



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIENFUEGOS**  
Hospital Universitario General Dr. Gustavo Aldereguía Lima  
Provincia Cienfuegos. Cuba.



## **Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

**Autores**

**Dr. Leanny Pérez Martínez**

**Dr. Ernesto Alonso Cabrera**

**Dra. Ariadna Martínez Oquendo**

**MSc. Lic. José Luis Montes de Oca Montano**

**Provincia Cienfuegos. Cuba. Año 2017**

**ADVERTENCIA**

Los autores y editores han hecho todo lo posible para que los tratamientos recomendados, incluidos los fármacos de elección y sus dosis, estén al día con lo aceptado en la práctica en el momento de su publicación. Sin embargo, dado que la investigación y la regulación cambian constantemente las pautas clínicas, aconsejamos al lector que compruebe la información del producto que se incluye con cada fármaco, en donde se recomiendan las dosis, las precauciones y las contraindicaciones. Esto es particularmente importante para los fármacos nuevos o de uso frecuente.

*Copy right:* COLECTIVO DE AUTORES / EDITORIAL MÉDICA JIMS, S. L.  
Reservados todos los derechos.  
Queda hecho el depósito que marca la Ley.

ISBN: 978-84-95062-80-2  
Depósito legal: B-8069-2017

Imagen de cubierta bajo licencia Careative Commons 0 (CC0) obtenida en Pixabay.

Queda prohibida, salvo excepciones previstas en la Ley,  
toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública  
y transformación de esta obra sin la autorización  
de los titulares de la propiedad intelectual.  
La infracción de los derechos mencionados puede ser  
constitutiva de delito contra la propiedad intelectual.

## **COLECTIVO DE AUTORES**

**Dr. Leanny Pérez Martínez**

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna

**Dr. Ernesto Alonso Cabrera**

Especialista de Primer Grado en Geriátría y Gerontología. Diplomado en Cuidados Intensivos al Adulto. Diplomado en Pedagogía de la Enseñanza Médica Superior.

**Dra. Ariadna Martínez Oquendo**

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral

Especialista de Primer Grado en Microbiología Clínica

Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**MSc. Lic. José Luis Montes de Oca Montano**

Tecnólogo de la Salud. Perfil: Gestión de Información en Salud

Master en Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología (CTS)

Diplomado en Capacitación y Desarrollo

Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos y Tesorero de la Unión de Informáticos de Cuba (UIC), por la Provincia Cienfuegos.

## **DEDICATORIA**

A nuestros hijos, por ser la luz de nuestras vidas.

A nuestras familias, por su eterno e incondicional apoyo para poder alcanzar cada uno de los propósitos trazados en aras de nuestra superación profesional.

Al personal del Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos, por habernos permitido realizar esta investigación.

A todas las personas quienes de una manera u otra colaboraron para hacer realidad este proyecto, reciban nuestro infinito agradecimiento.

## **PRÓLOGO**

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) constituye en la actualidad la base del tratamiento para los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida. Su aplicación se ha relacionado con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas.

En el presente estudio, los investigadores centramos nuestros esfuerzos en la determinación de la relación entre la TARVAE y la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana o VIH. A este efecto se realizó un estudio observacional descriptivo correlacional de corte transversal en los consultorios médicos de la familia del municipio Cienfuegos, desde el 1 de enero de 2014 hasta el 30 de junio de 2016.

Entre los resultados fundamentales obtenidos en el presente estudio, resaltó la relación entre el uso de kaletra y la elevación de las transaminasas y/o bilirrubinas [OR 4,5 IC 95 % (1,3-15,3)], la hipercolesterolemia [OR 10,0 IC 95 % (3,9-25,8)] e hipertrigliceridemia [OR 10,9 IC 95 % (4,2-28,4)], así como la tolerancia alterada a la glucosa [OR 9,27 IC 95 % (2,2-39,9)]. También se encontró relación entre el uso de lamivudina y zidovudina y la aparición de polineuropatía periférica [OR 11,2 IC 95 % (1,4-85,9)] y [OR 5,2 IC 95 % (2,3-12,1)] respectivamente. No quedó comprobado que existiera una relación entre la TARVAE y patologías tales como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus, la EPOC, el asma bronquial, la cirrosis hepática, y la enfermedad cerebrovascular.

Este estudio permitió poner de relieve la existencia de relación entre la TARVAE y la neuropatía periférica, la elevación de las transaminasas y/o bilirrubinas, las dislipidemias, y la tolerancia alterada a la glucosa; encontrándose implicados, con más frecuencia, los fármacos kaletra, lamivudina y zidovudina.

## **CONTENIDO**

INTRODUCCIÓN .....	7
CAPÍTULO I. Marco Teórico – Conceptual y Objetivos de la Investigación .....	10
Antecedentes Históricos .....	10
Biología del VIH .....	10
Trasmisión del VIH .....	10
Epidemiología del VIH .....	11
Fisiopatología y Patogenia .....	11
Neuropatogenia .....	12
Respuesta Inmunitaria a la Infección por VIH .....	12
Diagnóstico y Vigilancia Analítica de la Infección por el VIH .....	12
Manifestaciones Clínicas .....	13
Síndrome agudo por VIH .....	13
Estadio Asintomático: Latencia Clínica .....	13
Enfermedad Sintomática .....	13
Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria .....	15
Tratamiento .....	15
Tratamiento Antirretroviral .....	16
Principios de la TARVAE .....	20
Mecanismos propuestos para la relación de los fármacos antirretrovirales con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas .....	23
Objetivo de la Investigación .....	24
CAPÍTULO II. Diseño Metodológico .....	25
Tipo de estudio .....	25
Escenario utilizado .....	25
Duración del estudio .....	25
Población identificada .....	25
Consideraciones éticas .....	28
Descripción y Operacionalización de las variables .....	25
Técnicas y Procedimientos .....	27
Limitaciones del estudio .....	27
CAPÍTULO III. Discusión y análisis de los resultados .....	29
Resultados fundamentales .....	37
Conclusiones .....	38
Recomendaciones .....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

**Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas  
y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

---

ANEXO 1. FORMULARIO APLICADO ..... 47

ANEXO 2. TABLAS Y COMENTARIOS ADICIONALES ..... 48

## **INTRODUCCIÓN**

### **Generalidades del tema**

La infección por VIH afecta en estos momentos a más 34 millones de personas alrededor del mundo y ha cobrado más de 30 millones de vida desde los inicios de la pandemia en 1981. Luego de la generalización de la TARVAE hacia muchas regiones del mundo, la morbilidad y mortalidad global, así como por entidades relacionadas con la inmunodeficiencia han experimentado significativa reducción. En el año 2011, cerca de 1,7 millones de personas fallecieron por causas relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en todo el mundo, un 24 % menos de muertes que en 2005. En 2011 se registró a nivel mundial más de medio millón menos de muertes que en el año 2005<sup>(1)</sup>.

Aunque las infecciones siguen siendo responsables de hasta el 52 % de las muertes en la población con VIH, y particularmente la tuberculosis (TB), es aún la causa principal de muerte entre personas que viven con el virus; sin duda las causas de morbilidad y mortalidad se han desplazado hacia las dolencias crónicas en un grupo de personas con una supervivencia más prolongada que hace 30 años. Un reciente reporte de una cohorte francesa destacó que alrededor del 30 % de las hospitalizaciones estuvieron relacionadas con hemopatías y cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurológicas<sup>(2)</sup>.

Enfermedades cardiovasculares asociadas a hipertensión arterial, hiperlipidemia y a la exposición acumulativa de los fármacos inhibidores de la proteasas (IP), combinados con el posible efecto del VIH sobre el endotelio vascular han sido reportadas alrededor del mundo<sup>(3, 4)</sup>.

Además, existe una elevada prevalencia de cáncer en personas con VIH, destacándose el cáncer pulmonar, los linfomas y el cáncer cervicouterino. En los pacientes infectados por VIH, sobre todo en aquellos con marcada inmunodeficiencia, las neoplasias son el resultado de la pérdida de la vigilancia por parte del sistema inmune sobre varios virus oncogénicos como *Eps-tein Bar*, virus herpético humano-8 y virus del papiloma humano<sup>(1, 2)</sup>. La elevada prevalencia del tabaquismo en este grupo de personas, así como previos eventos inflamatorios y/o infecciosos pulmonares han sido relacionados con la sensible morbilidad por adenocarcinoma y otros carcinomas pulmonares, por lo demás, con elevada mortalidad y escasa respuesta a los esquemas terapéuticos actuales<sup>(1)</sup>.

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) constituye en la actualidad la base del tratamiento para los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Después de generalizarse su uso en la década de los 90, se ha observado una reducción significativa en la frecuencia de aparición de los procesos patológicos definitorios del SIDA<sup>(6-9)</sup>.



## **Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

---

El objetivo fundamental perseguido con el uso de la TARVAE es la supresión de la replicación del VIH como piedra angular en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes<sup>(8, 9)</sup>.

Para lograr una supresión adecuada se requiere de un apego estricto a los regímenes terapéuticos establecidos por las normas internacionales, así como un seguimiento correcto del estado inmunitario del paciente, la aparición de resistencia a los fármacos antirretrovirales y la detección de las reacciones adversas y efectos indeseables que podrían impedir la continuación de una terapia determinada<sup>(8, 9)</sup>.

### **Justificación del Problema de Investigación**

Numerosas enfermedades crónicas y comorbilidades entre las que se destacan la enfermedad renal terminal, hepatitis y otras enfermedades hepatobiliares, hipertensión pulmonar secundaria, trastornos metabólicos relacionados con el uso prolongado de TARVAE y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), han evidenciado un significativo incremento y representan un cambio en las causas de morbilidad y mortalidad en una población que vive más y alcanza la adultez tardía<sup>(10-12)</sup>.

Cuba ha experimentado cambios paralelos a los observados en otros países después de la extensión de la TARVAE. El acceso gratuito y generalizado a la terapia para VIH que se introdujo en el año 2000 con fármacos en su mayoría genéricos de producción nacional, ha propiciado un escenario alentador con reducción significativa de las hospitalizaciones y la mortalidad por enfermedades definatorias de SIDA. Al término del 2011 aproximadamente 14.000 personas vivían con VIH en nuestro país y ocurrieron menos de 200 fallecimientos por SIDA. Más de 8.000 personas reciben TARVAE en Cuba<sup>(1)</sup>.

Investigaciones cubanas han descrito el impacto positivo de la TARVAE en la suficiencia inmunológica, la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos por VIH/SIDA. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas no indicadoras del SIDA, ha sido escasamente abordada en investigaciones clínicas<sup>(13)</sup>.

La provincia de Cienfuegos introdujo la TARVAE en el año 2001 como parte de la generalización de esta terapia a todos los enfermos de SIDA del país.

### **Problema Científico**

**¿Existe relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles y determinadas alteraciones hemoquímicas en los pacientes infectados por el VIH?**

## CAPÍTULO I

# MARCO TEÓRICO – CONCEPTUAL Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### Antecedentes Históricos

Hace 35 años atrajo fuertemente la atención de los US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) la aparición de múltiples casos de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *P. carinii*) y casos de sarcoma de Kaposi con o sin neumonía en varones homosexuales previamente sanos, provenientes de Nueva York y Los Ángeles.

En 1983 el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado a partir de un paciente con linfadenopatías, y en 1984 se demostró sin lugar a dudas que dicho virus era el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En 1985 se desarrolló una prueba de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) que permitió percibir la extensión y evolución de la epidemia de infección por el VIH<sup>(6)</sup>.

### Biología del VIH

El VIH es el agente etiológico del SIDA, pertenece a la familia de los retrovirus humanos (*Retroviridae*) dentro de la subfamilia lentivirus. Incluye el VIH-1 que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica y el VIH-2.

El VIH es un ARN virus cuya característica fundamental es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN gracias a la actividad de la transcriptasa inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, posteriormente se libera el complejo de preintegración. A continuación de la fusión se libera el complejo de preintegración y ocurre la transcripción inversa del ARN genómico en ADN por la enzima transcriptasa inversa, este ADN accede al núcleo y se integra a los cromosomas de la célula hospedera por acción de otra enzima viral codificada, la integrasa. Tras la transcripción, el ARNm del VIH es traducido a proteínas y se forma la partícula viral que sale de la célula a través de la membrana citoplasmática<sup>(6, 14-16)</sup>.

### Trasmisión del VIH

El VIH se transmite principalmente por contacto sexual (homosexuales y heterosexuales); contacto con la sangre y los hemoderivados; y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna, influyendo en la transmisión la existencia de excoriaciones, úlceras, lesiones herpéticas. Después de más de 25 años de aná-

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

lisis minuciosos, no se han encontrado pruebas de que el VIH se transmita por contactos casuales<sup>(6, 17, 18)</sup>.

### Epidemiología del VIH

La infección por VIH es una pandemia, con casos reportados en casi todos los países del mundo. Al final del año 2007, 33,3 millones de individuos vivían con infección por VIH (intervalo: 30,6 a 36,1 millones) con base en el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS). En enero de 2010, alrededor de 75 millones de personas se habían infectado con el VIH desde el comienzo de la epidemia en 1981. De ellas, más de 40 millones ya habían fallecido de SIDA, y esta enfermedad se había convertido en una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Más del 95 % de las personas que viven con VIH/SIDA reside en países con ingresos bajos o medios; casi 50 % son mujeres y 2.5 millones son niños menores de 15 años de edad<sup>(18-23)</sup>.

En Cuba se han observado cambios similares a los reportados internacionalmente después de la extensión de la TARVAE. Desde el año 2000 con el acceso generalizado a la terapia para el VIH existe una significativa reducción de la mortalidad por enfermedades definitivas del SIDA<sup>(13, 22)</sup>.

