidovudina por tenofovir- emtricitabina	35
4.7	Comparativo de conteo de neutrofilos en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina- zidovudina por Tenofovir- emtricitabina.	36
4.8	Comparativo de conteo plaquetario en pacientes con VIH, sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- emtricitabina.	37
4.9	Comparativo de valores de creatinina en pacientes con tratamiento de Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	38
4.10	Comparación de porcentaje de depuración de creatinina e paciente con VIH que han sido sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	39
4.11	Comparación de niveles de colesterol en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	40
4.12	Comparación de niveles de triglicéridos en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina y cambio por Tenofovir-emtricitabina.	41

4.13	Comparación de cifras de TGO obtenidas en pacientes con VIH con el cambio de tratamiento de Lamivudina-zidovudina y cambio a Tenofovir-emtricitabina.	42
4.14	Comparación de cifras de TGP obtenidas en pacientes con VIH con el cambio de tratamiento de Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	43
4.15	Comparación de cifras de bilirrubinas totales en pacientes con diagnóstico de VIH con cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina y cambio Tenofovir-emtricitabina.	44
4.16	Efectos adversos observados en pacientes con diagnóstico de VIH sometidos al cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.	45
4.17	Preferencia de medicamentos en pacientes con cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina	46

## INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, en 1981 existieron grandes avances en cuanto a la naturaleza del virus del VIH, genética, y fisiopatología de la infección. Basado en los mecanismos genéticos del virus apareció la terapia antirretroviral; como necesidad de abatir la morbimortalidad de la enfermedad. Dicha terapia disminuyó la mortalidad, prolongando la esperanza de vida, no obstante en la evolución de este proceso se observaron múltiples complicaciones presentadas por los pacientes, atribuidas hoy; a efectos colaterales de algunos antirretrovirales, haciéndose necesaria la búsqueda del aumento de la esperanza y calidad de vida.

Los efectos secundarios de los antirretrovirales, contribuían a elevar el riesgo cardiovascular ya que ocasionaban síndrome de lipodistrofia, (aumento del panículo adiposo abdominal y disminución de la grasa de extremidades), elevando el riesgo desarrollar trastornos metabólicos (diabetes mellitus, dislipidemias). Otros efectos colaterales eran la pancreatitis, el daño hepático, renal y mielotoxicidad. El paciente tenía riesgo de morir no solo por inmunosupresión si no también por elevada posibilidad de complicaciones por efectos colaterales de una terapia que en algún momento le beneficio. A corto plazo el paciente puede presentar manifestaciones como náuseas, vómitos, mareo, diarrea, somnolencia, insomnio, síndrome depresivo, cefalea, astenia y adinamia lo que disminuye la calidad de vida del paciente, ocasionando mal apego del tratamiento, promoviendo las resistencias virales, aumento de morbilidad y elevados gastos al sistemas de salud. Esto obligó a crear de medicamentos antirretrovirales que ofrecieran prolongar la esperanza de vida, manteniendo la calidad de la misma. Se puede comparar uno de los primeros medicamentos que surgieron con la terapia antirretroviral la combinación Lamivudina-Zidovudina, de acuerdo con estudios realizados a lo largo de estas dos décadas beneficiaron a los pacientes con el mantenimiento de la supresión virológica y un conteo adecuado de la cantidad de células T CD4, sin embargo se han conocido efectos adversos del mismo. La Zidovudina ocasionaba mielotoxicidad y efectos gastrointestinales. En

tanto que Lamivudina mostraba hepatotoxicidad, pancreatitis, esteatosis y riesgo de acidosis láctica. En contraste con antirretrovirales que surgieron años después. El Tenofovir por ejemplo, ofrecía reducción de la carga viral, mejorando la tolerancia en el paciente al compararlo con Lamivudina, disminuyendo la presencia de la lipodistrofia que se presenta frecuentemente con Lamivudina. La Emtricitabina; mostró capacidad disminuir la falla virológica en 6% de los pacientes que la inician, comparándolo con otros medicamentos del mismo grupo, como la Estadovudina que dio falla virológica en 14% y mejorando la tolerancia.

Tratamiento antirretroviral ideal es el que prolonga la vida del paciente y mantiene la calidad de vida, es importante mantener al paciente en niveles óptimos en los parámetros de laboratorio, y condiciones clínicas adecuadas. El éxito del tratamiento antirretroviral se mide en tres fases: a) Éxito en la carga viral, b) Mantenimiento de un conteo de células T CD4 y c) Bienestar clínico de cada paciente o disminución de la presencia de efectos adversos.

Estudiar efectos adversos de antirretrovirales beneficia a los pacientes. Este estudio describe el comportamiento de una población de enfermos con VIH con inicio de tratamiento antirretroviral con Lamivudina-zidovudina y que cambio a Tenofovir-emtricitabina. Se espera encontrar a la segunda opción con menos efectos adversos, con supresión de carga viral y mantenimiento de T CD4.

Los objetivos del trabajo de investigación se presentan a continuación:

Objetivo general:

Identificar las diferencias en la respuesta al tratamiento con la dosis combinada “Zidovudina- Lamivudina” contra la dosis combinada “Tenofovir-Emtricitabina” en pacientes con VIH.

Objetivos específicos:

1.- Identificar las diferencias en la carga viral que presentan los pacientes con el cambio de Zidovudina-lamivudina a Tenofovir-emtricitabina.

2.- Identificar la diferencia en el conteo de linfocitos T CD 4 que presentan los pacientes con el cambio de Zidovudina-lamivudina a Tenofovir-emtricitabina.

3.- Identificar cambios en los resultados de laboratorio en pacientes VIH con el cambio de Zidovudina-lamivudina a Tenofovir-emtricitabina.

4.- Identificar los efectos secundarios en pacientes VIH con el cambio de Zidovudina-lamivudina a Tenofovir-emtricitabina.

## II. REVISION DE LA LITERATURA.

La infección por VIH es aquella causada por la presencia de el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, que afecta principalmente el sistema inmunológico de individuo y que de acuerdo a la definición del CDC, se le puede denominar SIDA cuando existe la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias y que además debe presentar una serología positiva para el virus VIH y cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/ ml. Tierney ( 2006).

### Historia.

La primera evidencia científica de la existencia VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) se encuentra publicada en New England Journal Medicine el 10 de Octubre de 1981 describiendo su artículo como una nueva enfermedad que aparecía. Posterior a esto la revista Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR) e el año de 1982 en junio- julio, publica 5 casos con neumonía por Pneumocistis Carinii y Sarcoma de Kaposi, que previamente el CDC de Atlanta había dado a conocer en Los Ángeles California, puesto que los cinco casos de pacientes expuestos en estos estudios eran homosexuales se determino la homosexualidad como gran factor de riesgo. Cabe mencionar que el primer retrovirus conocido fue el HTLV (Virus linfotrófico humano) 1 y 2 que fue descrito por Robert Gallo en 1980. En 1982 se da el nombre a esta enfermedad de AIDS (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), además de determinarse por la existencia de un caso, que también las transfusiones sanguíneas además de la relaciones entre Homosexuales podrían ser de riesgo alto para desarrollar esta nueva enfermedad, en 1983 muere el primer paciente por presencia de SIDA, fue entre 1983 a 1985 en donde los científicos Luc Montaigner y Pedro Gallo aislaron un retrovirus y demostraron que era el causante de la Inmunodeficiencia Adquirida; llamándolo VIH, fue durante este periodo que se estudio el ciclo biológico del virus, la genética, los receptores , se descubre que tenía afinidad por las células TCD 4 y por los macrófagos; de igual manera es en este periodo que se encuentra la prueba serológica de ELISA como método diagnostico. Francia y Estados Unidos comparten la patente del descubrimiento del virus y de la prueba serológica de ELISA, en Senegal se describe el VIH tipo 2 en un grupo de prostitutas asintomáticas. Para 1986 se inician estudios a cerca de un

tratamiento para los enfermos con VIH, el primer medicamento utilizado y que muestra evidencia de utilidad fue la Zidovudina, la cual mostró que mejoraba la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad, retrasando la presencia de las enfermedades oportunistas que finalmente eran las que ocasionaban la muerte al paciente, en 1987 se aprueba el tratamiento con Zidovudina, teniéndose en cuenta que este año se pensaba que la gran mayoría de los casos se encontraban confinados al continente Africano, sin embargo la ONU lo expone en múltiples ocasiones como un problema mundial. Se estima que para 1989 el número de casos ascendía a 160 000, comparándose para el año de 1991, 380 000 enfermos en el mundo, estimando la OMS que existían ya, 10 000 000 de personas infectadas; es en este año en el que se aprueba el uso de una terapia antirretroviral combinada con el uso de inhibidores de transcriptasa reversa, cabe destacar para la finalidad de este estudio que para el año de 1993 se presentan los primeros casos de resistencia viral y se inician estudios con los pacientes que referían importantes efectos adversos por los cuales suspendían sus tratamientos, Aboulker (1993), en 1994 el número de casos a nivel mundial era alarmante por lo que se declara al SIDA como enemigo mundial y se llega a la conclusión de que las campañas preventivas serían efectivas y abatirían costos. A partir de 1987 y de la aprobación de Zidovudina (AZT), la mayor parte de los estudios en el paciente con VIH se encaminaron a mejorar el aspecto de la terapia antirretroviral, observándose grandes avances en este aspecto hasta la actualidad con la existencia de múltiples medicamentos. (Hist. VIH, CONASIDA). A 25 años de el inicio de la terapia antirretroviral se ha logrado la reducción de la morbilidad y mortalidad de forma impresionante, prolongar la vida del paciente y mejorando la calidad de de la misma, Mills (2006).

#### Prevalencia e incidencia

Actualmente el SIDA continua siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial, la ONU determino que existe una población de 40 millones a nivel mundial de personas infectadas con el virus del VIH, de lo anterior se consideran un total de 37 millones de adultos y 2.9 millones son menores de 15 años ONUSIDA (2003), la población más afectada sigue siendo África Subsahariana. En América Latina viven cerca de 1.5 millones de personas con VIH/SIDA, incluyendo 150,000 adultos y niños que se infectaron en el 2002, en Haíti existe

una prevalencia de 5 % la más alta del mundo después de los países africanos ONU SIDA (2003). En México, existe una población de infectados por VIH de 33 030, durante este año los pacientes que se han presentado como nuevos casos representan un total de 3031. En el estado de Querétaro hasta este año se tenía un total de 1064 casos (Nov.2007) , siendo un total de casos nuevos 49. Los Estados de la República Mexicana en los que se encuentra un mayor índice de casos son: el Distrito Federal, Estado de México, Jalisco y Veracruz . CENSIDA ( 2007).

Estructura, replicación e inmunogenicidad del virus.

El conocimiento del ciclo de vida del virus, la regulación genética y el curso de la historia natural de la enfermedad son importantes para hacer uso adecuado de los atenuantes de esta enfermedad; dicho de otra manera el ciclo de vida del virus y los pasos de la replicación viral representan los sitios a nivel de los cuales actúan cada uno de los antirretrovirales. Sleasman (2003).

El VIH es un virus que pertenece a la familia de los retrovirus y perteneciente a la subfamilia de los lentivirus, además de los dos tipos de VIH, los otros dos que pertenecen a esta subfamilia son los virus linfotróficos humanos, siendo en total 4 los que pertenecen a esta subfamilia, todos ellos causantes de inmunodeficiencias , el del VIH citopático. Se conocen dos tipos de VIH el tipo 1 y el VIH tipo 2; el virus tipo 1 es el que predomina en América (OPS 2007)).La estructura básica del VIH es similar a la que existe con otros retrovirus. La partícula del virus consiste en una envoltura lipídica que esta conformada de estructuras altamente glicosiladas. El virus del VIH es eicosaédrico, tiene estructuras externas a manera de proyecciones múltiples que forman la cubierta, mismas que contienen en su interior a dos proteínas principales gp120 externa y gp41 transmembrana, a partir de que infecta una célula emite unas proyecciones en forma de yema por donde se incorpora a proteínas de la célula huésped, entre esta capa y la membrana se encuentra una capa lipídica que contiene las moléculas del CMH I y CMH II. Sleasman( 2003).

El VIH es un virus ARN. El genoma del virus consta de aproximadamente 10 000 nucleótidos, el prototipo de estos genes son . *gag*, *pol* y *env*, los cuales son característicos de todos los retrovirus; de esta manera los genes *gag* codifican para proteínas estructurales, *env* codifica para las proteínas *gp 120* y

*gp 41* esenciales en la entrada para el ataque viral, por último *pol* que codifica para la transcriptasa, integrasa y proteasa. Los otros dos virus esenciales en la replicación viral son *tat* y *rev* los cuales facilitan la replicación de genes, otros genes que son accesorios son *nef*, *vpu*, *vpr* y *vif*. Estos virus accesorios son exclusivos de los lentivirus y no aparecen en otros virus oncogénicos. Sleasman (2003).

La característica de la infección sintomática radica en la replicación viral continua y daño inmunológico al infectar linfocitos que expresan en su superficie CD4, ya que precisamente la proteína *gp 120* tiene preferencias por este receptor de superficie y que se encuentra predominantemente en los linfocitos T y macrófagos. La afinidad de ambos receptor y moléculas del virus se llevan a cabo mediante coreceptores de membrana y múltiples quimocinas que participan en la migración celular hacia los sitios de inflamación, los dos principales coreceptores son: CCR5 y CXCR4, ambos son expresados en diferentes subtipos de poblaciones de las células CD 4, de esta manera los virus que contienen al CCR5 tienen una mayor afinidad para atacar macrófagos y linfocitos T de memoria, los virus que expresan CXCR4 predominan en macrófagos y linfocitos T CD 4 que pueden transformarse en monocitos. Estos dos coreceptores tienen que ver con el polimorfismo genético del virus, se sabe que los virus que expresan CCR5 son menos patogénicos con respecto a CXCR4, sin embargo muchos de los pacientes presentan infección por virus que tienen en su superficie ambos correceptores, esto sucede por la transmisión de una persona a otra. Sleasman (2003).

Después de la etapa de infección de las células con CD4 sigue la etapa de penetración del virus, en esta la envoltura lipídica compuesta por *gp 120* y *gp 41* se fusiona con la membrana lipídica a través de los correceptores ya mencionados lo cual promueve el paso de enzimas, proteínas y RNA genómico del virus dentro de la célula. Dentro del citoplasma actúa la transcriptasa reversa, enzima que promueve el paso de la información del RNA viral y con ello el daño a la información genética de la célula. La característica esencial del virus, de acuerdo a lo anterior es que depende de una sola enzima (transcriptasa reversa), encargada de replicarse dentro del organismo. La virulencia de las cepas de HIV se encuentran en la cubierta viral. Sleasman (2003).

