

**CLÍNICA MULTIPERFIL DE LUANDA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICO QUIRÚRGICA DE
ANGOLA**

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN MÉDICA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Tesis presentada para obtener el grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas

DR REINALDO LUIS MENÉNDEZ CAPOTE

**CIUDAD HABANA
2008**

**CLÍNICA MULTIPERFIL DE LUANDA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICO QUIRÚRGICA DE
ANGOLA**

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN MÉDICA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES ADULTOS
ANGOLANOS CON VIH/sida: CONTRIBUCIÓN A LA LUCHA
CONTRA EL SIDA EN ÁFRICA**

Tesis presentada para obtener el grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas

AUTOR: DR. REINALDO LUIS MENÉNDEZ CAPOTE
ESPECIALISTA II GRADO MEDICINA INTERNA.
PROFESOR AUXILIAR. INVESTIGADOR AGREGADO

ASESORES: DRA. VIRGINIA CAPÓ DE PAZ. Dr.C.
ESPECIALISTA II GRADO ANATOMÍA PATOLÓGICA.
INVESTIGADORA TITULAR. PROFESORA AUXILIAR

DR. ANTONIO PÉREZ RODRÍGUEZ Dr. C.
ESPECIALISTA II GRADO EPIDEMIOLOGÍA
INVESTIGADOR TITULAR. PROFESOR TITULAR

DRA. ROSA JIMÉNEZ PANEQUE Dr.C.
ESPECIALISTA II GRADO BIOESTADÍSTICA
INVESTIGADORA Y PROFESORA TITULAR

**CIUDAD HABANA
2008**

DESIDERATA

DESIDERATA

Camina plácidamente entre el ruido y la prisa,
y recuerda qué paz puede haber en el silencio.
En la medida de lo posible y sin traicionarte procura vivir en buenos términos con todo
aquel que te rodea.
Di tu verdad tranquila y claramente;
y escucha a los demás, incluso al aburrido y al ignorante;
ellos también tienen una historia que contar.

Evita a los ruidosos y a los agresivos, ellos afligen al espíritu.
Si te comparas con otras personas, puedes tornarte vanidoso y amargo;
porque siempre habrá personas más grandes y más pequeñas que tú.
Disfruta de tus logros y también de tus planes.

Mantén el interés en tu propia carrera, por humilde que sea;
es una verdadera posesión en las cambiantes fortunas del tiempo.
Sé cuidadoso en los negocios; pues el mundo está lleno de trampas.
Pero no dejes que esto te ciegue a la virtud del mundo;
muchas personas luchan por grandes ideales;
y en todas partes la vida está llena de heroísmo.

Sé tú mismo. En especial, no finjas afecto. Tampoco seas cínico ante el amor;
porque frente a la aridez y al desencanto, el amor es perenne como la hierba.

Toma con serenidad el consejo de los años,
y renuncia grácilmente a los dones de la juventud.
Nutre la fuerza del espíritu para protegerte de las desgracias inesperadas,
pero no te crees falsos fantasmas.
Muchos miedos nacen de la fatiga y la soledad.
Sin olvidar una justa disciplina,
sé amable contigo mismo.

Eres un hijo del Universo,
no menos que los árboles y las estrellas; tienes derecho a estar aquí.
Y no importa si te resulta evidente o no,
no hay duda de que el Universo se está desarrollando como debe.

Por ello procura estar en paz con Dios,
de la manera en que lo concibas,
y cualesquiera sean tus trabajos y aspiraciones,
mantén la paz en tu espíritu en la ruidosa confusión de la vida.

A pesar del trabajo duro, las falsas esperanzas y los sueños rotos,
este sigue siendo un mundo hermoso.
Procura estar alegre.
Lucha por ser feliz.

Anónimo. Hallado en la Iglesia de San Pablo, Baltimore, año 1693.

DEDICATORIA.

DEDICATORIA.

A MIS PADRES, ESPOSA, HIJOS Y NIETO.
A MIS QUERIDOS PACIENTES ANGOLANOS.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Cuando se termina una obra que ha comenzado desde que decidimos hacernos médico, es difícil llegar al momento de los agradecimientos.

Mencionar a todos los que de una manera desinteresada han contribuido en la misma, haría interminable la lista y podríamos correr el grave error de no mencionar a otros con la consiguiente injusticia y susceptibilidad. Sin mencionarlos, hago extensivo mi agradecimiento a los que me ayudaron material y espiritualmente.

Cuando se lean los siguientes párrafos, todos comprenderán con justicia la decisión de no mencionarlos a todos.

En primer lugar quisiera agradecer a mis padres y a la Revolución: Los primeros por haberme dado la vida y guiado en mi formación y a la segunda la oportunidad de hacerme médico.

- Al Instituto de Medicina Tropical por haber completado mi formación como médico y revolucionario.
- A mi esposa e hijos por soportar tantas privaciones.
- Al pequeño Maykel K., una nueva inspiración para la vida.

A todos en general.

Muchas gracias.

Dr. Reinaldo L Menéndez Capote

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

3TC: Lamivudine

ABC: Abacavir

Ac P-24: Anticuerpos P-24

Ag P-24: Antígeno P-24

ARV: Antirretrovirales.

AZT: Zidovudina (Retrovir)

CARICOM: Comunidad de países del Caribe

CD4+: Linfocitos T4

CD8+: Linfocitos T8

CDC: (Center for Disease Control) Centro de Control de Enfermedades Transmisibles.

CGL: Conteo global de linfocitos.

CMV: Citomegalovirus

CTL: Células T citotóxicas

CV: Número de copias del VIH en el plasma

CXCR4 y CCR5: Co-receptores para las quimiocinas α y β .

d4T: Estavudina (Zerit)

ddC: Zalcitabina (Hivid)

ddl: Didanosina (Videx)

DLV: Delavirdina (Rescriptor)

dNTPs: Desoxinucleótido trifosfato

EBV: Virus Epstein-Barr.

Env: Genes que codifican las glucoproteínas de la envoltura.

EO: Enfermedades Oportunistas

Gag: Genes que codifican diferentes proteínas virales de la cápsula y matriz.

Gp-41: Glucoproteína que se encuentra en la envoltura del VIH.

Gp-120: Glucoproteína que se encuentra en las espículas del VIH

Hb: Hemoglobina

Helper: Nombre en inglés de las células de nuestro sistema de defensa, conocidas como linfocitos cooperadores

HHV-8: Virus Herpes Humano tipo 8

HLA: Antígeno leucocitario de histocompatibilidad

HSV: Virus del herpes simple

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular.

IDV: Indinavir (Crixivan)

IL: Interleucina

IRTNN: Inhibidores de la reverso transcriptasa no análogos de los nucleósidos

IRTN: Inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de los nucleósidos.

IP: Inhibidores de las proteasas

IPK: Instituto Pedro Kourí

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LINFOCINA: Sustancia producida por los linfocitos para regular diversas reacciones inmunológicas.

Log: Logaritmo

LPG: Linfadenopatía persistente generalizada.

LTR: Terminal larga de repetición del genoma del VIH

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

MIP-1: Quimocinas ligando de los receptores celulares

NAIVE: Que no ha tenido contacto anterior con algo. Paciente sin tratamiento.

NAMs: Mutaciones asociadas a análogos de nucleósidos.

NASBA: Método de secuenciación de ácidos nucleicos para el diagnóstico directo de la infección por VIH

nef: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (interviene en el desarrollo de la infección progresiva, por lo que juega un papel importante en el efecto patogénico y de resistencia inmunitaria)

NFV: Nelfinavir (Viracept)

NIL: Neumonía Intersticial Linfoide

NK: Células asesinas naturales

NTX: Neurotoxoplasmosis

NVP: Nevirapine. (Viramune)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA

p24: Proteína principal de la cápside del núcleo del VIH

p 7/9: Proteína nucleocápside

p11: Enzimas proteasas

p 66: Enzimas transcriptasa inversa

p32: Enzima integrasa.

p17: Matriz proteica que rodea al núcleo

PCP o PJP: Neumonía por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*)

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

pol: Genes que codifican diferentes proteínas o enzimas virales.

PVVIH: Personas viviendo con VIH

rev: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (regula el transporte de mRNA viral del núcleo al citoplasma, lo cual interviene en la replicación viral)

RMN: Resonancia magnética nuclear

SIT: Tratamiento intermitente estructurado

SQV: Saquinavir, Invirase, Fortovase)

STI: Interrupción estructurada del tratamiento

TAC: Tomografía axial computarizada

TAMs: Mutaciones asociadas a los análogos de la timidina.

TARVAE: Tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

Tat: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (transactivador que aumenta la transcripción que lleva a la replicación viral)

TNF: Factor de necrosis tisular

TH 1 y 2: Dependiendo del cuadro secretor, las células CD4+ pueden ser diferenciadas en células TH1 y 2. Las primeras producen interleukina-2 e Interferón (citoquinas

que soportan la función efectora del sistema inmune: CTL, células NK, macrófagos) y las segundas predominantemente IL-4, IL-10, IL-5 e IL-6 (citoquinas que favorecen la respuesta inmune humoral)

UNGASS: Asamblea general de las naciones unidas

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VIH/sida: Fórmula para designar Virus de la Inmunodeficiencia Humana y/o el SIDA.

vpr: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (contribuye a aumentar la producción viral, facilitando la infección de células que no están en división por el virus y detiene el ciclo celular en la fase G-2)

vif: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (creación de virus libres con capacidad infectiva),

vpu: Genes RNA que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas (gemación de los viriones a partir de células infectadas)

WB: Western- blot. Prueba confirmatoria de la presencia en la sangre de anticuerpos al VIH.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

Se realizó el estudio de 1139 pacientes angolanos adultos con la infección-enfermedad VIH/sida durante el período comprendido entre julio 2001 a diciembre 2005, en la Clínica Multiperfil de Luanda, con el fin de caracterizar clínicamente la enfermedad, pues se conoce que existen diferencias en su evolución clínica en distintas subregiones africanas,. La descripción por médicos calificados de las formas clínicas de presentación, de la respuesta terapéutica y el estudio del comportamiento de otros indicadores hematológicos, que indiquen el inicio y permitan el seguimiento de la terapéutica antirretroviral del VIH/sida, podría permitirnos la elaboración de una metodología para el mejor manejo clínico y terapéutico de los casos. Del total de pacientes estudiados el 58,66 % (668) correspondieron al sexo femenino. El 69,79 % del total se encontraba en el grupo de 21- 40 años de edad, seguido del grupo de 41-60 años que representó el 26,69 %. Los pacientes se diagnosticaron como VIH/sida con un marcado deterioro del sistema inmune de acuerdo a las clasificaciones de la OMS-1990 y CDC-1993 (68,9 % y 65,75 %), respectivamente. El 87,01 % del total de pacientes presentaron síntomas tales como pérdida de peso, diarreas crónicas, fiebre, trastornos respiratorios y lesiones cutáneas. Las enfermedades marcadoras de SIDA más frecuentemente diagnosticadas fueron el Síndrome de consunción o desgaste (26,6 %) y la tuberculosis (20,98 %); otros procesos asociados fueron anemia (39,59 %), lesiones mucocutáneas (candidiosis oral y vaginal, lesiones por virus del herpes zoster), sepsis urinaria, malaria, neumonías bacterianas y parasitismo intestinal. Concluimos que cuando los pacientes acuden a consulta llegan con un marcado deterioro de su sistema inmune, con síntomas y complicaciones que permiten el diagnóstico clínico sindrómico con solo realizar

el interrogatorio y el examen físico adecuado. El conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la velocidad de sedimentación globular, se evidenciaron como parámetros útiles para medir y predecir la evolución de la enfermedad. Estos complementarios pudieran ser utilizados como indicadores del deterioro del sistema inmune y de uso práctico para tomar la decisión del tratamiento y posterior seguimiento. Todo lo anterior, junto a una política adecuada de tratamiento puede lograr disminuir la morbimortalidad en países azotados por esta enfermedad. La respuesta al tratamiento con esquemas clásicos de antirretrovirales resultó favorable en el 77,9 % de los casos. Las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral estuvieron presentes en el 50,91 % de los pacientes, registrando con mayor frecuencia los trastornos neuropáticos y gastrointestinales, así como las lesiones cutáneas y trastornos hematológicos. El impacto del tratamiento fue manifestado por la reducción de la incidencia de las principales enfermedades oportunistas. El principal motivo de cambio en la terapéutica estuvo determinado por el fracaso terapéutico, así como por la toxicidad medicamentosa.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

	-Pág-
Desiderata-----	<i>i</i>
Agradecimientos-----	<i>ii</i>
Dedicatoria -----	<i>iii</i>
Glosario de abreviaturas -----	<i>iv</i>
SÍNTESIS -----	<i>vii</i>
Tabla de contenido-----	<i>ix</i>
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	
1.1. Antecedentes -----	1
1.2. Justificación -----	6
1.3. Hipótesis -----	7
1.4. Objetivos -----	7
1.5. Novedad científica -----	8
1.6. Valor teórico -----	8
1.7. Valor práctico -----	8
CAPÍTULO II. INFORMACIÓN PREVIA	
2.1. Patogenia de la infección por VIH -----	9
2.1.1. Introducción -----	9

2.4.3. Principios y objetivos del tratamiento antirretroviral -----	26
2.4.3.1. Cuándo comenzar -----	26
2.4.3.2. Cómo comenzar -----	28
2.4.3.3. Dosis y reacciones adversas -----	28
2.4.3.4. Respuesta al tratamiento -----	29
2.4.3.5. Monitoraje de los pacientes -----	31
2.4.3.6. Cuándo y cómo cambiar la terapia -----	33
2.4.3.7. La terapia salvaje -----	34
2.4.3.8. Cuándo interrumpir la terapia -----	35
2.4.4. Resistencia -----	36
2.4.4.1. Pruebas de resistencia -----	37
2.4.4.2. Mecanismo de resistencia -----	37
2.4.4.3. Transmisión de la resistencia en las cepas de VIH -----	38
2.4.4.4. Interpretación del perfil genotípico de resistencia -----	38
2.4.4.5. Perfil de resistencia a los nuevos medicamentos -----	41
2.4.4.5.1. IRTNN -----	41
2.4.4.5.2. IP -----	41
2.5. Profilaxis y tratamiento de las enfermedades oportunistas-----	42
2.6. Recomendaciones para la terapia antirretroviral en la gravidez	43
2.7. Prevención -----	46
2.7.1. La vacuna -----	47
2.8. Profilaxis post-exposición para el personal de salud -----	49
2.9. Orientaciones nutricionales -----	49

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO	
3.1. Diseño general del estudio y valoración de la respuesta al tratamiento de los pacientes -----	51
3.2. Selección de los pacientes -----	51
3.3. Procedimientos -----	53
3.4. Definición, categorización y operacionalización de variables -	54
3.5. Recolección de los datos -----	56
3.6. Aspectos éticos -----	57
3.7. Control semántico y definiciones -----	58
3.8. Análisis estadístico y presentación de los resultados -----	61
CAPÍTULO IV. RESULTADOS -----	62
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN -----	81
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES -----	96
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES -----	97
CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA -----	98
CAPÍTULO IX. ARTÍCULOS DEL AUTOR PUBLICADOS	
9.1. Relacionados directamente con el tema de la tesis -----	128
9.2. Relacionados indirectamente con el tema de la tesis -----	129

CAPÍTULO X. ARTÍCULOS DEL AUTOR PRESENTADOS EN EVENTOS	
10.1. Relacionados directamente con el tema de la tesis-----	130
10.2. Relacionados indirectamente con el tema de la tesis -----	131
CAPÍTULO XI. ANEXOS y FIGURAS -----	134

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1-Antecedentes.

El SIDA fue reportado por primera vez en junio de 1981 por el Centro de Prevención de Enfermedades (CDC de Atlanta, Georgia, EE.UU.) cuando el Dr. M. Gottlieb describe los cinco primeros casos en jóvenes homosexuales masculinos, con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJP) observados entre mayo 1980 y junio 1981 en tres hospitales de California. En ese mismo mes se reportaron 26 casos de homosexuales con sarcoma de Kaposi solo o asociado a PJP. ⁽¹⁻³⁾ Este hecho puso en alerta a todo el mundo comenzando así lo que parecía ser una nueva situación de inmunodepresión ⁽³⁻⁷⁾ que en sus inicios fue descrita solamente en países desarrollados, en hombres homosexuales y en adictos a drogas inyectables para más tarde transformarse en una pandemia que afecta a millones de personas en el mundo. ⁽⁸⁾

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene la facultad de anular la capacidad del sistema inmune para defender al organismo de múltiples agentes biológicos, dando paso a procesos oportunistas de tipo infecciosos y no infecciosos.

Desde 1981, se han aislado como agentes etiológicos del VIH/sida, los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), diferentes desde el punto de vista genético, serológico y por su distribución geográfica, pero que comparten algunas características epidemiológicas. ⁽⁹⁾

La epidemia de SIDA, cobró casi tres millones de vidas en 2007, y se estima que más de dos millones de personas contrajeron el VIH a lo largo del año, llevando a una devastadora situación a 33 millones de personas que viven con el virus en todo el mundo, con el consiguiente impacto económico y social en estos países. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

En África subsahariana, donde reside el 70 % de los casos, existe la tasa más alta de prevalencia, con un ocho por ciento y el 90 % de los casos producidos por transmisión perinatal. El Caribe tiene la segunda tasa más alta de infección por VIH con una prevalencia en adultos de 2,4%, correspondiendo al VIH/sida

una de las principales causas de muerte en esos países, ^(10,13) mientras que en los países desarrollados están afectados en sólo el uno por ciento. De los nueve países que más prevalencia de infección tienen, ocho de ellos son africanos: África del Sur, Kenya, República Democrática del Congo, Etiopía, Zimbabwe, Mozambique, Nigeria, y Tanzania. ⁽¹⁴⁾

Aunque una rápida visión podría indicar tendencias estabilizadoras globales en la prevalencia del VIH, la “estabilización” no significa necesariamente que la epidemia esté disminuyendo la velocidad. Por el contrario, puede enmascarar las peores fases de una epidemia, ya que, a grandes rasgos, existe un número igualmente elevado de personas que contraen la infección por el VIH y de aquellas que están falleciendo a causa del SIDA.

La forma de presentación de la epidemia de SIDA, que afecta esta región es variada, tanto entre subregiones como dentro de ellas. Por consiguiente, no sería correcto hablar de una sola epidemia «africana», como tampoco aplicar a toda África subsahariana, los conocimientos existentes sobre la epidemia en las diferentes partes o subregiones específicas.