### Fisiopatología y Patogenia

La principal característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, derivada fundamentalmente de una depleción progresiva, cuantitativa y de la alteración cualitativa, de la subpoblación de linfocitos T colaboradores CD4, que ocurre acompañando a la activación inmunitaria policlonal. Los mecanismos patógenos del padecimiento causado por el VIH son multifactoriales y multifásicos<sup>(23, 24)</sup>.

A pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria, el virus no es eliminado totalmente del organismo salvo raras excepciones, por el contrario, se desarrolla una infección crónica que se mantiene con diversos grados de replicación del virus durante una mediana de aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste una enfermedad clínica<sup>(25-29)</sup>.

Existen diversos mecanismos por medio de los cuales el virus logra evadirse del sistema inmunitario como el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, la generación de diversidad viral por medio de mutaciones y de combinaciones, la disminución de las moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA) de la clase I sobre la superficie de las células infectadas. El VIH emplea tres mecanismos para evitar las respuestas de neutralización mediada por anticuerpos: hipervariabilidad en la secuencia primaria de la envoltura, glucosilación de la envoltura y ocultamiento conformacional de los epítomos de neutralización. Otro recurso de las células infectadas con VIH para impedir la eliminación por las LTC CD8+ es el secuestro de células infectadas en sitios con privilegios inmunitarios, como el sistema nervioso central (SNC)<sup>(6, 7, 30)</sup>.

La disminución de los linfocitos T CD4+ continúa siendo progresiva e incesante en los estadios avanzados de la enfermedad pudiendo presentarse infecciones oportunistas o neoplasias<sup>(29)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

En los pacientes infectados por el VIH aumenta la tasa de la apoptosis en los linfocitos «expectantes», como los T CD8+, B y también en los linfocitos T CD4+. El nivel neto de replicación viral en un individuo infectado con VIH refleja, al menos en parte, un equilibrio entre los factores del hospedador, de inducción y supresión, mediados en forma predominante por las citocinas. Ocurre una activación celular aberrante de los linfocitos B<sup>(31-35)</sup>.

Se altera la función de los monocitos, macrófagos y células *natural killers* (NK), las células dendríticas infectadas ofrecen un microambiente óptimo para la replicación del virus<sup>(36-41)</sup>.

Los estudios de relación genética han permitido identificar los factores del hospedador que influyen en la patogenia del VIH/SIDA in vivo, describiendo genes que podrían influir en la susceptibilidad al virus y en la progresión de la enfermedad<sup>(42, 43)</sup>.

### Neuropatogenia

No se han aclarado con precisión los mecanismos por los que el VIH ingresa en el encéfalo; sin embargo, se cree que se relacionan al menos en parte con la capacidad de los macrófagos infectados por el virus y activados de manera inmunitaria para inducir moléculas de adherencia, como la selectina E y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) sobre el endotelio cerebral, con una importante participación de las células de la glía y la respuesta inflamatoria asociada<sup>(6, 7)</sup>.

### Respuesta Inmunitaria a la Infección por VIH

Después de la viremia inicial durante la infección primaria, los individuos infectados con VIH desencadenan una respuesta inmunitaria potente. Las únicas proteínas virales que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes son las proteínas gp120 y gp41 de la envoltura. Se activa la cascada del complemento. Se han descrito al menos otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH, que son la supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+, la ADCC y la actividad de los linfocitos NK<sup>(44-48)</sup>.

### Diagnóstico y Vigilancia Analítica de la Infección por el VIH

El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Lo que se logra con el *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), la inmunotransferencia del VIH-1, serología específica para el VIH-2, análisis de captación del antígeno p24, análisis del RNA del VIH-1, PCR del DNA del VIH-1 y pruebas rápidas como el *OraQuick Rapid-HIV-1*<sup>(49-54)</sup>.

El recuento de linfocitos T CD4+ es la prueba de laboratorio que por lo general se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. La determinación sérica o plasmática de las concentraciones de RNA del VIH se ha convertido en un componente esencial en la vigilancia de los pacientes con infección por el VIH<sup>(55-57)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

La existencia de múltiples fármacos antirretrovirales como opciones terapéuticas ha incrementado el interés por la posibilidad de medir la sensibilidad del (o de los) VIH de un paciente a los diferentes antirretrovirales<sup>(58)</sup>.

Se han diseñado otras muchas pruebas de laboratorio que podrían servir como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por el VIH. Entre ellas se encuentran el cultivo cuantitativo del VIH competente para la replicación a partir del plasma, las células mononucleares de sangre periférica o los linfocitos T CD4+ en reposo; los valores circulantes de microglobulina  $\beta_2$ , receptor de IL-2 soluble, IgA, interferón endógeno acidolábil o TNF- $\alpha$ ; y la presencia o ausencia de marcadores de la activación, como CD38 o HLA-DR o PD-1, sobre los linfocitos T CD8+. Está demostrado que los marcadores serológicos inespecíficos de la inflamación y la coagulación, como IL-6, dímero d y sCD14, tienen una correlación notable con la mortalidad por cualquier causa<sup>(55, 57)</sup>.

### Manifestaciones Clínicas

La expresión clínica de la infección por el VIH se extiende desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. A excepción de los individuos que no progresan a largo plazo, la enfermedad avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica<sup>(6, 7)</sup>.

### Síndrome Agudo por VIH

Se considera que de un 50 a un 70 % de los individuos con infección por el VIH padece un síndrome clínico agudo aproximadamente tres a seis semanas después de la infección primaria caracterizado por fiebre, erupción cutánea, faringitis, mialgias y adenopatías<sup>(60- 62)</sup>.

### Estadio Asintomático: Latencia Clínica

Aunque el tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho, la mediana de ese periodo es aproximadamente de 10 años para los pacientes no tratados<sup>(6)</sup>.

### Enfermedad Sintomática

Los síntomas de la enfermedad por el VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección con variaciones que dependen del recuento de linfocitos T CD4+ ocurriendo complicaciones más graves y potencialmente letales en los pacientes con recuentos  $< 200/\mu\text{l}$ . El diagnóstico del SIDA se establece en todo aquel que presenta una infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+  $< 200/\mu\text{l}$  y en cualquiera con infección por el VIH que adquiere una de las enfermedades asociadas con el VIH que se consideran como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular:

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

- Cáncer cervicouterino invasor.
- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones.
- Candidiasis esofágica.
- Enfermedad por *Citomegalovirus* (no hepática, esplénica o ganglionar).
- Retinitis por *Citomegalovirus* (con pérdida de la visión).
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración).
- Síndrome de emaciación por VIH.
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporiasis intestinal crónica (más de un mes de duración).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Linfoma cerebral primitivo, Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
- *Mycobacterium avium*, *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar)
- *Mycobacterium*, otras especies, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar.
- Neumonía de repetición.
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Septicemia recidivante por *Salmonella*.
- Sarcoma de Kaposi.
- Toxoplasmosis cerebral<sup>(6)</sup>.

El VIH se acompaña de manifestaciones clínicas que pueden involucrar prácticamente la totalidad de los aparatos y sistemas de órganos con manifestaciones respiratorias, especialmente por infecciones; cardiovasculares, siendo relevante la coronariopatía; del aparato digestivo, donde se expresan infecciones como la candidiasis y enfermedades neoplásicas como el sarcoma de Kaposi, los linfomas y otros como la enteropatía del VIH, enfermedades hepatobiliares siendo frecuente la esteatosis hepática y los trastornos pancreáticos asociados a la TARVAE.

La afectación renal es frecuente por infecciones, la nefropatía asociada al VIH y la candidiasis. Enfermedades endocrinometabólicas como el síndrome de lipodistrofia asociado a la TARVAE, alteraciones del medio interno y de la función tiroidea y gonadal. Los trastornos inmunitarios y reumatológicos no son raros, como el síndrome de Sjögren, el síndrome de Reiter o la artritis psoriásica. Alteraciones hematológicas como gammapatía monoclonal, anemia, neutropenia, trombocitopenia y enfermedad tromboembólica.

Las afecciones dermatológicas como la dermatitis seborreica, foliculitis, sarna noruega, reactivación de herpes zóster, infección por herpes simple, molusco contagioso son usuales. Se presentan enfermedades neurológicas siendo las más relevantes las infecciones, la enfermedad cerebrovascular y la demencia relacionada con el SIDA. Una de las consecuencias más devastadoras de la infección por el VIH es la retinitis por CMV.

Puede presentarse un síndrome de emaciación. Las enfermedades neoplásicas consideradas como definitorias del SIDA son el sarcoma de Kaposi (SK), linfoma no Hodgkin (LnH) y carcinoma

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

cervicouterino invasor (CCI). También hay mayor incidencia de varias neoplasias malignas no definitorias, como enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple; leucemia; melanoma; y cánceres cervicouterino, cerebral, testicular, bucal, pulmonar, gástrico, hepático, renal y anal<sup>(58-96)</sup>.

### Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria

Al inicio del tratamiento antirretroviral eficaz puede notarse un empeoramiento paradójico de una infección oportunista preexistente, no tratada o que recibió tratamiento parcial. Es posible que haya exacerbaciones de enfermedades autoinmunitarias preexistentes o desarrollo de otras nuevas después de iniciar los antirretrovirales. Este trastorno es muy frecuente en pacientes con infecciones micobacterianas no tratadas.

Los síntomas y signos pueden aparecer en cualquier momento desde dos semanas hasta dos años después del inicio de la TARVAE e incluir linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión intracraneal, uveítis y enfermedad de Graves. La evolución clínica puede ser prolongada y en los casos más graves puede ser letal<sup>(6)</sup>.

### Tratamiento

En general, se recomienda realizar las investigaciones para infección por VIH como parte de la atención médica habitual. Debe informarse al paciente con respecto a la intención de realizar la prueba al igual que en cualquier otro examen de laboratorio y el paciente debe tener la oportunidad de rechazar el estudio.

El tratamiento de los individuos con infección por el VIH exige, no sólo un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y el conocimiento actualizado de la experiencia con TARVAE, sino también la capacidad para afrontar los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece.

Después del diagnóstico inicial de infección por el VIH es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro. Además de los exámenes habituales de química sanguínea, perfil de lípidos en ayuno, glucemia en ayuno y exámenes de detección en sangre también deben solicitarse estudios de Papanicolaou y radiografía torácica, así como recuento de linfocitos T CD4+, dos mediciones separadas de RNA del VIH en plasma y pruebas de resistencia de VIH, prueba de reagin plasmática rápida o VDRL, medición de títulos de anticuerpos contra toxoplasma y estudios serológicos para hepatitis A, B y C.

Se debe realizar también la intradermoreacción con PPD y un MMSE, dejando constancia del mismo. En mujeres en quienes se considera el uso de efavirenz se debe realizar una prueba de embarazo; la prueba para HLA-B5701 se realiza a todos los pacientes en los que se piensa prescribir abacavir.

Se debe inmunizar a los pacientes con polisacárido neumocócico y contra las hepatitis A y B si son seronegativos. Debe determinarse si existe o no una infección por hepatitis C. Al mismo

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

tiempo, todos los enfermos deben recibir asesoría con relación a las prácticas sexuales y al uso compartido de las agujas, asesoramiento que debe ofrecerse a las personas que el paciente sepa o sospeche que puedan estar infectadas. Una vez tomadas tales medidas iniciales, se desarrollarán las estrategias de tratamiento médico a corto y largo plazos, de acuerdo con la información más actual y modificándola a medida que se dispone de nuevos datos<sup>(6)</sup>.

### Tratamiento Antirretroviral

Se dispone en la actualidad de un grupo de fármacos para el tratamiento de la infección por VIH conocidos como fármacos antirretrovirales que pertenecen a una de cuatro categorías:

– Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Viral:

- Análogos de Nucleósidos: Zidovudina, Lamivudina, Estavudina, Didanosina, Zalcitabina, Abacavir, Emtricitabina, Fostemavir, 4'-etil-2'-fluoro-2'-deoxiadenosina (EFdA).
- Análogos de Nucleótidos: Tenofovir, Alafenamida, CMX 157.
- No análogos de Nucleósidos: Nevirapina, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina, Delavirdina, MK-1439.

– Inhibidores de Proteasa: Ritonavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Tipranavir.

– Inhibidores de la Entrada: Enfuvirtida, Maraviroc.

– Inhibidores de la Integrasa: Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir.

– Inhibidores de la Adhesión: BMS 663068.

– Anticuerpos Monoclonales Anti CCR-5<sup>(6, 7, 97, 98)</sup>.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa fueron los primeros fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Ninguno de tales fármacos debe utilizarse como monoterapia para la infección por VIH por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias<sup>(6, 88-90)</sup>.

Estos fármacos bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA, inhibiendo a la enzima de transcripción inversa<sup>(88, 89)</sup>.

Los análogos de nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1. Por esta razón, los efectos adversos graves son más frecuentes con los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis<sup>(96, 97, 98)</sup>.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen una mayor selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1 lo que hace menos frecuentes las reacciones adversas<sup>(6, 98-100)</sup>.

La zidovudina (AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH y es el prototipo de su grupo que actúa terminando la



## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

síntesis de la cadena de DNA debido a su incapacidad para formar un enlace 3'-5' fosfodiéster con otro nucleósido. Tales fármacos se unen con mayor afinidad a la transcriptasa inversa que al sitio activo de las DNA polimerasas de las células humanas. Los efectos secundarios que aparecen al principio de la administración de zidovudina son fatiga, malestar general, náuseas y cefalea. Tales efectos desaparecen con el tiempo. Los enfermos pueden padecer anemia macrocítica, miopatía, miocardiopatía y acidosis láctica en relación con una esteatosis hepática, hiperglicemia, lipodistrofia. Se ha descrito que puede aparecer resistencia aproximadamente seis meses después de haber comenzado a utilizarse esta droga<sup>(96, 97, 101, 102)</sup>.