Posterior a la penetración del virus a la célula sigue la etapa de integración viral, después de la entrada del DNA a la célula este es llevado al núcleo de la célula, esto se lleva a cabo por una enzima llamada integrasa. La replicación viral y el ensamblaje es la etapa que continúa de este proceso tan complejo del virus del VIH. La integración del DNA del virus a la célula es colineal con la transcripción de RNA, ambos el DNA y el RNA son expresados por una polimeriza II para llevar a cabo la transcripción, el RNA es transportado primero al citoplasma por proteínas reguladoras (*Tat*, *Rev*, *Nef*), subsecuentemente la transcripción genómica se lleva a cabo por las poliproteínas de matriz *Gag* (P17), capsida (P24), nucleocapsida (P7), P6 y otras enzimas virales : transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, estas son encargadas de trasladar la información genómica en el citoplasma, la infección del virus requiere de un proceso complejo de maduración y de clivaje de proteínas y enzimas, para esto interviene una enzima llamada proteasa, la función de ella es realizar un clivaje entre las proteínas *gag* y *gag-pol* ; esto durante el proceso de la maduración viral. Sleasman(2003).

#### Mecanismo de daño fisiopatológico del virus

La ruta más común de la infección es a través de la vía sexual, los virus infectan primeramente las células susceptibles de la mucosa superficial que expresen CD 4, macrófagos y linfocitos T por lo general, estas células emigran hacia sitios linfáticos, haciendo más rápida la infección de otras células con la misma expresión de membrana, otros aspectos que favorecen la infección y la replicación rápida del virus es la coexistencia de infecciones genitales previas que hacen más sensibles los tejidos de presencia de células inflamatorias y macrófagos. La migración de células infectadas hacia los tejidos linfáticos dura de 4 a 5 días, posterior a ello en los sitios de diseminación linfática, se lleva a cabo infección de múltiples número de linfocitos T, macrófagos y otras células susceptibles de la infección, el máximo número de infección celular con sus manifestaciones tiene una duración aproximada de 14 días, posteriores a ellos un tercio de los pacientes que se infecta con el VIH sufre de manifestaciones físicas llamado este período síndrome retroviral, siendo muy sugestivo de

mononucleosis infecciosa, cursando el paciente con ataque al estado general, mialgias, artralgias, crecimiento de nódulos linfáticos y fiebre, aún hasta 6 meses después el paciente puede llegar a presentar estas manifestaciones, durante la fase de la viremia podemos encontrar hasta 10 copias/ ml de virus, además de esto el paciente también podría exhibir otras alteraciones de laboratorio como lo son linfocitosis, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, anemia y trombocitopenía en inversión del CD 4 por CD 8. Sleasman ( 2003).

La fisiopatología de los síndromes producidos en la infección por HIV se resume en uno de 3 mecanismos. El primero de ellos es la inmunodeficiencia, este se produce por la acción directa del virus sobre las células inmunitarias, hay una diversidad de infecciones y neoplasias que se comportan como oportunistas; la inmunodeficiencia por el HIV tiene dos características especiales, la escasa frecuencia de infecciones como listeriosis y aspergilosis y por otro lado la frecuencia tan alta de neoplasias como Sarcoma de Kaposí y linfomas. El segundo mecanismo fisiopatológico es la autoinmunidad, esta es producida por el desorden inmunológico existente y la disfunción de los linfocitos B, algunos ejemplos de esta autoinmunidad puede observarse en neumonitis intersticial linfocítica y la producción de autoanticuerpos un ejemplo de ella es la trombocitopenía autoinmunitaria; la autoinmunidad puede presentarse sola o coexistir con inmunodeficiencia. El tercer mecanismo fisiopatológico es la disfunción neurológica renal y gastrointestinal son debidas a la infección directa del virus en estas estructuras y ocasionalmente por transporte de macrófago que contienen en su interior al virus. Finalmente los mecanismos fisiopatologicos serán responsables de las manifestaciones clínicas de la infección por VIH y que estrictamente en cuanto se presente, se habrán dado las condiciones de inmunosupresión y estaremos ya hablando de SIDA estrictamente. Las manifestaciones del VIH son múltiples específicamente relacionadas con perdida de peso, las manifestaciones propias de cada una de las enfermedades oportunistas y neoplasias que en ocasiones llegan a definir a un paciente como portador de VIH. Chinen (2005).

Fármacos antirretrovirales.

Actualmente se cuenta con 4 clases de medicamentos antirretrovirales los cuales se encuentran ya aprobados para su tratamiento los cuales son los análogos nucleótidos de la transcriptasa reversa (NRTIs), análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs), los inhibidores de las proteasas (IPs) y finalmente los inhibidores de la fusión (IF).

Los análogos de los nucleósidos y nucleótidos (NRTIs).

También llamados análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, actúan precisamente sobre esta enzima, actúan como sustratos alternativos, compitiendo por nucleótidos o nucleósidos fisiológicos, difiriendo de estos nucleósidos solo en la molécula ribosa, esto ocasiona que se elimine la síntesis de ADN y provocando que no se formen los puentes de fosfodiesterasa para la estabilización de la doble cadena. La conversión de los análogos al metabolito ocurre después de la endocitosis, donde son fosforilados a derivados de trifosfato, de esta manera Zidovudina y Estodovudina son análogos de timidina, Zalcitabina y Lamivudina son análogos de la citidina y el abacavir es un análogo de la guanina. Los análogos de los nucleósidos son potentes inhibidores de la replicación del VIH, se absorben por la vía oral, se conocen de ellos múltiples efectos colaterales mielotoxicidad, acidosis láctica, polineuropatía y pancreatitis. Además de las anteriores el paciente presenta fatiga, cefalea y molestias gastrointestinales. La lipoatrofía también se atribuye a estos medicamentos, estos efectos colaterales relacionados con toxicidad mitocondrial, donde pueden ocasionar trastornos a nivel de nucleósidos mitocondriales causando degeneración de las mismas. Basyuk (2003). En general los análogos nucleósidos se eliminan a través de la vía renal.

Algunos análogos de los nucleósidos, los más importantes son:

Abacavir: Bien tolerado, tiene buena penetración en el sistema nervioso central, el inconveniente de este medicamento es la reacción de hipersensibilidad que causa, casi siempre ocurre en el 4 a 5% de los pacientes en los primeros 6 meses en un 93%, se publicaron varios estudios en los que se menciona que las personas con HLA B5701 presenten predisposición para la presencia de

reacciones de hipersensibilidad , parece ser que en cuanto a toxicidad mitocondrial se refiere tiene un perfil tolerable a largo plazo.

Zidovudina: (AZT) Primer antirretroviral, aceptado en 1987, a grandes dosis produce mielotoxicidad por lo que se prefiere la vigilancia estrecha de la biometría hemática, no es neurotóxica, a largo plazo presenta efectos adversos gastrointestinales y eleva el VCM.

Didanosina: (ddL) tiene una vida media larga intracelular larga, de acuerdo a estudios realizados este muestra ser más efectivo que AZT, los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes, la pancreatitis es otro efecto que debe ser monitorizado.

Zalcitabina: (ddL) Es el análogo de los nucleosidos menos utilizado. La neuropatía periférica y la estomatitis son dos de sus efectos colaterales más importantes.

Lamivudina: (3TC), su desventaja es la presencia de resistencia , la mutación M184 V es la relacionada con esta. En estados Unidos ya ha sido aceptada como monoterapia.

Tenofovir (TNF): actúa como un bloque falso similar a los análogos de los nucleosidos sobre la enzima transcriptasa reversa, la pentosa y la base es monofosforilada por lo que es llamado análogo nucleótido, es un fosfonato, el componente del mismo es activado por una esterasa sérica en dos etapas de la fosforilación, el Tenofovir ha mostrado una buena tolerancia y parece ser potente, estudios realizados demuestran que este comparado con placebo redujo la carga viral a las 48 semanas Schooley et, al (2002) y en pacientes vírgenes en quienes se realizaron estudios comparativos doble ciego en que se comparo con Efavirenz y Lamivudina, se encontró una mayor tolerancia en el grupo de Tenofovir, sobre todo en cuanto a la neuropatía y la lipodistrofia; lo anterior se debe a que el Tenofovir tiene una afinidad baja para las polimerasas de las mitocondrias. A largo plazo el Tenofovir puede ocasionar nefrotoxicidad. Webber (2004).

Estavudina, D4T XR, capsulas de liberación prolongada, su fórmula es estable, no se acumula, reduce la posibilidad de neuropatía periférica, en un estudio realizado al combinarse con Lamivudina – Efavirens y Estavudina sola no ofrece cambios en cuanto a su eficacia respecto a CD4 y carga viral. Análogo de timidina , produce menos efectos colaterales gastrointestinales y reduce la

posibilidad de mielotoxicidad, aumenta el riesgo de acidosis láctica e hiperlactacidemia en combinación con Lamivudina, además de esto también produce debilidad muscular progresiva, existieron casos incluso confundidos con Guillian Barre. Aumenta la posibilidad de lipodistrofia con cada año de tratamiento para lo cual se sugiere cambio con Abacavir.

Emtricitabina FTC: es un análogo de la citidina, de vida media prolongada, bioquímicamente muy similar a Lamivudina, desde su experimentación in Vitro, era más eficaz que Lamivudina, en un inicio en estudios de comparación con Estavudina en pacientes que iniciaban tratamiento solo presentaron falla virológica un 6% de los pacientes con emtricitabina mientras que en el grupo de Estavudina presentaron la falla en un 14% Saag (2002), mientras que estudios posteriores (Montana), nuevamente se comprobó una adecuada tolerancia a Emtricitabina.

Existen algunos análogos de los nucleósidos aún en protocolo de estudio, sin embargo los anteriores son los más utilizados y ya aprobados por FDA.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos (NNRTIs).

Estos medicamentos se ligan a la enzima transcriptasa reversa y de forma no competitiva a un sustrato obligatorio para los nucleótidos. Los complejos resultantes bloquean el sitio de unión de la transcriptasa reversa, que puede unir un menor número de nucleósidos y reducen la velocidad de polimerización. Los NNRTIs no requieren activarse dentro de la célula. Los tres medicamentos más conocidos de este grupo son: Nevirapina, Delavirapina y Efavirens. La eficacia de los análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa ha sido probada a través de estudios en donde se comparó la terapia combinada con dos análogos de los nucleósidos contra análogos de los no nucleótidos en una terapia triple, dos NRTIs por dos NRTIs y un NNRTIs esta última era mucho más efectiva.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos son:

Nevirapina, fue el primero de este grupo que se utilizó, tiene importantes efectos hepatotóxicos por lo que es importante las pruebas de funcionamiento hepático quincenalmente durante las dos primeras semanas, debe suspenderse el medicamento dos veces por encima de lo normal, también es frecuente la

presencia de rash, en comparación con otros análogos no nucleótidos como el Indinavir tiene un mejor efecto sobre los lípidos.

Efavirenz, tiene una vida media larga que permite una sola toma al día. Puede causar efectos en el SNC por lo que puede causar mareo, somnolencia, insomnio, pesadillas y debe tomarse por la tarde. Esta contraindicado en el embarazo, a diferencia de Nevirapina tiene un efecto negativo sobre los lípidos.

Delavirapina, utilizada escasamente ya que era importante el número de tabletas que debía ingerir el paciente, en la actualidad se prescribe en pocas ocasiones; es posible que su eficacia sea similar a la Nevirapina y Efavirens, en Europa no se aprobó su utilización debido a que la información que se tenía acerca del mismo era escasa.

En cuanto a los efectos adversos y tóxicos, probablemente esta se correlacione con los niveles plasmáticos de ambos, se metabolizan a nivel de la enzima citocromo P 450, Nevirapina es inductor de esta mientras que Efavirens es tanto inductor como inhibidor. La interacción con Sequinavir o Lopinavir pueden interactuar y elevar los niveles por los que hay que ajustar adecuadamente las dosis.

#### Los Inhibidores de las Proteasas (IPs).

Las proteasas del VIH cortan los enlaces virales de las poliproteínas gag-pol en pequeñas subunidades funcionales. Al inhibir las proteasas virales se previene el corte y la maduración de enlaces virales lo que ocasiona que las partículas virales sean incapaces de infectar nuevas células. Los primeros inhibidores de las proteasas se dieron a conocer a principios de los noventa, al menos tres estudios demostraron su eficacia, sobre todo en pacientes que habían recibido múltiples tratamientos, aunque estos medicamentos son eficaces, aún no han demostrado superioridad a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; las únicas excepciones a este respecto lo representan Sequinavir y Ritonavir. En cuanto a los efectos adversos, además de los gastrointestinales, la gran cantidad de pastillas, la mayoría de los inhibidores de las proteasas tienen un factor importante para el desarrollo de la lipodistrofia, se ha reportado la presencia de disfunción sexual y por último la resistencia cruzada del virus que se reportó desde antes de que estos salieran a la venta.

Los inhibidores de las proteasas son los siguientes:

Amprenavir: poco utilizado por el gran número de tabletas a ingerir, no está recomendado como tratamiento inicial, sus efectos adversos son los gastrointestinales y el rash a diferencia de otros de su grupo. Aún no está bien descrita la presencia de lipodistrofia y alteración de los lípidos. Es posible que ya no se encuentre en el mercado.

Indinavir: tal vez el más eficaz de los inhibidores de proteasas, tiene poca afinidad para unirse a proteínas por lo anterior tiene buena entrada al SNC, el problema del Indinavir es la presencia de nefrolitiasis hasta en 5 a 10 % de los pacientes. El inconveniente de Indinavir es la utilización de 2 tabletas 3 veces al día, por lo que presenta fracasos, es recomendable el uso de este junto con Ritonavir como potenciador de su actividad. Algunos otros efectos son: alopecia, sequedad de piel y labios, engrosamiento de uñas y en algunos casos hiperbilirrubinemia asintomática.

Lopinavir, es el más nuevo de los inhibidores de proteasas, contiene una dosis fija potenciada de Ritonavir, que potencia el efecto de Lopinavir, tiene una barrera genética amplia para la presencia de resistencia, tiene grandes efectos como terapia de salvamento, uno de los efectos adversos es la dislipidemia, no se recomienda su uso como terapia inicial en pacientes sin tratamiento.

Nelfinavir: uno de los efectos más importantes es la diarrea, otro de sus inconvenientes es la gran cantidad de tabletas que se deben emplear, tiene un buen perfil de resistencia.

Ritonavir, fue uno de los primeros inhibidores de proteasas puesto a la venta, existe poca tolerancia en los paciente por la presencia de efectos gastrointestinales y parestesias bucales, es inhibidor de la vía del citocromo P450, debe mantenerse especial atención en cuanto a los medicamentos que se utilicen por las interacciones. Debe mantenerse vigilancia de las pruebas de función hepática ya que puede causar alteraciones de esta. Debe mantenerse a bajas temperaturas.