África oriental brinda algunos ejemplos de descensos graduales y moderados en la prevalencia del VIH entre mujeres embarazadas en zonas urbanas. Lamentablemente, no se observan indicios aún de un descenso global en el ámbito nacional en ningún país de África meridional.

Angola es una excepción en la región. Durante las casi dos generaciones que perduró la guerra, se restringió la movilidad de los civiles, se cortaron las vías de transporte y ciertas partes del país quedaron aisladas intermitentemente del mundo exterior. Los datos disponibles señalan que estas condiciones probablemente contribuyeron a que la velocidad de la propagación del VIH en dicho país fuera menor a lo observado en otros países de la subregión.

En dispensarios prenatales de la capital, Luanda, se ha registrado una prevalencia mediana de aproximadamente el tres por ciento (en otras partes, los sistemas de vigilancia del VIH todavía están en fase de desarrollo), pero existen factores políticos, económicos, militares, religiosos, éticos, de salud,

capacitación e información entre otros, que hacen prever un incremento de la misma a un 10,05 % en los próximos cinco años.^(15, 16)

Sin embargo, en los países desarrollados, los enormes avances en la Atención Integral de las personas que viven con el VIH que incluye medicamentos antirretrovirales, atención nutricional, atención en salud mental, atención social y psicoterapia de grupo, han logrado modificar la evolución de la infección. Todo ello contribuye a prolongar y mejorar la vida de las personas que la padecen y ha convertido la temida enfermedad rápidamente letal, en una enfermedad crónica y controlable. Se han reducido de manera ostensible los costos por el tratamiento de enfermedades oportunistas, hospitalizaciones, incapacidades y muerte prematura lo cual contrasta con el panorama del resto de África donde apenas el 1,2 % de los fallecidos habían recibido terapia antirretroviral.^(11,17)

El 25-27 Junio 2001, los jefes de estado y representantes de gobiernos se reunieron durante el periodo extraordinario de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas (UNGASS) sobre el VIH/sida. El encuentro marcó un hito histórico, al poner de relieve el hecho de que, en tan solo 20 años la pandemia del VIH/sida ha causado un sufrimiento indescriptible y la muerte en todo el mundo, ha asolado comunidades enteras, provocando la regresión de los avances alcanzados en el desarrollo y planteando una amenaza grave a continentes enteros, como ocurre en la actualidad en África.

Se ha hecho evidente que la epidemia de VIH/sida es un proceso complejo que se encuentra influido por múltiples circunstancias y factores de tipo biológico, social, cultural, conductual, económico, médico, asistencial, etc., sobre el cual inciden no solo el sistema de salud, sino las administraciones no sanitarias, organizaciones no gubernamentales y las diferencias entre los grupos sociales.⁽¹⁸⁾

Con suficiente voluntad y recursos, las comunidades y los países pueden darle un vuelco a la progresión de esta epidemia. Los gobiernos reconocieron su liderazgo y se comprometieron a trabajar en este sentido.⁽¹⁹⁾

En la ceremonia de apertura de la 14^{ta} Conferencia de Barcelona Peter Piot dijo: "No conozco un solo lugar en el mundo donde la razón real de la inaccesibilidad del tratamiento del SIDA sea que la infraestructura de salud haya agotado su capacidad de entregarlo. No tengo el conocimiento de que sea esta la barrera. Es la voluntad política."⁽¹¹⁾ En meses más recientes en el informe de OMS y ONUSIDA expresó: "Es imperativo que sigamos acelerando el acceso a tratamientos contra el VIH capaces de salvar vidas, no solo como medio para tratar a los millones de personas que actualmente lo necesitan, sino también como herramienta que contribuya a prevenir millones de infecciones adicionales."⁽²⁰⁾

Pese al férreo bloqueo económico, comercial y financiero que le ha sido impuesto por los Estados Unidos, que dificulta el acceso a gran parte de los nuevos medicamentos que se producen en el mundo, Cuba ha logrado contener la progresión de esta pandemia, teniendo la más baja prevalencia de las Américas y una de las más bajas del mundo.

Nuestro programa de lucha contra el SIDA garantiza una atención integral a portadores y enfermos, tratamiento gratuito con antirretrovirales a todos los enfermos, centros de atención médica especializada para los casos que lo requieren, y lucha sin descanso por la integración social más plena con todos los derechos y sin discriminaciones.

Los primeros casos de VIH/sida en Cuba, fueron diagnosticados en 1986, y desde entonces la atención y tratamiento a estos pacientes ha sido una prioridad del Sistema Nacional de Salud. ^(4,5,21)

En 1998 se creó el Centro Nacional de Prevención de las ITS-VIH/sida, lo cual constituyó un paso importante en la lucha contra estas enfermedades, contribuyendo a que la epidemia no alcance en nuestro país la magnitud que tiene en otras partes del mundo.

A partir de 1982 con la suspensión de la importación de productos derivados de la sangre y más tarde la pesquisa de la sangre en 1986, así como la existencia de programas que promueven las donaciones de sangre voluntarias han

eliminado virtualmente la transmisión sanguínea del VIH. El acceso a cuidados prenatales y los programas de prevención de la transmisión materno-infantil han propiciado que la transmisión por estas vías sea mínima.

Asimismo, se han realizado análisis de pronóstico utilizando técnicas de alisamiento exponencial para obtener proyecciones de seropositivos y enfermos, los cuales se estimaron con varios modelos de este tipo de técnica. (4,22).

La epidemia cubana de VIH/sida es una epidemia de baja magnitud y geográficamente el 75% de los casos se concentra en 47 de los 169 municipios del país. Al cierre del 2007 se registró una prevalencia menor de 0,1% en la población de 15 a 49 años. (21)

La tendencia de la detección de nuevas infecciones en los 169 municipios del país en los últimos cuatro años muestra un incremento en 44 municipios y estabilidad o disminución en 63. En el resto de los 62 municipios no se reportaron casos en el año 2005. (21)

La prevalencia en embarazadas (0,01%), donantes de sangre (0,016%), diagnosticados con otras Infecciones de transmisión sexual (0,08%) y asistentes a servicios de consejería (0,051%) mantiene una estabilidad en los últimos años. (21,22)

La epidemia afecta más a personas del sexo masculino (81 % de 9304 casos al cierre de 2007) y dentro de éstos, los hombres que tienen sexo con hombres representa el 85,7% de los casos, el cual constituye el grupo con mayor proporción. Se trabaja desde el año 2000 en una estrategia de prevención específica dirigida a este grupo de población.

A partir del año 2001, fecha en que se implementa el tratamiento antirretroviral con acceso general en todo el país, comienza a estabilizarse la mortalidad a causa del SIDA y posteriormente a partir del 2003 se inicia el descenso de la morbilidad por SIDA. (23)

En los últimos años, el criterio frente al VIH/sida se ha ampliado y ahora no sólo se presta atención al comportamiento de los riesgos del individuo, sino también a los factores ambientales y sociales inmediatos que influyen en el

comportamiento y a la influencia que la familia y la comunidad ejercen sobre el comportamiento de una persona. ^(4,5)

1.2-Justificación.

Muchos países de África están planteando lo que sería un complejo programa terapéutico para proveer tratamiento antirretroviral a millones de personas con SIDA. Los modelos de cuidado basado en adaptaciones de programas de países desarrollados no cumplirán estos objetivos. Por esta razón habrá que buscar programas regionales eficaces para la pesquisa, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y manejo de estos pacientes. ⁽²⁴⁾

Durante las sesiones en el Período Extraordinario de la Asamblea General de Naciones Unidas sobre el VIH/sida realizada en Nueva York en Junio del 2001, los Jefes de estados y representantes de gobiernos asumieron la declaración de compromiso en la Lucha Contra el SIDA.

En dicha reunión, Cuba planteó contribuir en un Programa de Lucha contra el SIDA en África y en la Reunión Cumbre de jefes de estados del Caribe celebrada en Ciudad Habana en diciembre de 2002 propuso liderar un programa de apoyo en esa lucha en la región, cuestión ratificada en el primer semestre del 2004 en la Reunión de Cancilleres de Cuba – CARICOM, como parte de la política de nuestro país de brindar ayuda a los países en vías de desarrollo con el objetivo de materializar una medicina de alta calidad para la población, que permita la disminución de las principales tasas de morbimortalidad.

Las diferencias del comportamiento clínico del SIDA en las distintas subregiones africanas, tanto clínicamente como en su respuesta terapéutica, así como el elevado costo económico de los predictores específicos de la evolución de la enfermedad impide la utilización de forma masiva de los diferentes esquemas de tratamiento.

La descripción por médicos calificados de las formas clínicas de presentación, respuesta terapéutica y el comportamiento de indicadores hematológicos para el seguimiento e inicio de la terapéutica del VIH/sida en las diferentes regiones, podría permitir la elaboración de una metodología para el mejor manejo clínico y

terapéutico de los casos de VIH/sida por médicos nacionales e internacionalistas que participen en la batalla contra el SIDA en África.

1.3-Hipótesis.

Existen en el VIH/sida otros marcadores sencillos y de bajo costo, distintos al conteo de linfocitos T CD4+ y a la carga viral que, junto a la caracterización del comportamiento clínico sindrómico y la respuesta a esquemas terapéuticos, pueden ser utilizados para el monitoreo evolutivo de los enfermos de las diferentes regiones pobres o del tercer mundo, como África.

1.4- Objetivos.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el cuadro clínico y la respuesta terapéutica de pacientes VIH/sida, en Angola atendidos en la Clínica Multiperfil, durante el período entre julio 2001 a diciembre 2005.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las principales características y manifestaciones clínicas de VIH/sida tales como síndromes, enfermedades oportunistas y otras patologías encontradas, en correspondencia con algunas variables demográficas.
- Determinar indicadores hemáticos de rutina como predictores de pronósticos de la evolución de la infección VIH/sida, para ser utilizados en países de bajo ingresos.
- Determinar la respuesta terapéutica a los principales esquemas de tratamiento utilizados.

1.5-Novedad científica.

Por primera vez se realiza la caracterización clínica del VIH/sida en un grupo de pacientes en un país africano, así como, la identificación de posibles indicadores más asequibles, baratos, de menor requerimiento técnico, y con posibilidad de extender a los niveles de atención primaria, para predecir la evolución de la enfermedad.

1.6- Valor teórico.

Su valor teórico radica en la demostración de que efectivamente la forma de manifestación del VIH/sida en Angola puede ser diferente de la forma de presentación y evolución de la enfermedad, en otras subregiones del mundo principalmente en países desarrollados, de donde emergen las guías de tratamiento y evolución de los pacientes para la toma de importantes decisiones médicas.

1.7-Valor práctico

El estudio presentado en este trabajo podrá ayudar a aplicar de forma masiva la TARVAE en subregiones del mundo carentes de recursos económicos y profesionales, una vez que haya sido caracterizada clínicamente la enfermedad. Permitirá mejorar la calidad de la Atención Médica que se brinda a los pacientes VIH/sida del Tercer Mundo, en especial de África, lo que incrementará el grado de satisfacción de estos pacientes y la calidad de su vida, con programas y acciones concretas que tengan en cuenta la situación real de dichas regiones.

CAPÍTULO II. INFORMACIÓN PREVIA

II. INFORMACIÓN PREVIA

2.1. Patogenia de la infección por VIH

2.1.1. Introducción.

El virus de Inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) y 2 (HIV-2) descritos en 1981 y 1986 respectivamente han sido identificados como los causantes del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), siendo el primero la causa principal de estos casos en el mundo, de los cuales más de 33 millones viven en los países subdesarrollados de África, Asia y Sudamérica.^(10,25)

El curso de esta enfermedad, depende de la inmunopatogenicidad de la infección, originada por la interacción del huésped (factores inmunes y genéticos) y el virus, lo cual puede ocasionar infecciones de largo período y no progresivas hacia el SIDA, mientras que en otros individuos la infección se caracteriza por una gran capacidad de multiplicación de los virus.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Dentro de los principales serotipos virales existen diferentes subtipos.

Serotipos: VIH-1: M (main): A, B, C, D, F, G, H, J, K (9 subtipos) y varias formas recombinantes. En Europa Occidental, EEUU y en Cuba son más frecuentes el serotipo B (**Figura No 1**)

O (outlier): ciertas partes de África

N (no-M, no-O) .

VIH-2: A,B,C,D,E,F,G,H (8 subtipos). Predominantes en África Occidental sobre todo en los territorios de origen francés y portugués: Benin, Burkina Fasso, Cabo Verde, Costa de Marfil, Senegal, Sierra Leona, Gambia, Guinea Bissau (mayor prevalencia), Ghana, Liberia, Mali, Mauritania, Togo, Níger, Nigeria, São Tomé, Mozambique y Angola, aunque ha sido reportado también en Europa, Sudamérica, Canadá y EEUU.⁽³⁰⁻³²⁾

2.1.2. Transmisión:

Las principales vías de transmisión del VIH pueden resumirse en:

Sexual: hetero, homo y bisexual, que constituyen el 75 % de todos los casos en los EEUU.

A través de sangre: drogadictos, transfusiones, hemofílicos, transplantes, de

tipo ocupacional, inseminación artificial, beso (gingivitis con sangrado).

Perinatal: Durante la gravidez o transplacentario, el parto y la lactancia.

Los grupos con conducta de riesgos y los diferentes subtipos parecen jugar un papel determinante en la transmisión. (27,30,33-35)

2.1.3. Estructura del virus y genoma viral.

El VIH-1 y 2 son retrovirus que pertenecen a la familia de los lentivirus, que se expresan con un curso crónico, un período prolongado de latencia, persistencia de la replicación y afectación del sistema nervioso central.

El HIV-1 y 2 se relacionan estrechamente, comparten entre 40-60 % de los aminoácidos, pero aunque se replican en las células T CD4+, se diferencian en el peso molecular de sus proteínas y de sus genes accesorios, así como en la severidad de la deficiencia inmune que provocan. La partícula viral del VIH-1 tiene un diámetro de 100 nm, es de forma esférica y presenta un núcleo electrondenso en forma de cono que contiene la proteína principal de la cápside **p24**, la proteína nucleocápside **p 7/9**, dos copias de RNA genómico y las tres enzimas virales: proteasas (**p11**), transcriptasa inversa (**p 66**) e integrasa (**p32**). El núcleo está rodeado de una matriz proteica llamada **p17** que se encuentra bajo la envoltura. Presenta una envoltura lipídica procedente de la membrana de la célula huésped que contiene 72 complejos lipoproteicos compuestos por las glicoproteínas **gp 120** y **gp 41**, esenciales para la infección de las células.

Durante el proceso de formación del virus, este puede incorporar a su membrana diferentes lipoproteínas de la membrana de las células tales como la HLA clase I y II y proteínas de adhesión como la ICAM-1.

El genoma proviral contiene los genes que codifican diferentes proteínas virales: **gag** (grupo antígeno), **pol** (polimerasa: cuyos productos son grandes proteínas precursoras que han de ser divididas por las proteasas virales para obtener proteínas maduras para la nucleocápside y enzimas) y **env** (glucoproteínas de la envoltura).

El esquema estructural "clásico" del genoma viral es: **5'LTR-gag-pol-env-LTR 3'**. La LTR (terminaciones repetidas largas) representa las dos partes finales del genoma que son conectadas al ADN de la célula huésped después de la

integración. **(Figura No 2 y 3)**

El HIV-1 contiene además en sus 9 kB, seis genes ARN que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas: **tat, rev, vpr, vif, vpu** y **nef**. Este último juega un papel importante en el efecto patogénico y de resistencia inmunitaria. Produce expresión de FasL en las células infectadas lo que determina la apoptosis de las CTL (células T citotóxicas) que expresan Fas produciendo una regulación de la expresión de las moléculas MHA clase I en las células infectadas. ^(26,36,37)

2.1.4. El ciclo de replicación viral **(Figura No 4)**

2.1.4.1. La penetración del virus a las células.

El CD4 es una glicoproteína que puede ser detectada en la superficie de cerca del 60 % de los linfocitos T, precursores de células T del timo y médula ósea, monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas y microglia del sistema nervioso central.

Está compuesta de una parte extracelular, una parte transmembrana hidrofóbica y otra parte en el citoplasma constituidas por 370, 25 y 38 aminoácidos, respectivamente. Dentro de la parte extracelular han sido identificadas cuatro regiones semejantes a inmunoglobulinas (D1-D4). Residuos dentro de la región V2 (aminoácidos 40-55) son importantes para la unión de la gp120 y la parte de su cubierta donde se une a las moléculas HLA II.

Existen otros factores o co-receptores que han sido involucrados en la penetración del virus a las células.

Receptores de quimiocinas como co-receptores de la entrada del VIH: Las quimiocinas MIP-1a, MIP-1 beta y Rantes⁽³⁸⁾ son quimiocinas quimiotácticas ligandos de los receptores CCR5, co-receptor necesario para las cepas VIH monocitotrópica (M-trópicas: macrófagos, monocitos y células T primaria de muestras de sangre periférica) y del receptor CXCR4 para cepas células T trópicas (T-trópicas: células T, células T primarias de muestras de sangre). Otros factores (SDF-1 o factor 1 derivado del estroma celular, ligando natural de CXCR4) ha demostrado impedir la entrada de cepas VIH T- trópicas dentro de células CD4+ activadas, así como los receptores CCR3, CCR2, CCR8, CCR9,

STRL33, PR 15, Gpr 1, APJ (para el SNC) y ChemR23.

Esa es la razón por la que individuos con defectos genéticos que heredan dos copias defectuosas del gen del receptor CCR5 son resistentes al desarrollo del SIDA. La frecuencia homocigótica para la mutación del CCR5 es de un 1 % en norteamericanos blancos y descendientes del Norte de Europa, mientras que el 18-20 % de todas las personas son heterocigóticas, no encontrándose este defecto en África y Asia. ⁽³⁶⁾

2.1.4.2. Eventos post-fusión:

Muchas de las funciones virales incluyendo la síntesis de ARN mensajero y proteínas dependen de la maquinaria celular del hospedero.

Se produce la decapsidación viral y el RNA se transcribe a una molécula de ADN por acción de la enzima reverso-transcriptasa. Finalmente, la polimerasa celular sintetiza la segunda cadena de ADN y ese ADN bicatenario migra al núcleo donde se inserta en el ADN celular por acción de la integrasa viral.

Una vez en el cromosoma del virus, el provirus se replica junto al genoma de la célula hospedera y permanece en estado de latencia hasta que ocurre la transactivación de sus genes. Entre los factores que pueden activarlos están la activación antigénica de los linfocitos T por infecciones, tóxicos, infecciones por más de una cepa, coinfección de una misma célula, parásitos entéricos, malnutrición, drogas y factores genéticos.