La didanosina (2',3'-didesoxiinosina) fue el segundo fármaco aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH. Se absorbe mejor en ayunas con un pH gástrico básico. El perfil de toxicidad de la didanosina es diferente al de la zidovudina. El principal efecto tóxico de la didanosina es la neuropatía periférica sensitiva y dolorosa, que sobreviene en cerca de 30 % de los enfermos tratados con dosis mayores de 400 mg/día. En general, la neuropatía desaparece al interrumpir el fármaco y no recidiva en pacientes que son nuevamente expuestos a dosis inferiores. Con dosis mayores que las utilizadas hoy en día aparece pancreatitis en casi 10 % de los casos, complicación que puede ser letal. La didanosina debe suspenderse en todo individuo que experimente dolor abdominal sugerente de pancreatitis o cuando haya aumento de la amilasa, de la lipasa, o de ambas, así como edema del páncreas en la ecografía. La didanosina está contraindicada en caso de antecedentes de pancreatitis, independientemente de su etiología<sup>(96-98, 101, 102)</sup>.

La zalcitabina (2',3'-didesoxicidina) prácticamente no se usa hoy en día para el tratamiento de pacientes con infección por el VIH. Su principal efecto tóxico es la pancreatitis<sup>(96, 97)</sup>.

La estavudina (2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina) al igual que zidovudina, es un análogo de la timidina. Estos dos fármacos son antagonistas y no deben utilizarse combinados. La estavudina se ha asociado con mayor incidencia de toxicidad mitocondrial que otros análogos nucleósidos autorizados. Los principales efectos tóxicos de la estavudina incluyen neuropatía periférica, lipomatía, acidosis láctica y esteatosis hepática<sup>(97, 101, 102)</sup>.

La lamivudina (2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina) es el enantiómero negativo de un análogo dideoxi de la citidina. La lamivudina tiene relación estrecha con el fármaco emtricitabina y es un elemento frecuente de muchos regímenes combinados que se emplean a la fecha. A fin de evitar el desarrollo de cepas resistentes de VIH, estos fármacos nunca deben utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con infección por VIH.

La lamivudina se encuentra disponible sola o en fármacos combinados, lo que incluye a zidovudina, abacavir o ambos. Una de las razones para la sinergia entre la lamivudina y otros análogos de los nucleósidos puede ser que las cepas del VIH resistentes a la lamivudina parecen ser más sensibles a otros nucleósidos, lo que dificulta el desarrollo de una resistencia doble. Se encuentra entre los análogos de los nucleósidos mejor tolerados y con menos toxicidad<sup>(96, 97, 101, 102)</sup>.

La emtricitabina (5-fluoro-1-(2R, 5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il] citosina) es el enantiómero negativo de un análogo tio (azufrado) de citidina fluorada en la posición cinco. Se usa en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

adultos. Tiene actividad similar a la lamivudina y semivida más prolongada. Los virus que muestran mutación K65R en la transcriptasa inversa pueden tener menor susceptibilidad a emtricitabina<sup>(6, 101, 102)</sup>.

El abacavir {(1S, cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol sulfato (sal) (2:1)} es un análogo carboxílico sintético de la guanosina. Se aplica con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Provoca hipersensibilidad en cerca de 4 % de los pacientes tratados con este fármaco, con manifestaciones como fiebre, erupción cutánea, fatiga y síntomas digestivos, debiéndose interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo.

Se han descrito algunos casos letales de hipersensibilidad al volver a tomar el fármaco, lo cual al parecer ocurre con una frecuencia más elevada en pacientes que tienen el HLA-B5701. Se recomienda que antes de iniciar el abacavir se realicen pruebas de detección de HLA-B5701, y que sólo se use como último recurso en pacientes que obtienen resultados positivos en dichas pruebas. Las cepas de VIH resistentes a abacavir también son resistentes a lamivudina, didanosina y zalcitabina<sup>(96, 97)</sup>.

El fumarato de disoproxil tenofovir (9-[(R)-2 [[bis [[(iso-propoxicarbonil) oxi] metoxi] fosfinil] metoxi] propil] adenina fumarato (1:1)) es un diéster del fosfonato de nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Se somete a hidrólisis diestérica para formar tenofovir y es el primer nucleótido análogo autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH. Está indicado en combinación con otros antirretrovirales para tratar la infección por el VIH-1.

Los aislamientos del VIH que muestran aumento de la resistencia expresan de manera característica una mutación K65R en la transcriptasa inversa y una reducción de tres a cuatro veces en la sensibilidad al tenofovir. Se elimina de forma preponderante por el riñón y está contraindicado en pacientes con algún trastorno renal<sup>(97, 100, 102)</sup>.

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH-1 son nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina y rilpivirina, y el MK-1439 en estudio. Se autorizaron para su uso en combinación con análogos nucleósidos para el tratamiento de adultos infectados con VIH. Dichos fármacos inhiben la transcriptasa inversa al unirse a la región de la enzima fuera del sitio activo y causar cambios en la conformación de la enzima que la tornan inactiva, son muy selectivos para la transcriptasa inversa del VIH-1 y no tienen actividad contra VIH-2; cuando se utilizan como monoterapia se asocian con el surgimiento rápido de mutantes resistentes a fármacos.

En los pacientes tratados con nevirapina se ha informado hepatotoxicidad que pone en riesgo la vida e incluso en ocasiones resulta letal, lo que incluye a la hepatitis colestática y fulminante, a la necrosis hepática y a la insuficiencia hepática. El efavirenz y la rilpivirina se asocian con el desarrollo de exantema maculopapular, que suele observarse en las primeras semanas de tratamiento y es importante asegurarse de que no forma parte de una erupción más grave, como el síndrome de Stevens-Johnson. La etravirina es un derivado de la diarilpirimidina. A diferencia de otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, que presentan resistencia cruzada, la etravirina puede ser activa contra cepas de VIH que son resistentes a otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Entre sus efectos secundarios se en-

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

cuentran exantema, cefalea, náuseas y diarrea. La rilpivirina es eficaz contra una gran variedad de virus NNRTI, tiene eficacia comparable a la de efavirenz y causa menos problemas por exantema o trastornos del sistema nervioso central<sup>(99, 100, 102)</sup>.

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretroviral, cuando se utilizan como parte de un régimen inicial en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa. La monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que deben emplearse como parte de los regímenes combinados<sup>(96, 97, 98)</sup>.

El ritonavir fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró su eficacia clínica. Entre sus principales efectos secundarios destacan náuseas, diarreas, dolor abdominal y parestesias peribucuales. Presenta gran afinidad por diversas isoformas del citocromo P450 y su administración puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta vía, como el saquinavir, indinavir, antibióticos macrólidos, warfarina, ondansetrón, rifabutina, la mayor parte de los antagonistas de calcio, los glucocorticoides y algunos de los citostáticos utilizados para el tratamiento del sarcoma de Kaposi y linfomas. Asimismo, el ritonavir puede aumentar la actividad de las glucuroniltransferasas, reduciendo por tanto las concentraciones de fármacos metabolizados por esta vía<sup>(97, 102)</sup>.

El indinavir fue el primero de este grupo utilizado en asociación con dos nucleósidos. La combinación de zidovudina, lamivudina e indinavir fue la primera «combinación triple» que demostró un efecto llamativo sobre la replicación del VIH. Los principales efectos secundarios del indinavir son la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (en 10 %). Se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se debe reducir la dosis en caso de cirrosis<sup>(97, 99)</sup>.

Lopinavir/ritonavir (kaletra) es una combinación de dosis fija de inhibidores de la proteasa. Su principal ventaja es que combina el incremento del efecto farmacológico con dosis bajas de ritonavir con un segundo inhibidor de la proteasa en una sola cápsula. Su principal complicación son las molestias gastrointestinales y la hiperlipidemia<sup>(96, 102)</sup>.

Atazanavir es un azapéptido inhibidor de la proteasa de VIH-1 que tiene la ventaja de no producir incremento en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en comparación con otros inhibidores de la proteasa. Se asocia con aumento en las concentraciones séricas de bilirrubina y la prolongación del intervalo PR en el trazo electrocardiográfico (ECG)<sup>(96, 97)</sup>.

Darunavir es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico. El exantema puede ser un síntoma intenso y se observa en 7 % de los pacientes; tal vez esté relacionado con el radical sulfonamídico que contiene la molécula. La intolerancia gastrointestinal y cefalea son los efectos secundarios más frecuentes<sup>(97, 102)</sup>.

Los inhibidores de la entrada del virus actúan al interferir con la unión de VIH con su receptor o correceptor al interferir con el proceso de fusión. El primer fármaco en esta clase autorizado fue enfuvirtida, un péptido sintético lineal que no tiene actividad contra VIH-2. Entre los inconvenientes de este fármaco están la necesidad de inyección cada 12 horas con la aparición de reacciones en el sitio de la inyección en casi 100 % de los pacientes<sup>(96, 97)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

Maraviroc es un antagonista de CCR5 que interfiere en la unión de VIH con su correceptor. Se usa en combinación con otros fármacos en pacientes con tratamiento previo, aunque puede usarse en pacientes sin tratamiento previo, infectados por el virus R5. Se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con reacción alérgica con el uso de maraviroc. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran mareo por hipotensión postural, tos, fiebre, escalofríos, exantema, mialgias y artralgias y dolor abdominal.

La clase más nueva de compuestos antirretrovirales son los inhibidores de la integrasa. El daltgravir fue el primero en ser aprobado y exhibe un amplio rango de acción contra el VIH-1 y el VIH-2 incluyendo virus con resistencia a múltiples fármacos. Las reacciones adversas de éste fármaco son mínimas. El elvitegravir presenta resistencia cruzada con el daltgravir y sus principales reacciones adversas son náuseas, diarreas, infecciones del aparato respiratorio y cefaleas. El dolutegravir fue aprobado en el 2013 para su uso en esquemas combinados, y puede ser útil en casos de resistencia incluso contra el resto de los fármacos de su grupo<sup>(6, 97)</sup>.

### Principios de la TARVAE

Debe abordarse el tratamiento tomando en consideración el hecho de que es necesario atender una infección crónica. El tratamiento temprano y oportuno es la regla general en las enfermedades infecciosas, pero el tratamiento inmediato de cada individuo infectado con VIH en el momento del diagnóstico podría no ser prudente, y en las decisiones de tratamiento se debe considerar el equilibrio entre riesgo y beneficio<sup>(103, 104, 105)</sup>.

El valor del cumplimiento queda confirmado por la observación de que la interrupción terapéutica se relaciona con aumentos rápidos en la concentración de RNA de VIH, disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y mayor riesgo de progresión clínica<sup>(8, 105)</sup>.

Se considera que las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral pueden reducirse con un régimen diseñado para llevar al mínimo la exposición a los fármacos en cuestión, pero todos los esfuerzos para llevarlo a cabo se han asociado, en forma paradójica, con incremento en los sucesos adversos graves en pacientes asignados al azar a grupos de tratamiento intermitente, lo que sugiere que algunos acontecimientos adversos graves «no relacionados con el SIDA» como infarto miocárdico y apoplejía pueden estar asociados con la replicación del VIH. Así, a menos que existan contraindicaciones por la toxicidad, los pacientes que inician TARVAE deben continuarlos<sup>(8, 103-105)</sup>.

Una conducta razonable es iniciar TARVAE en todo individuo con síndrome agudo por VIH, en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad sintomática y con enfermedad asintomática con recuentos de linfocitos T CD4+ < 350 células/ $\mu$ l.

Hay estudios clínicos en proceso para establecer el valor de la intervención aún más temprana y algunos expertos iniciarían la TARVAE en todas las personas con VIH<sup>(8, 9, 103-105)</sup>.

Es deseable administrar un curso terapéutico de seis semanas a los individuos no infectados justo después de una exposición a VIH de alto riesgo<sup>(104, 106)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

Actualmente se realizan estudios para definir la función de la profilaxis previa a la exposición<sup>(104, 105, 106)</sup>.

Para personas con diagnóstico de VIH y de una infección oportunista, podría considerarse un retraso de dos a cuatro semanas en el inicio del esquema antirretroviral, enfocando el tratamiento en la infección oportunista. Aunque no está demostrado, se postuló que este retraso podría disminuir la gravedad de cualquier síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria subsiguiente, ya que reduce la carga antigénica de la infección oportunista<sup>(106, 107)</sup>.

Una vez que se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué tipo de fármacos utilizará como primer régimen. La elección de los fármacos no sólo influirá sobre la respuesta inmediata al tratamiento, sino que tendrá implicaciones en las opciones de regímenes terapéuticos futuros.

El primer régimen suele ser el más eficaz, porque el virus aún no ha desarrollado una resistencia importante. Como es posible que los pacientes estén infectados con virus que tienen mutaciones para resistencia farmacológica, se recomienda determinar el genotipo viral antes de iniciar el tratamiento a fin de optimizar la selección de los antirretrovirales<sup>(103-106)</sup>.

Las tres opciones para el tratamiento inicial más utilizadas en la actualidad son dos regímenes terapéuticos diferentes de tres fármacos. El primero utiliza dos análogos de nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) y un inhibidor de la proteasa. El segundo utiliza dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. El tercer régimen emplea un inhibidor de la integrasa (raltegravir) en lugar del inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa<sup>(8, 9, 103-105, 108, 109)</sup>.