Saquinavir: una de sus ventajas es que cuenta con dos presentaciones una capsula de gel suave y una de gel duro, de acuerdo a estudios se observó que la de gel suave presenta una mayor biodisponibilidad y una actividad antiviral superior. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales sobre todo con la presentación de capsulas suaves, pero al compararse con los pacientes

que utilizan Indinavir , los pacientes presentan un mejor apego al primero. Saquinavir fue el primer inhibidor de proteasas aprobado.

Fosamprenavir: ester de fosfato de Amprenavir, potencializado con Ritonavir, ofrece menos efectos adversos como lo es la diarrea, los niveles de lípidos podrían aumentarse considerablemente.

Atazanavir: es un medicamento que se utiliza como dosis única diaria, con un perfil lípidico tolerable y potencia antiviral comparable con Nelfinavir, es una buena opción para inicio de tratamiento, los efectos adversos observados son la hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, la fisiopatología es similar a la observada en el síndrome de Gilbert, por lo anterior es obligada la vigilancia estrecha de las pruebas de funcionamiento hepático.

Tipranavir: inhibidor de proteasas uso adecuado en resistencias a otros inhibidores de proteasas, se observado el efecto potencializador de Ritonavir sobre este.

Inhibidores de la fusión.

Es el grupo más nuevo de antirretrovirales estudiado, actualmente se conoce y utiliza T- 20, Enfuvirtide o Fuzeon como se conoce. Fuzeon es un péptido sintético compuesto por 36 aminoácidos, compuesto por residuos de L-aminoácidos. Inhibe de forma selectiva el proceso de unión del virus a las células T CD4, se bloquea la entrada del virus a estas células y se inhibe el inicio del ciclo de replicación viral. Este medicamento esta indicado en aquellos pacientes que han tenido tratamiento con oros antirretrovirales y que hayan tenido fracaso al tratamiento con los siguientes inhibidores de proteasas, análogos de la transcriptasa reversa nucleósidos y no nucleosidos o que hayan mostrado intolerancia a los anteriores medicamentos. El inconveniente es la forma de aplicación solo mediante inyección subcutánea, de acuerdo a estudios realizados, fuzeon mantiene la supresión viral por más de 48 meses, los efectos secundarios esperados son hasta el momento: dolor y entumecimiento de manos y piernas, dolor y reacciones en el sitio de punción, pérdida de peso, reacciones por hipersensibilidad, la mayoría de los paciente presento neumonía en comparación con los pacientes que no recibieron Fuzeon. Fue autorizado en el 2003 en la Comunidad Europea. Negredo (2004).

Los medicamentos antirretrovirales estudiados recientemente son los inhibidores de entrada, algunos ya se encuentran aprobados, la mayoría están en proceso de aprobación, estos se dividen de acuerdo al sitio en el que eviten la entrada del virus a la célula y pueden ser: inhibidores de acoplamiento, inhibidores de unión a correceptores e inhibidores de la fusión. Finalmente a todos estos medicamentos se les conoce como inhibidores de la fusión, el prototipo de estos es T-20 (enfurtvide).

Lo expuesto anteriormente ha sido el tratamiento antirretroviral con el que se cuenta actualmente, sin embargo se encuentran también en estudio tratamientos inmunoterapeúticos, tal es el caso de las interleucinas, factores estimulantes de colonias de granulocitos, también se han utilizado medicamentos inmunomoduladores como la Ciclosporina y el Micofenolato.

#### Enfoque inicial del tratamiento antirretroviral

En gran medida el manejo del paciente con diagnóstico de VIH es fundamental, destacando lo referido al inicio del marco teórico de los últimos 20 años de la pandemia uno de los elementos, por la importancia que representa para la evolución en conjunto de los pacientes es el manejo adecuado de su tratamiento, en pocos años se crearon medicamentos que ofrecieron una sobrevida prolongada al paciente, redujeron las tasas de mortalidad de la enfermedad y aumentaron la calidad de vida del mismo, por lo anterior es importante conocer adecuadamente el manejo de estos medicamentos y las indicaciones precisas del uso. La mayor parte de la evolución de de la pandemia se dedico al mejoramiento del tratamiento antirretroviral, ya se hacia alusión en páginas anteriores a los grandes cambios que se presentaron en cuanto a estos medicamentos, se puede sugerir que ningún tratamiento ha tenido una evolución tan apresurada como estos. Desde el año de 1987 en donde se aprueba la Zidovudina como monoterapia, Aboulker (1993), posteriormente surgen los análogos de los nucleósidos en 1991, la introducción de los medicamentos profilácticos para infecciones oportunistas y en 1995 surge, derivado de múltiples estudios realizados la terapia combinada con dos análogos de nucleósidos Hammer (1995), posterior a todo ello el inicio de los inhibidores de las

proteasas, eran múltiples ya los medicamentos que se ingerían, sin embargo, el paciente prolongaba la sobre vida, para finales de 1996 y principios de 1997, se reportaron los primeros casos de lipodistrofia y para 1998 la FDA reporta los primeros casos de diabetes mellitus en pacientes sometidos a estos medicamentos .

A raíz de la presencia de efectos adversos múltiples, no sólo los referidos por el paciente, si no también las alteraciones a nivel metabólico descritas, la enfermedad del VIH presenta ahora un importante cambio; se comienzan a regular las aplicaciones del tratamiento antirretroviral, se realizan revisiones a cerca de cuando era el momento adecuado para el inicio de la terapia antirretroviral, Harrington ( 2000).

#### Inicio del tratamiento antirretroviral

Ya se ha expuesto cada uno de los antirretrovirales, a grandes rasgos, la forma en la que llevan a cabo su función antirretroviral, las ventajas de usarlos, también los efectos adversos y las complicaciones que se esperan con su uso, sin embargo este tratamiento no esta indicado en cada uno de los pacientes que presenten el VIH, existen indicaciones precisas para el inicio del tratamiento antirretroviral, de las cuales se hablara enseguida. El mejor momento para el inicio de tratamiento es aún producto de controversia, pero, existen tres aspectos que deben ser valorados para el inicio del tratamiento antirretroviral, estos son: las condiciones clínicas del paciente, la carga viral y el conteo de linfocitos T CD 4. Las guías de manejo de los pacientes con VIH solamente ofrecen puntos de referencia y sugerencia para el manejo, cada caso es independiente y se empleará un manejo individualizado. Con lo anterior; las guías de tratamiento y manejo del paciente con VIH exponen que se inicie tratamiento antirretroviral a pacientes con infección primaria sobre todo en los primeros seis meses de haberla iniciado, esto sigue siendo tema de gran controversia. En segundo lugar se debe iniciar el manejo de tratamiento antirretroviral al paciente asintomático cuando el paciente tenga un conteo de CD 4 entre 200 y 350 ml, en este caso dependerá del criterio del médico, de los síntomas que presente el paciente y si el paciente lo desea o no, en el caso de presentar un conteo de CD 4 menor a 200 cel/ml, el tratamiento debe iniciarse cuanto antes, independientemente de

síntomas. El paciente que presente una enfermedad oportunista propia del VIH independientemente de contar con conteo de CD 4 y carga viral debe iniciar el tratamiento antirretroviral. Wood (2005)

En cuanto al tipo de antirretrovirales que deben de ser iniciados en los pacientes los que se han utilizado con más frecuencia y que han dado mayores resultados son: dos análogos de los nucleósidos con un inhibidor de las proteasas (este quizá potenciado), un inhibidor no nucleótido de la transcriptasa reversa o podría darse el caso de iniciar un tercer análogo de los nucleósidos, este esquema deberá de ajustarse adecuadamente a las necesidades de cada paciente. Cada paciente deberá de ser analizado de forma individualizada e interrogado de forma minuciosa ante la posibilidad de presentar antecedentes que sean de importancia para los medicamentos que planeamos, es decir; si el paciente presenta antecedente de cálculos renales o potenciales antecedentes de daño renal, debemos evitar dar medicamentos nefrotóxicos, de igual manera con los que tiene potencial daño hepático, se evitarán medicamentos que presenten antecedentes de daño a este nivel. Además de los antecedentes que pueda expresar el paciente se deben de realizar análisis de laboratorio y ajustar el tratamiento en base a los hallazgos de estos. Finalmente, él paciente que se somete a tratamiento antirretroviral debe ser monitorizado estrechamente por los efectos adversos ya comentados de cada uno de los medicamentos y que deben de ser esperados.

Tratamiento antirretroviral ideal.

El tratamiento antirretroviral tiene como meta prolongar la vida del paciente mientras que se mantenga en la medida de lo posible la calidad de vida y salud, lo anterior quiere decir que si bien es importante mantener al paciente en niveles óptimos en cuanto a los parámetros de laboratorio, también es importante mantener en condiciones clínicas adecuadas al paciente. De esta manera el éxito del tratamiento antirretroviral se mide en tres características fundamentales el éxito en cuanto a la carga viral, en segundo lugar el mantenimiento de un conteo adecuado de células T CD4 y en tercer lugar medir el bienestar clínico de cada uno de los pacientes esto es en cuanto a la presencia de los efectos adversos. Los aspectos antes mencionados también permiten medir la

falla del tratamiento antirretroviral. En el primer aspecto en cuanto a las cargas virales estas deben ser menores a 50 copias por mililitro para considerarse adecuadas, se espera que en un tiempo de 3-4 meses de haber iniciado el tratamiento el paciente debe mostrar una mejoría de carga viral; si seis meses después de haber iniciado el tratamiento la carga viral esta aumentada se debe valorar el tratamiento y tomar la decisión de mejorar el apego o cambiar el mismo si ya existiera un buen apego al mismo. Existen pacientes en los que la prioridad no será mantener la disminución de la carga viral, por ejemplo en los pacientes que presenten múltiples resistencias, en ellos la prioridad será mantener un nivel óptimo del conteo de CD 4. Dos aspectos que deterioran y afectan al paciente con VIH en cuanto a la carga viral, son el pre tratamiento con otros antirretrovirales o la resistencia viral y el mal apego al tratamiento. Recientemente se ha hablado de la presencia de “Blips” que son aumentos repentinos de la carga viral, estos incluso no deben considerarse fracasos en el tratamiento. Wood (2005) . La calidad de vida del paciente con VIH implica varios aspectos que debemos tener en cuenta la percepción global de la salud por parte del paciente, el estatus funcional, variables psicológicas y biológicas y las características del medio ambiente y la relación del individuo con ellas, Calman (2001)

Las metas del tratamiento antirretroviral son claras, sin embargo hasta ahora los medicamentos antirretrovirales con los que se cuentan han resultado en ocasiones causantes de deterioro de la calidad de vida del paciente en su mayoría o en su defecto mejoran al paciente, pero debido a efectos adversos estos son objeto de mal apego por parte del paciente lo que lleva a resistencias al tratamiento y peor pronóstico. Los últimos años en cuanto a la investigación de la terapéutica antirretroviral han sido dedicados a ofrecer al paciente un medicamento con pocos efectos adversos, buena tolerabilidad y que siga conservando propiedades de supresión de carga viral y conteos adecuados de CD 4. Los efectos adversos que desde el inicio de la terapia antirretroviral se observaron que siguen siendo motivo de preocupación son la lipodistrofia, debido a las alteraciones psiquiátricas que causan al paciente, pero no sólo esto, es un factor importante de riesgo cardiovascular y metabólico. El síndrome de lipodistrofia se asocia únicamente al tratamiento con antirretrovirales que utilizan una combinación de inhibidores de proteasas o nucleósidos inhibidores de la

transcriptasa reversa , 15 a 80% de los pacientes que hoy en día reciben (HAART) desarrollan lipodistrofia facial luego de 10 meses de encontrarse sometidos al tratamiento, esto ha llevado al paciente a estrés psicosocial y con ello a depresión además del importante factor cardiovascular que representa Burgués(2005), estudios realizados en grupos de pacientes con VIH sometidos a tratamiento antirretroviral señalan ganancias de peso hasta del 10 % del índice de masa corporal con respecto al peso del inicio del tratamiento Maia (2005).

### Efectos adversos importantes del tratamiento antirretroviral

Con el inicio de los antirretrovirales la declinación en cuanto a morbilidad y mortalidad se redujo dramáticamente pero se siguen comentando efectos adversos, entre los mas esperados se encuentra la hipersensibilidad a los medicamentos que se presenta frecuentemente en los pacientes en un 3 a 20% Temesgen (2004), existen múltiples publicaciones que llegan a la misma conclusión de las ventajas que ofrece el tratamiento antirretroviral en cuanto a la disminución de la morbi-mortalidad pero la obligación de exponer al paciente a múltiples efectos adversos y efectos secundarios de estos medicamentos que en ciertos casos hacen que se llegue a disminuir incluso la calidad de vida de los pacientes; estrictamente en este aspecto no se estaría logrando la meta el tratamiento antirretroviral, Pereira (2004). Se estima ahora que la supervivencia de los pacientes con VIH es de 20.4 años aproximadamente y que la mortalidad observada en estos pacientes no es precisamente provocada por causa del VIH o SIDA propiamente dichos; si no que ahora también el paciente se enfrenta a la presencia de comorbilidades debidas al tratamiento antirretroviral. Se puede dividir la mortalidad de estos pacientes en los atribuidos a VIH que generalmente son debidas a disminución del conteo de CD4 por resistencias a los antirretrovirales y los no atribuidos directamente a VIH que son consecuencia de tratamiento antirretroviral entre las más frecuentes se encuentran alteraciones cardiovasculares, problemas oncológicos y problemas hepáticos, Braidwaite,(2005), Leclerq (2006).

El problema del síndrome de lipodistrofia, ocasionado por los antirretrovirales es en sí importante por el factor de riesgo cardiovascular que

representa, además de elevar el riesgo de enfermedades metabólicas, siendo la diabetes mellitus la principal. La lipodistrofia y alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, dislipidemia), son asociadas de forma importante con el VIH, las causas ahora podemos comentar son multifactoriales, (mutaciones genéticas, alteraciones inmunológicas de la célula, alteraciones dietéticas); todas ellas intervienen para producir alteraciones a nivel viral por ejemplo síntesis de citocinas y ácidos grasos poliinsaturados, alteraciones farmacológicas por ejemplo inhibición de la polimerasa DNA- mitocondrial de las células, inhibición de la lipólisis y de la síntesis de adiponectina. Pero se el propio virus probablemente altere el metabolismo de los lípidos o modifique los adipositos. Los efectos derivados de las citocinas describen a las proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral como el responsable directo de toxicidad celular y desarrollo de la lipodistrofia. Muñoz (2006)

Los efectos adversos observados se han estudiado en diferentes ocasiones, por lo anterior, los científicos se han preocupado por mejorar día a día los fármacos que se ofrecen a los pacientes con VIH ya que además de los efectos secundarios que presentan que sido mencionados ya, también se presentan efectos colaterales entre los más importantes se encuentran los gastrointestinales, las neuropsiquiátricos. Entre los anteriores podemos mencionar náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, somnolencia, depresión; todos los anteriores también pueden llevar al paciente al mal apego al tratamiento e incluso abandono debido a disminución de la calidad de vida, Mills(2006). Pero el problema es aún mayor con el abandono del tratamiento, pues se han observado resistencias virales y la elevación del costo del manejo del paciente con VIH. Además de los mencionados antes también se tienen algunos efectos como hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, es importante mencionar que algunos los pacientes incluso tienen manifestaciones inespecíficas. Moreno-Cuerda (2006).