La secuencia de los LTR virales contiene varios sitios de unión de factores transcripcionales de la célula hospedera. Esta característica de compartir secuencias reguladoras con genes importantes en la activación celular hace que los mismos factores que desencadenan la activación funcional de la célula diana promuevan la activación de la transcripción de los genes virales.

A partir del ADN proviral se sintetiza el ARN mensajero. Algunas moléculas no son procesadas y constituyen el material hereditario del nuevo virus y otras sufren un proceso de maduración y unión postranscripcional. La transcripción está regulada por las proteínas virales **tat** y **rev**. La acción combinada de ambas proteínas divide el ciclo en dos etapas: una temprana donde se sintetizan solamente proteínas reguladoras y otra tardía donde se producen

proteínas estructurales y hay formación de partículas virales.

Como paso final, se produce el empaquetamiento del ARN viral y ensamblaje de viriones inmaduros con poliproteínas gag-pol y precursores no procesados de la cápside. El virus abandona la célula por un mecanismo de gemación y la maduración de las partículas virales se produce fuera de las células.

2.1.4.3. El rol de las células presentadoras del antígeno en la patogénesis de la infección por VIH. (Figura No 5)

- Las células dendríticas como prototipo de células presentadoras de antígeno:

Las células dendríticas junto a los macrófagos y las células B representan las principales células presentadoras de antígenos al sistema inmune y potente inductoras de la respuesta inmune específica lo que las hacen esenciales para la iniciación de la respuesta. Son capaces de detectar y procesar antígenos solubles y migrar hacia los órganos linfáticos secundarios donde activan las células T específica. Representan una heterogénea familia celular con diferentes capacidades funcionales y expresión de marcadores fenotípicos dependiendo del medio y estado de maduración.

- La interacción de las células dendríticas y las células B/T.

Los linfocitos B y T pueden ser considerados como los principales efectores de la respuesta inmune antígeno-específico. Sin embargo, esta función esta bajo el control de las células dendríticas, que captan los antígenos en la periferia los cuales son procesados y expresados en la superficie celular junto con moléculas co-estimuladoras que inician la activación de las células T. Las células B pueden reconocer los antígenos después de la unión a su receptor.

- El tejido linfático como sitio de replicación viral:

Durante la fase inicial de la infección existe una explosión viral en el plasma seguida de un descenso relativo de la viremia, lo cual genera una fuerte respuesta T citotóxica VIH-específica que logra la supresión temprana de la viremia. Los viriones son atrapados por una red de células dendríticas foliculares dentro del tejido linfático fundamentalmente ganglios linfáticos.

Son los macrófagos y las células T activadas y no activadas los principales sitios diana de la infección mientras que el tejido linfático lo es de replicación,

siendo el ADN proviral 5-10 veces mayor que en las células mononucleares de sangre periférica y su potencial de replicación 10-100 veces mayor.

La activación de las células T CD4+ es necesaria para la integración del ADN viral dentro del genoma de la célula huésped siendo un prerrequisito para la síntesis de nuevos virus. El estrecho contacto entre las células T CD4+, las células presentadoras de antígeno, la presencia de viriones en la superficie de las células dendríticas foliculares y una abundante producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 o TNF α , que inducen NF- κ b que se une a los LTR, promueven la inducción y producción de la replicación viral dentro de la células. ⁽³⁹⁾

2.1.4.4. El sistema HLA en la respuesta inmune contra el VIH.

Las células CD8+ reconocen "su" antígeno peptídico dentro del contexto de las moléculas HLA clase I en las células presentadoras del antígeno, mientras que las CD4+ requieren esta presentación dentro del contexto de las moléculas HLA clase II, por lo que la respuesta inmune específica es dependiente de un patrón HLA individual.

Utilizando pacientes en los cuales es conocida la progresión lenta o rápida del curso de la enfermedad se determinó la asociación al patrón HLA, demostrando que este fue el responsable de la evolución o curso benigno del 40 % de los pacientes estudiados.

El carácter homocigótico para el HLA BW4 está considerado como protector y pacientes con rasgo heterocigótico del locus HLA clase I se caracterizan por curso más lento que los homocigóticos. Se ha demostrado que el HLA B14, B27, B51, B57 y C8 están asociados a una progresión lenta de la enfermedad, mientras que la presencia del HLA A23, B37 y B49 se comportan de maneras diferentes.

2.1.4.5. La respuesta inmune celular específica.

En contraste con los pacientes que presentan una rápida declinación de los linfocitos CD4+, pacientes con curso no progresivo de la enfermedad (LTNP) tienen un alto número de precursores de células T citotóxicas VIH-específicas y amplia especificidad hacia varias proteínas del VIH-1.

La diferente capacidad de ciertos alelos HLA de presentar partículas virales con mayor o menor eficiencia o de inducir la respuesta inmune, puede explicar su asociación con el curso de la enfermedad.

Además de la actividad citotóxica de las células CD8+ contra el VIH, estas exhiben una actividad inhibitoria de la replicación en cultivos alogénicos y autólogos, la cual no ha sido aclarada, pero que al menos pudiera ser causada por algunas de las quimiocinas MIP-1^a, MIP-1^b, RANTES, IL-16, la MDC y las defensinas.

2.1.4.6. La respuesta inmune humoral específica.

En los últimos años, una gran evidencia se ha acumulado que sugiere la existencia de una polarización funcional en la respuesta de las células CD4+ basado en su perfil de secreción de citoquinas. Unas células T ayudantes de tipo 1 (Th1) producen INF-gamma, IL-2 y factor de necrosis tumoral beta (TNF-B) los cuales activan macrófagos y son responsables de la inmunidad celular mediada por células. En contraste unas células T de tipo 2 (Th2) producen IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, las cuales son responsables de una fuerte respuesta por anticuerpos e inhiben muchas de las funciones del macrófago.

Una buena evolución de la enfermedad ha sido observada en pacientes con altos títulos de anticuerpos anti p24, persistencia de anticuerpos neutralizantes contra virus primarios y autólogos, así como, la carencia de anticuerpos contra ciertos epítopes de gp-120.

No se ha demostrado si la presencia de anticuerpos neutralizantes en LTNP representa parte de la protección o si es un mero reflejo la integridad de un sistema inmune intacto.

Existen individuos con riesgo real de infección, no infectados (expuesto-no infectados) con carencia respuesta de anticuerpos anti VIH, pero que pueden presentar respuesta local mucosa a IgA.

Estos estudios demuestran que la respuesta humoral del sistema inmune no representa un mecanismo crucial de defensa. ^(26,39)

2.2. Manifestaciones clínicas.

La evolución natural de la enfermedad depende de la progresión del deterioro

del sistema inmune,^(27, 30,31,36) lo cual evoluciona en varias etapas. (Figura No 6)

- Transmisión sexual: Habitualmente adquirida a través de relaciones sexuales, transmisión parenteral o de forma perinatal, aunque existen casos supuestamente indeterminados que representa entre 0,2- 4 %.
- Infección aguda: Después del período de incubación (días a semanas) la mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos cuya duración tiene implicaciones pronósticas, que duran entre 7 y 14 días : fiebre, lesión máculo papular, mialgias, úlceras orales, linfadenopatías, anorexia, hepatoesplenomegalia, artralgias, faringitis, pérdida de peso, diarreas, malestar, y menos frecuentes meningitis aséptica, parálisis facial, síndrome Guillain Barré, neuritis braquial, radiculopatía, psicosis y trastornos del conocimiento

La primoinfección se presenta entre el 40-90% de los casos, como una enfermedad transitoria que se asocia a una replicación viral elevada y respuesta inmune específica. Por esa razón y por no existir anticuerpos específicos detectables en esta etapa, el diagnóstico es sumamente difícil y puede ser confundido con otras causas. Sólo la sospecha clínica-epidemiológica, la determinación de ARN viral y antígenos p24 o cultivo viral, confirman el diagnóstico.

En sus inicios existe linfopenia transitoria seguida de linfocitosis con depleción de CD4+, linfocitosis CD-8+ y linfocitos atípicos.

Existe un período de infección (llamado periodo de ventana) caracterizado por la ausencia de anticuerpos, durante el cual la persona infectada por el VIH puede contagiar a otras personas, aunque aún no sea detectable a través de la prueba.

- Seroconversión: Entre 3-12 semanas.
- Infección asintomática por VIH: Clínicamente los pacientes están asintomáticos y sin hallazgos clínicos, excepto en algunos casos, linfadenopatía persistente generalizada (LPG) involucrando al menos dos sitios extrainguinales no contiguos.

Existe alta concentración viral en ganglios linfáticos con proliferación relativamente baja en sangre periférica. Con la progresión de la enfermedad la arquitectura ganglionar se rompe y libera las partículas virales.

- Infección sintomática temprana del VIH: Complejo relacionado con el SIDA o estadio B (**Figura No 7,8**)
- SIDA: Incluye todas las condiciones de la definición de 1987 más tres condiciones: neumonía bacteriana recurrente, cáncer cervical invasivo, TB pulmonar, así como los casos con menos de 200 cel/mm³. La OMS para los países que no tienen posibilidad de medios de diagnósticos ha propuesto la clasificación en diferentes estadios. (Ver clasificación. OMS y CDC. ^(40,41)) (**Figura No 7, 9,10**)

El tiempo promedio desde el inicio de la depresión severa del sistema inmune a la condición marcadora es de 12-18 meses. Alrededor del 10 % de los casos con enfermedades marcadoras tiene más de 200 cel/mm³.

- Infección avanzada del VIH: Incluye los casos con menos de 50 cel/mm³ Tienen una expectativa de vida limitada entre 12-18 meses.

El paciente pasa por diferentes estados, relacionados con el deterioro del sistema inmune y la aparición de enfermedades asociadas que pueden resumirse en lo que serían formas clínicas. ^(27,30,33) (**Figura No 11**)

Múltiples son los síntomas y signos derivados de las complicaciones, por lo que antes de clasificar a un paciente, es necesario descartar la presencia de cualquier otra patología, pues clínicamente existen múltiples síndromes de acuerdo a los aparatos y sistemas. ⁽³³⁾ (**Figura No 12**).

Los diagnósticos etiológicos más frecuentes de estos síndromes se interrelacionan ^(27,33) por lo que hay involucrado a veces más de uno de dichos agente infeccioso (protozoarios, helmintos, hongos, bacterias, virus) y neoplasias.

2.3. Diagnóstico.

El diagnóstico de la infección por VIH se establece por la detección de anticuerpos al virus o por la demostración de la presencia del virus mediante la determinación de la proteína p-24, secuencias específicas de ácidos nucleicos o por cultivo viral. ^(27,30,31, 33,42)

Las pruebas más frecuentemente utilizadas son aquellas que determinan la presencia de anticuerpos para el VIH 1 y 2.

Un caso positivo es aquel individuo con un ELISA positivo repetido y su correspondiente confirmación por Western blot o mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI).

La OMS ha recomendado varias estrategias diagnósticas que confieren un máximo de confiabilidad, cuya selección dependerá del objetivo del estudio y de la prevalencia de la infección por VIH en cada región: ⁽⁴³⁾

Estrategia I- Determinación de anticuerpos mediante un único test de análisis inmuno-enzimático u otra técnica rápida/sencilla. Ej.: transfusión/donación y serovigilancia en países con < 10 % de prevalencia.

Estrategia II- Todas las muestras reactivas con una primera técnica, son estudiadas de nuevo con una segunda técnica de principio o preparación antigénica diferentes. En caso de falta de reactividad del suero con la segunda técnica el resultado será negativo. Ej: sintomáticos, serovigilancia y asintomáticos en países con > 10 % de prevalencia.

Estrategia III- Todas las muestras reactivas con la segunda técnica de la anterior estrategia, es ensayada de nuevo con una tercera técnica diferente a las anteriores. En caso de falta de reactividad del suero con la tercera técnica es obligatorio realizar un Western blot. Ej.: asintomático en países con prevalencia < 10 %.

En algunos países de recursos limitados, la infección por VIH se determina mediante la utilización de 3 pruebas ELISA/Rápido que usen antígenos diferentes y para los casos de SIDA, dos pruebas positivas y la evidencia de

enfermedades oportunistas. ^(44,45) Existen algunos algoritmos que demuestran la adecuada sensibilidad y especificidad de estas pruebas. ⁽⁴⁶⁾

Pruebas Directas (Determinan el virus o sus constituyentes proteicos y ácidos nucleicos)

Ag p-24, Cultivo viral, ADN o ARN viral (NASBA o secuenciación de ácidos nucleicos amplificados, bDNA o prueba bifurcada Quantiplex, PCR o Amplicor), estudios de secuenciación viral.

Pruebas indirectas (Miden la respuesta inmune específicas mediante anticuerpos para VIH 1 y 2).

.Pruebas de pesquiasaje: ELISA y ultramicro-Elisa. Es un método de análisis inmunoenzimático que determina anticuerpos de una o más proteínas de la envoltura. Muy sensible, pero poco específica, que puede dar resultados falsos positivos. Se informa que entre el 20-30% de los pacientes VIH-2 tienen una prueba de ELISA para el VIH-1 negativa.⁽³⁰⁾ La determinación de anticuerpos por Aglutinación de látex es otra prueba para las pesquias.

.Confirmatoria: Western blot. (Determina anticuerpos a varios antígenos con diferentes pesos moleculares, generalmente de tres genes virales diferentes, donde se incluye la p-24).

.Suplementarias: Inmunofluorescencia (Determina los anticuerpos para antígenos presentes en la superficie celular) y Radio inmunoanálisis.

En la actualidad se utilizan otras técnicas que emplean métodos inmunoenzimáticos alternativos con fundamento similar a los Test de ELISA:

Home kits, Test rápidos, Test en saliva y en Orina, para situaciones de emergencia, tales como accidentes ocupacionales, presencia de otras ITS en lugares de prevalencia alta con dificultades en el seguimiento.

Pruebas inmunológicas: (Demuestran el daño causado por el virus)

. Estudio de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+.

. Electroforesis de proteínas

. Determinación de Beta-2 Microglobulinas, Interferón, Neopterin

. Determinación de receptores para IL-2

Para el seguimiento evolutivo:

- . Pruebas que miden la replicación viral.
- . Prueba de resistencia fenotípica y genotípica.
- . Pruebas que miden el nivel inmunológico: Antígeno y anticuerpos para la proteína p-24 del virus, estudios de los linfocitos, pruebas de sensibilidad retardada cutánea.
- . Hematología: Hematocrito, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, leucograma, plaquetas, constantes corpusculares, determinación de G6PD.
- . Pruebas que miden la repercusión de la infección en los diferentes órganos y sistemas: Hemoquímica (transaminasas, fosfatasa, deshidrogenasas, albúmina y serinas. Urea, creatinina, amilasa, electrolitos, glicemia, lípidos), Heces, orina, serología de VDRL, IFI o títulos de anticuerpos toxoplasma, CMV, virus herpéticos, hepatitis, micológicos.
- . Imagenología (Rayos x, TAC, Ecografía),
- . Otros: Punción lumbar, Endoscopia, cultivos, Prueba citológica.

2.4. Tratamiento.

Mantener lo mejor posible la calidad de vida y la salud será el objetivo principal, paradigma no tan solo para los procesos oportunistas, sino también para los efectos colaterales.

Para ello es necesaria la reducción del número de células infectadas, preservar la respuesta inmune y mantener la carga viral en bajos niveles por un mayor tiempo.

El desarrollo de la terapia antirretroviral ha sido uno de los más dramáticos progresos en la historia de la medicina.

La Zidovudina fue ensayada en humanos en 1985 e introducida en el tratamiento con gran expectación en marzo de 1985.⁽⁴⁷⁾ Entre 1991 y 1994 se introdujeron los análogos de nucleósidos Zalcitabina, Didanosina y Estavudina. Los estudios (Delta, Australia 1995 y ACTG 175, EEUU) demostraron de forma significativa la mayor efectividad de la terapia combinada con dos análogos nucleósidos , al mismo tiempo que se hacían estudios con inhibidores de las proteasas, cuyos primeros exponentes fueron aprobados entre diciembre 1995 y marzo 1996: Saquinavir, Ritonavir e Indinavir.

La expresión moderna de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE o HAART en ingles) comenzó a expandirse y el número de pacientes tratados con TARVAE se elevó en Europa de 2 a 64 %.⁽²⁶⁾

En junio de 1996 fue licenciado el primer inhibidor de la reverso transcriptasa no nucleósido, el Nevirapine y otro nuevo inhibidor de las proteasa, el Nelfinavir. El impacto en la reducción del número de casos y en la incidencia de enfermedades oportunistas en los países desarrollados de Europa fue grande,^(9,10) pero al año siguiente comenzaron a aparecer los primeros casos de reacciones no deseadas.

Un tratamiento adecuado persigue:

- La inhibición de la replicación viral (antivirales)
- Tratamiento y profilaxis de las enfermedades oportunistas
- Apoyo psicosocial.

2.4.1. Drogas antirretrovirales.

El arsenal terapéutico para el VIH depende de diferentes grupos de medicamentos que afectan el ciclo de vida del virus en diferentes procesos.^(26, 31, 48-51) **(Figura No 13, 14,15)**

2.4.1.1. Inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de Nucleósidos y Nucleótidos (IRTN e IRTNt)

a-Análogos de la timidina: Zerit®, d4T, Stavudine BMS

Retrovir®: AZT, Zidovudine GSK

b-Análogos de histidina: Epivir®:3TC, Lamivudine GSK

Hivid®: ddC, Zalcitabine Roche

c- Análogos de la Inosina: Videx®: ddl, Didanosine BMS

d- Análogo de la guanina: Ziagen®: ABC, Abacavir GSK

e- Análogo de nucleótido: Viread®: TDF, Tenofovir Gilead

Nuevos IRTN:

Análogo de la citidina: Emtricitabine (Coviracil®, FTC).

Racivir. Relacionado con el anterior.

DPC 817

Análogos de la guanina: DAPD (Amdoxovir), desarrollado por Triangle.

ACH-126,443 (Beta-LFd4C), desarrollado por Achillion.

Análogos de la timidina: Stavudine (Zerit®) (d4T XR). Cápsula de liberación lenta para dosis única diaria de 75 mg.

MIV-301 (Alovudine, FLT).

DOT (Dioxolane thymidine, Reverset).

Análogos de nucleótido: Compuesto X

Otros con toxicidad y pobre eficacia:

Adefovir dipivoxil (bis POM PMEA) de la Gilead Sciences.

dOTC (BCH-10652) de BioChem Pharma.

FDA (Beta-fluoro-ddA, Lodenosine®) de US Bioscience.

Lobucavir de BMS.

BCH-13520, por Shire BioChem Inc.

Inhibidores de la enzima Rnasa H.

2.4.1.2. Inhibidores de la reverso transcriptasa no-nucleósidos (IRTNN)

Rescriptor®, DLV Delavirdine Pfizer.