Se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces) de los valores plasmáticos de RNA del VIH en los primeros uno a dos meses, y finalmente una reducción de los valores plasmáticos del RNA del VIH hasta menos de 50 copias/ml en seis meses. En este tiempo se debe elevar el recuento de linfocitos T CD4+ en 100 a 150 células/ $\mu$ l, en forma más marcada durante el primer mes de tratamiento. Luego, debe anticiparse un aumento en el recuento de linfocitos T CD4+ de 50 a 100 células por año hasta que las cifras se aproximen a lo normal<sup>(103, 104)</sup>.

Muchos médicos creen que una indicación para modificar el tratamiento sería la falta de consecución de este objetivo, pero otras razones para cambiar el tratamiento son un descenso persistente del recuento de linfocitos T CD4+, deterioro clínico o toxicidad farmacológica. Al igual que sucede con la instauración del tratamiento, su modificación puede tener un impacto duradero sobre las opciones terapéuticas futuras. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso terapéutico es importante tratar de suministrar un régimen con al menos dos fármacos.

Esta decisión puede ser guiada por pruebas de resistencia. Cuando la modificación obedece a una toxicidad farmacológica, lo más prudente sería cambiar un solo fármaco. Es posible que la solución a una toxicidad farmacológica sea interrumpir todo el tratamiento durante un tiempo para poder distinguirla de la progresión de la enfermedad. Dicha toxicidad suele empezar a mostrar signos de inversión en una a dos semanas. Antes de modificar un régimen terapéutico por un fracaso farmacológico es muy importante verificar que el paciente ha cumplido el régimen prescrito. Como ocurre al instaurar el tratamiento, cuanto más simple sea éste más

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

fácil le resultará al paciente cumplirlo. Los valores plasmáticos de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ se deben vigilar cada tres o cuatro meses durante el tratamiento y con mayor frecuencia si se está considerando una modificación del régimen o inmediatamente después de haberla realizado<sup>(103, 104, 105)</sup>.

En un intento por encontrar un régimen terapéutico óptimo, puede tratarse de medir la susceptibilidad a los fármacos antirretrovirales mediante la determinación del genotipo o el fenotipo de las cuasiespecies de VIH y el establecimiento de la dosis adecuada mediante la medición de las concentraciones de los fármacos. El genotipo se obtiene mediante la secuenciación de didesoxinucleótidos, la hibridación de pieza de DNA o los análisis de sondas.

Los análisis de fenotipo, por lo común miden la actividad enzimática viral en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de distintos fármacos y también se ha utilizado para establecer el tropismo con los correceptores. Estos análisis por lo general detectan cuasiespecies que se presentan con una frecuencia  $\geq 10\%$ . La participación precisa de las pruebas de resistencia del tratamiento de pacientes con infección por VIH no está clara. En general se recomienda que las pruebas de resistencia se utilicen en la selección del tratamiento inicial, en situaciones donde el riesgo en transmisión de virus resistente es alto y para decidir la aplicación de los regímenes para pacientes con fracaso terapéutico<sup>(6-9, 103)</sup>.

Las pruebas de resistencia pueden ser de particular utilidad para diferenciar virus resistentes a fármacos como consecuencia de la falta de apego terapéutico. Por la rápida velocidad a la cual los virus resistentes a fármacos se transforman al tipo silvestre, se recomienda que se realicen pruebas de resistencia en caso de fracaso terapéutico mientras el paciente aún continúa con el régimen terapéutico fallido. Puede emplearse también la medición de las concentraciones séricas del fármaco para ajustar el tratamiento individual<sup>(8,9)</sup>.

Se emplea el cociente inhibidor, que se define como la concentración sanguínea mínima/IC50 del virus del paciente a fin de determinar la idoneidad de la dosificación de un régimen terapéutico determinado.

A pesar de los mejores esfuerzos, habrá pacientes con concentraciones altas de replicación viral durante el empleo del mejor tratamiento disponible. Estas personas se beneficiarán con el tratamiento antirretroviral restante, aunque no logre la supresión completa<sup>(6, 8, 9)</sup>.

Además de los fármacos autorizados descritos anteriormente, se han evaluado numerosos productos experimentales como posibles tratamientos para la infección por el VIH. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que interfieren prácticamente en cualquier paso del ciclo de la replicación del virus. Asimismo, en la medida que se conoce mejor la función del sistema inmunitario en el control de la replicación viral, se van desarrollando otras estrategias que suelen denominarse «tratamientos de base inmunitaria» que sirven de complemento al tratamiento antiviral.

Entre los fármacos antirretrovirales en estudios clínicos iniciales se encuentran otros análogos nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de receptores y correceptores e inhibidores de la integrasa así como nuevas estrategias antirretrovirales lo que incluye inhibidores de la maduración y ácidos nucleicos no codificantes.

## **Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

---

Entre los tratamientos que se valoran en la actualidad y que tienen su base en la inmunidad se encuentran el IFN- $\alpha$ , el trasplante de médula ósea, la transferencia adoptiva de linfocitos modificados de manera genética para que resistan las infecciones o aumenten la inmunidad específica al VIH, la inmunoterapia activa mediante VIH inactivado o sus componentes y las interleucinas 7 y 15<sup>(6, 7, 110)</sup>.

### **Mecanismos propuestos para la relación de los fármacos antirretrovirales con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas**

Mientras que se ha reportado que varios antirretrovirales causan hepatitis fulminante aguda, con mucha más frecuencia causan elevación asintomática de las transaminasas. La toxicidad hepática es más frecuente en los pacientes coinfectados con virus de la hepatitis B o C. La contribución de cada droga en un régimen de TARVAE es difícil de determinar. Los mecanismos patogénicos involucrados en la hepatotoxicidad son múltiples incluyendo la toxicidad directa de las drogas, la inmunorreconstitución, la presencia de VHC o VHB, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad mitocondrial y resistencia a la insulina<sup>(111)</sup>.

Los análogos de nucleósidos son efectivos inhibiendo la replicación del VIH debido a su alta afinidad por la enzima viral transcriptasa inversa, sin embargo también puede afectar a otras polimerasas humanas de ADN como la polimerasa beta de ADN, necesaria para la reparación del ADN nuclear y la polimerasa gamma de ADN mitocondrial responsable de la replicación mitocondrial.

Se cree que es a través de la toxicidad mitocondrial que los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa especialmente los análogos de nucleósidos pueden conducir a la aparición de la neuropatía periférica<sup>(102, 112, 113, 114)</sup>.

La región catalítica de la proteasa de VIH-1, a la cual se unen los inhibidores de proteasa, tiene aproximadamente un 60 % de homología con regiones dentro de dos proteínas que regulan el metabolismo lipídico: la proteína de unión del ácido retinoico tipo 1 (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP). Existe la hipótesis de que los inhibidores de la proteasa inhiben la CRABP-1 modificada y la síntesis del ácido cis-9-retinoico mediada por el citocromo P450 3A, un activador clave del receptor retinoide X y del receptor activado del peroxisoma proliferador tipo gamma (PPAR-gamma) heterodímero, un receptor adipocítico que regula la diferenciación adipocítica periférica y su apoptosis. La unión de los inhibidores de proteasa al LRP podría alterar la captación hepática de los quilomicrones y el aclaramiento de triglicéridos por parte del complejo lipasa de lipoproteína endotelial. La hiperlipidemia resultante contribuiría a la deposición de grasa central, resistencia a la insulina y en los pacientes susceptibles, diabetes mellitus tipo 2<sup>(102)</sup>.

Los fármacos inhibidores de proteasa inducen la expresión de señales supresoras de citocinas en los tejidos sensibles a insulina. Se cree que este fenómeno subyace a la aparición de resistencia a la insulina y constituye un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2<sup>(115)</sup>.

Los inhibidores de proteasa han sido asociados con resistencia a la insulina en pacientes voluntarios no infectados por el VIH<sup>(116, 117)</sup>, resistencia que parece ser específica de cada fármaco

## **Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

---

y no de toda la clase según han demostrado otros estudios<sup>(117)</sup>. El mecanismo aún no está claro, pero se cree que existe también participación de la activación inflamatoria asociada a disfunción endotelial mediada por los fármacos<sup>(102)</sup>.

Se ha señalado que los fármacos antirretrovirales son capaces de afectar el sistema cardiovascular esencialmente a través del daño endotelial que provocan. La clase de los análogos de nucleósidos es la más representativa en este sentido<sup>(118)</sup>.

Hasta la fecha, los datos provenientes de los ensayos clínicos aleatorizados no confirman que un comienzo más temprano de la TARVAE disminuya activamente la incidencia de enfermedad cardiovascular. Aunque el ensayo START demostró un beneficio clínico global de la terapia de comienzo temprano sobre la de comienzo tardío, no hubo diferencias en la frecuencia de eventos cardiovasculares entre las dos estrategias<sup>(119)</sup>. Sin duda, el beneficio de la TARVAE es confirmado por el ensayo SMART en el cual la interrupción de la TARVAE resultó en una mayor incidencia de eventos cardíacos<sup>(120)</sup>.

Es importante mencionar que algunos agentes antirretrovirales han sido asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que otros, especialmente las generaciones más antiguas de los inhibidores de proteasa como el indinavir, la kaletra y el abacavir y aunque los datos de algunos estudios pueden ser conflictivos, de forma general el riesgo es menor que en los pacientes no tratados. De cualquier modo, estos fármacos han quedado relegados excepto si por otra razón estuviesen indicados como la resistencia, y siempre con precaución en los pacientes con factores de riesgo coronario<sup>(121)</sup>.

En su trabajo, Stepan CM y cols. enfocan el estudio del impacto de los antirretrovirales desde la óptica de los cambios hormonales provocados por la TARVAE en los pacientes con VIH, encontrando que los inhibidores de proteasa alteran la función de la resistina, relacionando de este modo las alteraciones lipídicas con la aparición de diabetes mellitus en estos pacientes, fenómeno que fue asociado con más frecuencia al ritonavir<sup>(122)</sup>.

### **Objetivo de la Investigación**

Determinar la relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes infectados por el VIH.



## **CAPÍTULO II DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional descriptivo correlacional de corte transversal.

### **Escenario utilizado**

La investigación se llevó a cabo en los Consultorios Médicos de la Familia del Municipio de Cienfuegos.

### **Duración del estudio**

Desde el 1 de enero de 2014 hasta 30 de junio de 2016.

### **Población identificada**

Se estudiaron 133 pacientes en cuyas historias clínicas estuvo reflejada con la calidad requerida la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles y alteraciones hemoquímicas seleccionadas, diagnosticadas al menos un año después del inicio del tratamiento con TARVAE; con seguimiento médico continuo y sin interrupción del tratamiento.

### **Consideraciones éticas**

Los datos fueron utilizados con fines científicos. Se utilizaron los datos provenientes de las historias clínicas. Se mantuvieron en el anonimato los datos personales de los pacientes que participaron en este estudio durante todo el proceso de investigación.

### **Descripción y operacionalización de las variables**

Para dar cumplimiento al objetivo propuesto se identificaron los medicamentos recibidos por los pacientes infectados por el VIH como parte de la TARVAE, así como las enfermedades crónicas y las alteraciones hemoquímicas seleccionadas descritas a continuación. Estas variables se obtuvieron según estaban reflejadas en la historia clínica de los pacientes.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

**TARVAE.** Variable cualitativa nominal politómica. Se recogió en la historia clínica según los medicamentos de la TARVAE recibida por los pacientes:

Lamivudina  
Zidovudina  
Nevirapina  
Abacavir  
Ritonavir  
Indinavir  
Saquinavir  
Efavirenz  
Truvada (Emtricitabina/Tenofovir)  
Estavudina  
Fosamprenavir  
Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)  
Tenofovir  
Didanosina  
Nelfinavir  
Darunavir  
Enfuvirtida  
Atazanavir/Ritonavir

Se realizó el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas.

**Enfermedades crónicas seleccionadas.** Variable cualitativa nominal politómica. El criterio de selección de estas enfermedades estuvo basado en su prevalencia en la población general lo cual incluye a la población infectada por el VIH. Estas enfermedades han sido incluidas en la mayoría de los estudios que abordan el tema de la infección por VIH y su tratamiento. Se clasificaron de la siguiente forma:

- Hipertensión arterial.
- Cardiopatía isquémica.
- Diabetes mellitus.
- Asma bronquial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Cirrosis hepática.
- Enfermedad cerebrovascular (ECV).
- Neuropatía periférica.

**Alteraciones hemoquímicas seleccionadas.** Variable cualitativa nominal politómica. El criterio de selección de estas alteraciones hemoquímicas estuvo basado en que dichas alteraciones son las encontradas con más frecuencia en los estudios relacionados con los efectos adversos de la TARVAE, atribuyéndose a la existencia de una relación con el mecanismo de acción de los fármacos.

- Hipercolesterolemia.
- Hipertrigliceridemia.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

- Tolerancia alterada a la glucosa.
- Hiperbilirubinemia y/o transaminasas elevadas.

Se realizó el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas. Se realizó el cálculo de la *odds ratio* para determinar la relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas.

Para caracterizar la población estudiada se tomaron en cuenta las siguientes variables:

**Edad.** Variable cualitativa ordinal. Las edades se organizaron según la edad biológica de los pacientes utilizando la siguiente escala:

- Menores de 18 años.
- De 18 a 35 años.
- De 36 a 65 años.
- Mayores de 65 años.

**Sexo.** Variable cualitativa nominal dicotómica. Se determinó según sexo biológico:

- Masculino.
- Femenino.

Se realizó el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas.

### Técnicas y procedimientos

**Recolección de la Información.** Fue realizada por el autor. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes infectados por el VIH que recibían TARVAE en los Consultorios Médicos de la Familia del Municipio de Cienfuegos. Los datos obtenidos se consignaron en un formulario (Anexo 1).