Expectativas del antirretroviral ideal.

Debido a lo anterior se han mejorado ya algunos fármacos; que ofrezcan la disminución de los efectos adversos pero que conserven la cualidad de preservar los CD4 y la carga viral, se cuenta ahora con inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa que se han combinado en una sola tableta, ofreciendo la

alternativa de reducción en el número de tabletas y algunos efectos adversos que se han reducido en particular, cefalea y algunos efectos cardiovasculares Frampton (2006). En comparación con otros medicamentos del mismo grupo mostraron superioridad en cuanto a preservar el conteo de CD4 y mantener la carga viral suprimida, al mismo tiempo ofreciendo reducción de efectos adversos, lo anterior también lo confirma el estudio COMET (estudio del cambio de Combivir –Lamivudina –Zidovudina y Efavirenz a Truvada Tenofovir-Emtricitabina)) el cual al momento de su publicación era un estudio en fase IV y que demostró que los pacientes sometidos al cambio Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina mostraron una adecuada tolerabilidad al medicamento y mantuvieron supresión de la carga viral y un adecuado conteo de CD4; por otro lado los pacientes expresaron satisfacción ante el cambio, menos efectos adversos y se encontró un resultado favorable en los niveles de hemoglobina, Gallant,(2006).

En algunos países desarrollados se emplean medicamentos antirretrovirales con menos efectos tóxicos. Inicialmente empleados por la presencia de intolerancia a los medicamentos ya utilizados si no también por la necesidad de ofrecer alternativas ante las resistencias virales; finalmente llevando a utilizar múltiples medicamentos y lo que hoy se conoce como el triple esquema, que actualmente en algunos países ha podido ser reducido a un solo medicamento; es decir reducción del número de pastillas a ingerirse. Apoyando los beneficios de la utilización de tenofovir y emtricitabina, existe un medicamento llamado Atripla (tenofovir- emtricitabina-efavirenz) el cual ha simplificado el tratamiento de los pacientes además de mostrar mejorías en la carga viral de los pacientes que lo utilizaron, el conteo de CD 4 y buena tolerancia y disminución de efectos adversos. Schiffer V (2007).

Las nuevas modalidades de tratamiento de acuerdo a lo expuesto en el texto, persiguen la finalidad del tratamiento antirretroviral ideal, manteniendo la supresión de la carga viral, condiciones óptimas el conteo de CD 4 y proporcionando al paciente la calidad de vida adecuada. Este es el ideal perseguido actualmente en cuanto a la terapia antirretroviral; algunos nuevos esquemas diseñados entonces con inhibidores de la transcriptasa inversa por ejemplo: Abacavir- Lamivudina y Tenofovir- Emtricitabina, ambos ofrecen la ventaja de disminución de la toxicidad mitocondrial, además de la presencia de

ingesta de una tableta diaria lo cual le concede comodidad mejorando tanto la tolerancia como el apego al tratamiento. En cuanto a los medicamentos más nobles del tipo inhibidores de proteasas existe el Fosamprenavir, Atazanavir ; ambos con buena tolerancia y disminución en efectos adversos y Tipranavir que ha mostrado importante resistencia al virus y finalmente Enfurtivide, un inhibidor de la fusión subcutáneo, ideal para pacientes con falla virológica a otros esquemas de tratamiento. Reynes (2005).

### III. METODOLOGIA

El comité de investigación, aprobó el protocolo de investigación diseñado para realizar esta investigación, así también se le dio a conocer la existencia del consentimiento informado y el diseño del mismo.

#### Sujeto experimental.

El presente estudio se ha llevado a cabo en el grupo de pacientes con diagnóstico de VIH del Hospital General de Querétaro en el periodo de tiempo comprendido del 2006 a 2007. El Universo de trabajo lo representan todos aquellos pacientes que se encontraban sometidos a tratamiento antirretroviral con Lamivudina- Zidovudina y que posteriormente fueron cambiados a tratamiento con Tenofovir- Emtricitabina, las causas del cambio pudieron ser múltiples, entre las que podemos mencionar: desabasto, intolerancia por efectos adversos en forma de manifestaciones clínicas como alteración de los resultados de laboratorio, presencia de aumento en el conteo de la carga viral y de disminución de CD 4. Los pacientes sometidos a esta investigación debieron haberse encontrado en tratamiento con Lamivudina- Zidovudina previo al cambio del

mismo por al menos 12 semanas, los cohortes realizados posteriores al inicio de Tenofovir- Emtricitabina al menos 12 semanas después para la intervención del análisis. Dentro de los criterios de inclusión se consideran: a) Pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con Lamivudina- Zidovudina por más de 12 semanas, b) Pacientes con menos de 400 copias por ml en el momento del cambio, c) Pacientes con conteo de células T CD 4 mayores a 200 ml/3 en el momento del cambio. Los criterios de exclusión son: a) Pacientes en tratamiento con Lamivudina -Zidovudina que no son susceptibles de cambio a Tenofovir- Emtricitabina y b) Pacientes que recibieron tratamiento con Lamivudina- Zidovudina menos de 12 semanas. Los criterios de eliminación son: a) Pacientes sin tratamiento antirretroviral, b) Abandono de tratamiento y c) No desean participar en el estudio

#### Metodología de la investigación.

Se da a conocer a los participantes el consentimiento informado. Se les aplico un cuestionario el cual contiene importantes variables a determinar como: edad, género, escolaridad, tiempo de evolución la infección; las manifestaciones clínicas de efectos adversos que son náuseas, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, insomnio, cefalea, diarrea y astenia. Se incluyen dos interrogantes más acerca de la satisfacción personal y la preferencia para cada uno de los medicamentos. El cuestionario aplicado es llenado por el mismo investigador de acuerdo a la respuesta obtenida del paciente. Sobre los efectos adversos las posibles respuestas obtenidas son dos: si o no. En cuanto a la preferencia del medicamento, se encuentran tres posibles respuestas Lamivudina-Zidovudina, Tenofovir- Emtricitabina e invariable.

La otra parte de la obtención de datos consiste en la revisión de los expedientes clínicos. Se revisaron de la totalidad de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, identificándose aquéllos sujetos que cumplen con los criterios de inclusión descritos antes, en cuanto se identifican sujetos que cumplen con los criterios de inclusión los datos obtenidos se

depositan en una hoja de calculo de programa de informática Excel. El análisis en este paso de la investigación incluye la revisión de resultados de laboratorio en los cuales se incluye resultados de biometría hematina: hemoglobina, conteo plaquetario y de neutrofilos. Los elementos de la química sanguínea son: la creatinina, los triglicéridos y el colesterol. Las pruebas de funcionamiento hepático se analizaron: transaminasa glutámico pirúvico, transaminasa glutámico oxalacética y la bilirrubina total. Ambos elementos de laboratorio se analizaron posterior a las 12 semanas de estar en tratamiento con Lamivudina- Zidovudina y posteriormente se lleva a cabo el cambio a Tenofovir- Emtricitabina, midiéndose nuevamente los elementos de laboratorio 12 semanas después del cambio. Cabe señalar que sin duda alguna la parte central de esta investigación es representada por el conteo de CD4 y la determinación de la carga viral; ambas se evalúan en cada uno de los pacientes, las variables antes mencionadas son evaluadas antes y posterior al cambio de medicamentos. Finalmente los datos inicialmente procesaron en una hoja de cálculo Excel para después pasar al análisis estadístico.

#### Diseño del estudio.

El diseño del estudio fue transversal-comparativo y ambispectivo; se realizó una distribución de frecuencias para los datos correspondientes a las variables demográficas como sexo, edad y escolaridad. Lo mismo que para algunas otras variables de tipo nominal consideradas para el presente trabajo.

La distribución de la muestra fue heterogénea y no cumplió con la distribución normal requerida para un análisis paramétrico de las medias. El trato estadístico considerado fue de tipo no paramétrico, específicamente con la prueba de Wilcoxon para el análisis de una población pareada, con un grado de significancia de  $z = 0.05$ .

Los datos fueron vertidos en la hoja de cálculo del programa SPSS versión doce para su análisis y facilitación de la representación gráfica.

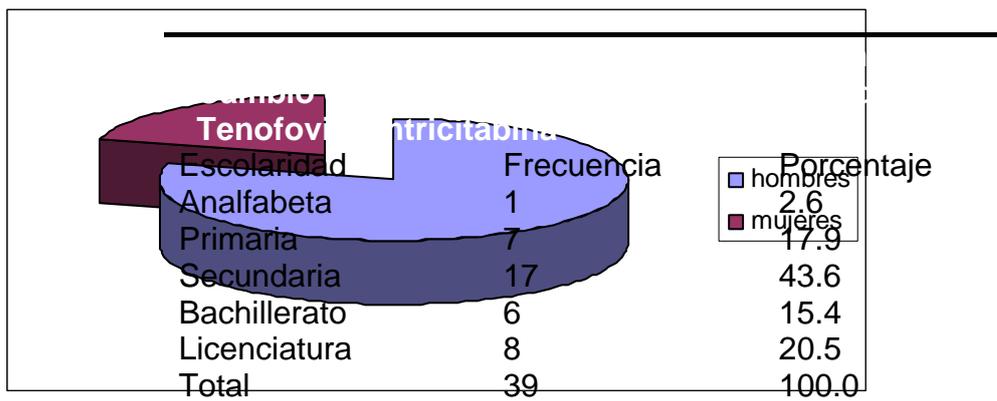
#### IV.-RESULTADOS

Durante esta investigación se encontró una totalidad de 60 pacientes con diagnóstico de VIH, que se encuentran en tratamiento actualmente con el medicamento Tenofovir- Emtricitabina. De los 60 pacientes se excluyeron 21 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión. 18 pacientes se encontraron en tratamiento con Tenofovir-Emtricitabina, mismo con el cual iniciaron, pero nunca se sometieron a tratamiento con el medicamento Lamivudina-Zidovudina, por lo que no fueron objeto de estudio. 2 pacientes se excluyeron por abandono de tratamiento hace aproximadamente 7 meses de acuerdo a lo reportado en expedientes, uno de ellos emigro y el otro paciente abandonó su tratamiento. Una de las pacientes recibió solo Zidovudina durante el embarazo, sin embargo la suspendió al termino de este e inicia posteriormente la terapia antirretroviral con Tenofovir-Emtricitabina.

La población de estudio fue de 39 pacientes con diagnóstico de VIH, que fueron sometidos al cambio de tratamiento Zidovudina-Lamivudina por Tenofovir-Emtricitabina, durante el periodo de estudio 2006-2007 (n= 39). Las características de este grupo se describen a continuación, 8 (20.1%) de ellos

pertenecen al sexo femenino y 31 (79%) pacientes corresponden al sexo masculino ( $x= 1.79$   $ds=0.4$ ). El rango de edad de estos pacientes va de 26 a 72 años, el promedio de edad de la población es de 37.7 años ( $ds = 9.0$ ), la moda en cuanto a edad es de 33 y 43 años.

Figura 4.1. Distribución por sexo de los pacientes VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina



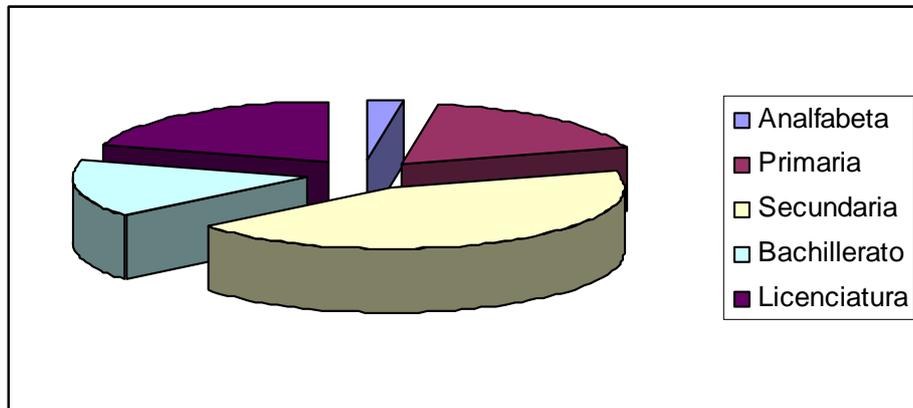
Fuente:

Entrevista a pacientes

La escolaridad de estos pacientes encontrada: solamente 1 paciente era analfabeta (2.5%), 17 % tienen estudios de primaria completa, 43.5% tienen estudios de secundaria completa, 15.3 % tienen estudios de bachillerato y 20.5% de los pacientes cursaron un nivel de estudios de licenciatura. El nivel escolaridad secundaria es el más frecuente.

Fuente: Entrevistas a pacientes

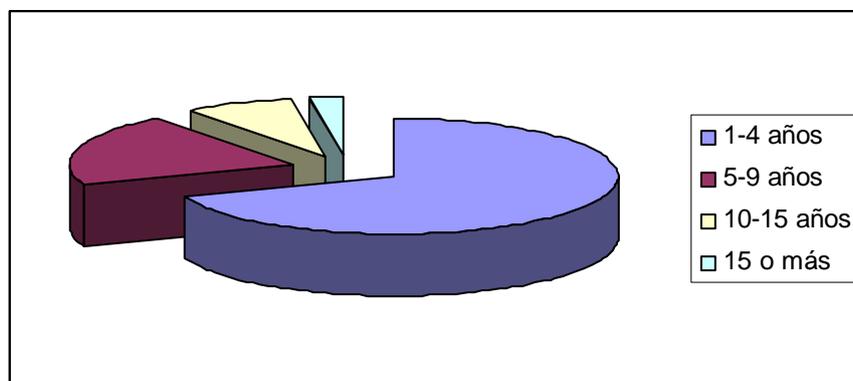
Figura 4. 2. Escolaridad de pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento por Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina.



Fuente: Entrevista a los pacientes.