Sustiva®, Stocrin® EFV Efavirenz BMS.

Viramune®, NVP Nevirapine Boehringer Ingelheim

Nuevos IRTNN:

TMC-125

TMC-278: Compuesto Diarilpirimidina (DAPY). Monoterapia oral.

DPC-083.

GW420867X. Es una quinoxaline-IRTNN de la Glaxo SmithKline.

Capravirine (AG1549, previamente S-1153).

Emivirine (EMV, MKC-442, Coactinon).

Otros de toxicidad y pobre eficacia:

Calanolide A de Sarawak MediChem Pharmaceuticals.

Atevirdine de Upjohn.

Loviride de Janssen Pharmaceuticals.

HBY-097 de Hoechst-Bayer.

PNU142721 de Pharmacia & Upjohn.

Otros: GW-678248, BILR 355BS, CSIC, DAPY/DATA, UC-781, TMC-120,

TMC-278, ETRAVIRINE (TMC-125)

2.4.1.3. Inhibidores de las proteasa (IP)

Agenerase®, APV Amprenavir GSK

Crixivan®, IDV Indinavir MSD

Fortovase® SQV-SGC Saquinavir (soft gel) Roche

Invirase®, SQV-HGC Saquinavir (hard gel) Roche

Kaletra®, LPV Lopinavir/ Ritonavir Abbott

Norvir®, RTV Ritonavir Abbott

Viracept® ,NFV Nelfinavir Roche

Nuevos IP:

Fos-amprenavir (GW433908), Atazanavir (Reyataz®), Tipranavir, Mozenavir (DMP-450).

Otros en ensayos: Darunavir (TMC-114), Brecanavir (GM-640385), TMC- 126 de Tibotec, P-1946, RO 033-4649 de Roche y GW 0385.

2.4.1.4. Inhibidores de la penetración viral.

Existen tres vías para impedir la penetración del VIH dentro de las células CD4+. ^(26,52)

- Unión del HIV al receptor CD4+. (Inhibidores del sitio de entrada).

BMS-806: Es un inhibidor temprano de la unión, que independiente de los co-receptores se une de forma reversible y específica a la gp 120 y previene la unión del VIH a los linfocitos T CD4+. Puede ser utilizado por vía oral y sinérgicamente con otros inhibidores.

Pro-542: Proteína soluble semejante a anticuerpos que se une a la proteína gp 120 e impide la unión a los linfocitos T CD4+.

TNX 355: Anticuerpos CD4.

- Unión a los co-receptores (antagonistas de los co-receptores).

SCH-C: Es un antagonista de los receptores CCR5 con disponibilidad oral y potente actividad *in vitro* en cultivos virales.

Pro-140: Es un antagonista de CCR5 el cual actúa como un anticuerpo monoclonal.

AMD-3100: Es un antagonista de receptor CXCR4. Cardiotóxico.

Shikonin: Es una hierba de origen chino derivada de la raíz seca de *Lithospermum erythrorhizon*, suprime la inflamación e inhibe la replicación viral por interferencia en la expresión y función de los receptores de las quimocinas.

Otros inhibidores de los co-receptores: AMD-070, AK-602, TAK 220, TAK 779, UK-427857(Maraviroc), GW 873140 (Aplaviroc), SCH 417690 (Vicriviroc), TAK 652, TNX 355, BMS 488043, NB 2, NB 64, KRH 3955 Y 3140 y TRI 999, 1144.

- Fusión del virus y células. (Inhibidores del lugar de fusión).

T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon). El prototipo de inhibidor de la fusión T-20, es un péptido relativamente largo constituido por 36 aminoácidos, que administrado por vía subcutánea se une a una estructura intermedia de la proteína gp-41 viral la cual aparece durante la entrada del VIH dentro de la célula.

T-1249: Es el segundo inhibidor de la fusión que ha sido desarrollado y es más prometedor que su predecesor T-20. Es un péptido que se une a la estructura de la proteína gp41 de la membrana viral evitando la fusión del virus a la célula. Posee una farmacocinética buena en una sola dosis y una buena actividad para cepas resistente al T-20.

2.4.1.5. Inhibidores de la integrasa.

Actúan sobre una de las tres enzimas dominantes codificadas por el gen pol. Estas enzimas están implicadas en la integración del DNA viral en el genoma de la célula huésped y probablemente no esté presente en las células humanas, por lo que el desarrollo de estas drogas ha resultado un proceso lento y difícil. Se diferencian de los inhibidores de entrada en que no previene la entrada del virus en la célula.

S-1360 (Shionogi/Glaxo): Ha demostrado posibilidades en experimentaciones *in vitro* por su acción contra cepas aisladas incluyendo algunos con los mutantes de resistencia para los IRTN e IP. Parece ser sinérgica con la Zidovudina, Lamivudina, Nevirapine y Nelfinavir, exhibiendo poca toxicidad en animales.

L-870812 y L-870810: Una nueva clase, los naphthyridine-7-carboxamidas demuestran buena biodisponibilidad oral. Son prometedoras y en los ensayos con animales ha resultado eficaz.

Otros: U-165, GS-9137, MK-0518

2.4.1.6. Inhibidores de ribonucleótido reductasa:

Diclox

Hidroxyurea (Litalir®): Es un viejo agente quimioterapéutico de baja toxicidad utilizado en el tratamiento de la Leucemia Mielogénica Crónica, que inhibe la síntesis de la ribonucleótido reductasa y lleva a la reducción intracelular de trifosfatos deoxinucleótidos, demostrándose un efecto sinérgico en combinación con la didanosina.

2.4.1.7. Inhibidor selectivo transcripción HIV-1: Temacrizine

2.4.2. Inmunoterapia y su relevancia práctica.

En los años recientes conjuntamente con la terapia antirretroviral se ha investigado y promovido la inmunoterapia. ⁽²⁶⁾

Interleukinas: Interleukin-2 (aldesleukin, Proleukin®), Interleukin-12.

GC-CSF: Estimulante de la colonia de granulocitos o Filgrastim, disminuye las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia por VIH y aunque los mecanismos no están claros, también aumentan la supervivencia en pacientes con retinitis por Citomegalivirus sin afectar la carga viral.

GM-CSF: Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos o Sargramostim.

Cyclosporine A (Sandimmune®): La inmunoestimulación conlleva un incremento de la replicación del VIH, por lo que un atractivo tratamiento ha sido suprimir la respuesta inmune con el objetivo de retrasar la replicación viral. Esta ha sido la racionalidad de los estudios con ciclosporina, la cual ha sido normalmente usada en la profilaxis de transplantes de órganos alogénicos.

Mycophenol (Cellcept®): Se usa bajo un concepto similar a la hidroxyurea y ciclosporina A. Inhibe la monofosfato de iosina deshidrogenasa, la cual disminuye la proliferación de linfocitos. La reducción del número de las células dianas teóricamente inhibe la replicación viral y es normalmente utilizada en la profilaxis de transplantes de riñones alogénicos, corazón, hígados y algunas enfermedades autoinmunes

En el campo de la terapéutica del VIH han existido estudios esperanzadores

con diferentes medicamentos, como por ejemplo:

Selenio: Tiene un rol estructural y enzimático como complemento de las proteínas. Es antioxidante y catalizador para la producción de la hormona de tiroides activa. Es necesario para el funcionamiento apropiado del sistema inmune, y es capaz de detener la virulencia e inhibir la progresión del VIH al SIDA. ⁽⁵³⁾

Prednisona: Inhibe la producción de factor alfa de necrosis celular llevando a un incremento de la expresión de las moléculas co-estimuladoras CD28 por las células T CD8+ sin afectación de la apoptosis o marcadores de la activación celular. ⁽⁵⁴⁾

Micronutrientes y suplementos de vitamina A, beta carotenos, complejo B, vitamina C y E: Pudieran constituir una alternativa barata y eficaz para preservar el uso de terapia antirretroviral para casos más avanzado. ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾

2.4.3. Principios y objetivo del tratamiento antirretroviral.

El criterio virológico es el indicador más temprano de la respuesta al tratamiento antirretroviral, le sigue el inmunológico y finalmente la respuesta clínica. Sin embargo pueden existir casos en que, la mejoría clínica puesta en evidencia por la desaparición de síntomas constitucionales o disminución de la incidencia de enfermedades oportunistas es un hecho temprano.

El cumplimiento y aceptación del régimen terapéutico por el paciente denominado como “adherencia” es el principal y factor más importante de la respuesta virológica con implicaciones en el sistema inmune. La concentración insuficiente de drogas en plasma y la insuficiente supresión viral son condiciones bajo las cuales la resistencia puede desarrollarse. Solo dejando de tomar el 5 % de los medicamentos puede hacerse precario el éxito del tratamiento. En este análisis es necesario tener en cuenta que hay pacientes que se benefician con terapias subóptimas y otros tipos de terapias, mientras que por otro lado los factores que determinan la respuesta inmune son pobremente conocidos. ⁽⁵⁹⁾

2.4.3.1. Cuándo comenzar la terapia antirretroviral

El momento del comienzo de la terapia antirretroviral es la cuestión más

importante. Está determinada por tres factores: clínico, carga viral y células T CD4+, pues una carga viral alta y un número de células bajas aumentan el riesgo de desarrollar SIDA y acelerar la muerte. ⁽⁶⁰⁾

El momento preciso está sujeto a diferentes criterios y la decisión debe ser tomada con carácter individual pues en algunos casos la terapia puede ser indicada tempranamente y en otros casos pospuesta hasta que las células estén por debajo de 200 células /mm³.

* El comienzo en pacientes sintomáticos: Existe consenso en que todas las enfermedades oportunistas indicadoras de inmunosupresión severa son una indicación (Estadio B y C de la clasificación). ^(50, 61-,66) Tanto para la tuberculosis y el resto de los casos de Estadio B pudiera el paciente no estar severamente inmunodeficiente, por lo que debe tenerse en cuenta el conteo de CD4+ a la hora de comenzar la misma.

* El comienzo en pacientes asintomáticos: En la mayoría de las guías, en pacientes que tienen > 350 cel/mm³ la decisión es esperar y comenzar la terapia un poco más tarde si la CV es menor de 55 000 copias/ml, ^(67,68) pero las guías más recientes consideran una mejor opción sí las cifras son mayores de 100 000 copias/ml. ^(69,70)

No existen dudas de que con conteos por debajo de 200 cel/mm³ el comienzo del tratamiento es inminente, igual que si desciende entre 80-100 cel/mm³ por año o más de un 3% del valor porcentual o de un 30% de valor total comparado con las cifras iniciales. Cuando el conteo de CD4+ aparece entre 200- 350 cel/mm³ debe repetirse la prueba, antes de comenzar sobre todo si el paciente esta asintomático o la carga viral es < 30 000 copias/ml.

Muchos estudios han demostrado que la respuesta virológica e inmune es menor cuando el inicio de la terapia se realiza con una marcada inmunosupresión (<50-100 células/mm³ o carga viral >100 000 copias/ml. ^(26,71-75) Se ha visto el beneficio experimentado sobre la supresión viral y la mejoría inmune de pacientes tratados durante la infección aguda, cuestión hasta ahora controvertida. ⁽⁷⁶⁾

En los países donde no se cuenta con estos medios de laboratorio sofisticados la OMS ha recomendado utilizar el conteo global de linfocitos (CGL) para los pacientes asintomáticos, comenzando el tratamiento en los grupos II y III que presenten $< 1200-1400$ linfocitos $\times \text{mm}^3$,^(65,77-79) aunque algunos autores han considerado añadir las cifras de Hemoglobina < 12 g/dl,^(66,74,79) pues consideran que el CGL solo, no es un marcador confiable del deterioro inmune.⁽⁸⁰⁾ En otros estudios se ha utilizado el índice de masa corporal menor de 16, como un instrumento útil y asequible con similar pronóstico que el conteo de CD4+ < 200 células.⁽⁸¹⁾

2.4.3.2. Cómo comenzar.

La mayoría de los regímenes iniciales constan de dos análogos de nucleósidos combinado con un IRTNN, un IP u otro IRTN respectivamente, no siendo ninguna combinación superior a otras aunque hay estudios que recomiendan una sobre otras^(50,51,61,62,67,69,82-97) (Figura No 16 y 17) teniendo siempre en cuenta las interacciones con otros medicamentos. Deben evitarse las siguientes combinaciones: AZT+d4T, ddC+3TC, d4T+ddC, ddl+ddC y FTC +Lamivudina. El Ritonavir es un inhibidor de la citocromo P-450 por lo que pequeñas dosis pueden llevar a un incremento de los niveles plasmáticos de otros IP con excepción del Nelfinavir, lo cual simplificaría la dosis.

Solamente algunas drogas están licenciadas para su uso en dosis única: Didanosine, Emtricitabine, Efavirenz, Lamivudine, Abacavir, Tenofovir. Entre otros candidatos se incluye la Estavudine, Nevirapine, las mezclas con Ritonavir y otros IP (Amprenavir, Saquinavir, Indinavir, Atazanavir y Fosamprenavir). Estudios recientes recomiendan usar una terapia inicial con cuatro o cinco drogas y reducir a triterapia una vez descendidas las cifras de carga viral, aunque ya se están utilizando dosis única con una sola preparación.^(98, 99) Se necesitan futuras combinaciones, efectivas, toleradas, simples y poco costosas.

2.4.3.3. Dosis y efectos colaterales

No todos los efectos colaterales requieren modificación de la terapia, pues existe un grupo de ellos que aparecen en los primeros meses y desaparecen de

forma espontánea posteriormente. Sin embargo, otros obligan a adoptar la decisión de suspender o variar el tratamiento. Estas reacciones adversas (64,84,100-104) incluyen:

- Severa diarrea que persiste a pesar de la Loperamide, usualmente debida a Nelfinavir, Saquinavir o Ritonavir.
- Neuropatía periférica: Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Zalcitabina.
- Severas náuseas que persisten a pesar de la metoclopramida y que lleva a la pérdida de peso: Zidovudine y Didanosine.
- Anemia severa: Zidovudine.
- Miositis: Zidovudina.
- Pancreatitis: Didanosine y posiblemente el Lopinavir/r.
- Acidosis láctica: a menudo por d4T + ddl y menos frecuentemente otros análogos de nucleósidos.
- Severas reacciones alérgicas en membranas mucosas y fiebre: Abacavir, IRTNN, Amprenavir.
- Fallo renal, nefrolitiasis, cólicos renales, proteinuria: Indinavir, Tenofovir
- Hepatotoxicidad con transaminasas > 100 U/l: Nevirapine, Ritonavir, Efavirenz.
- Lipodistrofia, trastornos de metabolismo de lípidos y glúcidos: d4T, inhibidores de proteasas.
- Hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular: Lopinavir/rtv.

En la **Figura No 18,19,20** se realiza un resumen de las dosis, efectos colaterales e interacciones de las principales drogas antirretrovirales.

2.4.3.4. Respuesta al tratamiento (viroológica, inmunológica y clínica).

En los pacientes bajo TARVAE se produce una dinámica bifásica en la reducción de la viremia, así como en el incremento del conteo de CD4+.

Una *buena respuesta terapéutica* es el equivalente a:

- Buena respuesta virológica.
 - a. Una carga viral indetectable dentro de los 4-6 meses de inicio de la terapéutica, que puede asociarse a:

- b. Una reducción CV de 1,5 - 2 log al final del primer mes.
- c. Reducción > 1 log dentro de las dos semanas del inicio.
- Mejoría clínica
No deterioro clínico, ganancia de peso, mejoría o desaparición de los síntomas que dieron motivo a la consulta, así como el decrecimiento en la severidad y frecuencia de procesos oportunistas
- Buena respuesta inmune.
 - a. Elevación del CD4+ entre 80-100 células al final de las 4-8 semanas seguidas, de 100-200 células dentro del primer año.

Un *fallo en la respuesta terapéutica* equivale a:

- Insuficiente supresión viral entre 4-6 meses de iniciado el tratamiento.
 - a. Reducción de menos de 0,5 - 0,75 log a las 4 semanas o < 1 log a las 8 semanas
 - b. Reparación de partículas virales después de haber estado previamente no detectables o rebote virológico.
- Progresión clínica: ocurrencia o recurrencia de eventos relacionado con el VIH.
- Declinación del conteo de CD4+ o fallo en el incremento de 25-50 células del valor base después de un año de tratamiento.

Algunas peculiaridades de la respuesta al tratamiento:

Blips: (aumento transitoria de la carga viral). Es el ligero incremento transitorio de carga viral que, asociado a un incremento de la replicación, puede ocurrir entre el 20-30 % de los casos. Esto pudiera definirse como una falla. Sin embargo, se ha planteado que esto en término general no tiene consecuencias y no necesariamente indica un fallo inmunológico o clínico. Por lo tanto, no es necesario cambiar de inmediato la terapia, aunque sí es necesario su seguimiento para excluir el riesgo de desarrollar resistencia y descartar otras causas de elevación de la carga viral. Tiene los inconvenientes de la ansiedad que se le provoca al paciente, el costo de repetir el examen, la sospecha de resistencia e incertidumbre de si cambiar o no la terapia. ⁽¹⁰⁵⁾

Respuesta discordante: Cuando existe la ausencia de una o más de las respuestas clínica, virológica o inmunológica es lo que denominamos respuesta discordante. Algunos pacientes tienen una buena respuesta virológica sin buena recuperación inmunológica. Es decir que, a pesar de tener una carga viral no detectable, mantiene su conteo de linfocitos CD4+ muy bajo. ^(94,106-108) Por un lado, en pacientes viejos o con trastornos degenerativos del timo, la respuesta inmunológica es moderada. ^(26,93) Mientras que por otro lado, pudieran estar implicados otros factores como las coinfecciones, el número bajo del conteo de CD4+ y la carga viral inicial. ⁽¹⁰⁹⁾

En otras ocasiones, a pesar de tener una adecuada respuesta inmunológica con un significativo incremento del conteo celular, la carga viral se mantiene detectable. Quizás esto se deba a que el conteo esté detectando virus con pérdida de la envoltura incapaces de infectar nuevas células, ^(26, 91,93,106-108,110) sobre todo en los casos de resistencia antirretroviral multidrogas de larga duración, virus no productores de sincitio, subtipos virales, etc. ⁽¹¹¹⁾

Finalmente, podemos decir que la significación pronóstica de esta respuesta es aún mal comprendida, pero parece estar relacionada con un incremento de la mortalidad. ⁽¹⁰⁸⁾

Síndrome de reconstitución inmune: Como tal, se entiende como el desorden inflamatorio atípico asociado con la recuperación inmunológica, caracterizado por un deterioro clínico-paradójico de supuestas enfermedades latentes en los primeros meses de tratamiento con una adecuada respuesta virológica y/o inmunológica. Cada caso debe analizarse individualmente, pues hay que valorar la utilidad y el beneficio de cambiar una terapia, ya que ello no siempre puede obedecer a una falla terapéutica. ^(26, 109,112-126)

Sin embargo, sí el paciente presenta serias reacciones adversas o muere, debe de ser interpretado como un fracaso terapéutico. ⁽²⁶⁾

2.4.3.5. Monitoraje del paciente

Existen dos elementos útiles para el análisis específico en el seguimiento de los pacientes: ^(94, 127,128)

Carga viral: Por ser la cantidad de copias o material genético VIH-RNA virales

por mL de sangre, se convierte en el más importante marcador para la infección del VIH, pues aporta una valiosa información para la toma de decisiones en cuanto a la conducta y seguimiento terapéutico de los pacientes. Se parte del criterio de que una elevada carga viral significa un alto riesgo de descenso de las células CD4+ con la consiguiente progresión y ocurrencias de procesos oportunistas, aunque esto no es absoluto.