**Procesamiento y análisis de la información.** Se realizaron cálculos estadísticos de frecuencia absoluta y relativa de las variables en función del cumplimiento de los objetivos propuestos, se determinó la relación del uso de los fármacos de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas mediante el cálculo de la *odds ratio* con un intervalo de confianza del 95 %. Para el procesamiento estadístico se confeccionó una base de datos empleando el programa SPSS versión 15.0. Los datos obtenidos se presentaron en tablas.

### Limitaciones del estudio

Este estudio se realizó mediante la revisión y análisis de las historias clínicas sin entrevistar directamente a los pacientes, por lo que se limita a lo que reflejó el médico de asistencia sin descartar la posibilidad de sesgos por omisión de algún dato. Además en este sentido imposibilitó la evaluación de la existencia de elementos clínicos que forman parte de la definición de

## **Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

---

algunas de las patologías como es el caso de la lipodistrofia que requiere la realización de mediciones biométricas en función del diagnóstico. Desde el punto de vista de los exámenes de laboratorio, debe considerarse que dichos análisis se realizaban en el área a la que correspondía cada paciente por lo que no se puede afirmar que exista una homogeneidad al respecto, en relación con la calidad técnica del resultado. Determinados estudios que podrían haber sido útiles para esta investigación no se realizan de forma regular a los pacientes con VIH como es el caso de estudios del sedimento urinario, aclaramiento de creatinina, ionograma en orina, por lo que no pudo incluirse la valoración del impacto de la TARVAE sobre la función renal. La casuística fue limitada por la imposibilidad de obtener la totalidad de las historias clínicas de los pacientes y muchas no tenían la calidad requerida siendo eliminadas de la investigación.

## CAPÍTULO III DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El estudio incluyó 133 pacientes, la gran mayoría de los cuales se ubicó en las edades comprendidas entre 18 y 35 años, y en segundo lugar los pacientes entre 36 y 65 años. Predominó ampliamente el sexo masculino en todos los grupos de edades. Las enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas que predominaron en la población estudiada fueron la hiperbilirubinemia y/o la elevación de las transaminasas, la neuropatía periférica la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia (tablas y comentarios en Anexo 2).

La tabla 1 muestra que los pacientes bajo tratamiento con kaletra presentaban con mayor frecuencia, elevación de las bilirrubinas y/o las transaminasas con un 21,4 %, en segundo lugar se situaron los fármacos tenofovir y truvada, ambos con un 13,0 %, y en tercer lugar encontramos la lamivudina con un 8,2 %. El uso de kaletra se relacionó con la elevación de las bilirrubinas y/o las transaminasas [OR 4,5 IC 95% (1,3-15,3)].

TABLA 1. Relación entre la TARVAE y la aparición de hiperbilirrubinemia y/o transaminasas elevadas en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.

TARVAE	Pacientes con hiperbilirrubinemia y/o transaminasas elevadas		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	9	8,2	
Kaletra (n=28)	6	21,4	4,5 (1,3-15,3)
Tenofovir (n=37)	5	13,5	
Truvada (n=23)	3	13,0	
Zidovudina (n=61)	2	3,3	
Efavirenz (n=43)	2	4,7	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

El estudio de cohortes del grupo HEPAVIR SEG-HEP publicado en el año 2016 encontró resultados similares en otras publicaciones del mismo grupo en fechas anteriores, confirmando la asociación de los antirretrovirales con la elevación de las transaminasas y/o las bilirrubinas, particularmente para el ritonavir, y además determinó que aunque las reacciones graves son cada vez menos frecuentes son más probables con el uso de la combinación atazanavir/ritonavir<sup>(123)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

El estudio *Evaluation of the HIV-infected patient with hepatobiliary complaints*, mostró que a los tres meses, cerca de un 24 % de los pacientes con análogos de proteasas presentaron elevación de las transaminasas, mientras que a los seis meses esta cifra se elevó a 28 %<sup>(124)</sup>.

McDonald y cols. encontraron en el estudio CASTLE que la combinación atazanavir/ritonavir se asoció a una elevación de las bilirrubinas superior a 2 veces en el 32 % de los pacientes, con una probabilidad 4 veces mayor que para el uso de los no análogos de nucleósidos y 6 veces mayor que para pacientes voluntarios no infectados usando cualquiera de los tres regímenes establecidos por los protocolos actuales<sup>(125)</sup>.

Un estudio de 1.150 pacientes seguido durante nueve años mostró que el atazanavir constituye un factor de riesgo independiente para la elevación de las bilirrubinas en los pacientes con VIH<sup>(126)</sup>.

Di Biagio y cols. encontraron en su estudio que el darunavir comparte con el resto de su clase una mayor asociación con la elevación de las transaminasas, sin embargo esta reacción adversa es menos probable y menos intensa para el mencionado fármaco<sup>(127)</sup>.

Van Welzen y Mudrikova realizaron un estudio que arrojó como resultado que los no análogos de nucleósidos no se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Si bien este estudio no se ajusta a las características del presente trabajo por su valoración clínica directa de los pacientes en relación con la aparición de síntomas y signos de disfunción hepática, permite encontrar un punto de confluencia con el hecho de que la mayoría de los pacientes con no análogos de nucleósidos presentan un perfil hepático de mayor seguridad<sup>(128)</sup>.

En un estudio del 2015, Lapadula y cols. hallaron que el riesgo de elevación de las enzimas hepáticas para el uso de ritonavir asociado a otros inhibidores de proteasas se incrementa en 4,7 veces después de dos años de tratamiento, elemento que coincide con el presente estudio para el fármaco kaletra, si bien no es posible definir un punto de corte temporal en el presente estudio dado su diseño<sup>(129)</sup>.

La tabla 2 muestra que los pacientes tratados con zidovudina presentaron polineuropatía periférica con más frecuencia (45,9 %), en segundo lugar se situó la nevirapina (36,7 %), a continuación la lamivudina (33,6 %) y el efavirenz (30,2 %). Se encontró relación entre el uso de zidovudina y lamivudina y la aparición de polineuropatía periférica con [OR 5,2 IC 95 % (2,3-12,1)] y [OR 11,2 IC 95 % (1,4-85,9)] respectivamente.

En un artículo del *Journal of Neurovirology* del 2013 Chen, Clifford, Deng y cols. publicaron un estudio que arrojó resultados similares en cuanto a la aparición de neuropatía periférica en los pacientes con VIH bajo tratamiento con antirretrovirales. Dicho estudio asoció los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa con la aparición del trastorno neuropático y con más fuerza a los análogos de nucleósidos<sup>(130)</sup>.

De igual modo Oshinaike y cols. en su artículo *Influence of Age and Neurotoxic HAART Use on Frequency of HIV Sensory Neuropathy*, expresaron que hasta un 28 % de los pacientes de su estudio bajo tratamiento con análogos de nucleósidos presentaron neuropatía periférica<sup>(131)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

**TABLA 2. Relación entre la TARVAE y la aparición de neuropatía periférica en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con polineuropatía periférica		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	37	33,6	<b>11,2 (1,4-85,9)</b>
Zidovudina (n=61)	28	45,9	<b>5,2 (2,3-12,1)</b>
Nevirapina (n=49)	18	36,7	
Efavirenz (n=43)	13	30,2	
Tenofovir (n=37)	7	18,9	
Kaletra (n=28)	7	25,0	
Truvada (n=23)	1	4,3	

Fuente: Revisión de las historias clínicas. Municipio de Cienfuegos.

El estudio *Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors* del año 2011 mostró una serie de factores de riesgo para la neuropatía periférica entre las cuales ocupó un lugar cimerio el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos<sup>(132)</sup>.

Banerjee y cols. publicaron en el año 2011 un estudio enfocado en el impacto sobre los nervios periféricos desde la perspectiva de su relación con determinadas alteraciones metabólicas, en el que encontraron que la hipertrigliceridemia que aparecía con el uso de fármacos análogos de nucleósidos se asociaba a la ocurrencia de polineuropatía periférica<sup>(133)</sup>.

Koczor y Lewis encontraron relación entre la aparición de polineuropatía periférica y los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, fundamentalmente con los análogos de nucleósidos, lo que explicaron a través del daño mitocondrial producido por estos fármacos<sup>(134)</sup>.

La tabla 3 muestra que los pacientes con kaletra presentaron con mayor frecuencia hipercolesterolemia (60,7 %), en segundo lugar se situó el tenofovir (32,4 %), en tercer lugar estuvo la zidovudina (29,5 %) y a continuación la lamivudina con un 25,5 %. Se observó relación entre el uso de kaletra y la aparición de hipercolesterolemia [OR 10,0 IC 95 % (3,9-25,8)].

La tabla 4 expone que los pacientes con kaletra presentaron con mayor frecuencia hipertrigliceridemia (60,7 %), seguida del tenofovir (29,7 %), a continuación se situó la lamivudina (23,6 %) y en cuarto lugar la zidovudina con un 18,0 %. El uso de kaletra se relacionó con la aparición de hipertrigliceridemia [OR 10,9 IC 95 % (4,2-28,4)].

La discusión de las tablas 3 y 4 se aborda en conjunto puesto que los resultados se comportaron de forma similar, los mecanismos etiopatogénicos responden a los mismos elementos según se describió previamente, y expresan una alteración metabólica con significación análoga para la salud de los pacientes.

**Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

**TABLA 3. Relación entre la TARVAE y la aparición de hipercolesterolemia en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con hipercolesterolemia		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	28	25,5	
Zidovudina (n=61)	18	29,5	
Kaletra (n=28)	17	60,7	<b>10,0 (3,9-25,8)</b>
Tenofovir (n=37)	12	32,4	
Efavirenz (n=43)	7	16,3	
Truvada (n=23)	3	13,0	
Nevirapina (n=49)	2	4,1	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

**TABLA 4. Relación entre la TARVAE y la aparición de hipertrigliceridemia en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con hipertrigliceridemia		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	26	23,6	
Kaletra (n=28)	17	60,7	<b>10,9 (4,2-28,4)</b>
Zidovudina (n=61)	11	18,0	
Tenofovir (n=37)	11	29,7	
Nevirapina (n=49)	6	12,2	
Truvada (n=23)	4	17,4	
Efavirenz (n=43)	3	7,0	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

Un estudio del 2016 encontró que la composición corporal cambia después del inicio del tratamiento con raltegravir o inhibidores de proteasa, apareciendo las manifestaciones hemoquímicas hacia las 12 semanas de tratamiento y las manifestaciones clínicas de redistribución de la grasa corporal hacia las 36 semanas en el 57 % de los pacientes<sup>(135)</sup>.

Un estudio enfocado en la expresión clínica del VIH y las complicaciones del tratamiento con TARVAE, fue publicado en el año 2011, mostrando una elevada frecuencia de aparición de



## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

alteraciones metabólicas en los pacientes. Aunque este estudio no deslindó la posible relación desde un enfoque del riesgo para los fármacos antirretrovirales, puede apreciarse que entre un 35 y un 45 % de los pacientes usaban combinaciones de fármacos, asociadas en otros trabajos al desarrollo del síndrome metabólico<sup>(136)</sup>.

Hammond y cols. en su estudio del año 2010, describieron la prevalencia y las consecuencias metabólicas del tratamiento con antirretrovirales, predominando la relación de los inhibidores de proteasa, especialmente el lopinavir en cerca de un 38 % de los pacientes con hiperlipidemia, seguido por el ritonavir en un 32 %, teniendo similitud con los hallazgos del presente estudio<sup>(137)</sup>.

Un ensayo randomizado de Haubrich y cols. comparó los análogos de nucleósidos, los no análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasa, y encontró que estos últimos se relacionan con más fuerza con la aparición de lipodistrofia y alteraciones aisladas de los lípidos séricos, predominando en este caso el ritonavir asociado a un aumento de 3 veces el riesgo de lipodistrofia respecto al resto de los fármacos de su grupo y de 5 veces respecto a los no análogos de nucleósidos<sup>(138)</sup>.

El estudio de Tebas y cols. del año 2014, confirmó la mayor inocuidad sobre el perfil lipídico del uso de fármacos no análogos de nucleósidos, en comparación con los inhibidores de proteasa<sup>(139)</sup>.

La tabla 5 presenta que los pacientes tratados con kaletra mostraron con más frecuencia tolerancia alterada a la glucosa (21,4 %), a continuación se situaron la zidovudina y el tenofovir con 8,2 y 8,1 % respectivamente, y seguidamente se encontró la lamivudina con un 7,3 %. Se halló relación entre el uso de kaletra con la tolerancia alterada a la glucosa [OR 9,27 IC 95 % (2,2-39,9)].

**TABLA 5. Relación entre la TARVAE y la aparición de tolerancia alterada a la glucosa en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con tolerancia alterada a la glucosa		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	8	7,3	
Kaletra (n=28)	6	21,4	<b>9,27 (2,2-39,9)</b>
Zidovudina (n=61)	5	8,2	
Tenofovir (n=37)	3	8,1	
Efavirenz (n=43)	2	4,7	
Nevirapina (n=49)	1	2,0	
Truvada (n=23)	1	4,3	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

Noor y cols. encontraron una clara asociación entre esta clase y la aparición de resistencia a la insulina expresada como tolerancia alterada a la glucosa, siendo que el 25,4 % de sus pacientes presentaron dicho trastorno tras seis meses de uso del medicamento a pesar de ser sujetos no infectados por VIH<sup>(140)</sup>.

El efavirenz y el nelfinavir en combinación con análogos de nucleósidos fueron comparados con los inhibidores de proteasa en un estudio que abarcó el metabolismo de la glucosa, los lípidos y los cambios en la composición grasa del organismo, arrojando el resultado coincidente con el presente estudio de que los inhibidores de proteasa presenta una menor seguridad en relación con la aparición de tolerancia alterada a la glucosa<sup>(141)</sup>.