En cuanto a las características generales de la población estudiada el peso de los pacientes resulto de gran ayuda para llevar a cabo el presente estudio, dentro de este tenemos un promedio de 67.89 kilogramos. La mediana fue de 66 kilogramos y la moda 73 kilogramos. El tiempo de evolución con a enfermedad del VIH desde el diagnóstico hasta la actualidad es de suma importancia ya que nos ilustra la efectividad de la terapia antirretroviral y refleja del mismo modo los cuidados del paciente y el apego a su mismo tratamiento, en estos pacientes el rango es de 1 a 17 años ( $\bar{x}=4.13$ ,  $ds =3.3$ ). En cuanto al peso de los pacientes este es importante por los efectos adversos que se presentan frecuentemente los antirretrovirales y que coloca a los pacientes ante un importante factor de riesgo cardiovascular, lo cual aumenta aún más la morbi-mortalidad de los mismos.

Figura 4.3. Tiempo de evolución en años de pacientes con VIH Sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina



Fuente: Archivo clínico de Hospital General Querétaro, Entrevista a pacientes

El objetivo principal de este estudio es observar los cambios de la carga viral y el conteo de CD4 en los pacientes con cambio de tratamiento antirretroviral de Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina. En este aspecto se encontró lo siguiente. En cuanto a la carga viral los hallazgos con tratamiento con lamivudina- zidovudina fueron los siguientes. Se analizaron 39 pacientes a los cuales se les realizó la determinación de carga viral cuando se encontraban en tratamiento con Lamivudina- Zidovudina , todos ellos con un tiempo mayor a 12 semanas de encontrarse bajo dicho tratamiento, se encontró un promedio de 31673 (ds = 56710.9) copias por mililitro. La carga viral más alta fue de más de 100 000 copias del VIH por mililitro cúbico y el conteo más bajo encontrado en pacientes tratados con este medicamento fue de menos de 50 copias del VIH por mililitro cúbico. 18 pacientes presentaban menos de 50 copias por mililitro cúbico al encontrarse bajo tratamiento con Lamivudina-Zidovudina.

Los hallazgos de carga viral de los pacientes al someterse a Tenofovir-Emtricitabina reflejaron un promedio de carga viral al corte realizado posterior a las doce semanas de tratamiento de copias 13621 (ds = 37393) por mililitro

cúbico. El número más alto de carga viral encontrada en un paciente fue de más de 100 000 copias del virus y el número más pequeño de carga viral encontrado fue de menos de 50 copias por mililitro cúbico. Se encontró a 28 pacientes que presentaban una carga viral menor a 50 copias por mililitro cúbico. Se encontró un valor de  $z = 0.03$ .

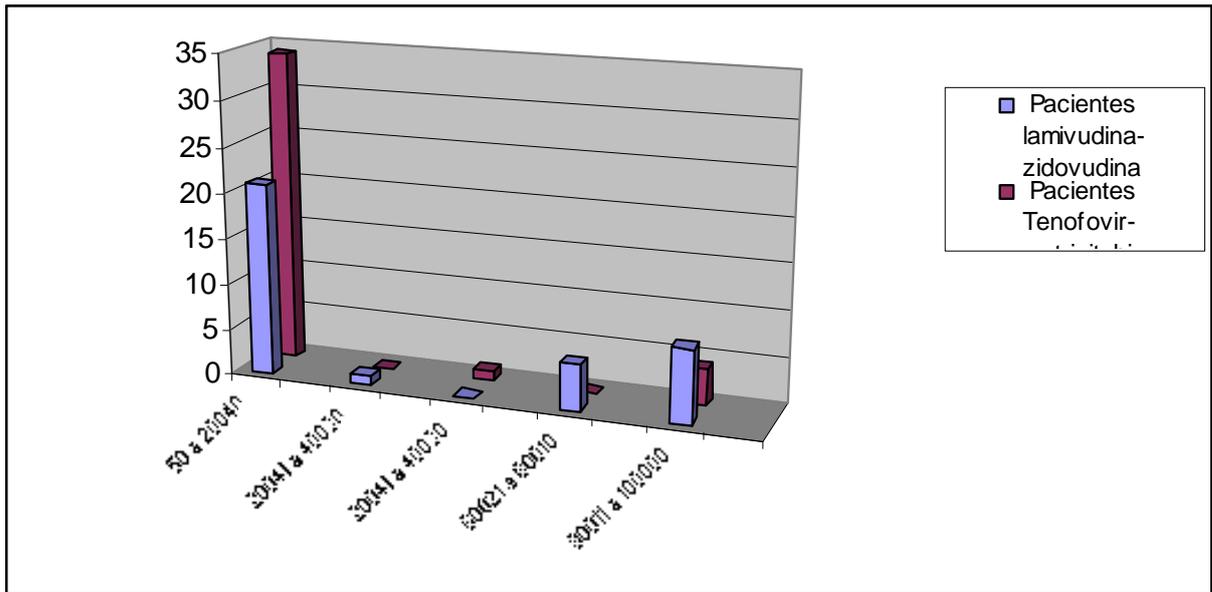
---

<b>Carga viral</b>	Lamivudina- Zidovudina	Tenofovir- Emtricitabina
<b>50 a 20040</b>	21	34
<b>20041 a 40030</b>	1	0
<b>20041 a 40030</b>	0	1
<b>60021 a 80010</b>	5	0
<b>80011 a 100000</b>	8	4

---

Fuente: Expedientes clínicos, Archivo Hospital General Querétaro.

Figura 4.4. Comparativo de carga viral de acuerdo a rangos obtenidos en pacientes sometidos al cambio de tratamiento lamivudina-zidovudina por tenofovir-emtricitabina



Fuente: Expedientes clínicos, Archivo Hospital General

---

<b>Medicamento</b>	Lamivudina-zidovudina	Tenofovir-emtricitabina
<b>Promedio</b>	31673	13621
<b>DE</b>	56710.988	37393.766

---

Fuente: Archivo Hospital General Querétaro

En cuanto al conteo de las células T CD 4; importante marcador de actividad inmunológica en el paciente con VIH, los hallazgos han sido los siguientes. El conteo celular en pacientes con VIH en tratamiento con medicamento Lamivudina-Zidovudina es en promedio de 244.6 (ds = 149.7) células por mililitro; mientras que en los mismos pacientes una vez sometidos a tenofovir-emtricitabina hubo un promedio de 303 (ds = 182.2) células por mililitro. Encontrándose un valor de  $z = 0.01$ .

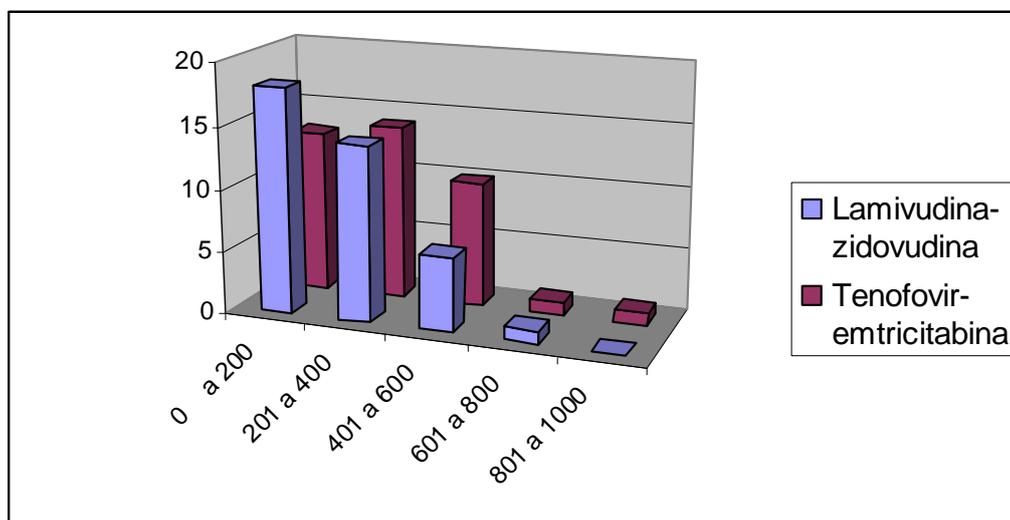
---

<b>Rango de cuenta</b>	Lamivudina-zidovudina	Tenofovir-Emtricitabina
<b>0 a 200</b>	18	13
<b>201 a 400</b>	14	14
<b>401 a 600</b>	6	10
<b>601 a 800</b>	1	1
<b>801 a 1000</b>	0	1

---

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Querétaro

Figura 4.5. Conteo de CD 4 en pacientes VIH sometidos al cambio de tratamiento Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

---

	Lamivudina-Zidovudina	Tenofovir-Emtricitabina
<b>Promedio</b>	244.6	303
<b>DE</b>	<b>149.7</b>	<b>182.2</b>

---

Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

Además de encontrarse efectos tanto en el conteo de CD 4 y de la carga viral, con este estudio también se ha podido cuantificar otro tipo de cambios en los pacientes con VIH que fueron sometidos al cambio de medicamentos antirretrovirales Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina , tal es el caso de lo expresado en los elementos de la biometría hemática de los cuales se analizaron tres elementos: la hemoglobina, los neutrofilos totales y el conteo de plaquetas. En el estudio de los cambios de la biometría hemática, primeramente describiremos los hallazgos en cuanto a la hemoglobina, el promedio de hemoglobina encontrado en los pacientes con el efecto de Lamivudina- Zidovudina fue de 13.9 mg/dl, el, en contraparte el efecto de Tenofovir- Emtricitabina en este grupo de paciente mostró un promedio de hemoglobina de 14.8 mg/dl, se obtuvo un valor para  $z = 0.004$ .

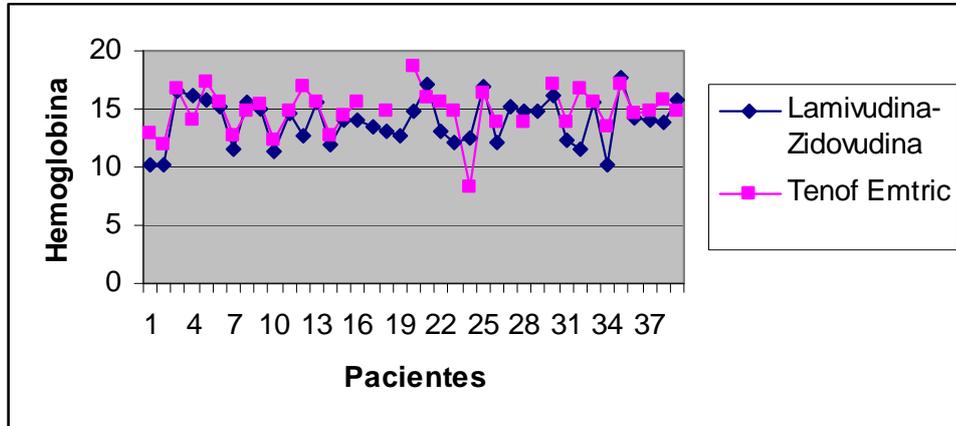
---

Parámetro	Lamivudina- Zidovudina	DE	Tenofovir- emtricitabina	DE	Z
Hemoglobina	13.9513	2.00511	14.8486	1.93168	<b>0.004</b>
Plaquetas	226151.28	84907.987	235971.4286	60008.57082	<b>0.670</b>
Neutrofilos	3027.5128	1212.63185	3530.9714	1753.47389	<b>0.096</b>

---

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Querétaro.

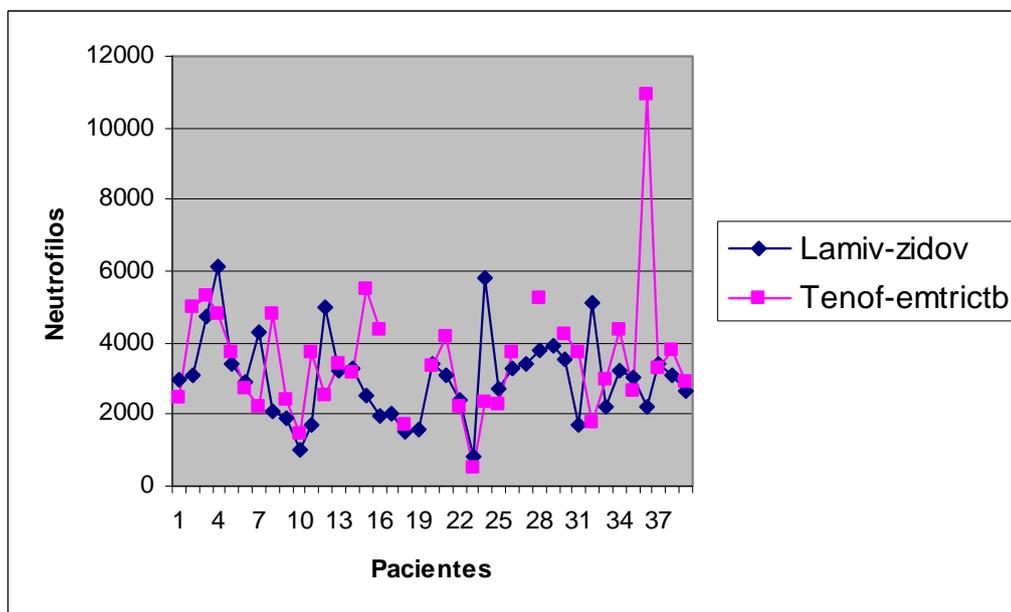
Figura 4.6. Comparación de hemoglobina en pacientes con VIH con cambio de tratamiento lamivudina-zidovudina por tenofovir- emtricitabina



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

Dentro de los hallazgos de la biometría hemática también se encontró dentro del conteo total de neutrófilos la siguiente: un promedio de 3027.51 (ds = 1212.63) neutrófilos en los pacientes en su periodo de tratamiento con Lamivudina-Zidovudina. En el mismo grupo de pacientes cuando se sometieron al cambio a Tenofovir-Emtricitabina se encontró un promedio de 3530 (ds = 1753.47) neutrófilos, siendo el valor de  $z = 0.096$ .

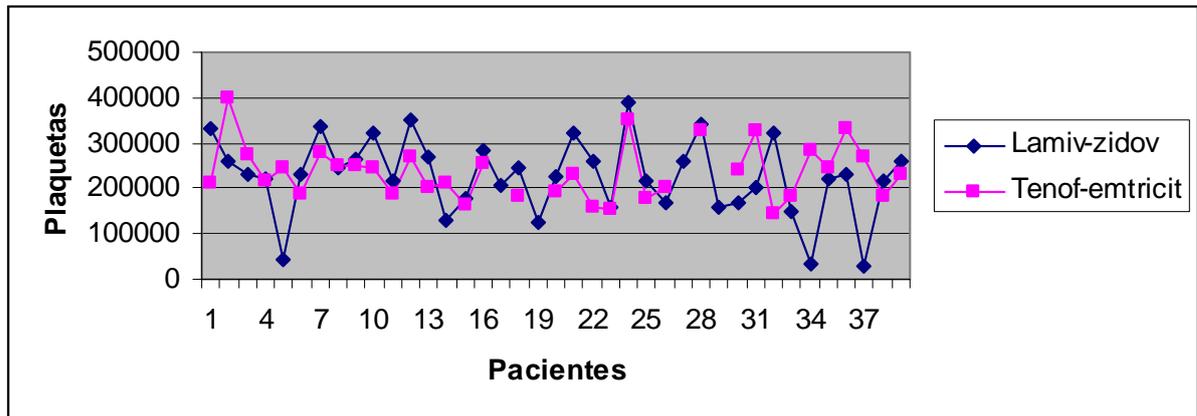
Figura 4.7. Comparativo de conteo de neutrofilos en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir-emtricitabina.