Las cifras de la carga viral siguen una dinámica bifásica, con una reducción rápida inicial durante las primeras tres a seis semanas de iniciado el tratamiento, seguida de una prolongada y gradual reducción, por lo que algunos autores plantean la posibilidad de pronosticar tempranamente el éxito de la terapia.

Según el método utilizado (PCR, NASBA, b-DNA) los resultados finales pueden variar tanto en el orden cuantitativo como cualitativo debido a la especificidad del método, sobre todo en pacientes de Asia y África donde el subtipo B no es frecuente.

Independientemente del método, otros factores del huésped pueden elevar la carga viral: vacunación (influenza, neumococos) e infecciones concurrentes.

La carga viral debe realizarse mensualmente en los inicios de la terapia y después debe obtenerse trimestralmente. Es necesario recordar que la misma puede medirse en otros fluidos biológicos como líquido cerebroespinal, secreción vaginal y semen.

Células CD4+: Las células CD4+ o células T auxiliaadoras son los linfocitos T que expresan en su superficie el receptor CD4, constituyen el más importante e insustituible parámetro marcador del riesgo de SIDA en la infección por VIH, pues el riesgo se incrementa con la disminución de sus cifras.

Algunos factores pueden variar el resultado del conteo de estas células provocando una disminución de sus cifras: prolongada espera en la realización de la determinación después de extraída la sangre, infecciones, leucopenia, uso de inmunosupresores y esteroides, procedimientos quirúrgicos, embarazo, horario de extracción de la muestra, y otros aún desconocidos.⁽¹²⁹⁾

Al igual que con la carga viral, estas células presentan una respuesta bifásica al tratamiento, con un incremento que sigue entre los primeros tres o cuatro meses de iniciada la terapia, seguido de un lento incremento. No hay acuerdo en cuanto a si esta respuesta depende de algunos factores tales como: la distribución celular con producción de nuevas células naive, número inicial de células CD4+, sexo y edad del paciente, disminución de la apoptosis, el grado de supresión viral, proceso de timopoyesis ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾ e incluso se ha planteado la disfunción mitocondrial de los linfocitos CD4+ producida por algunos inhibidores nucleósidos de la reverso transcriptasa. ⁽¹³³⁻¹³⁵⁾

Si la carga viral es baja, las determinaciones trimestrales son suficientes.

En países con escasos recursos financieros se ha recomendado el uso del conteo global de linfocitos, a pesar de los inconvenientes que presenta. ^(65,77-80,136)

Otros complementarios: Otros marcadores, ahora algo obsoletos son: p24, neopterin y la β 2-microglobulina.

Como se ha planteado en el acápite de diagnóstico, para su seguimiento evolutivo, los pacientes deben ser chequeados periódicamente en correspondencia con el estado clínico y el tratamiento, ^(26,60,79) así como las interconsultas necesarias.

2.4.3.6. ¿Cuándo y cómo cambiar la terapia?

La terapia antirretroviral puede ser cambiada por tres razones principales:

Fallo del tratamiento, reacciones adversas agudas o toxicidad de larga duración y dificultades con la adherencia. ^(26, 60,123)

El cambio de la terapia es un hecho frecuente, dentro de los primeros dos años de tratamiento, para un 44 a un 53 % de los casos. Tomar esta decisión cuando un tratamiento tiene éxito, pero es mal tolerado por los efectos indeseados, resulta ser una decisión difícil. Sin embargo, cuando se deba a reacciones tóxicas, la medicación causante puede ser reemplazada por otra del mismo grupo, a menos que ello esté contraindicado por potenciales reacciones adversas o porque se sospeche la presencia de cepas mutantes resistentes.

Cuando es debido al fallo terapéutico, se aplican las mismas condiciones que

cuando se inicia la terapia: se tendrán en cuenta dosis, enfermedades concurrentes, medicación, interacciones medicamentosas y posible resistencia.

Cambios por fallo en el tratamiento: En casos de insuficiente supresión y/o incremento en la viremia no debe de haber dilación o espera, la terapia debe de ser cambiada. Esta decisión necesita de experiencia y conocimiento, pues una terapia subóptima siempre origina el riesgo de desarrollo de resistencia, lo cual pone en crisis futuras opciones terapéuticas.

El éxito del cambio es incierto en casos de falla clínica al tratamiento (progresión de la enfermedad) o inmunológica (estancamiento o decrecimiento de las cifras de linfocitos CD4+) en los que la carga sea < de 50 copias/mL.

Una falla del tratamiento puede deberse a problemas de adherencia o dificultades en la absorción de los medicamentos que conllevan a una pobre concentración en sangre; también a interacciones medicamentosas, resistencia ^(26,61) y esquemas de baja potencia ^(69, 70,137) **Figura No 18 y 19**

Algunos médicos consideran insuficiente una disminución de cifras de carga viral a más de 50 copias/mL, pero otros más cautelosos, toleran valores de 500 a 1000, pues cifras por encima de 50 copias no siempre significan mutaciones de resistencias. La resistencia cruzada entre los diferentes grupos se comporta de la manera siguiente: IRTNN >IP >IRTN.

Cambios por reacciones adversas: Existen algunas reacciones adversas que requieren discontinuar la terapia. El médico debe valorar la importancia, gravedad, opciones y eventualidad de las mismas a la hora de tomar una determinación, sobre todo en aquellos pacientes que tienen una buena respuesta terapéutica.

2.4.3.7. La terapia salvaje

El concepto de terapia de salvaje no se ha definido claramente, no hay consenso. Se usa de una manera confusa, y algunos médicos hablan de ella cuando han fracasado todas las clases de medicamentos, en tanto que otros emplean este término desde la terapia de segunda línea en adelante. Por tanto, nosotros lo utilizamos para nombrar la terapia utilizada cuando algún régimen terapéutico que contiene inhibidores de la proteasas ha fallado.

Se necesita un mayor número de estudios para homogenizar este criterio, pues cada paciente tiene una historia previa de tratamiento, y diferentes mutaciones de resistencia, lo que constituyen prerequisites para una terapia salvaje.

Se han investigado, con resultados aún valederos, diferentes estrategias de Mega-HAART o interrupciones temporales del tratamiento (ÓPTIMA Study) antes de iniciar un nuevo régimen, pero hay que tener en cuenta que no siempre se obtiene éxito con un nuevo esquema de tratamiento cuando hubo un fracaso terapéutico con un régimen que utilizó inhibidores de proteasas.

2.4.3.8. ¿Cuándo interrumpir la terapia antirretroviral?

Este aspecto es uno de los que más controversia y confusión ha causado teniendo en cuenta ventajas y desventajas. ^(124, 125,138-144)

A las pocas semanas de interrumpir el tratamiento casi todos los pacientes experimentan un rebote en la carga viral y se ocasionan serios problemas inmunológicos, con decrecimiento del conteo de linfocitos CD4+.

Por otro lado, el riesgo de desarrollar resistencia con esquemas subóptimos está latente, al igual que la multiplicación viral producida durante la interrupción en ocasiones, la cual no es inhibida por la reintroducción de la medicación antirretroviral, aunque su ocurrencia es baja.

A pesar de ello, se han estudiado varias formas de interrumpir el tratamiento:

- Interrupción estructurada del tratamiento (STI)
- Tratamiento estructurado intermitente (SIT)
- Días de descansos del tratamiento
- Toma irregular del tratamiento
- Interrupción permanente del tratamiento

Cada uno de ellos obedece a diferentes razones, a veces sin el conocimiento de los médicos de asistencia, entre las cuales están:

- Deseos del paciente
- Complacer al paciente y su psiquis, renovando la sentencia de una medicación para toda la vida.
- Reducir la toxicidad a largo tiempo

- Razones inmunológicas
- Terapia salvaje

Las reglas prácticas para la interrupción del tratamiento son:

- No tratar de persuadir al paciente para interrumpir la terapéutica, pues no ha sido posible un claro análisis de los riesgos y beneficios.
- El deseo del paciente debe de ser respetado, brindándole información adecuada sobre las consecuencias clínicas (Síndrome retroviral), inmunológicas (pérdida de las células) y virológicas (resistencia).
- Aquellos pacientes que no presentan problemas con la terapia no deben suspender la medicación. Las razones inmunológicas no son significativas en pacientes con infecciones crónicas.
- Evitar la interrupción en pacientes severamente inmunocomprometidos.
- Los pacientes tienen que conocer que el riesgo de empeorar se incrementa. Después de una larga y completa supresión viral, la carga viral retorna a cifras iniciales a las 4-6 semanas de haberse suspendido la terapia.
- El beneficio de la terapia salvaje no está probado.
- La determinación de conteo de células y carga viral deben ser realizados mensualmente durante la suspensión.
- El riesgo de resistencia es posiblemente alto con IRTNN
- Considerar la vida media de los medicamentos.
- Determinar la resistencia durante la interrupción no tiene sentido.

2.4.4. Resistencia.

La influencia atribuida al tratamiento antirretroviral en la resistencia viral es incuestionable, aunque ella ha estado relacionada con consecuencias de su aplicación como son las reacciones adversas y la resistencia natural cuya prevalencia está entre 1-11 % ^(26, 94, 125,144-146)

La resistencia a las drogas antirretrovirales se origina por la alta capacidad de reproducción del virus y de transformación de sus enzimas, lo cual produce una selección de cepas resistentes. Es una de las principales causas de la falla

terapéutica.

2.4.4.1. Pruebas de Resistencia.

Existen dos formas de medir la resistencia; una mediante pruebas de resistencia genotípica (*HIV-1 TrueGene™*, Visible Genetics; *ViroSeq™*; *Applied Biosystems*; *ViroGene™* LabCorp/Virco; *GenoSure™*, LabCorp; *GENChec™*, Virco; *GeneSeq™*, Virologic; *Inno-Lipa®*, Bayer) y las pruebas de resistencia fenotípica (*Antivirogram®*, Virco; *PhenoSense™*, ViroLogic; *Phenoscript™*, VIRalliance),

La prueba fenotípica determina directamente la sensibilidad a la droga, midiéndose la misma en cultivos celulares bajo diferentes concentraciones de la droga y se compara con otro cultivo de tipo salvaje, se expresa en valores IC50 (concentración inhibitoria de 50 %). Es un método lento y costoso.

El método genotípico está basado en el análisis de las mutaciones asociada con la resistencia, determinado por la amplificación y secuenciación directa del genoma viral o por hibridización con cepas salvajes u oligonucleótidos mutantes. Solo detecta entre el 20-30 % del total de la población analizada, por lo que se considera un método indirecto de medir la resistencia.

2.4.4.2. Mecanismos de la resistencia.

Los IRTN son prodrogas que sólo se hacen efectivas después de ser convertidas en trifosfatos. Estos IRTN fosforilados dentro del DNA proviral bloquean competitivamente con los desoxinucleótidos trifosfatos (dNTPs), así bloquea la elongación del mismo y lleva a la interrupción de la cadena.

Los análogos de nucleótidos requieren solo dos de los tres pasos de la fosforilación.

Existen dos mecanismos bioquímicos mediante los cuales se produce la resistencia a los IRTN: Inhibición estérica que es causada por mutaciones incapacitantes de la reverso-transcriptasa para reconocer estructuralmente las diferencias entre IRTN y dNTPs, por lo que la presencia de un IRTN es entonces desviado a favor de dNTPs (Ej. la mutación M184V; Naeger 2001). El otro mecanismo es la fosforolisis que por la vía ATP o pirofosfato lleva a la remoción del IRTN ya incorporado de la cadena de crecimiento del DNA. (Ej. las

mutaciones M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q; Meyer et al.2000). Esta última vía lleva a resistencias cruzadas entre los IRTN con cierto grado de diferencias entre ellos (AZT, d4T > ABC > ddC, ddl > 3TC). Los IRTNN también inhiben la enzima viral transcriptasa inversa (RT). Se unen al nicho hidrofóbico cercano al dominio catalítico. Las mutaciones en el sitio de unión reducen la afinidad de los IRTNN a la RT y causan la falla del tratamiento.

Los IP impiden el rompimiento del precursor gal-poliproteína viral por la enzima proteasa, por lo que se producen partículas virales inmaduras no infecciosas. La resistencia a los IP se desarrolla lentamente, pues es necesario el acúmulo de varias mutaciones. Existen distinciones entre mutaciones primarias o secundarias. La primaria está localizada dentro de un sitio activo de la enzima diana y reduce la habilidad de unión entre la enzima y el IP, reduciendo además la actividad de la enzima. La secundaria está localizada fuera del sitio activo y usualmente ocurre después de la mutación primaria resultando en una resistencia fenotípica, lo cual compensa la respuesta viral ocasionada por la mutación primaria. Sin embargo, la diferenciación entre las mutaciones primarias y secundarias sólo puede proporcionar una valoración aproximada del grado de resistencia.

2.4.4.3. Transmisión de la Resistencia en las cepas VIH.

La importancia clínica de la resistencia que ya está presente al inicio de la TARVAE sigue siendo confusa. La resistencia fenotípica de IRTNN para la Nevirapina fue encontrada en el 10 % de los pacientes, 25 % para el Delavirdine y 4 % para el Efavirenz. Menos del 1 % de los pacientes tenían resistencia fenotípica a los IRTN.

2.4.4.4-Interpretación del perfil genotípico de resistencia.

IRTN: Para varios IRTN, tal como Lamivudine, y para los IRTNN una sola mutación puede desarrollar un alto grado de resistencia. Por esta razón, tales drogas se deben utilizar solamente en regímenes altamente eficaces. Sin embargo, en presencia de la mutación M184V lamivudina-específica, la respuesta al tratamiento no fue inferior debido a que esta mutación puede conducir a una reducción de la replicación viral y pérdida de la virulencia. El

término "TAMs" (del inglés, mutaciones asociadas a análogos de la timidina) es relativamente nuevo e incluye las mutaciones M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q, que fueron observadas inicialmente en terapia con Zidovudine y actualmente con la Estavudina. El término "NAMs" (del inglés, mutaciones asociadas a análogos de nucleósidos) también se utiliza en lugar de TAMs, Estas mutaciones se asocian a resistencia cruzada al resto de los análogos de nucleósidos excepto la Lamivudina.

La mutación M184V induce la resensibilización a la Zidovudina y a la Estavudina. Una combinación de las mutaciones M41L, de L210W y de T215Y aumentó la resistencia a la Zidovudina en más que diez veces en el 79 % de casos. Si la mutación M184V estaba también presente, sólo 52 % tenían más que diez veces aumentada la resistencia a la Zidovudina. Esta mutación también aumenta la sensibilidad al Tenofovir (Molinero et al. 2001). En contraste con esto, la presencia de M184V más múltiples NAMs o las mutaciones en las posiciones 65, 74 o 115 aumentan la resistencia a la Didanosina, Zalcitabina y Abacavir.

La supuesta multidrogoresistencia a todos los análogos del nucleósidos excepto a la Lamivudina se establece si ocurren algunas de las combinaciones siguientes: T69SSX, es decir la mutación de T69S más una inserción de 2 aminoácidos (SS, SG o SA) entre las posiciones 69 y 70, más una mutación asociada a la Zidovudina o Q151M más la mutación V75I, F77L o F116.

IRTNN: Existe un alto grado de resistencia cruzada en este grupo, pues una sola mutación puede originar una gran resistencia a uno o más IRTNN. La mutación relativamente frecuente de K103N conduce a un aumento de la resistencia en 20-30 veces a todos los IRTNN disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso adicional de los IRTNN en presencia de esta mutación.

La mutación de V106A conduce a un aumento de la resistencia en 30 veces al Nevirapine e intermedia al Efavirenz. Mientras que la mutación A98G, K101E y V108 conducen a un bajo grado de resistencia a todos los IRTNN. Resultado de la mutación L101I es la resistencia intermedia al Efavirenz, Delavirdine y la resistencia de bajo grado al Nevirapine. La Y181C/I causa un incremento en

30 veces de la resistencia al Nevirapine y temporal al Efavirenz.

La G190A se asocia a un alto grado de resistencia al Nevirapine y de una resistencia intermedia al Efavirenz y al Delaverdine. La mutación G190S y Y188C/L/H son mutaciones que dan por resultado un alto grado de resistencia al Nevirapine y al Efavirenz.

IP: El espectro de mutaciones para los IP ha sido bien estudiado. Aunque hay un alto grado de resistencia cruzada entre Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir y Ritonavir, las mutaciones primarias resultan relativamente específicas para drogas individuales. Si el tratamiento es cambiado tempranamente por otra combinación de IP antes de la acumulación de varias mutaciones, el nuevo régimen puede ser acertado.

El polimorfismo en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93 no llevan a la resistencia *per se*, pero compensa la actividad reducida de la proteasa causada por las mutaciones primarias.

El perfil típico de resistencia específica al Nelfinavir con la mutación primaria de D30N y otras mutaciones secundarias, dieron lugar a un bajo grado de resistencia cruzada al Indinavir, Ritonavir o Saquinavir. Si las mutaciones de M46I, V82A, L90M y otras mutaciones secundarias estaban presentes, las cepas demostraron ser resistentes al Ritonavir en 77 %, al Nelfinavir en 73 %, al Indinavir en 53% y 45 % al Saquinavir. La mutación L63P tiene muy poca influencia sobre la reducida capacidad replicativa de las mutaciones D30N.