El estudio de Mulligan y cols. del año 2000 que se enfocó en fármacos muy similares a los usados hoy en Cuba, arrojó que los inhibidores de proteasa empeoran el perfil metabólico de los pacientes con VIH, provocando hiperlipidemia y alteración de la tolerancia a la glucosa tan temprano como a los primeros tres meses después de iniciado el tratamiento con esta clase, en cerca de un 30 % de los casos<sup>(142)</sup>.

La tabla 6 muestra que los pacientes tratados con efavirenz presentaron con mayor frecuencia HTA (18,6 %), en segundo lugar estuvo la zidovudina (16,4 %) y en tercer lugar la lamivudina (12,7 %). No se encontró relación estadística con la aparición de hipertensión arterial en ninguno de los casos.

**TABLA 6. Relación entre la TARVAE y la aparición de HTA en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con HTA		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	14	12,7	
Zidovudina (n=61)	10	16,4	
Efavirenz (n=43)	8	18,6	
Nevirapina (n=49)	7	14,3	
Truvada (n=23)	3	13,0	
Tenofovir (n=37)	3	8,1	
Kaletra (n=28)	2	7,1	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

Uno de los estudios más importantes realizados hasta la fecha, que se extendió a lo largo de 21 años, y evaluó la relación de la TARVAE con la aparición de hipertensión arterial fue el de Seaberg, Muñoz y cols. que se completó en el año 2003. El estudio de cohortes, que abarcó 5.578 participantes, mostró que la TARVAE prolongada incrementa significativamente el riesgo de hipertensión arterial, con (OR, 1.70; 95 % IC, 1.34-2.16) a partir de los cinco años<sup>(143)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

En el año 2011 se terminó un largo estudio orientado a la búsqueda de las causas de muerte en los pacientes con VIH, predominando las enfermedades vasculares (cardíacas y cerebrales) con especial énfasis en la hipertensión arterial como factor de riesgo que se constató en un 35 % de los casos<sup>(144)</sup>.

El síndrome metabólico fue el tema abordado por el estudio de Worm y cols., en el que se encontró que la hipertensión arterial se asoció en el 22 % de los casos a otras manifestaciones como la tolerancia alterada a la glucosa, las dislipidemias y la obesidad, siendo el elemento más frecuente del síndrome en los pacientes con TARVAE<sup>(136)</sup>.

El presente estudio no arrojó resultados similares a los mencionados, lo que se atribuye a la escasa casuística que se presentó en la población estudiada: el hecho de que los pacientes no superaban los cinco años de tratamiento con un esquema determinado en la mayoría de los casos, y además al hecho que de acuerdo a los estudios revisados se requieren entre 5 y 10 años de exposición a la terapia para la aparición de los efectos mencionados<sup>(102, 144)</sup>.

La tabla 7 muestra que los pacientes que usaban kaletra presentaron cardiopatía isquémica con más frecuencia (10,7 %), en segundo lugar estuvo el tenofovir (5,4 %) y a continuación se situaron efavirenz, lamivudina y truvada con frecuencias relativas entre 4,3 y 4,7 %. No se encontró relación estadística con la aparición de cardiopatía isquémica en ninguno de los casos.

**TABLA 7. Relación entre la TARVAE y la aparición de cardiopatía isquémica en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	Pacientes con Cardiopatía Isquémica		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	5	4,5	
Kaletra (n=28)	3	10,7	
Zidovudina (n=61)	2	3,3	
Efavirenz (n=43)	2	4,7	
Tenofovir (n=37)	2	5,4	
Truvada (n=23)	1	4,3	
Nevirapina (n=49)	1	2,0	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

Un estudio de cohortes que incluyó 157.912 pacientes, de los cuales 517 presentaron un infarto agudo del miocardio (IMA), no encontró relación con el uso de lamivudina, zidovudina y estavudina, sin embargo se encontró un ligero aumento del riesgo para el abacavir en comparación con los tres mencionados previamente con 1.9, IC 95 % (1.47-2.45) y para la didanosina 1.49, IC 95 % (1.14-1.95)<sup>(145)</sup>.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

Worm y cols. realizaron un estudio que abarcó 13 fármacos antirretrovirales y 30 000 pacientes/año. Este trabajo mostró que no existía asociación con la aparición de IMA para tenofovir, zalcitabina, zidovudina, estavudina, y lamivudina, lo cual coincide con el presente estudio. Una vez más el uso de abacavir y didanosina se relacionaron con un incremento del riesgo para IMA<sup>(146)</sup>.

El estudio de Ribaudó y cols. encontró resultados contradictorios respecto a los mencionados previamente en relación con el abacavir. Durante seis años se siguió a 17.404 pacientes de los cuales 36 presentaron un IMA, y no se encontró un incremento del riesgo para los pacientes que usaban abacavir respecto a los que no lo usaban para dicha patología<sup>(147)</sup>.

La tabla 8 muestra que los pacientes con kaletra presentaron diabetes mellitus con más frecuencia (10,7 %), en segundo lugar encontramos truvada (8,7 %), y a continuación se situaron lamivudina, zidovudina y nevirapina con un 8,2 %. No se encontró relación estadística con la aparición de dicha patología.

TABLA 8. Relación entre la TARVAE y la aparición de diabetes mellitus en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.			
TARVAE	Pacientes con Diabetes Mellitus		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	9	8,2	
Zidovudina (n=61)	5	8,2	
Nevirapina (n=49)	4	8,2	
Efavirenz (n=43)	3	7,6	
Tenofovir (n=37)	3	8,1	
Kaletra (n=28)	3	10,7	
Truvada (n=23)	2	8,7	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

La aparición de diabetes mellitus tiene entre sus factores de riesgo más significativos la existencia de una tolerancia alterada a la glucosa, sin embargo este elemento no parece ser suficiente y los estudios de Torres y cols. al respecto lo confirman<sup>(102)</sup>.

Un estudio del 2001, que justamente interesa a los fármacos que se valoran en el presente trabajo, corrobora que la aparición de diabetes mellitus se asocia más a fármacos inhibidores de proteasa, pero se hace mucho más probable en pacientes con otros factores de riesgo como la obesidad y los antecedentes familiares patológicos<sup>(148)</sup>.

La tabla 9 expone que los pacientes tratados con kaletra presentaron con más frecuencia cirrosis hepática (14,3 %), en segundo lugar se situó el tenofovir (8,1 %) y en tercer lugar se en-

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

TABLA 9. Relación entre la TARVAE y la aparición de Cirrosis Hepática en los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.

TARVAE	Pacientes con Cirrosis Hepática		OR IC 95%
	No.	%	
Lamivudina (n=110)	4	3,6	
Kaletra (n=28)	4	14,3	
Tenofovir (n=37)	3	8,1	
Zidovudina (n=61)	1	1,6	

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos.

contró la lamivudina con 3,6 %. No se encontró relación estadística con la aparición de cirrosis hepática en ninguno de los casos.

Merchante y cols. encontraron en un estudio del 2011 que las reacciones severas de hepatotoxicidad y subsecuente aparición de cirrosis hepática tienen una baja incidencia para la combinación de fosamprenavir y ritonavir<sup>(149)</sup>.

El estudio *Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus co-infected patients* también del 2011, mostró que los regímenes que incluyen efavirenz o ritonavir asociado a otros inhibidores de proteasa provocan alteración de las enzimas hepáticas en los pacientes coinfectados con VHC, sin embargo la aparición de cirrosis hepática se observa fundamentalmente en los pacientes que, independientemente de la coinfección por VHC, presentaran fibrosis hepática previamente establecida<sup>(150)</sup>.

Neukam, uno de los autores que más ha estudiado el tema de la hepatotoxicidad de la TARVAE, publicó en el año 2016 un estudio en el que afirma que la combinación de truvada y rilpivirina muestra un perfil de seguridad hepática superior a las combinaciones de lopinavir/ritonavir incluso en pacientes coinfectados por VHC<sup>(151)</sup>. Otro artículo del mencionado autor del año 2012, mostró que las combinaciones de dos análogos de nucleósidos más un no análogo de nucleósido o el uso de ritonavir asociado a otro inhibidor de proteasa, provoca una significativa elevación de las enzimas hepáticas en el 36 % de los pacientes a las 96 semanas del tratamiento, sin embargo no se observa una mayor incidencia de cirrosis hepática ni de reacciones hepáticas fulminantes<sup>(152)</sup>.

En el presente estudio la casuística para la cirrosis hepática fue muy baja, lo que incidió en los resultados estadísticos hallados.

### Resultados fundamentales

- Los pacientes bajo tratamiento con kaletra, tenofovir, truvada y lamivudina presentaron con más frecuencia elevación de las bilirrubinas y/o las transaminasas. El uso de kaletra se relacionó con dichas alteraciones hemoquímicas.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

- Los pacientes tratados con zidovudina, nevirapina, lamivudina y efavirenz mostraron polineuropatía periférica con más frecuencia. Se encontró relación entre el uso de zidovudina y lamivudina y este padecimiento.
- Los pacientes que recibieron kaletra, tenofovir, zidovudina y lamivudina presentaron hipercolesterolemia con más frecuencia. Se observó relación entre el uso de kaletra y la aparición de la mencionada alteración.
- Los pacientes bajo tratamiento con kaletra, tenofovir, lamivudina y zidovudina presentaron hipertrigliceridemia con más frecuencia. Se encontró relación entre el uso de kaletra y la aparición de la mencionada alteración.
- Los pacientes que recibieron kaletra, zidovudina, tenofovir y lamivudina mostraron con más frecuencia tolerancia alterada a la glucosa. El uso de kaletra se relacionó con la aparición de esta alteración metabólica.
- Los pacientes tratados con efavirenz, zidovudina y lamivudina presentaron con mayor frecuencia HTA. No se encontró relación estadística con la aparición de hipertensión arterial en ninguno de los casos.
- Los pacientes que recibieron kaletra, tenofovir y efavirenz padecían con más frecuencia de cardiopatía isquémica. No se encontró relación estadística con la aparición de dicha enfermedad.
- Los pacientes tratados con kaletra, truvada, lamivudina, zidovudina y nevirapina presentaron diabetes mellitus con más frecuencia. No se encontró relación estadística con la aparición de esta patología.
- La frecuencia de pacientes con TARVAE que debutaron con cirrosis hepática fue baja. Los pacientes tratados con kaletra, tenofovir y lamivudina presentaron cirrosis hepática con más frecuencia. No se encontró relación estadística con la aparición de este padecimiento en ninguno de los casos.

### Conclusiones

Las enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas que se relacionaron con la TARVAE fueron la neuropatía periférica, la elevación de las transaminasas y/o bilirrubinas, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la tolerancia a la glucosa alterada; encontrándose implicados los fármacos kaletra, lamivudina y zidovudina. Kaletra fue el fármaco que se relacionó con más frecuencia con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas.

### Recomendaciones

- Realizar estudios prospectivos para establecer el inicio de las enfermedades crónicas y/o alteraciones hemoquímicas que permitan el diseño de estrategias dirigidas a su detección precoz y tratamiento oportuno.
- Extender la vigilancia en la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas en los pacientes infectados por el VIH bajo tratamiento con TARVAE.
- Promover el uso prudente de la TARVAE considerando los efectos adversos provocados por estos medicamentos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS. Global Report 2012. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo/>
2. Rapp C; Reggad A; Aoun A; Ficko C; Andriamanantena D and Flateau C Hospitalisation causes of HIV-infected patients in 2011 in an HIV reference center in the Paris region, France. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15 (Suppl 4): 18126.
3. Berhane T, Yami A, Alemseged F, Yemane T, Hamza L, Kassim M, Deribe K. Prevalence of lipodystrophy and metabolic syndrome among HIV positive individuals on Highly Active Anti-Retroviral treatment in Jimma, South West Ethiopia. *The Pan African Medical Journal* 2012; 13: 43.
4. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, Vernazza P, Thurnheer MC, Calmy A, Battegay M, Bucher HC; the Swiss HIV Cohort Study Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jan 2.
5. Palacios, R; Lebron, J; Guerrero-Leon, M; Del Arco, A; Colmenero, J; Marquez, M1 and Santos, J. Lung cancer in HIV-infected patients. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15(Suppl 4): 18087.
6. Denis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
7. William P. Arend, James O. Armitage, David R. Clemmons, Jeffrey M. Drazen, Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, Anil K. Rustgi, W. Michael Scheld, *Goldman's Cecil Medicine.* 24. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
8. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. [Internet]. Actualizado 2016; citado 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
9. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [Internet]. Atlanta [actualizado 2105; citado Octubre 2015 Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines>.
10. Wong CS, Lo FA, Cavailler P, Tek Ng O, Lee CC, Leo YS, Chua AC. Causes of Death in Hospitalised Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients at a National Referral Centre in Singapore: A Retrospective Review from 2008 to 2010. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:571-6.
11. Ryom, L; Kirk, O; Lundgren, J; Reiss, P; Pedersen, C; De Wit, S; Buzunova, S; Gasiorowski, J; Gatell, J, Mocroft, A. Advanced renal disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15(Suppl 4): 18136.
12. Alves TP, Wu P, Ikizler TA, Sterling TR, Stinette SE, Rebeiro PF, Ghosh S, Hulgán T. Chronic kidney disease at presentation is not an independent risk factor for AIDS-defining events or death in HIV-infected persons. *Clinical Nephrology* 2007. DOI 10.5414/CN 107390.
13. Bouza Jiménez Y, Reyes Corcho A, Pentón L, León Sánchez C. Evaluación de la respuesta clínicas e inmunológica a la TARGA en enfermos SIDA de dos provincias cubanas/Evaluation of the clinical and immunological response to highly active antiretroviral therapy of AIDS patients from two Cuban provinces. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58(1): 73-84
14. J. D. Reeves, R. W. Doms. *Human Immunodeficiency Virus Type 2.* *J. Gen. Virol* [Internet]. [citado 2016]; (83): [aprox. 1253-65 p.]. Disponible en: PMID.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