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

El conteo plaquetario reflejo que los pacientes sometidos a tratamiento con Lamivudina-Zidovudina reporto un promedio de 226151 (ds = 84907.9) plaquetas por mililitro, en contraste lo reportado con Tenofovir-Emtricitabina en promedio de conteo plaquetario es de 235971.51 (ds = 60008.57), se obtuvo un valor de  $z = 0.670$ .

Figura 4.8. Comparativo de conteo plaquetario en pacientes con VIH, sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina



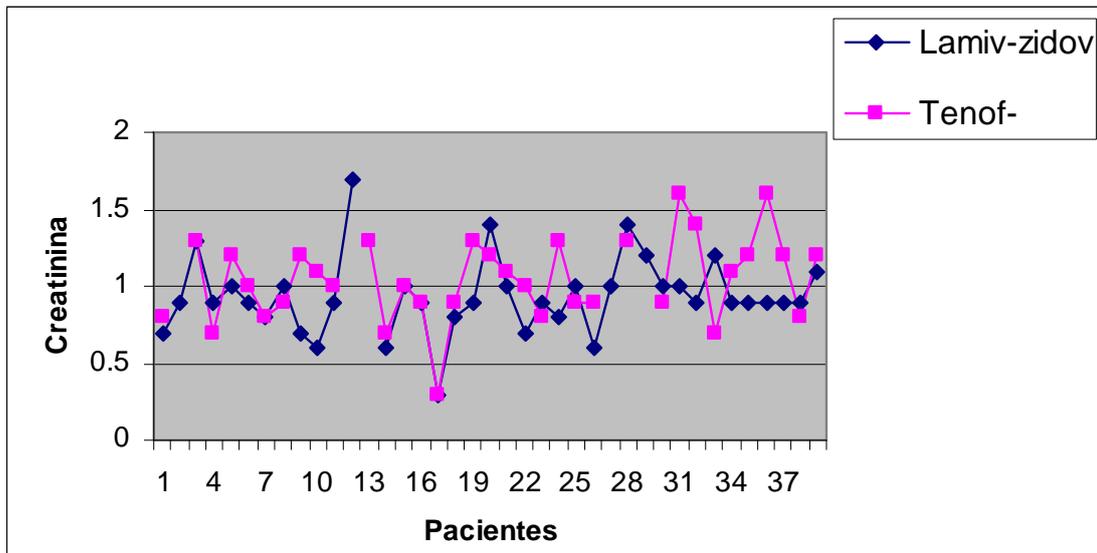
Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

En cuanto a los hallazgos encontrados en la química sanguínea, la determinación de creatinina sérica la cual se encontró en un promedio de .93 (ds = .25) cuando estuvieron sometidos al tratamiento con Lamivudina-Zidovudina, posteriormente con el cambio a Tenofovir-Emtricitabina se encontró un promedio de creatinina en estos pacientes de 1.04 (ds=.27), se encuentra un valor de  $z=.009$

Parámetro	Lamivudina- Zidovudina	DE	Tenofovir- emtricitabina	DE	Z
Creatinina	.9368	.25086	1.0457	.27153	.009
Colesterol	169.1053	39.21100	178.7742	32.11719	.180
Trigliceridos	350.3529	267.41236	234.2400	140.57302	.047
Filtrado glomerular	109.2639	44.66448	94.8154	48.35176	.001

Fuente: Archivo Clínico Hospital General

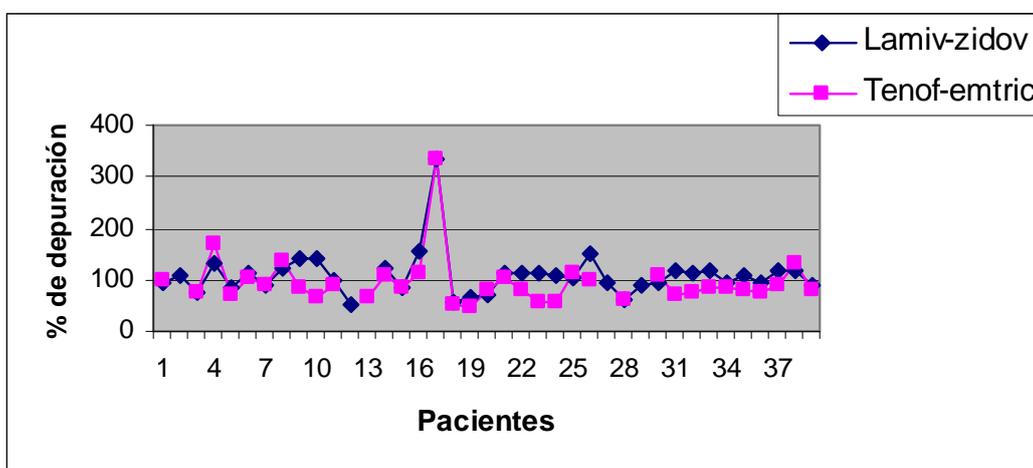
Figura 4.9. Comparativo de valores de creatinina en pacientes con tratamiento de Lamivudina-zidovudina por Tenofovir-emtricitabina



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

Parte importante del análisis de los pacientes con VIH que se encuentran sometidos a tratamiento antirretroviral es el mantenimiento de una función renal adecuada, por lo que se realizó determinación de depuración de creatinina, mediante la fórmula de Cockcroft-Gault encontrándose un promedio de 109.26% (ds = 44.66), esto sometido a tratamiento con Lamivudina-Zidovudina y posteriormente con el cambio a Tenofovir-Emtricitabina se encuentra un promedio de la depuración de creatinina de 94.81% (ds = 48.35). El valor de  $z=0.001$ .

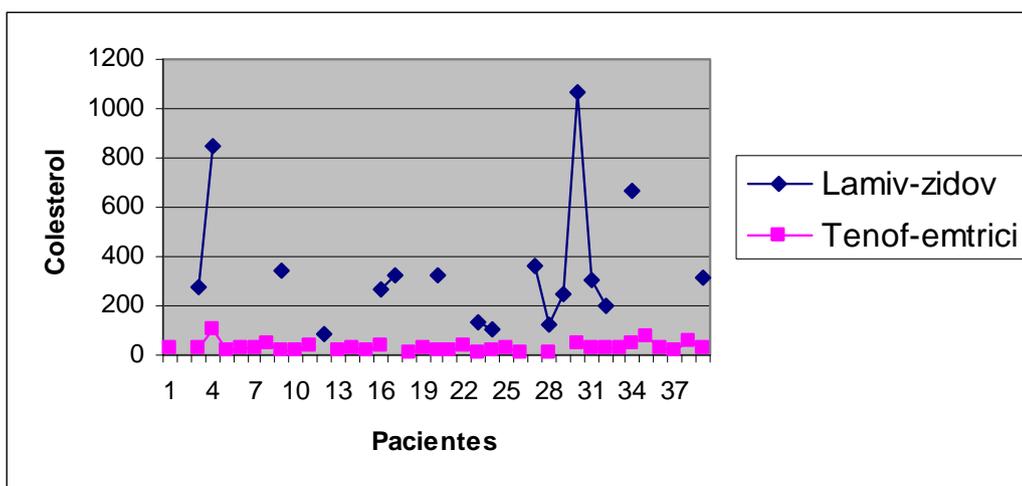
Figura 4.10. Comparación de porcentaje de depuración de creatinina en pacientes con VIH que han sido sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina.



Fuente: Archivo clínico, Hospital General Querétaro.



Figura 4.12. Comparación de niveles de triglicéridos en pacientes con VIH sometidos a cambio de tratamiento Lamivudina-Ziduvudina y cambio por Tenofovir-Emtricitabina



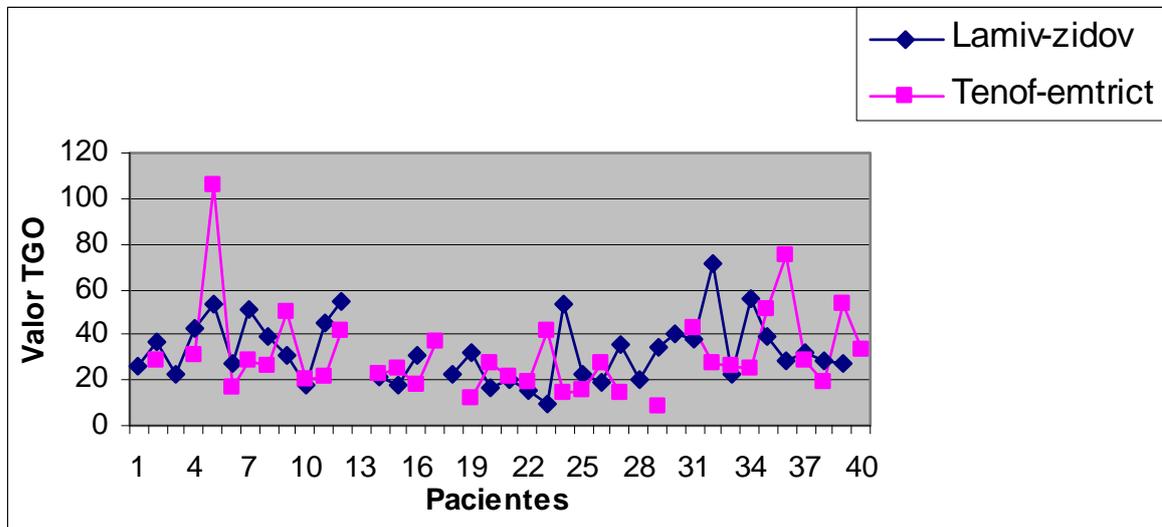
Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro.

Las pruebas de función hepática en estos pacientes son de igual importancia ya que algunos de los medicamentos antirretrovirales pueden ocasionar daño a este nivel. Los hallazgos encontrados en cuanto a las enzimas hepáticas primeramente TGO en el cual se encontró un promedio de 32.5 (ds = 13.83) esto previo al cambio de tratamiento de Lamivudina-zidovudina, cuando se efectúa el cambio de medicamentos a Tenofovir-emtricitabina es de 30.9 (ds = 19.22), La significancia estadística encontrada fue  $z = 0.859$ .

Parámetro	Lamivudina- Zidovudina	DE	Tenofovir- emtricitabina	DE	Z
TGO	32.5676	13.83743	30.9412	19.22584	.859
TGP	32.2162	18.34717	27.6471	11.58600	.450
Bil. Tot	1.1027	1.15313	.6336	.39587	.022

Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro

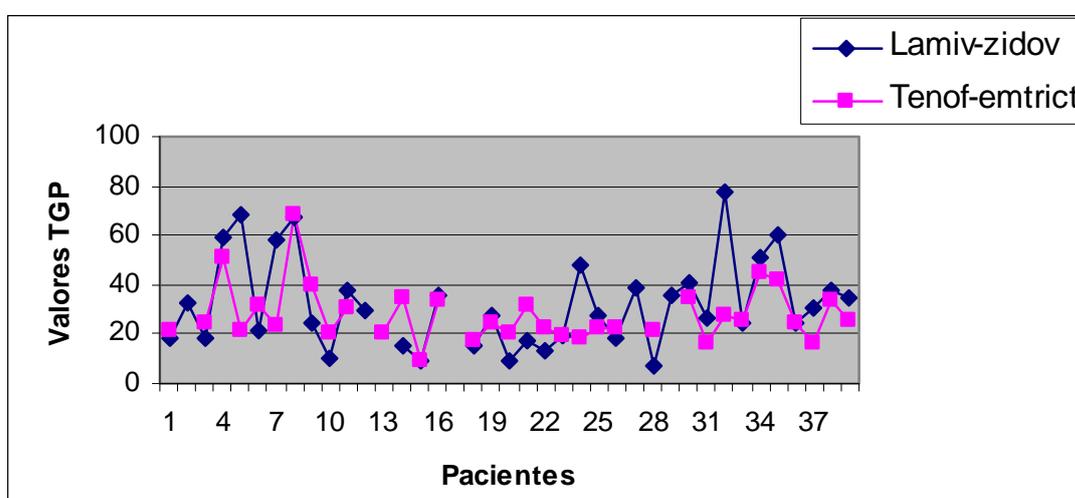
Figura 4.13. Comparación de cifras de TGO obtenidas en pacientes con VIH con el cambio de tratamiento de Lamivudina-zidovudina y cambio a Tenofovir-emtricitabina



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro.

Los resultados obtenidos para TGP fueron con tratamiento de Lamivudina-zidovudina un promedio de 32.2 (ds = 18.34), mientras que cuando se sometieron a tratamiento con Tenofovir-emtricitabina el promedio de cifras de triglicéridos obtenidos es de 27.6 (ds=11.58), encontrándose una significancia estadística de  $z = 0.450$  .

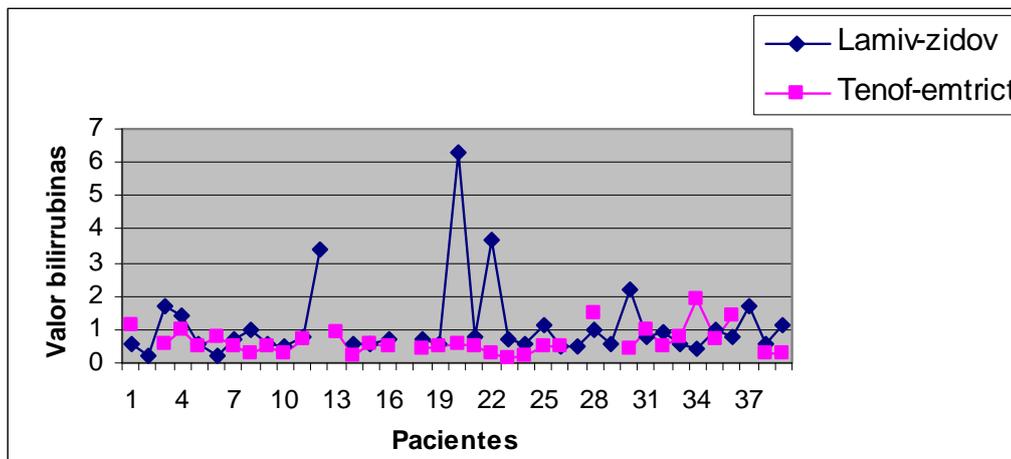
Figura 4.14. Comparación de cifras de TGP obtenidas en pacientes con VIH con el cambio de tratamiento de Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina



Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro.