La mutación G48V produce resistencia para el Saquinavir y conduce a un aumento de hasta diez veces de la resistencia, pero conjuntamente con la L90M da lugar a un mayor grado de resistencia que puede llegar a cien veces. La mutación V82A (T/F/S) ocurre principalmente al Indinavir y/o Ritonavir y conjuntamente con otras mutaciones, conduce la resistencia cruzada con otros IP. Las mutaciones que con frecuencia aparecen con el Indinavir, tales como las M46I/L63P/V82T/I84V o L10R/M46I/L63P/V82T/I84V son justamente de tipo salvaje. La mutación I84V conduce a la resistencia clínica a todos los IP. El patrón de resistencia al Amprenavir es diferente al de otros IP y está asociado a las mutaciones L10I/R/V/F, M46I/L, I54L/V, I84V y L90M.

La respuesta en pacientes tratados con IP, correlacionada con las mutaciones existentes, indica que con cuatro mutaciones la IC50 se incrementa por un factor medio de 2,7; para cinco mutaciones, por un factor medio de 13,5 y con ocho mutaciones, por un factor 44.

Sin embargo, el Lopinavir parece tener buena eficacia a pesar de la interpretación de resistencia cruzada al Indinavir, Ritonavir, Saquinavir y Nelfinavir.

2.4.4.5. Perfil de Resistencia a los nuevos medicamentos.

En este acápite describiremos con sencillez, los perfiles de resistencia de las nuevas drogas desarrolladas.

2.4.4.5.1. IRTNN:

AG1549 (Capravirine): Es un inhibidor de la reverso transcriptasa no-nucleósido de segunda generación, que parece tener actividad en presencia de la mutación Y181C, la cual esta asociada con una pérdida de la sensibilidad al Nevirapine y Delavirdine, o de la mutación K103N que confiere resistencia a los IRTNN.

TMC 125: Otro IRTNN de segunda generación que es efectivo contra cepas de virus salvaje y cepas con mutaciones tales como: L100I, K103N, Y181C, Y188L y G190A/S.

DPC083: Un IRTNN con buen perfil farmacocinético que es efectivo en la presencia de mutaciones simples y dobles como K100I o K103N, y K103N + Y181C, K103N + V108I, o K103N + P225H que son observadas en fallas al tratamiento con Nevirapina, Delaverdina y Efavirenz.

2.4.4.5.2. I P:

Tipranavir (TPV): El primer inhibidor de proteasa no peptídico que tiene buena eficacia contra virus resistentes a los IP. (Larder et al. 2000). Utilizado además en la combinación de TPV/RTV.

Atazanavir (Reyataz®), Hay limitados datos disponibles sobre el perfil de resistencia de este nuevo azapeptide IP. La mutación primaria al Atazanavir parece estar en la posición N88S. En los pacientes vírgenes de tratamiento y tratados con el Atazanavir, el desarrollo de la mutación de I50L con frecuencia conjuntamente con A71V, conduce a una reducción en la sensibilidad, pero

también a una sensibilidad creciente al Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir y al Saquinavir.

2.5. Profilaxis y tratamiento de las enfermedades oportunistas.

Antes de la aparición de la TARVAE el control de las enfermedades oportunistas tenía una gran influencia en la morbimortalidad de la infección por VIH, lo cual no ha dejado de ser importante, a pesar de los éxitos obtenidos con la terapia antirretroviral.

En las figuras **No 21 y 22** se hace un resumen de los tratamientos y profilaxis recomendados para las principales infecciones oportunistas, ⁽¹⁴⁷⁻¹⁵³⁾ así como la conducta frente a la coinfección TB/HIV. **(Figura No 23)**

En África se ha recomendado utilizar junto a los medicamentos antituberculosos, los antirretrovirales sobre todo en pacientes con conteo de CD4+ bajos ⁽¹⁵⁴⁾ con la opción de un esquema de dosis única de Efavirenz+Lamivudine+Didanosina. ⁽¹⁵⁵⁾

Por otro lado, se ha hecho hincapié en el valor de la profilaxis con Sulfaprim, cuyo uso se asocia con la disminución la morbimortalidad en los casos de VIH/sida, aún cuando se incluyan aquellos casos con tuberculosis pulmonar. ^(154, 156,157)

La notable disminución de la aparición de enfermedades oportunistas ha inclinado a algunos facultativos a detener los tratamientos profilácticos para las mismas una vez que los criterios que le dieron inicio han desaparecido. Sin embargo, no existen suficientes estudios sobre la utilidad de que sea suspendida sobre todo en los casos con profilaxis secundaria.

Tampoco existen suficientes datos acerca de la suspensión de la profilaxis para las recurrencias, aunque algunos autores han recomendado mantener la supresión en los casos de neurotoxoplasmosis, criptococosis, neumonía por *P. jiroveci* y micobacteriosis, incluyendo la tuberculosis. ⁽¹⁴⁷⁾

Debe hacerse hincapié en la prevención a la exposición de muchos otros patógenos sobre todo las infecciones bacterianas entéricas, microsporidios, *Criptosporidium spp.*, virus herpéticos, etc. con un grupo de medidas higiénico sanitarias que incluyen medidas de prevención de la transmisión durante el acto

sexual, utilización de medicamentos, precauciones para la exposición ocupacional, a animales, aguas y alimentos posiblemente contaminados; y para los viajeros que visitan otras regiones geográficas donde existen variadas enfermedades endémicas infecto-contagiosas. (16, 147, 158, 159)

2.6. Recomendaciones para la terapia antirretroviral en la gravidez (69,160-165)

El tratamiento antirretroviral está recomendado en todas las mujeres embarazadas independientemente de los parámetros clínicos, virológicos o inmunológicos, con el objetivo de prevenir la transmisión vertical del VIH. El diagnóstico temprano de esta infección conlleva la posibilidad de tratamiento para prevenir tanto la progresión de la enfermedad como la ulterior transmisión.

El tratamiento antirretroviral con drogas utilizadas durante la gravidez (AZT, 3TC, Nevirapine) reduce la transmisión perinatal de 22,6-28 % al 7,6-8%, y puede disminuir hasta a un 2 % si se aplica terapia antirretroviral de acuerdo a los criterios establecidos. Sin embargo, el riesgo de transmisión se incrementa cuando los conteos de CD4+ están por debajo de 200 cel/mm³ y la carga viral por encima de 1000 copias/mL.

En relación al Nevirapine se ha reportado hepatotoxicidad en casos con más de 250 células. Asimismo, se ha observado que en los regímenes combinados con Nevirapine la suspensión de la terapia implica una "monoterapia" farmacodinámica, lo cual puede producir resistencia en 16 % de los casos.

El Nelfinavir debe indicarse dos veces al día 1,250 mg

Evitar el Efavirenz, Hidroxiurea y Tenofovir (teratogénico en animales), la combinación de ddi+d4T (produce acidosis láctica y/o hepatotoxicidad) y el Amprenavir (tiene propilenglicol),

Antes del parto

- Para madres sin previo tratamiento: Si cumple los criterios de CD4+ < 350 células / mm³ y carga viral > 1000 copia / mL, comenzar triterapia que incluya AZT.

Si no cumple los criterios: Iniciar el tratamiento con AZT a partir de la semana 14 hasta el inicio del trabajo de parto o cesárea.

Si ya se había iniciado el tratamiento antirretroviral, durante el primer trimestre no es necesario suspenderlo, pues no está demostrada la acción teratogénica. Si es suspendido, deben suspenderse todos los medicamentos y reiniciar el tratamiento juntos.

- Para la madre con tratamiento previo: Mantener el tratamiento con las observaciones arriba señaladas.
- Adicionar siempre o sustituir por AZT en los casos en que no forme parte del esquema.

Esquema: Zidovudina: 300 mg 2 v/día o 200mg 3v/ día o 100mg 5v/día
Durante el parto: Zidovudina: 2mg / Kg. en 1 hora seguido de 1mg / Kg. / hora o 300 mg oral cada 3 horas, hasta el final del parto o tres horas antes de la cesárea.

En los últimos años se ha preconizado, con el objetivo de disminuir la transmisión, sobre todo en las madres sin tratamiento previo, la administración de Nevirapine 200 mg oral al comienzo del trabajo de parto seguido de 2 mg/Kg. al niño a las 48 horas, a pesar de que se ha planteado la posibilidad de mutantes de resistencia a los IRTNN en un 20 % de los casos. ^(69, 153, 155,166- 168)

Otros esquemas: Zidovudina 600 mg + lamivudina 150 mg al comienzo del parto, seguido de 300 mg del primero cada 3 horas + 150 mg del segundo cada 12 horas hasta el parto. Con tratamiento de 2 mg/Kg. cada 12 horas de ambos medicamentos durante 7 días al niño. ⁽⁶⁹⁾ Así como Estavudine con o sin Lamivudina ⁽¹⁶⁹⁾ como posible alternativa

Post parto: Madre: Con tratamiento previo: continuar tratamiento

Sin tratamiento previo: Evaluar el tratamiento

Recién nacido: Zidovudina 2mg/Kg. cada 6 horas desde las 8-12 horas de nacimiento hasta las 6 semanas.

Si el tratamiento no fue utilizado durante el parto, usar el tratamiento combinado, sobre todo si se sospecha resistencia a la Zidovudina.

Lactancia materna: Existen criterios de que por esta vía la transmisión puede disminuirse con la administración de Tenofovir a la madre ^(165,170) o la

prolongación de otros esquemas combinados de antirretrovirales después del parto. ⁽¹⁶⁵⁾

Sin embargo, la OMS ha recomendado en países con bajos recursos a las madres infectadas con VIH, que en los primeros seis meses de vida del bebé sólo sea alimentado con leche materna, a menos que la leche sustituta sea aceptable, viable, asequible y segura para ellas y sus hijos.

Cuidados Generales:

Pre-parto: Considerar quimioprofilaxis de las enfermedades oportunistas, vacunas, etc.

Durante el parto: observar las medidas de Precauciones Universales.

Recomendar la cesárea de acuerdo a las posibilidades reales de cada país.

Post parto: indicar el uso de anticonceptivos y la práctica de sexo seguro

Cuidado pediátrico:

El cuidado de la salud del niño va dirigido hacia el fomento del desarrollo normal desde la infancia hasta la edad adulta, para ello los médicos deben utilizar eficazmente las consultas periódicas, en las que además de la exploración física y la anamnesis, el médico debe evaluar el desarrollo cognitivo, la vida social y familiar de los mismos.

Al nacer el bebé necesita ser examinado para el VIH y luego frecuentemente durante los dos primeros años de vida, incluso si se determina que un bebé no tiene la infección del VIH. Es importante que los bebés nacidos de mujeres positivas tengan todas las vacunas de la niñez, que no estén contraindicadas.

Si es positivo al VIH, incluye además la provisión de tratamiento pediátrico: antibióticos profilácticos y terapia antirretroviral, así como protección, cuidado y apoyo mediante programas dedicados a fortalecer a las familias; movilizar las respuestas de las comunidades; asegurar que los huérfanos y los niños más vulnerables tengan acceso a servicios esenciales, incluyendo educación y servicios de salud; asegurar que los gobiernos ofrezcan protección a los niños a través de políticas públicas y marcos legales; y aumentar la toma de conciencia en todos los ámbitos para crea ambientes favorables.

2.7. Prevención.

Cuanto más baja es la carga viral, menos infeccioso es el paciente. El estudio prospectivo de 415 parejas VIH discordantes en Uganda exhibió que de 90 nuevas infecciones durante 30 meses, ninguna ocurrió de una pareja infectada con una carga viral por debajo de 1500 copias/mL. El riesgo de la infección aumentó por cada logaritmo de carga viral en un factor de 2.45. Los estudios han demostrado que el decrecimiento logarítmico de la carga viral en plasma y líquido seminal es paralelo, pues un decrecimiento de varios logaritmos en el plasma después de varios meses es también observado en semen. Aunque el riesgo individual es difícil de determinar, esto parece cierto también para la mucosa vaginal y anorrectal, independiente de que estos niveles en sangre y otros fluidos corporales no siempre se correlacionan.

La confianza en los efectos preventivos de la TARVAE en los años recientes, ha provocado un aumento de las conductas de riesgo de los individuos.^(26, 158)

Métodos de control: ^(31, 171)

- Medidas preventivas / Programas de control
- Educación para la salud y consejería
- Uso profiláctico de condón, prácticas de sexo seguro. Modificar hábitos
- Tratamiento a los usuarios de drogas
- Servicios de orientación para pruebas de diagnóstico precoz
- Seguimiento de la embarazada
- Aplicación de precauciones universales
- Vacunaciones
- Control de pacientes y contactos, tratamiento de pacientes y ambiental.

No hay suficientes recomendaciones relacionadas con la reducción de la transmisión del VIH después de una exposición no ocupacional debido a la falta de datos sobre la eficacia de los agentes antirretrovirales en esta situación por lo que debe de equilibrarse los beneficios potenciales y el verdadero riesgo

El riesgo de transmisión no ocupacional está entre el 0,1 y 0,3 por ciento, por lo que su uso es restringido para las exposiciones de alto riesgo (receptoras con infectados por VIH),⁽⁷²⁾

2.7.1. La vacuna

En más de una década de investigación se han desarrollado y evaluado en animales y seres humanos alrededor de dos docenas de candidatos vacunales. No obstante existen serios problemas teóricos y prácticos para lograr la ansiada vacuna. Una vacuna contra el VIH pudiera prevenir completamente la infección confiriendo un estado de “inmunidad esterilizante”, que permita tan solo una infección abortiva sin viremia crónica, o una infección crónica con bajo nivel de viremia, lo cual podría tener un buen pronóstico con relación a la progresión de la enfermedad.

Las estructuras víricas superficiales del VIH, son las que más interesan para obtener una vacuna eficaz. En este sentido, la proteína gp 160 y sus componentes gp 120 y gp 41 serán las que previsiblemente den lugar a una respuesta protectora más eficiente, ya que son las proteínas que reaccionan específicamente con el componente CD4 presente en las células infectadas. Si se consiguiera bloquear estas gp no se produciría la adhesión ni penetración del virus y por tanto, la infección. La gp 120 y específicamente el anillo V3, contienen estructuras variables, lo que hace que la respuesta inmune no sea protectora ante la estructura que ha variado.

Entre las estrategias de vacunas que se han propuesto y ensayado a nivel mundial se encuentran:

- Las vacunas que utilizan virus completos atenuados o muertos.
- Las vacunas de ADN desnudo
- Las vacunas recombinantes o de péptidos sintéticos utilizando proteínas de membrana gp 126 y gp 120.
- Las vacunas de vectores vivos.

Según el objetivo que se persiga, las vacunas pueden clasificarse en:

- Profilácticas: Se trata de la vacuna clásica, es decir, la inoculación de la vacuna en una persona sana.
- Terapéuticas: La vacunación se realiza en el individuo ya infectado, con el objetivo de estabilizar los niveles de CD4+ consiguiendo una mejoría del enfermo y por tanto limitar la progresión de la enfermedad a SIDA.
- Interrupción de la transmisión vertical: Conviene recordar que se infectan aproximadamente entre un 15 y un 30% de los recién nacidos de madres infectadas sin tratamiento antirretroviral (aproximadamente 15-25 % durante la gestación y 75-85 % durante el parto y la lactancia).
Se trata de una vacuna contra el SIDA para bebés nacidos de madres infectadas con el propósito de protegerlos de la infección sin provocar daños en su organismo.

En el caso del VIH se conoce relativamente poco acerca de la respuesta inmune que puede proteger contra el virus, ya que no existe un estado de convalecencia. El crear una vacuna contra el virus no es sencillo, pues diferentes obstáculos como son: la ausencia de vacunas anteriores contra retrovirus, el largo periodo de latencia, la alta variabilidad de las proteínas de la envoltura, el desconocimiento de los indicadores de protección y la falta de un modelo animal adecuado, han impedido su desarrollo.⁽⁷⁾

El prototipo de vacuna terapéutica ya sufrió un fracaso hace algunos años. El Remune® fue una vacuna terapéutica basada en la proteína gp120 de la envoltura de un virus atenuado el cual fue desarrollado por un equipo dirigido por Jonas Salk, y aunque era inmunogénica no brindó ventajas clínicas relacionada con la prolongación de la vida y progresión de la enfermedad. Un estudio con más de 2500 pacientes en que se adicionó al TARVAE en 1999, fue interrumpido al no brindar ventajas o beneficios en cuanto al conteo de CD4+ y la carga viral. Este producto es hoy obsoleto aunque se han reportado resultados dudosos en Tailandia.⁽²⁶⁾

Cuba ha estado trabajando en la obtención de un inmunógeno preventivo, encaminado hacia tres variantes fundamentales: péptidos sintéticos, proteínas

recombinantes y vacunas de DNA desnudo, lo que la sitúa en el cuarto lugar en el ámbito mundial. En 1998, una vacuna de péptidos sintéticos fue probada y aunque resultó algo reactivogénica fue capaz de inducir respuesta de anticuerpos y linfoproliferación. ⁽⁷⁾

2.8. Profilaxis post exposición (PPE) para el personal de salud y no profesional. ^(30,66)

Los trabajadores de la salud o de laboratorios quienes tienen contacto con sangre o fluidos de pacientes VIH positivos están sometidos a riesgo de contraer la infección. El CDC de Atlanta ha confeccionado las guías para la PPE. ⁽¹⁷²⁾

El comienzo de la terapia antirretroviral inmediatamente después de la exposición puede abortar la infección por inhibición de la replicación viral.

El riesgo de transmisión per cutánea y el de exposición a membrana y mucosas es de 0,3 % y 0,09 %, respectivamente. Puede estar influenciado por varios factores entre los cuales están: el tamaño de la puntura, la severidad de la exposición, volumen de sangre y carga viral del paciente y calidad del líquido de exposición. **(Ver Figura No 24)**

Riesgo de infección que representan los diferentes fluidos humanos:

Líquidos de riesgo: semen, secreción vaginal, fluidos con sangre

Exposición con riesgo potencial: líquido sinovial, pleural, pericardio, amniótico.

Sin riesgo: saliva, sudor lágrimas, orina sin sangre, heces.

2.9. Orientaciones nutricionales.

Se sabe que en los pacientes con infección por VIH/sida diferentes factores intervienen en la patogenia de la malnutrición (anorexia, mala absorción, hipermetabolismo, desbalance endocrino), por lo que se ha sugerido que los mismos presentan mejoría y mayor supervivencia si mantienen su índice de masa corporal entre 25-30. En el año 1992 el CDC incluye el síndrome de consunción o desgaste como criterio de SIDA. Tal es su magnitud que entre 50-90 % de los pacientes con SIDA tienen malnutrición de gravedad variable y aproximadamente un 20 % desarrollan en algún momento síndrome de

consunción, siendo en un 7 % de los casos el primer criterio de SIDA, aunque la incidencia ha disminuido notablemente después de la introducción del TARVAE. (173-175).

El objetivo no es comer mucho sino comer bien.