15. Armando Garrido, Rosa Olmo, Carlos Castel. *Bioquímica Metabólica*. 2. Madrid: Tebar; 2001.
16. Pascual, Álvaro y Corral, José Luis. «El virus de inmunodeficiencia humana: inmunopatogenia» en Pachón, Pujol y Rivero (eds., 2003). pp. 29-36.
17. Brown AE, Gifford RJ, Clewley JP, et al. Phylogenetic reconstruction of transmission events from individuals with acute HIV infection: toward more-rigorous epidemiological definitions. *J Infect Dis* 2009; 199: 427.
18. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
19. MD Quinn TC. Global epidemiology of HIV infection <http://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection>. Sep 2016.
20. Baral S, Beyrer C, Muessig K, et al. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 538.
21. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. September 2014 [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf)
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV infections attributed to male-to-male sexual contact - metropolitan statistical areas, United States and Puerto Rico, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 962.
23. Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, Berkhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS* 2007; 21: 1.
24. Nilsson J, Kinloch-de-Loes S, Granath A, et al. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. *AIDS* 2007; 21: 565.
25. Margolick JB, Gange SJ, Detels R, et al. Impact of inversion of the CD4/CD8 ratio on the natural history of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 620.
26. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 749.
27. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005; 434: 1093.
28. Goicoechea M, Haubrich R. CD4 lymphocyte percentage versus absolute CD4 lymphocyte count in predicting HIV disease progression: an old debate revisited. *J Infect Dis* 2005; 192: 945.
29. Rodríguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 2006; 296: 1498.
30. Li Q, Duan L, Estes JD, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature* 2005; 434: 1148.
31. Jiao Y, Fu J, Xing S, et al. The decrease of regulatory T cells correlates with excessive activation and apoptosis of CD8+ T cells in HIV-1-infected typical progressors, but not in long-term non-progressors. *Immunology* 2009; 128: e366.
32. Rook AH, Hooks JJ, Quinnan GV, et al. Interleukin 2 enhances the natural killer cell activity of acquired immunodeficiency syndrome patients through a gamma-interferon-independent mechanism. *J Immunol* 1985; 134: 1503.
33. Rook AH, Masur H, Lane HC, et al. Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 398.
34. Lathey JL, Tsou J, Brinker K, et al. Lack of autologous neutralizing antibody to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and macrophage tropism are associated with mother-to-infant transmission. *J Infect Dis* 1999; 180: 344.
35. Moir S, Buckner CM, Ho J, et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood* 2010; 116: 5571.
36. Tasca S, Tambussi G, Nozza S, et al. Escape of monocyte-derived dendritic cells of HIV-1 infected individuals from natural killer cell-mediated lysis. *AIDS* 2003; 17: 2291.
37. Ahmad A, Menezes J. Defective killing activity against gp120/41-expressing human erythroleukaemic K562 cell line by monocytes and natural killer cells from HIV-infected individuals. *AIDS* 1996; 10: 143.



## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

38. Rowland-Jones SL. HIV: The deadly passenger in dendritic cells. *Curr Biol* 1999; 9: R248.
39. Moretta A. Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 957.
40. Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3265.
41. Kottlilil S, Jackson JO, Reitano KN, et al. Innate immunity in HIV infection: enhanced susceptibility to CD95-mediated natural killer cell death and turnover induced by HIV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 151.
42. Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007; 39: 733.
43. Rolland M, Tovanabutra S, deCamp AC, et al. Genetic impact of vaccination on breakthrough HIV-1 sequences from the STEP trial. *Nat Med* 2011; 17: 366.
44. Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 100: 4144.
45. Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2013; 422:307.
46. Gaardbo JC, Nielsen SD, Vedel SJ, et al. Regulatory T cells in human immunodeficiency virus-infected patients are elevated and independent of immunological and virological status, as well as initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 80.
47. Prendergast A, Prado JG, Kang YH, et al. HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells. *AIDS* 2010; 24: 491.
48. Favre D, Lederer S, Kanwar B, et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000295.
49. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic--How Are We Doing? *N Engl J Med* 2015; 373: 2281.
50. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 712.
51. Liu P, Jackson P, Shaw N, Heysell S. Spectrum of false positivity for the fourth generation human immunodeficiency virus diagnostic tests. *AIDS Res Ther* 2016; 13: 1.
52. Masciotra S, Luo W, Youngpairaj AS, et al. Performance of the Alere Determine™ HIV-1/2 Ag/Ab Combo Rapid Test with specimens from HIV-1 seroconverters from the US and HIV-2 infected individuals from Ivory Coast. *J Clin Virol* 2013; 58 Suppl 1: e54.
53. Duong YT, Mavengere Y, Patel H, et al. Poor performance of the determine HIV-1/2 Ag/Ab combo fourth-generation rapid test for detection of acute infections in a National Household Survey in Swaziland. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3743.
54. Malloch L, Kadivar K, Putz J, et al. Comparative evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay and the Bio-Rad Multispot HIV-1/2 Rapid Test as an alternative differentiation assay for CLSI M53 algorithm-I. *J Clin Virol* 2013; 58 Suppl 1: e85.
55. Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *Am J Med* 2005; 118: 292.
56. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17: 1871.
57. Bradley H, Hall HI, Wolitski RJ, et al. Vital Signs: HIV diagnosis, care, and treatment among persons living with HIV--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1113.
58. Khater FJ, Moorman JP, Myers JW, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a manifestation of AIDS: case report and literature review. *J Infect* 2004; 49: 159.
59. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, Sax PE, Grinspoon S. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 2013;36: 909–6.
60. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2014;109: 1603–8.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

61. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016; 374: 2120.
62. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, et al. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1013.
63. McKellar MS, Cope AB, Gay CL, et al. Acute HIV-1 infection in the Southeastern United States: a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 121.
64. Barakat SS, Campbell WN. Refractory diarrhea in a patient with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 213; 257.
65. Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, et al. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 484.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of cryptosporidiosis associated with a firefighting response - Indiana and Michigan, June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 153.
67. Lendner M, Dauschies A. Cryptosporidium infections: molecular advances. *Parasitology* 2014; 141: 1511.
68. Cama VA, Ross JM, Crawford S, et al. Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2007; 196: 684.
69. Chamberlain RS, Atkins S, Saini N, White JC. Ileal perforation caused by cytomegalovirus infection in a critically ill adult. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 432.
70. Bilgin M, Balci NC, Erdogan A, et al. Hepatobiliary and pancreatic MRI and MRCP findings in patients with HIV infection. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 228.
71. Hocqueloux L, Gervais A. Cholangiocarcinoma and AIDS-related sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 1006.
72. Zaidan M, Lescure FX, Brochériou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 930.
73. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, et al. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 628.
74. Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 380.
75. Wikman P, Safont P, Del Palacio M, et al. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2073.
76. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1: S141.
77. Abdollahi A, Morteza A. Serum concentrations of antiphospholipid and anticardiolipin antibodies are higher in HIV-infected women. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1927.
78. Choi SY, Kim I, Kim NJ, et al. Hematological manifestations of human immunodeficiency virus infection and the effect of highly active anti-retroviral therapy on cytopenia. *Korean J Hematol* 2011; 46: 253.
79. Martin C, Poudel-Tandukar K, Poudel KC. HIV symptom burden and anemia among HIV-positive individuals: cross-sectional results of a community-based positive living with HIV (POLH) study in Nepal. *PLoS One* 2014; 9: e116263.
80. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, et al. Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e1088.
81. Ambler KL, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012; 2012: 910954.
82. Hart D, Sayer R, Miller R, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura--favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011; 153: 515.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

83. Funderburg NT, Lederman MM. Coagulation and morbidity in treated HIV infection. *Thromb Res* 2014; 133 Suppl 1: S21.
84. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010; 115: 161.
85. Afonso JP, Tomimori J, Michalany NS, et al. Pruritic papular eruption and eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection: a histopathological and immunohistochemical comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 269.
86. Johnson KE, Redd AD, Quinn TC, et al. Effects of HIV-1 and herpes simplex virus type 2 infection on lymphocyte and dendritic cell density in adult foreskins from Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2011; 203: 602.
87. Ludema C, Cole SR, Poole C, et al. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011; 25: 1265.
88. Tan DH, Raboud JM, Kaul R, et al. Herpes simplex virus type 2 coinfection does not accelerate CD4 count decline in untreated HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 448.
89. Van Wagoner N, Geisler WM, Bachmann LH, Hook EW. The effect of valacyclovir on HIV and HSV-2 in HIV-infected persons on antiretroviral therapy with previously unrecognized HSV-2. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 574.
90. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis* 2011; 11: 356.
91. Lyons JL, Uno H, Ancuta P, et al. Plasma sCD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 371.
92. Pulliam L, Rempel H, Sun B, et al. A peripheral monocyte interferon phenotype in HIV infection correlates with a decrease in magnetic resonance spectroscopy metabolite concentrations. *AIDS* 2011; 25: 1721.
93. Kamat A, Lyons JL, Misra V, et al. Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60: 234.
94. Lescure FX, Omland LH, Engsig FN, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 235.
95. Robinson-Papp J, Sharma S, Simpson DM, Morgello S. Autonomic dysfunction is common in HIV and associated with distal symmetric polyneuropathy. *J Neurovirol* 2013; 19: 172.
96. Ferrari S, Vento S, Monaco S, et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 213.
97. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095.
98. Vingerhoets J, Peeters M, Corbett C, et al. Presented at the 13th annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, February 5-8th, 2006; abstract #154.
99. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253.
100. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238.
101. Apostolova N, Blas-García A, Esplugues JV. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol- $\gamma$  inhibition. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 715.
102. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest* 2014; 94: 120.
103. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

- Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on April 08, 2015).
104. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. September 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1) (Accessed on September 30, 2015).
  105. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(1):e1.
  106. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795.
  107. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(6): 493.
  108. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509.
  109. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Apr; 14(4): 281-90.
  110. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among Hepatitis B treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8: e81355.
  111. Núñez M1. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl):S132-9. Epub 2005 Nov 28.
  112. Lehmann HC, Chen W, Borzan J, et al. Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy. *Ann Neurol* 2011; 69: 100.
  113. Nardin RA, Freeman R. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of HIV-associated neuropathies. <http://www.uptodate.com/contents>. Sept 2016.
  114. Nardin RA, Freeman R. Diagnosis, treatment, and prognosis of HIV-associated neuropathies. <http://www.uptodate.com/contents>. Jun. 2015.
  115. Carper MJ, Cade WT, Cam M, et al. HIV-protease inhibitors induce expression of suppressor of cytokine signaling-1 in insulin-sensitive tissues and promote insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294: E558–567.
  116. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004;18: 2137–44.
  117. Dube MP, Shen C, Greenwald M, Mather KJ. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: A placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 567–574
  118. Shankar SS, Dube MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J*. 2005; 150: 933.
  119. Chow D, Kocher M, Shikuma C, et al. Effects of antiretroviral therapy on autonomic function in early HIV infection: a preliminary report. *Int J MedSci* 2012; 9: 397.
  120. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348: 702–10.
  121. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Dec;61(4): 441-7.
  122. Stepanan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307.
  123. Garcia JR, Seibold-Simpson SM, Massey SG, Merriwether AM (2015). «Casual Sex: Integrating Social, Behavioral, and Sexual Health Research». En Springer. *Handbook of the Sociology of Sexualities*. p. 215. doi:10.1007/978-3-319-17341-2\_12.
  124. Hollingsworth TD, Pilcher CD, Hecht FM, et al. High Transmissibility During Early HIV Infection Among Men Who Have Sex With Men-San Francisco, California. *J Infect Dis* 2015; 211: 1757.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

125. McDonald C, Uy J, Hu W, Wirtz V, Juethner S, Butcher D, et al. (2012) Clinical significance of hyperbilirubinemia among HIV-1-infected patients treated with atazanavir/ritonavir through 96 weeks in the CASTLE study. *AIDS Patient Care STDS*; 26: 259–64. doi: 10.1089/apc.2011.0092.
126. Laprise C, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. (2013) Atazanavir and other determinants of hyperbilirubinemia in a cohort of 1150 HIV-positive patients: results from 9 years of follow-up. *AIDS Patient Care STDS*; 27: 378–86. doi: 10.1089/apc.2013.0009.
127. Di Biagio A, Nicolini LA, Lorenzini P, Puoti M, Antinori A, Cozzi-Lepri A, et al. (2014) Liver enzyme elevation during darunavir-based antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients with or without hepatitis C coinfection: data from the ICONA foundation cohort. *HIV Clin Trials*; 15: 151–60. doi: 10.1310/hct1504-151.
128. Van Welzen B, Mudrikova T, Arends J, Hoepelman A. (2012) No increased risk of hepatotoxicity in long-term use of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Med*; 13: 448–52. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00995.x
129. Lapadula G, Costarelli S, Chatenoud L, Castelli F, Astuti N, Di Giambenedetto S, et al. (2015) Risk of Liver Enzyme Elevation during Treatment with Ritonavir-boosted Protease Inhibitors among HIV-monoinfected and HIV/HCV Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 69: 312–8.
130. Chen H, Clifford DB, Deng L, et al. Peripheral neuropathy in ART-experienced patients: prevalence and risk factors. *J Neurovirol* 2013; 19: 557.
131. Oshinaike O, Akinbami A, Ojo O, et al. Influence of Age and Neurotoxic HAART Use on Frequency of HIV Sensory Neuropathy. *AIDS Res Treat* 2012; 2012: 961510.
132. Evans SR, Ellis RJ, Chen H, et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. *AIDS* 2011; 25: 919.
133. Banerjee S, McCutchan JA, Ances BM, et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1.
134. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 1493.
135. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 853.
136. Worm SW, Lundgren JD. The metabolic syndrome in HIV. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 479.
137. Hammond E, McKinnon E, Nolan D. Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipoatrophy: prevalence and metabolic consequences. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 591.
138. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1109.
139. Tebas P, Sension M, Arribas J, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 425.
140. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2014;18: 2137–44.
141. Dubé MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2015; 19: 1807.
142. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35.
143. Seaberg EC1, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *Multicenter AIDS Cohort Study*. *AIDS*. 2005 Jun 10; 19(9): 953-60.
144. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384: 241.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

145. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622): 1417.
146. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, Monforte AD, Friis-Møller N, Kirk O, Fontas E, Weller I, Phillips A, Lundgren J. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201(3): 318.
147. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, Smurzynski M, Bosch RJ, Bastow B, Schouten JT, ACTG A5001/ALLRT Protocol Team. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*. 2011;52 (7): 929.
148. Gan SK, Samaras K, Carr A, Chisholm D. Anti-retroviral therapy, insulin resistance and lipodystrophy. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 67.
149. Merchante N, López-Cortés LF, Delgado-Fernández M, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, Merino D, et al. (2011) Low incidence of severe hepatic toxicity with 1400/100mg QD fosamprenavir/ritonavir in HIV/HCV-coinfected patients. The TEL-C study. *AIDS Patients Care STDS*; 25: 395–402.
150. Neukam K, Mira JA, Ruiz-Morales J, Rivero A, Collado A, Torres-Cornejo A, et al. (2011) Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother*; 66; 2605–14. doi: 10.1093/jac/dkr357.
151. Neukam K, Espinosa N, Collado A, Delgado-Fernández M, Jiménez-Aguilar P, Rivero-Juárez A, Hontañón-Antoñana V, Gómez-Berrocal A, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. PLoS One. 2016; 11(5): e0155842. Epub 2016 May 19. Hepatic Safety of Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Single-Tablet Regimen in HIV-Infected Patients with Active Hepatitis C Virus Infection: The hEPatic Study.[PLoS One. 2016]
152. Macías J, Neukam K, Mallolas J, López-Cortés LF, Cartón JA, Domingo P, et al. (2012) Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials*; 13: 61–9.
153. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014; 28: 1509.
154. Neukam K, Mira JA et al. Liver Toxicity of Current Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients with Chronic Viral Hepatitis in a Real-Life Setting: The HEPAVIR SEG-HEP Cohort. 2016; 11(2): e0148104
155. Carr A1, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998 May 7; 12(7): F51-8.
156. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48.
157. Lake JE, McComsey GA, Hulgán T, et al.. Switch to Raltegravir From Protease Inhibitor or Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Does not Reduce Visceral Fat In Human Immunodeficiency Virus-Infected Women With Central Adiposity. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2.

## **ANEXO 1**

**Identificador** \_\_\_\_\_ **Edad** \_\_\_\_\_ **Sexo:** M \_\_\_ F \_\_\_

**Enfermedades crónicas:** \_\_\_ Hipertensión Arterial \_\_\_ Cardiopatía Isquémica  
\_\_\_ Diabetes Mellitus \_\_\_ EPOC \_\_\_ Asma Bronquial \_\_\_ Cirrosis Hepática  
\_\_\_ Polineuropatía Periférica \_\_\_ Enfermedad Cerebrovascular

**Alteraciones hemoquímicas seleccionadas:** \_\_\_ Hipercolesterolemia \_\_\_ Hipertrigliceridemia  
\_\_\_ Tolerancia alterada a la glucosa \_\_\_ Hiperbilirubinemia y/o Transaminasas elevadas

**TARVAE:**

\_\_\_ Lamivudina \_\_\_ Zidovudina \_\_\_ Nevirapina \_\_\_ Abacavir \_\_\_ Ritonavir  
\_\_\_ Indinavir \_\_\_ Saquinavir \_\_\_ Efavirenz \_\_\_ Truvada \_\_\_ Estavudina  
\_\_\_ Fosamprenavir \_\_\_ Kaletra \_\_\_ Tenofovir \_\_\_ Didanosina \_\_\_ Nelfinavir  
\_\_\_ Darunavir \_\_\_ Enfuvirtida \_\_\_ Atazanavir/Ritonavir

## ANEXO 2. TABLAS Y COMENTARIOS ADICIONALES

TABLA 1. Distribución según grupos de edad y sexo de los pacientes infectados con VIH que recibieron TARVAE. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.						
Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		n	%
	n	%	n	%		
Menores de 18 años	13	9,77	6	4,51	19	14,28
De 18 a 35 años	43	32,33	11	8,27	54	40,60
De 36 a 65 años	37	27,81	9	6,76	46	34,58
Mayores de 65 años	11	8,27	3	2,25	14	10,52
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>78,19</b>	<b>29</b>	<b>21,81</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos. n= 133.

El estudio incluyó 133 pacientes, la gran mayoría de los cuales se ubicó en las edades comprendidas entre 18 y 35 años con un número de 54 casos (40,6 %). En segundo lugar se encontraron más representados los pacientes entre 36 a 65 años con 46 casos (34,58 %). Predominó en todos los grupos de edades el sexo masculino con un total de 104 pacientes (78,19 %).

Es consideración del autor que la distribución por edades encontrada se ajustó a la de la población general, con un predominio de los pacientes jóvenes y adultos. Además, como puede verse, el rango de edades comprendidas entre 36 y 65 años prácticamente dobla al resto de los grupos de la escala, elemento que fue definido intencionalmente de esta manera a partir de la consideración de la existencia de una mayor homogeneidad entre los miembros de cada grupo entre sí con respecto al resto, en relación con estilos de vida y patologías más frecuentes.

Otro elemento a considerar y que puede haber influido en la distribución observada, es el hecho de que los pacientes jóvenes y adultos tienen una vida sexual más activa y son más propensos a la promiscuidad. Aún otro argumento es plausible, si se considera que de forma natural y sin tratamiento, la infección por VIH alcanza su expresión clínica como SIDA alrededor de los primeros 10 años después de la infección, y el hecho de que en Cuba, como en el resto del mundo, los primeros casos fueron diagnosticados a finales de la década de los 80, de modo que esos pacientes habrían estado infectados por un tiempo variable entre 5 y 10 años lo cual los situaría hoy en el caso de los más jóvenes en aquel momento, pero hoy en edades situadas entre 50 y 60 años. Predominó el sexo masculino en todos los grupos de edades lo cual según



## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

lo entiende el autor estuvo en relación con las características diferenciales entre ambos sexos, dado que los hombres de acuerdo con los estudios revisados tienen un conducta sexual más promiscua y se exponen más a las relaciones con penetración anal en el caso de las relaciones sexuales con el mismo sexo, lo cual incrementa el riesgo de adquisición de la infección<sup>(18, 22)</sup>.

Existió una similitud con respecto a las edades y el sexo en que predomina la enfermedad hoy en el resto del mundo en opinión del MD Thomas C Quinn, profesor de medicina del John Hopkins Medical Institute en su artículo *Global epidemiology of HIV infection*<sup>(19)</sup>.

También se encontró coincidencia con el Reporte Global de la UNAIDS<sup>(1)</sup> y el estudio inglés del año 2015: *Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic--How Are We Doing?*<sup>(49)</sup>.

Un estudio realizado en San Francisco, California, encontró que la tasa de transmisión relativa en las etapas tempranas de la infección es mucho mayor que en etapas tardías, la *odd ratio* no ajustada de transmitir la infección en dichas etapas iniciales fue de 15,2 (95 % IC, 6.3-33.4;  $P < 0,001$ ), la *odds ratio* fue de 8,9 (95 % IC, 4.1-19.4) después del ajuste<sup>(124)</sup>.

En 2014 fue publicado un estudio de revisión sistemática relacionado con los factores de riesgo asociados a la transmisión del VIH, en el cual se reveló que en relación con la práctica sexual, el riesgo variaba desde muy bajo para el sexo oral, hasta muy elevado para el sexo con penetración anal para un valor de 138 infecciones por cada 10.000 exposiciones<sup>(153)</sup>.

El estudio de García JR y cols. *Casual Sex: Integrating Social, Behavioral, and Sexual Health Research* consideró a los hombres como más propensos al cambio de pareja, las relaciones múltiples y el sexo casual, mencionando otros factores como el estrato social y el nivel económico<sup>(123)</sup>.

**TABLA 2. Distribución según enfermedades crónicas y alteraciones bioquímicas seleccionadas identificadas en los pacientes infectados con VIH que recibieron TARVAE. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

Enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas	Total	%
Hiperbilirubinemia y/o Transaminasas elevadas	41	30,82
Neuropatía periférica	38	28,57
Hipercolesterolemia	30	22,55
Hipertrigliceridemia	30	22,55
Hipertensión arterial	17	12,78
Diabetes mellitus	11	8,27
Tolerancia alterada a la glucosa	9	6,75
Cardiopatía isquémica	6	4,51
Cirrosis hepática	4	3,00

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos. n = 133.

## Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH

---

Las enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas que predominaron en los pacientes estudiados fueron la hiperbilirubinemia y/o la elevación de las transaminasas con 41 casos (30,82 %), la neuropatía periférica con 38 casos (28,57 %) y el mismo número de pacientes (30) mostró hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia representando un 22,55 %. A continuación se situó la hipertensión arterial con 17 casos (12,78 %).

Varios estudios internacionales han encontrado de manera similar la alteración de los marcadores hemoquímicos de disfunción hepática, especialmente en relación con la coinfección por virus de hepatitis B o C y el uso de fármacos antirretrovirales entre ellos el estudio de cohortes del grupo HEPAVIR SEG-HEP<sup>(154)</sup>. Di Biagio y cols. encontraron en un estudio realizado en 2014 la elevación de las enzimas hepáticas como elemento de significación en pacientes con y sin coinfección por virus de hepatitis C bajo tratamiento con fármacos inhibidores de proteasa<sup>(127)</sup>.

La neuropatía periférica se considera un trastorno común en el paciente infectado por VIH. Se ha asociado a la propia enfermedad, a sus complicaciones metabólicas, neoplásicas y al uso de los fármacos antirretrovirales. En su estudio, Robinson-Papp y cols. encontraron una incidencia del 25 % de los pacientes de la población estudiada<sup>(95)</sup>, cifras que se corresponden también con un estudio del 2006 de la Clínica Mayo con valores ligeramente superiores situados alrededor del 27 %<sup>(96)</sup>.

Desde los comienzos de la epidemia, diferentes estudios han reflejado la existencia de un síndrome lipodistrófico asociado al VIH y su tratamiento, así como alteraciones aisladas de los lípidos sanguíneos según quedó expresado por Carr y cols. en el año 1998, quienes lo detectaron en cerca del 64 % de los pacientes de su estudio tratados con inhibidores de proteasa<sup>(155)</sup>, conclusión sostenida por Grinspoon y Carr en un estudio publicado en la *New England Journal of Medicine* en el año 2005<sup>(156)</sup> y confirmada nuevamente por Lake y cols. en el año 2015, quienes evaluaron además las alteraciones lipídicas en relación con los cambios terapéuticos y sus diferencias en ambos sexos<sup>(157)</sup>.

El autor considera que la baja incidencia de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las cardiopatías isquémicas, la EPOC, la enfermedad renal crónica y la cirrosis hepática fueron detectadas con mucha menor frecuencia, debido a que la población estudiada fue esencialmente una población joven, y por lo tanto menos expuesta a los factores de riesgo clásicamente descritos para las enfermedades crónicas trazadoras del estado de salud de la población.

En su gran mayoría predominó el tratamiento con lamivudina en 108 pacientes (81,20 %) y zidovudina en 61 pacientes (45,86 %). Siguiendo en frecuencia se encontraron la nevirapina en 49 pacientes (36,84 %), el efavirenz en 43 pacientes (32,33 %) y el tenofovir en 37 pacientes (27,81 %). Otros de frecuente uso fueron la combinación kaletra en 27 pacientes (20,30 %) y la combinación truvada en 23 pacientes (17,29 %). La combinación más usada fue lamivudina, zidovudina y nevirapina.

Internacionalmente y en relación con los protocolos establecidos, las tres opciones para el tratamiento inicial más utilizadas en la actualidad son dos regímenes terapéuticos diferentes de tres fármacos<sup>(103, 104, 105)</sup>.

**Relación de la TARVAE con la aparición de enfermedades crónicas y alteraciones hemoquímicas seleccionadas en pacientes VIH**

**TABLA 3. Distribución según los fármacos de la TARVAE que recibieron los pacientes infectados con VIH. Municipio de Cienfuegos. Año 2016.**

TARVAE	PACIENTES	
	n.	%
Lamivudina	108	81,20
Zidovudina	61	45,86
Nevirapina	49	36,84
Efavirenz	43	32,33
Tenofovir	37	27,81
Kaletra	27	20,30
Truvada	23	17,29
Abacavir	9	6,76
Atazanavir/Ritonavir	7	5,26
Ritonavir	6	4,51
Saquinavir	5	3,75
Estavudina	3	2,25
Darunavir	2	1,50
Enfuvirtida	1	0,75

Fuente: Revisión de las historias clínicas del municipio de Cienfuegos. n = 133.

El primero utiliza dos análogos de nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) y un inhibidor de la proteasa. El segundo utiliza dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. El tercer régimen emplea un inhibidor de la integrasa (raltegravir) en lugar del inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. En el presente trabajo se encontró coincidencia con los protocolos propuestos por la Organización Mundial de la Salud<sup>(104)</sup> y las Guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas<sup>(105)</sup>.