La determinación de las bilirrubinas en este grupo de pacientes en lo que respecta al tratamiento con Lamivudina-Zidovudina , el promedio de bilirrubinas totales es de 1.1 (ds = 1.53), en este mismo grupo de pacientes que se sometieron a tratamiento con Tenofovir-Emtricitabina se encontró un promedio de bilirrubinas totales de .63 (ds = .395). La significancia estadística en estos pacientes es de  $z = 0.022$ .

Figura 4.15. Comparación de cifras de bilirrubinas totales en pacientes con diagnóstico de VIH con cambio de tratamiento Lamivudina-zidovudina y cambio Tenofovir-emtricitabina.



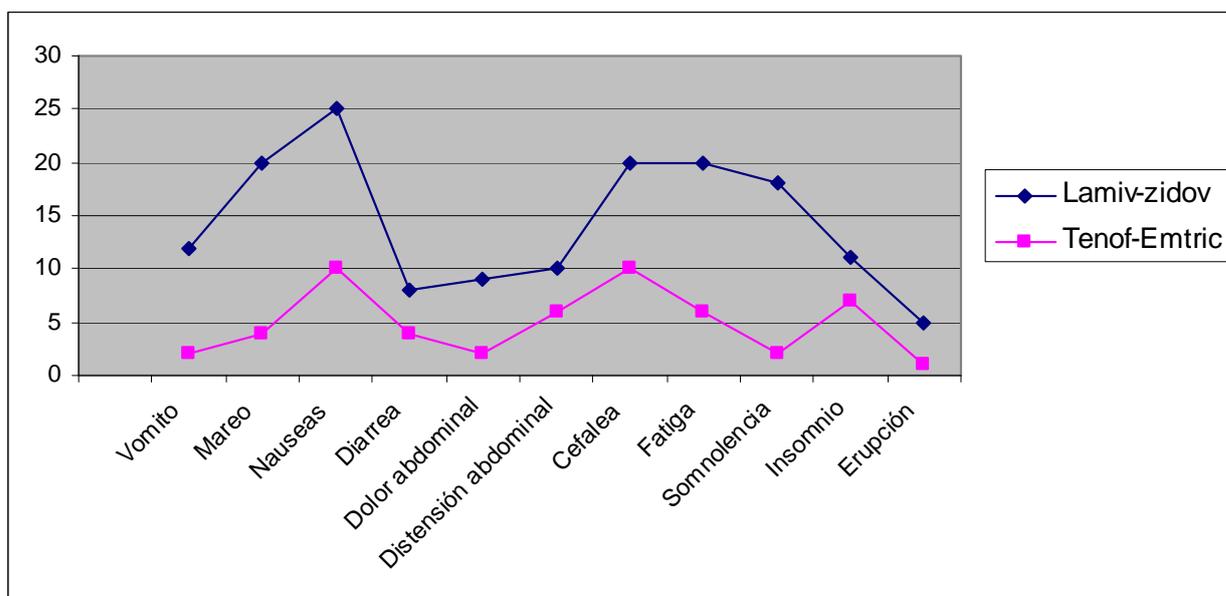
Fuente: Archivo clínico Hospital General Querétaro.

Además de los parámetros de laboratorio ya expresados también se notaron cambios en cuanto a los efectos adversos referidos por los pacientes. Lo siguiente arrojado por cuestionamientos aplicados directamente al paciente. Los resultados en cuanto a efectos clínicos adversos expresados son los siguientes: se encontró vomito en 12 de los 39 pacientes (30.7%), mareo en 20 pacientes (51.2%), nauseas en 25 pacientes (64.10%), diarrea en 8 pacientes (20.51%), dolor abdominal en 9 pacientes (23%), distensión abdominal en 10 pacientes (25.6%), cefalea en 20 pacientes (51.2%), fatiga en 20 pacientes (51.2%), somnolencia en 18 pacientes (46.15%), insomnio en 11 pacientes (28.2%), erupción dermica en 5 pacientes (12.82%). Lo anterior cuando el grupo de pacientes se sometió al tratamiento con Lamivudina-Zidovudina. En contraparte con el cambio a Tenofovir- Emtricitabina se presento vomito en 2 pacientes (5.1%), mareo en 4 pacientes (10.2%), nauseas en 10 pacientes (25.6%), diarrea en 4 pacientes (10.25%), dolor abdominal en 2 pacientes (5.1%), distensión abdominal en 6 pacientes (5.12%), cefalea en 10 pacientes (25.6%), fatiga en 6 pacientes (15.3%), somnolencia en 2 pacientes (5.1%), insomnio en 7 pacientes (17.9%) y erupción en 1 paciente (17.9%).

Efectos observados	Convivir		Truvada		Z
	Pacientes	Media	Pacientes	Media	
Vomito	12	1.69	2	1.95	.004
Mareo	20	1.49	4	1.90	.000
Nauseas	25	1.36	10	1.74	.000
Diarrea	8	1.79	4	1.90	.206
Dolor abdominal	9	1.77	2	1.95	.035
Distensión abdominal	10	1.74	6	1.85	.285
Cefalea	20	1.49	10	1.74	.012
Fatiga	20	1.49	6	1.85	.001
Somnolencia	18	1.54	2	1.95	.000
Insomnio	11	1.72	7	1.82	.317
Erupción	5	1.87	1	1.97	.102

Fuente: Encuesta aplicada a pacientes con VIH de Hospital General Querétaro

Figura 4.16. Efectos adversos observados en pacientes con diagnóstico de VIH sometidos al cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina



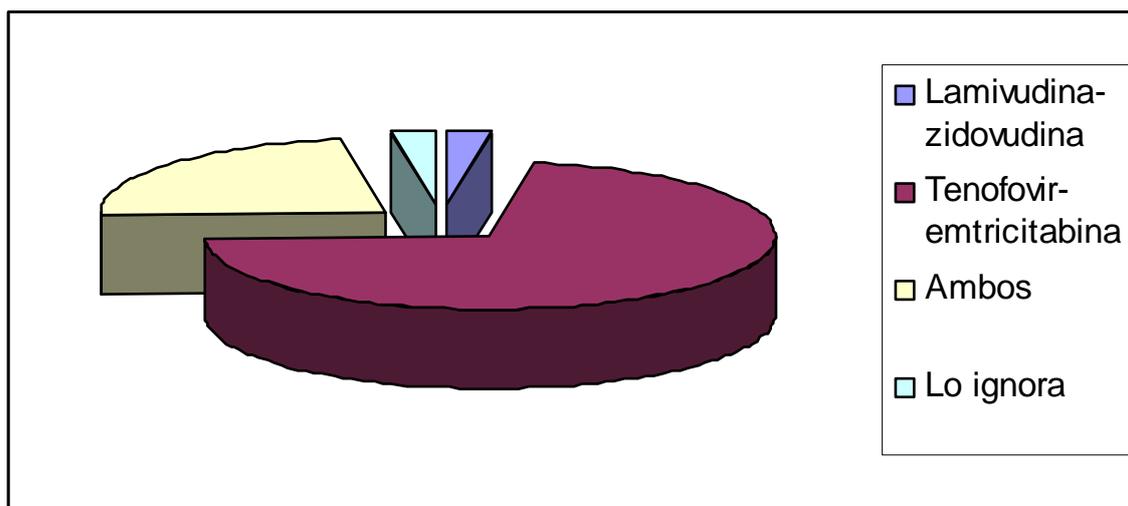
Fuente: Encuesta aplicada a pacientes con VIH de Hospital General Querétaro.

En la parte final de las encuestas realizadas se plantea la interrogante acerca de la preferencia de los pacientes por cada una de las combinaciones farmacológicas aquí expuestas. Los resultados encontrados se ilustran a continuación.

Preferencia	Frecuencia	Porcentaje
Lamivudina-zidovudina	1	71.8
Tenofovir-emtricitabina	28	2.6
Ambos	9	23.1
Lo ignora	1	2.6
Total	39	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a pacientes con VIH del Hospital General Querétaro

Figura 4.17. Preferencia de medicamentos en pacientes con cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina



Fuente: Encuesta aplicada a pacientes con VIH del Hospital General Querétaro

## Discusión.

Los hallazgos del presente estudio no han sido discordantes con el resto de los estudios que se han elaborado, el afán de ofrecer mejores alternativas de tratamiento a los pacientes con VIH que ofrezcan, prolongar la vida pero tener calidad de la misma ha sido la misma razón por la cual se realizó el estudio. La monitorización de los efectos de la terapia antirretroviral se realiza mediante la determinación del conteo de los linfocitos T CD 4 y la presencia de la carga viral con la que cuenta el paciente, esto determina definitivamente los beneficios de la terapia, por lo anterior el presente estudio se inclino primeramente a la monitorización de estos elementos. El grupo de pacientes que cumplió con los criterios de inclusión del presente estudio se sumo a un total de 39, en comparación con los estudios realizados por Gallant (2006), o estudio COMET (donde se incluyen 411 pacientes), el número de pacientes es relativamente pequeño, sin embargo los efectos observados en el presente estudio ha sido similar a lo mencionado por el estudio COMET, en el se reporto la existencia de supresión viral y mantenimiento del conteo de CD 4, los resultados de este estudio (HGQ) dejan ver que existe supresión de la carga viral y mantenimiento del conteo de CD 4, en ambos casos se encontrón una significancia estadística que confirma el beneficio para los pacientes. Para la carga viral se encuentra  $z=0.03$  lo cual es de significancia estadística, para el conteo de CD 4 también se encontró significancia estadística  $z=0.01$ , con ello se confirma la existencia de supresión de la carga viral y el mantenimiento del conteo de linfocitos T CD 4. Ha sido considerado que una de las características del tratamiento antirretroviral ideal esta representado por las condiciones clínicas adecuadas del paciente. La población de pacientes que experimenta importantes efectos secundarios adversos, presenta mal apego al tratamiento, elevado índice de morbi-mortalidad de los costos en cuanto a gastos en salud. Por lo tanto la monitorización de efectos adversos secundarios fue determinante en este estudio, se enfatizó en algunos aspectos de elementos de laboratorio que han presentado alteraciones con los fármacos antirretrovirales. Motivo de suspensión del tratamiento en múltiples ocasiones la mielotoxicidad por lo que uno de los primeros elementos estudiados fue la biometría hemática en donde se logró observar elevación de las cifras de plaquetas, neutrofilos y hemoglobina, sin embargo solamente se

encontró significancia estadística en la cuantificación de hemoglobina, obteniéndose un valor de  $z = .004$ . En cuanto al conteo de plaquetas y neutrofilos, no existe significancia estadística. El estudio COMET reporta una elevación de la hemoglobina mayor a 1 g/dl en el 37% de los pacientes. Si bien la cifra de neutrofilos y de plaquetas se elevó, no tienen un valor estadístico significativo.

En los elementos que integran la química sanguínea se encontraron algunos beneficios en pro de la disminución del riesgo cardiovascular, lo anterior debido a que se observó una disminución en los niveles de triglicéridos en los pacientes cuando se sometieron al cambio de Tenofovir- emtricitabina ya que se encontró una media de triglicéridos de 234.24 (sd = 140.57), mientras que durante la monitorización de tratamiento con Lamivudina- Zidovudina se encontró una media de 350.35 (sd = 267.41) esto es  $z = .047$ , significativamente estadístico, y se traduce en efecto benéfico en cuanto a la reducción de triglicéridos al encontrarse sometidos a Tenofovir- emtricitabina, lo anterior es similar a hallazgos determinados por Frampton (2006), encontrando en su estudio beneficios cardiovasculares importantes. Si bien para las cifras de colesterol disminuyeron las cifras medias de colesterol al cambiar de la dosis combinada Zidovudina-Lamivudina a la dosis combinada Tenofovir- Emtricitabina; en este último grupo la media de colesterol fue 178.77 (sd = 39.21) y para Lamivudina-Zidovudina de 169.10 (sd = 32.11), esto es ( $z = .180$ ) y siendo significativa estadísticamente la disminución de las cifras de colesterol, en contraste con el estudio COMET, este último reporte beneficio de forma estadística en cuanto a las cifras de colesterol.

En el presente estudio se evaluaron los efectos obtenidos en cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático ya que múltiples antirretrovirales presentan efectos adversos secundarios a este nivel. Aunque no se encontraron estudios que específicamente comparen los efectos de la función hepática en estos pacientes, lo encontrado en este estudio revela la presencia de beneficios con el cambio de Zidovudina- Lamivudina a Tenofovir- Emtricitabina. En cuanto a las cifras de enzimas hepáticas, se encontró discreta disminución de la media de estas posterior al cambio de tratamiento en TGO durante el tratamiento con Lamivudina- Zidovudina (32.56 y sd = 13.83) y con Tenofovir- Emtricitabina (30.94,

y  $sd = 19.22$ ) esto es un valor de  $z = 0.859$ . Mientras que en TGP en Lamivudina – Zidovudina ( $32.21$  y  $sd = 18.34$ ) y Tenofovir- Emtricitabina ( $27.64$  y  $sd = 11.58$ ) esto es  $z = 0.450$ . En ninguno de los dos casos existe significancia estadística para pensar que el cambio de tratamiento ocasione beneficio a los pacientes. No es así con la determinación de bilirrubinas totales en las cuales encontramos una media en los pacientes sometidos a Lamivudina-Zidovudina ( $1.10$  y  $sd = 1.15$ ) y para Tenofovir- Emtricitabina ( $.6336$  y  $sd = .395$ ) esto es  $z = 0.022$ , con ello podemos considerar que hay significancia estadística benéfica en la determinación de bilirrubinas totales en pacientes sometidos al cambio de tratamiento.

Es interesante comentar que existen algunos aspectos reportados en la literatura hacen alusión a precaución del manejo de la combinación Tenofovir- Emtricitabina en pacientes que presenten disminución de la función renal, existen algunos reportes incluso de daño renal. No existen estudios específicos que reporten la presencia de daño renal en un grupo de pacientes. En el presente estudio se llevó a cabo el análisis de dos aspectos que monitorizan directamente la función renal, estos son la determinación de la cifra de creatinina en la cual se encontró en los pacientes con tratamiento Lamivudina- Zidovudina ( $.93$  y  $sd = .25$ ) y en el cambio a Tenofovir- Emtricitabina ( $1.04$  y  $sd = .27$ ) lo anterior es  $z = .009$ ; es decir existe significancia estadística para determinar que el cambio de tratamiento Lamivudina- Zidovudina por Tenofovir- Emtricitabina produjo elevación de las cifras de creatinina traduciéndose esto en disminución de la función renal. En otro aspecto en este estudio se lleva a cabo determinación de la depuración de creatinina a los pacientes sometidos al estudio mediante la fórmula de Cockrof- Gault, lo anterior dio a conocer que el filtrado glomerular en los pacientes en tratamiento con Lamivudina- Zidovudina era ( $109.26$  y  $sd = 44.6$ ) y para el cambio a Tenofovir- Emtricitabina de ( $94.8$  y  $sd = 48.2$ ) esto es  $z = 0.001$  lo anterior con significancia estadística que expresa resultados negativos en cuanto a la función renal, parece ser que en uso de Tenofovir- Emtricitabina la función renal disminuye.