Los objetivos del tratamiento nutricional puede resumirse en:

- Preservar el tejido magro
- Aprovisionar de todos los nutrientes necesarios para mantener un correcto estado nutricional
- Minimizar los síntomas de mala absorción
- Optimizar la repleción nutricional sobre todo después de presentar infecciones oportunistas
- Mejorar la tolerancia a la medicación y otros tratamientos
- Mejorar la calidad de vida
- Ser útil en algunos casos como cuidado paliativo.

La estrategia implica junto al TARVAE y el tratamiento de las enfermedades oportunistas, la identificación y tratamiento de las causas de malnutrición, el uso de medicamentos anabólicos y estimulantes del apetito y el establecimiento de un soporte nutricional adecuado que incluya medidas de seguridad higiénica, recomendaciones alimentarias y el uso, si fuera necesario, de alimentación parenteral y enteral.

Atender la mejoría cualitativa de la dieta y el estado de los micronutrientes puede jugar un rol importante en la optimización de la salud en pacientes infectados por VIH, particularmente en poblaciones desnutridas, así como en el manejo futuro de dicha infección. ⁽¹⁷⁶⁾

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño general del estudio.

Se realizó un estudio prospectivo descriptivo consistente en la caracterización de 1139 pacientes adultos portadores de la infección por VIH/sida atendidos en la Clínica Multiperfil de Luanda (Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico de Angola), durante el período comprendido entre Julio 2001 hasta Diciembre 2005, para describir la sintomatología clínica, categorías clínicas, la relación de algunos marcadores humorales con el conteo de linfocitos T CD4+, así como la respuesta al tratamiento médico indicado a un grupo de ellos.

Se elaboró y aplicó un diseño de estudio para la atención y seguimiento de los pacientes con infección por VIH/sida (**ANEXO No 1**) confeccionado por el autor, que incluye la recogida de la historia clínica detallada, los exámenes complementarios y la determinación del grupo en el que se encuentran acorde a las enfermedades oportunistas que presentan siguiendo la clasificación de la OMS-1990 y CDC-1993.^(40,41)

El conteo de linfocitos T CD4+ se realizó mediante el Citómetro de Flujo Beckman Coulter modelo EPICS XL utilizando anticuerpos monoclonales CD4 FITC/CD8 PE, CD3PE-CY5 según el fabricante (Immunotech, Francia), así como con el Contador de células *in vitro* Coulter Beckman INC., Francia. Las técnicas de laboratorio para los exámenes de hematología y química sanguínea,⁽¹⁷⁷⁾ fueron las convencionales utilizando el analizador químico TAGER 3000 Random Access Chemistry Analyzer Biothecnica Instruments.

3.2. Selección de los pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes adultos de 18 años o más, con el diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por VIH/sida atendidos por el autor, ya que estuvieron ingresados o asistieron a consulta externa. El diagnóstico fue confirmado mediante la utilización del algoritmo que se ajusta a las estrategias determinadas por la OMS.⁽⁴³⁾ (**Figura No 25**)

Se utilizaron las combinaciones de las pruebas de Elisa (Elisa Human HIV 1+2), InmunoComb (Immuno Comb II HIV 1-2. Bispot. PBS Orgenics, método de

ensayo inmunoenzimático indirecto en base sólida) y el Test Abbott Determine HIV $\frac{1}{2}$, (Figura No 26) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

A los pacientes que cumplían los criterios para el tratamiento antirretroviral establecidos por el programa del país, que tuvieron consentimiento personal a hacerlo y accesibilidad al mismo, (**Anexo No 2**) les fue indicado tratamiento antirretroviral. De este grupo participaron en el estudio de valoración de la respuesta al tratamiento, un total de 218 pacientes, que cumplían los criterios de:

- ❖ Estar bajo tratamiento antirretroviral continuo durante un año como mínimo.
- ❖ Haber sido atendido en consultas de seguimiento periódicas y tener al menos una evaluación clínica, conteo de linfocitos T CD4+, hemoglobina y CGL inicial, a los 6 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento.

Criterios de exclusión

- No cumplir con algunos de los criterios de inclusión.
- No tener adherencia al tratamiento o haberlo suspendido por un período de más de 15 días por cualquier motivo.

Para valorar la respuesta favorable al tratamiento fueron controlados los siguientes parámetros:

- Clínicos: Ganancia de peso, mejoría o desaparición de los síntomas que dieron motivo a la consulta, así como el decrecimiento en la frecuencia y severidad de procesos oportunistas.
- Humorales: Aumento del conteo de linfocitos T CD4+ y disminución de la carga viral, esta última si se realizó.

3.3. Procedimientos

Para el cumplimiento del objetivo No 1.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tipo de virus (según el test ImmunoCombs; **Figura No 25**), el sexo, grupo de edades, diagnóstico reciente

o no, síntomas y signos que motivaron la consulta, así como por el tiempo de persistencia de los mismos al momento del diagnóstico.

Se determinó la existencia de las enfermedades o procesos oportunistas mayores, menores y otras patologías asociadas más frecuentes, independientemente de que un mismo paciente pudiera tener una o más de ellas, y fueron clasificados en los grupos de acuerdo a las clasificaciones de la OMS-1990 y CDC-1993.

Los síntomas clínicos fueron asociados y agrupados en síndromes o formas clínicas de presentación por aparatos o sistemas.

Para el cumplimiento del objetivo No 2.

Los pacientes se dividieron de acuerdo a los resultados de las cifras de hemoglobina en tres grupos (≥ 12 g/dl, 10-11,9 g/dl y < 10 g/dl.), el conteo global de linfocitos (CGL) en > 1400 , 1200-1400 y < 1200 linfocitos $\times \text{mm}^3$. Estos parámetros fueron relacionados con el conteo de linfocitos T CD4+, la carga viral y las categorías clínicas A, B y C de acuerdo a la clasificación del CDC-1993. Se relacionó el conteo de linfocitos T CD4+ con la velocidad de sedimentación.

Para el cumplimiento del objetivo No 3

Se evaluó la respuesta al tratamiento antirretroviral, mediante los aspectos clínicos y humorales, así como, las principales reacciones adversas y las causas de los cambios en la terapéutica, en cada uno de los diferentes esquemas de tratamiento empleados.

3.4. Definición, categorización y operacionalización de variables.

-Variables-	-Operacionalización-	
	-Escala de clasificación-	-Categorías de la escala-
	<ul style="list-style-type: none"> • 20 o menos 	La edad se midió en años

Edad (años)	<ul style="list-style-type: none"> • 21-40 • 41-60 • Más de 60 	cumplidos en el momento de inclusión en el estudio.
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Medido según sexo biológico.
Momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Reciente • No reciente 	El momento del diagnóstico se midió sí era antes del año (RECIENTE) o más de un año (NO RECIENTE)
Tiempo de persistencia de los síntomas al momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 3 meses • 3-6 meses • > 6-12 meses • Más de 1 año 	El tiempo transcurrido desde el momento de inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico
Tipos de virus	<ul style="list-style-type: none"> • VIH-1 y VIH-2 	Tipos de virus 1 ó 2
Síntomas más importantes	<ul style="list-style-type: none"> • Presentes • Ausentes 	La presencia de los síntomas que motivaron la consulta
Clasificación CDC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SIDA (A3,B3,C1,C2,C3) • No SIDA (A1,A2,B1,B2) 	De acuerdo a la clasificación CDC-1993
Clasificación OMS	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV 	De acuerdo a la clasificación OMS-1990
Enfermedades o procesos oportunistas mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticadas • No diagnosticadas 	Aquellas enfermedades contempladas en el grupo C de la clasificación CDC. ⁽⁴⁰⁾

Enfermedades o procesos oportunistas menores	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticadas • No diagnosticadas 	Aquellas enfermedades contempladas en el grupo B de la clasificación CDC. ⁽⁴⁰⁾
Otras enfermedades asociadas	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticadas • No diagnosticadas 	Cualquier otra condición patológica no incluida en la clasificación CDC-1993
Hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> • >12 g/dl • 10-11,9 g/dl • < 10 g/dl 	Dividido en grupos de acuerdo a la conveniencia del estudio
Conteo global de linfocitos	<ul style="list-style-type: none"> • <1200 cél x mm³ • 1200-1400 • >1400 	Dividido en grupos de acuerdo a la conveniencia del estudio
Conteo de linfocitos T CD4+	<ul style="list-style-type: none"> • < 200 cel/mm³ o 14 % • 200-350 ó 14-21 %. • 351-499 ó 21- 28 % • ≥500 ó 29 % 	Dividido en grupos de acuerdo a la conveniencia del estudio. en células/ mm ³ ó %
Carga viral	<ul style="list-style-type: none"> • No detectable • <20000 copias/ml • 20-55000 • >55000-100000 • >100000 	Dividido en grupos de acuerdo a la conveniencia del estudio. en copias por mm ³ .
Velocidad de sedimentación	<ul style="list-style-type: none"> • ≥100 mm/hora • 21-99 • ≤ 20 	Dividido en grupos de acuerdo a la conveniencia del estudio. en mm/hora
Categoría	<ul style="list-style-type: none"> • A, B, C 	Categorías clínicas contempladas

clínica		en la clasificación CDC-1993
Uso de terapia Antirretroviral	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	<p>Sí: Uso de tratamiento antirretroviral</p> <p>No: No uso</p>
Pacientes con TARVAE incluidos en el estudio de respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • SÍ • NO 	<p>Sí: Pacientes bajo tratamiento y que cumplieran los criterios para ser incluidos en el estudio de respuesta al tratamiento</p> <p>No: No cumplieran los criterios</p>
Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • BUENA • FALLA o MALA 	Pacientes incluidos en el estudio de respuesta al tratamiento y que cumplieran los criterios de buena o mala respuesta al tratamiento
Tipos de reacción adversa	<ul style="list-style-type: none"> • SEGÚN TIPO 	Clasificación del tipo de reacción de acuerdo a la localización en sistema o aparatos.
Adherencia al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia • No adherencia 	Paciente que realiza el tratamiento ininterrumpidamente. No: suspensión del mismo por más de 15 días.

3.5. Recolección de los datos.

Los datos fueron recogidos por el autor en un modelo elaborado para este fin u hoja de registro de las observaciones, **(Anexo No 3)** en los que fueron recogidos los principales datos primarios de las historias clínicas, las principales variables: sexo, edad, resultado del conteo de linfocitos T CD4+, carga viral (para aquellos casos que lo tuvieran), eritrosedimentación, cifras de hemoglobina, conteo global de linfocitos, tiempo de inicio de los síntomas, síntomas principales de inicio, enfermedades o procesos oportunistas o no

asociados y clasificación de los pacientes de acuerdo a la clasificación de la OMS-1990 y CDC-1993.

3.6. Aspectos éticos.

Toda la información utilizada en el estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. El uso de la misma ha sido únicamente con fines científicos.

Todos los procedimientos fueron realizados según lo aprobado por los Comités Internacionales para ensayos en humanos (Declaraciones de Helsinki, Asamblea Médica Mundial, 2000), los de ética de manejo del paciente VIH/sida, y de acuerdo con las regulaciones establecidas en Angola.

Para realizar el examen clínico y de laboratorio de los pacientes, así como la administración de tratamiento antirretroviral a los pacientes, se solicitó el consentimiento verbal e informado del mismo.

La selección de la terapia antirretroviral y de los tratamientos de las enfermedades oportunistas se hizo bajo los principios de la máxima beneficencia y teniendo en cuenta no hacer daño, así como las pautas internacionales existentes y la accesibilidad financiera y existencia de los mismos.

Las tomas de muestra se realizaron bajo los principios de máxima seguridad para el paciente y el personal de salud.

En todos los casos los pacientes resultaron beneficiados, pues se les realizó examen físico y de laboratorio completo que confirmaron su condición, fueron clasificados y tratados de acuerdo a sus posibilidades, lo cual mejoró el estado de salud y calidad de vida. El protocolo de investigación de esta tesis fue aprobado y aceptado por la comisión de ética de la Subdirección de Atención Médica del IPK y el tema de tesis fue aprobado por el CITMA (Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente)

3.7. Control semántico y definiciones.

ANEMIA: Fue definida la anemia a partir de cifras de Hemoglobina < 11 g/dl.

CAMBIO DE TRATAMIENTO: Es la variación de la terapéutica inicial por diferentes razones. (Interacción, resistencia, adherencia, toxicidad, otras).

CERVICITIS POR GONOCOCOS: Infección del cuello uterino producida por la *Neisseria gonorrhoeae*, mediante diagnóstico de laboratorio.

CITOPENIA: Es la presencia de leucopenia y/o plaquetopenia y/o disminución de las cifras de hemoglobina de un gramo o más por decilitro, atribuible a la medicación antirretroviral.

ENFERMEDADES O PROCESOS OPORTUNISTAS: Enfermedades en el curso de la infección por VIH/sida según la clasificación CDC-1993.

LEUCOPENIA: Cuando las cifras de leucocitos se encontraban por debajo de $4,0 \times 10^9 /L$

NEUMONÍA BACTERIANA: Todo paciente con sintomatología respiratoria, hallazgos al examen físico e imagen radiológica sugestiva, independientemente del resultado del esputo bacteriológico y cuyo resultado de BAAR fuera negativo.

NEUMONIA POR P. JIROVECI: Todo paciente con manifestaciones respiratorias progresivas, con pobre o mala respuesta al tratamiento antibiótico convencional, imágenes radiológicas intersticiales sugestivas y cifras de deshidrogenasa láctica elevadas.

NEUROTOXOPLASMOSIS: Paciente con manifestaciones neurológicas focalizadas o no, con estudio de LCR negativo y, con o sin imagen sugestiva en el estudio de RMN o TAC.

PACIENTE TUBERCULOSO: Pacientes con más de tres semanas con síntomas respiratorios fueron clasificados como sospechosos de TB pulmonar, por lo que se les realizó examen de rayos x de tórax y pesquisa de BAAR en muestras seriadas de esputo. Y fueron clasificados como TB pulmonar:

- Confirmados: Los pacientes con al menos un resultado positivo de esputo BAAR directo, descartadas otras causas posibles por cultivo bacteriológico.
- Igualmente aquellos con esputos negativos pero con imagen radiológica sugestiva y mala respuesta al tratamiento antibiótico sistémico y descartadas otras causas por microbiología.

Criterios radiológicos: Según la Sociedad Americana de Tórax

- Normal
- Anormal pero no consistente de TB: Si la infiltración era en zona baja y sin rasgos de ser clásica.
- Consistente en TB: Si la infiltración era en más de una zona pero sin rasgos de clásica.
- TB clásica (Uno de estos criterios)
 - Cavitación
 - Enfermedad de lóbulo superior
 - Derrame pleural unilateral
 - Consolidación con adenopatías hiliares o paratraqueales.
 - Enfermedad bilateral severa
 - Fibrosis o calcificación

REACCIONES ADVERSAS: Son las reacciones no deseadas inherente a la medicación (reacción colateral, tóxica, por idiosincrasia o de hipersensibilidad), tales como: trastornos gastrointestinales, manifestaciones cutánea, neurológicas periféricas dada por parestesias, trastornos de la sensibilidad, dolor, etc., mielopáticas cuando las cifras de hemoglobina descendieron por más de 1g/dl de la inicial, las cifras de leucocitos estuvieran por debajo de 2 000 x mm³, y las plaquetas por debajo de 150 000 x mm³.

REACCIONES ADVERSAS GASTROINTESTINALES: Reacciones adversas a los medicamentos dada por cualquiera de los síntomas siguientes: náuseas, vómitos, acidez, diarreas, dolor abdominal

REACCIÓN ADVERSA HEPÁTICA: Signos de citolisis hepática dado por elevación de las transaminasas y atribuibles al uso de antirretrovirales.

REACCIÓN ADVERSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Síntomas que acompañan al uso de antirretrovirales como el Efavirenz: vértigos, cefaleas. insomnio, alucinaciones, ansiedad.

RECIDIVA: Aparición de un proceso oportunista u otra patología asociada a la infección por VIH, ocurrida después haberse logrado una adecuada respuesta con el tratamiento antirretroviral.

RECONSTITUCIÓN INMUNE: Desorden inflamatorio atípico asociado con la recuperación inmunológica, caracterizado por un deterioro clínico-paradójico de supuestas enfermedades latentes en los primeros meses de tratamiento con una adecuada respuesta virológica y/o inmunológica.

RESPUESTA TERAPÉUTICA:

Criterio de buena respuesta.

- Tener una disminución de la carga viral: no detectable a los 6 meses. (Con o sin reducción de menos de 0,50-0,75 log a las 4 semanas o < 1 log a las 8 semanas), y/o.
- Aumento del conteo de linfocitos T CD4+ en mayor o igual a 50 células entre 4-8 semanas y de 100-200 células /mm³ por año o estable.
- No deterioro clínico, desaparición de los síntomas, ganancia de peso de más del 5 %, no aparición o disminución de la frecuencia y severidad de los procesos oportunistas.

Criterios de fallo terapéutico.

- No cumplimiento de los criterios de buena respuesta de la CV.
- Deterioro clínico o aparición de procesos oportunistas no catalogados como parte del Síndrome de reconstitución inmunológica.
- Decrecimiento del conteo de linfocitos T CD4+ en dos ocasiones en el periodo de estudio de más del 3 % o en 30% de las cifras bases de por ciento o global, respectivamente.

SINTOMAS RESPIRATORIOS: Tos, expectoración, disnea o dolor torácico acompañado de fiebre o no.

SINTOMAS CONSTITUCIONALES: Fiebre, diarreas o pérdida de peso.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS: Síntomas que acompañan a cualquiera de los grandes síndromes neurológicos: cefaleas, vómitos, paresias, toma de conciencia, convulsiones, signos meníngeos, etc.

TRASTORNOS PSÍQUICOS: Alteraciones funcionales del sistema nervioso central de orden neurótico o sicótico.

TROMBOCITOPENA: Cuando las cifras de plaquetas se encuentran por debajo de las cifras normales (menor de 150 000 x mm³).

VAGINITIS POR TRICHOMONAS: Inflamación vaginal producida por la infección parasitaria por *Trichomonas vaginalis*.

VAGINOSIS BACTERIANA: Enfermedad ocasionada por la disbiosis o alteración del equilibrio bacteriano normal de la vagina, que permite el crecimiento excesivo de ciertas bacterias, fundamentalmente anaeróbicas.

WASTING SÍNDROME. CONSUNCIÓN O SÍNDROME DE DESGASTE: Pérdida no intencional del 10 % del peso habitual y que no puede atribuirse a otra causa, acompañada de fiebre y diarreas durante más de 30 días.