La gran mayoría de los antirretrovirales han prolongado la vida del paciente, sin embargo aún poseen la capacidad de ocasionar a los pacientes un gran número de efectos secundarios adversos, por lo cual se decidió incluir en

este estudio la comparación de los efectos con el cambio de tratamiento. Encontrándose en este grupo cifras totales que revelaron claramente beneficios al paciente con el cambio de medicamento, sin embargo en cuanto a la significación estadística solamente se obtuvieron mejoras en algunos de los efectos adversos que fueron vómito ( $z = 0.004$ ), mareo ( $z = 0.00$ ), náuseas ( $z = 0.00$ ), fatiga ( $z = 0.001$ ), somnolencia ( $z = 0.00$ ), dolor abdominal ( $z = 0.035$ ) y cefalea ( $z = 0.012$ ). En la mayoría de los efectos adversos se redujeron, con lo cual podemos explicar la opinión de los pacientes en cuanto a la preferencia de los medicamentos ya que de acuerdo al porcentaje obtenido 71.8 % de los pacientes tuvieron preferencia hacia Tenofovir- Emtricitabina.

Existen importantes aspectos de vital importancia que debe ser mencionados en este estudio, en primer lugar existe cierta limitación estadística en los estudios no paramétricos, como es el caso de este, sin embargo es de mencionar que muchos de los estudios relacionados a nivel mundial han utilizado los mismos procedimientos no paramétricos. Otra de las limitaciones que ofrece este estudio es que no se llevo a cabo una estadística real de las razones del cambio de medicamentos; esto podría estar modificando los resultados en el momento de tratar de reproducir el presente estudio. Continúa siendo dudoso los efectos que tendrá la segunda combinación si se diera a los pacientes de forma inicial. Se ha considerado que todas estas limitaciones son un buen objeto de estudio en el mismo campo aplicado.

## CONCLUSIONES.

El cambio de tratamientos antirretrovirales combinados Lamivudina-Zidovudina por tenofovir- emtricitabina resulto benéfico en los pacientes VIH del Hospital General de Querétaro. Se observó significancia estadística positiva en cuanto a la supresión del virus y el mantenimiento del conteo de CD 4, por mencionar las cifras se elevaron, esto se traduce en beneficio para prolongar la vida del paciente ya que la mejoría de las condiciones inmunológicas se mantienen adecuadas y se ofrece al paciente la disminución del riesgo de infecciones oportunistas. Por otro lado en cuanto a mejoría de la calidad de vida del paciente los hallazgos en cuanto a la biometría hemática, la química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepática, reflejaron beneficios. Los efectos positivos fueron mayores que los negativos. Aunque existen beneficios amplios, es importante comentar que es evidente que la filtración glomerular disminuyó en estos pacientes y directamente las cifras de creatinina se elevaron. Disminuyó el riesgo cardiovascular en los pacientes puesto que disminuye de forma significativa los triglicéridos. En cuanto a los efectos adversos, los efectos benéficos fueron mayores a los efectos negativos. Por lo anterior la mayoría de los pacientes sometidos al cambio de tratamiento refirieron la preferencia de Tenofovir- Emtricitabina.

El área de estudio de los medicamentos antirretrovirales resulta de franca importancia ya que si bien el problema de VIH se ha perfilado en aumento, probablemente sea importante continuar con los trabajos para prevención del mismo, sin embargo el problema es ya de salud pública a nivel mundial, por el número tan elevado de casos por lo que ahora es importante una adecuada prevención secundaria, es decir ofrecer al paciente portador del VIH el tratamiento que le proporcione esperanza y calidad de vida, esto permitirá significativamente la reducción de la morbi-mortalidad y de los altos costos en salud.

## VI. BIBLIOGRAFIA

- Aboulker J P and Swart A. 1993. Preliminary analysis of the Concorde trial. *The Lancet*; 341 (8849), April 3, p.889-90
- Amellal B. 2007. Constant mitochondrial DNA levels in blood leukocytes of patients enrolled in a NRTI-free therapeutic trial (BIKS-2 study). *J Infect*; 54(6): 603-8
- Benson C A, Van Der Horst C and Lamarcal. 2004. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS* 2004 Nov (18); 2269-76
- Bonn D. Tenofovir: a pill to prevent HIV?. *The Lancet I D* 2005 Feb 5(2): 78
- Braitwaite R S, Justice A C and Chang Ch H. 2005. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid disease. *The American Journal of Medicine*, Aug; 18 (8): 890-98
- Burgess CM and Quiroga R M. 2005. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV associated facial lipoatrophy. *J Am Acad of Dermatol*; 52 (2) 233-39
- Calman . 2001. Assessment of quality of Life in HIV – infected persons. *AIDS* (9): 450-61
- Capeau J. 2006. Lipodystrophies related to antiretroviral treatment of HIV infection. *Med Sci (Paris)*; 22(5): 531-6
- Cargill V and Stone V. 2005. HIV /AIDS : A minority Health issue. *Med Clin N Am.* (89) : 895-912
- Carvajal M. 2005. Negociación continental para bajar costos en el tratamiento del VIH. OPS Agost: 1-2
- Chinen J and Shearer W T. 2005. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*, Aug ;116 (2): 411-18
- Disposiciones generales obligatorias para la prevención y control del VIH/SIDA en las Instituciones publicas del Sistema Nacional de Salud. Consejo de Salubridad General, Diario Oficial de la federación 2004
- Efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. <http://aidsinfo.nih.gov>
- El SIDA en el mundo, América Latina y El Caribe. ONUSIDA 2006

- Fernandez L C, Pujol De La LI E and Hevia A A. 2005. Cost-effectiveness análisis of tenofovir versus zidovudines in combination therapy with efavirenz and for the treatment of HIV in naive patients. *Farm Hosp* Jun; 29(1): 11-7
- Frampton J E and Croom K F. 2006. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. *Drugs* 66(11): 1501-12
- Frampton JE and Perry CM. 2005 Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, Jan;65(10): 1427-48.
- Basyuk T, Galli M, Mougel, J. Blanchard, M. Sitbon E and Bertrand. 2003. Retroviral Genomic RNAs Are Transported to the Plasma Membrane by Endosomal Vesicles. *Developmental Cell*: 5,1: 61-174.
- Gallant J E, De Jesus E and Arribas J R. 2006 . Tenofovir DF, emtricitabina and efaviresnz vs zidovudina, lamivudina and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* Jun; 354(23): 2506-8
- Gazzard BG. 2006. Use of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine combination in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* Apr; 7(6):793-802
- Gilead Sciences. Truvada, Información para prescripción 2004-2006
- Grisspoon S K. 2003. Metabolic Syndrome and cardiovascular disease in patients with Hadad A, Reyes- Terán G, et al *HIV Medicine*; 01-294.
- Hammer S, Katzenstein D, and Hughes M, 1995. for the ACGT 175 Study Team. Nucleoside monotherapy (MT) vs combination therapy (CT) in HIV infected adults: a randomized double blind, placebo- controlled trial in person with CD4 cell count 200-500/mm<sup>3</sup>. In: Program and abstracts of the 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Am Society of Microbiology; 8:17-20
- Historia del VIH, CONASIDA
- Harrington M and Carpenter C. 2000 Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *The Lancet*, 355, 9221:2147-52
- Human Inmunodeficiency Virus. 2005. *Am J ourl Med*; suppl 118(2): 23S- 28S
- Jeric AC. 2005. Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am J Hypertens*;18(11): 1396-401
- Justice A C, Stein D S and Fusco GP, 2004. Disease progression in HIV-infected patients treatments with stavudine vs zidovudine. *Journal of Clinical Epidemiology*; 57 89-97
- Leclercq P. 2006. Metabolic abnormalities, lipodystrophy and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Rev Prat*; 56(9): 987-94

- Maias BS. 2005. Antiretroviral therapy affects the composition of weight loss in HIV infection: implications for clinical nutrition. *Clin Nutr*; 24(6): 981-8
- Mills E, Wilson K and Rachlis B I. 2006. Barriers to participation in HIV drug trials: a systematic review. *The Lancet*, Jan 6: 32-38
- Moreno-Cuerda VJ. 2006. Antiretroviral treatment associated life-threatening adverse events. *Med Clin(Barc)*; 126(19): 744-9
- Morris A, Masur H and Huang L. 2006. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patients. *Crit Care Med*; 34(1): 42-49
- Muñoz S. 2007. Pathogenesis of lipodystrophy and metabolic syndromes associated with HIV infection. *Med Clin (Barc)*; 127(12): 465-74
- Negredo E, Paredes R and Ruiz L I. 2006. Long Term- Health Care. 2004, Management of Antiretroviral Drug Resistance In HIV- 1 Infected Patients : 1-4
- Nelson R. 2006. AIDS treatment enters its 25 th year. *The Lancet*, Aug (8); 466-67
- NOM- 010SSA2-2000. Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- Ortiz G, Koch S and Romano J G. 2007. Mechanic of ischemic stroke in HIV infected patients. *Neurology*, Apr (68); 1257-61
- Outomuro D. Reflexiones sobre el estado actual de la ética en investigación en Argentina. *Acta Bioética* 2004;X(1):81-94
- Panorama epidemiológico del VIH-SIDA e ITS en México. Consejo Nacional para la prevención del VIH/SIDA en México. SSA 2006
- Pereira C F and Paridaen J T. 2004. Anti-HIV drug development--an overview. *Curr Pharm Des*;10 (32): 4005-37.
- Reid S and McGrath L. 2007. HIV/AIDS. *Sleep Med Clin*;2: 51-58
- Reynes J. 2005. New antiretroviral treatment modalities. *Presse Med* ; 34(10 Suppl): 1:23-30.
- Santos S F, Gochicoa R L and Palacios S G. 2006. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with protease inhibitors. *Arch Med Res* Jan; 37(1): 129-32
- Schiffer V. . 2007. Treatment of HIV infection in 2006: highlights, *Rev Med Suisse*; 3(93): 69-74
- Shasmanesh M, Satyahit D, Stoliski M, et al. Antiretroviral Treatment Reduces Very-Low-Density Lipoprotein and Intermediate-Density Lipoprotein Apolipoprotein B Fractional Catabolic Rate in Human Immunodeficiency

- Virus-Infected Patients with Mild Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 755-80
- Sleasman J W, Goodenow M M. Immunologic disorder HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Feb;111(2): Sup 582-92
- Stebbing J. 2005. The rationale and development of new drugs to treat HIV infection. *Med Chem* 1(6): 635-42
- Sudano I, Spiker L E and Noll G. 2006 Cardiovascular in HIV infection. *American Heart Journal* Jun;151(6): 1149-55
- Sugiura W. 2005. Progress in antiretroviral drugs. *Virusu*; 85(1): 85-94
- Temesgen Z and Gagan B . 2004. HIV and drug allergy. *Inmunol Allergy Clin A Am*; (24) 531-21
- Wood E, Hogg R S and Harrigan R I. 2005. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1- infected adults: a review for clinical and patients. *The Lancet I D* Jul (5); 407-14
- Weber K T, Rosenberg E W and Sayre R M I. 2004. Tenofovir associated-nephrotoxicity : Fanconi syndrome and Renal Failure. *Am Jour Med* Aug (117); 282-85
- Zimmet P. 2005. Epidemiology of Diabetes Mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am Jorl of Med* ; 118(2)suppl :3S-8S

## ANEXO 1

### CUESTIONARIO PARA EVALUACION CLINICA DE PACIENTES

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Fecha de detección de VIH: \_\_\_\_\_

Cuestionaremos sobre algunos efectos presentados con los antirretrovirales a los que a estado sometido, conteste de acuerdo a presencia o ausencia de los mismos.

Efectos adversos	Combivir	Truvada
Vomito	Si_____ No_____	Si_____ No_____
Nauseas	Si_____ No_____	Si_____ No_____
Dolor abdominal	Si_____ No_____	Si_____ No_____
Distensión abdominal	Si_____ No_____	Si_____ No_____
Cefalea	Si_____ No_____	Si_____ No_____
Somnolencia	Si_____ No_____	Si_____ No_____

¿Cree que ha sido benéfico para usted el cambio de medicamentos realizado de Combivir a Truvada?

\_\_\_\_\_

¿Con cuál de los tratamientos cree usted que tiene un mayor cumplimiento para ingesta del mismo?

\_\_\_\_\_

¿Qué medicamento de acuerdo a su satisfacción es el que usted prefiere?

\_\_\_\_\_

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO DE INVESTIGACION- EL PACIENTE ACEPTA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION.**

Sr(a).\_\_\_\_\_ (Nombre y apellidos) de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ en calidad de \_\_\_\_\_ (representante legal, familiar o allegado) de

Sr(a)\_\_\_\_\_ (Nombre y dos apellidos de la paciente) declaro que la Dra. Edith Elabed Capistrán me ha explicado en que consiste la investigación a realizar y la importancia que tiene para los pacientes que cursamos con VIH-SIDA, identificar los efectos benéficos del cambio de tratamiento Lamivudina-Zidovudina por Tenofovir-Emtricitabina. Me comprometo a manifestar cada uno de los síntomas que presente y someterme a estudios necesarios de laboratorio y gabinete cuando sean requeridos para poder determinar adecuadamente la existencia de beneficios o estudiar los cambios que se presentan con el cambio de medicamentos .

En este caso los estudios a realizar son: \_\_\_\_\_

Además de lo anterior estoy de acuerdo en contestar de la forma más adecuada a cada una de las preguntas del cuestionario de síntomas realizado.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Y en tales condiciones CONSIENTO que se me realice el estudio propuesto en \_\_\_\_\_ (Lugar) \_\_\_\_\_ (a tantos días, mes y año).

**Médico.**

**Paciente.**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO.**

**REVOCACION**

Sr(a) \_\_\_\_\_(Nombre y apellidos) de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_, Sr(a) \_\_\_\_\_ de años \_\_\_\_\_ edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ en calidad de \_\_\_\_\_ (representante legal, familiar o allegado) de \_\_\_\_\_ (Nombre del paciente) REVOCO el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_ y no deseo proseguir participando en el estudio propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En \_\_\_\_\_(Lugar).  
A \_\_\_\_\_(Dia, mes, año)

Firma Médico.

Paciente:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_