3.8. Análisis estadístico y presentación de los resultados.

Al concluir, y para el procesamiento de la información, la misma fue colectada y vertida en una base de datos. Estos datos fueron agrupados, organizados y procesados en un compilado, en el paquete para el análisis estadístico Epiinfo versión 6, Fox Plus.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas expresadas en tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para las variables cuantitativas la descripción se hizo a partir de medias y desviaciones estándar.

Con el propósito de demostrar la relación entre variables como los parámetros humorales (hemoglobina, CGL), con los marcadores de deterioro inmunológicos (linfocitos T CD4+, carga viral) y las categorías clínicas, tratando de buscar patrones menos complejos para el seguimiento y control de los pacientes. Así como la relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y la velocidad de sedimentación, se utilizaron tablas de contingencia y la prueba Chi cuadrado para la evaluación de asociación entre variables cuantitativas. Los valores de p igual o menor de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el sistema estadístico SPSS Versión 10 sobre Windows XP en un microcomputador personal Pentium 4.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

El mayor número de pacientes correspondió al sexo femenino (58,6 %). (Tabla No 1)

Tabla 1. Distribución por sexo de los pacientes VIH/sida. Angola 2001-2005

-SEXO-	NO	%
Masculino	471	41,4
Femenino	668	58,6
Total	1139	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Los grupos etáreos más frecuentemente afectados fueron 21-40 y 41-60 años de edad con 69,79 y 26,69 %, respectivamente. (Tabla No 2).

Tabla 2. Distribución por grupo de edades de los pacientes estudiados.

-EDAD-	NO	%
≤ 20 (años)	29	2,54
21-40	795	69,79
41-60	304	26,69
>60	11	0,98
Total	1139	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

El 87,1 % de los pacientes fueron diagnosticados en un término menor de un año del comienzo de los síntomas. Presentaban síntomas el 87,01 %, el 52,4 %

en el momento del diagnóstico refirieron síntomas de más de 6 meses de duración. (Tabla No 3, 4).

Tabla 3. Momento del diagnóstico de los pacientes estudiados

-DIAGNÓSTICO-	No	%
Reciente	991	87,01
No reciente	148	12,99
Total	1139	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 4. Tiempo de inicio de los síntomas al momento del diagnóstico de los pacientes estudiados.

-INICIO DE SÍNTOMAS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO-		NO	%	
Sintomáticos	Duración	< 1 mes	151	15,2
		1- 3 meses	192	19,4
		> 3 a 6 meses	129	13,0
		> 6 meses	284	28,7
		Ignorado	235	23,7
	Subtotal	991	87,01	
Asintomáticos	Subtotal	148	12,99	
Total		1139	100	

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

A través del test rápido de Inmuno Combs se determinó que el 94,48 %, correspondió al VIH- 1, el resto al VIH-2 o formas combinadas. (Tabla No 5).

Los síntomas más frecuentes fueron, los síntomas constitucionales (pérdida de peso 51,4 %, fiebre prolongada de causa inexplicable 33,8 %, diarreas 33,01 %) y respiratorios 36,5 % (tos, expectoración y disnea). (Tabla No 6).

Tabla 5. Tipos de virus de los pacientes estudiados por diagnóstico rápido

-TIPOS DE VIRUS-	NO	%
Tipo 1	583	94,48
Tipo 2	2	0,32
Tipo 1 + 2	7	1,13
Test no diferenciado	25	4,05
Total	617	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 6. Síntomas más importantes al momento del diagnóstico clínico de los pacientes estudiados.

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

-SÍNTOMAS-		NO	%
Ambos sexos. N=1139	Pérdida de peso	585	51,4
	Respiratorios	416	36,5
	Fiebre	385	33,8
	Diarreas crónicas	376	33,01
	Lesiones de piel	324	28,44
	Astenia	180	15,8
	Anorexia	107	9,4
	Adenomegalia	106	9,3
	Trastornos neurológicos	34	2,9
	Trastornos psíquicos	7	0,61
Femenino n=668	Trastornos ginecológicos	148	22,16

De acuerdo a las clasificaciones utilizadas la mayoría de los pacientes acudieron en búsqueda de atención médica en un período de gran deterioro inmunológico como se expresa en las Tablas No 7 y 8

Corresponden al síndrome de desgaste, la tuberculosis, la neumonía por *P jiroveci*, sarcoma de Kaposi, candidiasis esofágica y neurotoxoplasmosis las enfermedades o procesos oportunistas más frecuentes. (Tabla No 9).

Tabla 7. Clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo a la clasificación de la OMS.

-GRUPO-	NO	%
I	212	18,6
II	142	12,5
III	248	21,8
IV	537	47,1
Total	1139	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 8. Clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo a la clasificación del CDC-1993.

-CLASIFICACIÓN-	-MARCÓ POR:-				-TOTAL-	
	-Enfermedad-		-CD 4-bajos			
	No	%	No	%	No	%
SIDA	537	47,14	212	18,61	749	65,75
No SIDA					390	34,25
Total					1139	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

La tuberculosis fue el segundo proceso oportunista clínicamente más diagnosticado, sobre todo las formas con participación del parénquima pulmonar que incluyen las formas pulmonares, pleuro-pulmonares y miliares, siguiéndole en proporción la ganglionar, pleural, y otras localizaciones (Tabla No 9-A). Fue la TB principal causa de los síndromes respiratorios descritos. (Tabla No 9-B). Sólo el 10,87 % fue confirmado bacteriológicamente.

Tabla 9. Enfermedades o procesos oportunistas mayores presentes en los pacientes estudiados

-ENFERMEDAD O PROCESO OPORTUNISTA MAYOR-	NO	% N=1139
Síndrome de desgaste	303	26,6
Tuberculosis	239	20,98
Neumonía por posible <i>P jiroveci</i>	31	2,72
Sarcoma Kaposi	25	2,19
Candidiosis esofágica	20	1,75
Neurotoxoplasmosis	16	1,40
Linfoma no Hodgkin	3	0,26
Neumonía recurrente.	6	0,52
Demencia	3	0,26
Retinitis por Citomegalovirus	1	0,08
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	0,08
Histoplasmosis sistémica	1	0,08

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 9-A. Tipos de tuberculosis

-TIPO DE TUBERCULOSIS-		No	%
Pulmonar	Pulmonar	151	63,2
	Mixta	25	10,5
	Miliar	18	7,5
Extrapulmonar	Pleural	23	9,6
	Ganglionar	15	6,3
	Otra localización	7	2,9
Total		239	100
Pacientes con baciloscopia positiva		26	10,87

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 9-B. Etiologías de las patologías pulmonares.

-PATOLOGÍA PULMONAR-	NO	%
Tuberculosis	194	46,6
Neumonía bacteriana	131	31,5
Neumonía por posible <i>P. jiroveci</i>	31	7,5
Otras patologías	60	14,4
Total de pacientes	416	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

La candidiasis oral y vaginal, así como las lesiones cutáneas por VHZ y VHS fueron las enfermedades o procesos oportunistas menores más frecuentes. (Tabla No 10). Otras manifestaciones cutáneas aparecen en la Tabla No 10-A.

Tabla 10. Enfermedades o procesos oportunistas menores

-ENFERMEDAD O PROCESO OPORTUNISTA MENOR-		NO	%
Ambos sexo N=1139	Candidiasis oral	281	24,67
	Virus del herpes zoster	107	9,39
	Virus del herpes simple	32	2,81
	Histoplasmosis cutánea	7	0,61
	Leucoplasia pilosa de lengua	6	0,52
	Polineuropatía	2	0,17
Femenino n=668	Candidiasis vaginal	165	24,7
	Inflamacion pélvica aguda	5	0,74
	Displasia cervical severa	4	0,59
	Cáncer ginecológico	1	0,14

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 10-A. Patologías dermatológicas

-PATOLOGÍA DERMATOLÓGICA-	NO	%
Lesiones por virus del herpes zoster	107	33,03
Micosis superficial	47	14,51
Vasculitis	40	12,35
Lesiones por virus del herpes simple	32	9,87
Piodermitis	30	9,25
Dermatitis seborreica	21	6,48
Sarcoma de Kaposi	18	5,56
Escabiosis	12	3,71
Histoplasmosis cutánea	7	2,16
Condilomas	5	1,54
Otras	5	1,54
TOTAL	324	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Algunos procesos patológicos no considerados oportunistas, pero que estaban presentes en un número de pacientes fueron la anemia, malaria, sepsis urinaria, neumonías y parasitismo intestinal por citar los más frecuentes. (Tabla No 11).

La amebiosis seguida de la estrongiloidosis, giardiosis, ascariosis y trichuriasis fueron los parasitismos intestinales más frecuentes en nuestros pacientes. (Tabla No 11-A).

Finalmente, la sintomatología ginecológica dada por secreción vaginal, lesiones de la mucosa vaginal y prurito vaginal fueron frecuentes y etiológicamente estaban causadas por candidiosis, trichomoniosis, cervicitis por diplococos y vaginosis bacterianas (Tabla No 11 y 11-B).

Tabla 11. Otras enfermedades asociadas de los pacientes estudiados

-OTRAS ENFERMEDADES-		NO	%
Ambos sexos N=1139	Anemia	451	39,59
	Malaria	182	15,97
	Urosepsis	150	13,16
	Neumonías	125	10,97
	Parasitismo intestinal	93	8,16
	Hepatitis reactiva	73	6,40
	Sífilis	53	4,65
	Hepatitis B	51	4,47
	Vasculitis	40	3,51
	Artritis reactiva	15	1,31
	Sinusitis	7	0,61
	Hepatitis C	3	0,26
	Abscesos hepáticos de etiología no precisada	3	0,26
	Fascitis necrotizante	3	0,26
	Insuficiencia renal crónica	2	0,17
	Fiebre tifoidea	1	0,09
	Tumor parotídeo	1	0,09
Depresión medular	1	0,09	
Femenino n=668	Cervicitis gonocócica	48	7,18
	Vaginosis bacteriana	41	6,13
	Vaginitis por <i>Trichomona vaginalis</i>	21	3,14

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

La sintomatología de los pacientes estudiados fue agrupada en síndromes o formas clínicas de presentación por aparatos o sistemas, donde el síndrome anémico junto a los síndromes del aparato respiratorio, manifestaciones dermatológicas y de desgaste fueron los más frecuentes (Tabla No 12).

Tabla 11-A. Tipos de parásitos.

-TIPO PARÁSITOS-	NO	%
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	39	41,93
<i>Strongyloides stercoralis</i>	21	22,6
<i>Giardia lamblia</i>	12	12,90
<i>Ascaris lumbricoides</i>	10	10,7
<i>Trichuris trichiura</i>	7	7,52
<i>Taenia saginata/solium</i>	1	1,07
<i>Enterobius vermicularis</i>	1	1,07
<i>Schistosoma mansoni</i>	1	1,07
<i>Ancylostoma duodenale</i>	1	1,07
Total	93	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 11-B. Síntomas ginecológicos.

-ALTERACIONES GINECOLÓGICAS-	NO	%
Leucorrea	98	66,21
Prurito vaginal	22	14,8
Lesiones mucosas	15	10,1
Dolor abdominal	5	3,37
Otras	8	5,39
Total	148	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

En la tabla No 13, aparecen las principales enfermedades asociadas y el momento de la evolución en que se produjo su diagnóstico.

Tabla 12. Posibles formas clínicas de presentación de los pacientes estudiados

-Forma clínica-		No	%
Ambos Sexos N=1139	Síndrome anémico	451	39,59
	Síndromes del aparato respiratorio	416	36,52
	Manifestaciones dermatológicas	324	28,44
	Síndrome de desgaste	304	26,69
	Síntomas generales o constitucionales	301	26,42
	Síndrome adénico	150	13,16
	Síndromes del sistema nervioso	34	2,98
	Síndromes psiquiátrico	7	0,61
Femenino n= 668	Manifestaciones ginecológicas	148	22,16

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Cuando relacionamos el conteo de linfocitos T CD4+ con el CGL (Tabla No 14), observamos que el 90,2 % de los pacientes con menos 1200 linfocitos por mm³, presentó un conteo menor de 200 linfocitos T CD4+ por mm³. Al estimar Chi cuadrado, se pudo hallar que estos resultados presentaban gran relación estadística demostrable ($X^2=71,1713$; $p=0,000$),

Resultaron con significación estadística (Chi-cuadrado: 40,2569; $p=0,0000$) según se expresa en la Tabla 15, la relación entre las categorías clínicas y el CGL, pues la proporción mayor de pacientes con menos de 1200 linfocitos por mm³ pertenecían a la categoría C de la clasificación del CDC-1993.

En relación con las categorías clínicas y las cifras de hemoglobina (Tabla No16), se encontró un predominio (44,7 %) de cifras de hemoglobina por debajo de 10 g/%, en aquellos pacientes pertenecientes a la categoría clínica C de la clasificación del CDC-1993. Al analizar las variables y estimar Chi cuadrado se halló una diferencia estadística significativa ($X^2=156,3416$; $p=0,000$)

Tabla 13. Síndromes de restauración inmune y recidivas de los pacientes estudiados

-ENFERMEDAD-	- APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD CON RELACIÓN AL TRATAMIENTO-						-TOTAL-	
	-Antes de tratamiento -		-Restauración inmune-		-Recidiva-			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Candidiosis orofaríngea	273	97,2	6	2,1	2	0,7	281	100
Tuberculosis	212	88,7	14	5,8	13	5,5	239	100
Malaria	163	89,6	3	1,6	16	8,8	182	100
Candidiosis vaginal	146	88,5	1	0,6	18	10,9	165	100
Neumonía	106	80,9	11	8,4	14	10,7	131	100
Virus herpes zoster	96	89,7	6	5,6	5	4,7	107	100
Parasitismo intestinal	88	94,6	-	-	5	5,4	93	100
Vaginosis bacteriana	33	80,5	-	-	8	19,5	41	100
Virus herpes simple	31	96,9	1	3,1	-	-	32	100
Neumonía <i>P Jiroveci</i>	30	96,8	-	-	1	3,2	31	100
Sarcoma Kaposi	25	100	-	-	-	-	25	100
Candidiosis esofágica	19	95	1	5	-	-	20	100
Vaginitis parasitaria	18	85,7	-	-	3	14,3	21	100
Neurotoxoplasmosis	13	81,3	1	6,2	2	12,5	16	100
Leucoplasia pilosa lengua	4	66,6	1	16,7	1	16,7	6	100
Fiebre tifoidea	--	-	-	-	1	100	1	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 14. Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y el conteo global de linfocitos

-CG L- (cel/mm ³)	-Conteo de linfocitos T CD 4+ (cel/mm ³)								Total	
	< 200		200-350		351-499		≥ 500			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
>1400	349	54,1	152	23,6	80	12,4	64	9,9	645	100
1200-1400	39	76,5	8	15,7	3	5,9	1	1,9	51	100
<1200	128	90,2	11	7,7	2	1,40	1	0,70	142	100
Total	516	61,6	171	20,4	85	10,1	66	7,9	838	100

Chi-cuadrado: 71,1713 $p=0,0000$

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 15. Relación entre las categorías clínicas y el conteo de global de linfocitos.

- Categoría Clínica-	-Conteo global linfocitos-(cel/mm ³)-						-Total-	
	<1200		1200-1400		>1400			
	No	%	No	%	No	%	No	%
A	67	29,6	9	3,9	150	66,4	226	100
B	32	9,9	28	8,7	262	81,4	322	100
C	121	24,9	29	5,9	335	69,1	485	100
-Total-	220	21,3	66	6,4	747	72,3	1033	100

Chi-cuadrado: 40,2569 $p=0,0000$

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 16. Relación entre las categorías clínicas y las cifras de hemoglobina,

-Categoría Clínica-	-Hemoglobina- (gramo/%)						-Total-	
	< 10		10-11,9		>12			
	No	%	No	%	No	%	No	%
A	17	10,3	36	21,8	112	67,9	165	100
B	63	18,9	101	30,4	168	50,6	332	100
C	204	44,7	155	33,99	97	21,3	456	100
-Total-	284	29,8	292	30,6	377	39,6	953	100

Chi-cuadrado: 156,3416 $p=0,0000$

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 17. Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y las cifras de hemoglobina

-Hemo globina - (g/%)	-Conteo de linfocitos TCD4+ (cel-mm ³)-								-Total-	
	< 200		200-350		351-499		≥ 500			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
>12	143	42,2	96	28,3	55	16,2	45	13,3	339	100
10-11,9	152	62,3	62	25,4	15	6,14	15	6,14	244	100
< 10	206	84,4	20	8,2	13	5,3	5	2,1	244	100
-Total	501	60,6	178	21,5	83	10,1	65	7,8	827	100

Chi-cuadrado: 117,1158 $p=0,0000$

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 18. Relación entre la VSG y el conteo de linfocitos T CD4+.

-VSG- (mm/hora)	-Conteo linfocitos T CD 4+ (cel-mm ³)-								-Total-	
	<200		200-350		351-499		≥ 500			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
≥ 100	186	82,3	28	12,4	8	3,5	4	1,8	226	100
21-99	190	60,7	78	24,9	28	8,9	17	5,5	313	100
20	25	22,5	40	36	22	19,8	24	21,7	111	100
-Total-	401	61,7	146	22,5	58	8,9	45	6,9	650	100

Chi-cuadrado: 129,7947 p=0,0000

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

En cuanto a la relación existente entre el conteo de linfocitos T CD4+ y las cifras de hemoglobina (Tabla No 17), el 84,4 % del grupo con cifras de hemoglobina por debajo de 10 g/%, presentaban menos de 200 linfocitos T CD4+ por mm³. Resultados que presentan significación estadística al calcular Chi cuadrado. ($X^2=117,1158$; $p=0,000$)

Analizando la relación entre la velocidad de sedimentación globular y el conteo de linfocitos T CD4+ (Tabla No 18), se pudo apreciar que el 82,3 % de los pacientes con cifras de VSG igual o mayor a 100, presentaban conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 linfocitos por mm³, encontrándose diferencias estadísticas significativas al estimar Chi cuadrado ($X^2=129,7947$; $p=0,0000$).

Tabla 19. Pacientes estudiados bajo tratamiento antiviral

-Total de pacientes estudiados-	-Con tratamiento-			
	SÍ		NO	
	No	%	No	%
1139	718	63,03	421	36,97

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

El 63,03 % de los pacientes del estudio estuvo bajo diferentes esquemas de tratamiento médico antirretroviral (Tabla No 19 y 20)

En la tabla No 21 observamos que tuvieron una respuesta favorable el 77,98 % de los 218 pacientes incluidos en el estudio de respuesta al tratamiento. Sobre todo a los esquemas que tenían un derivado de la timidina (estavudina o zidovudina), más lamivudina y nevirapina.

Las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral estuvieron presentes en el 50,91 % de los pacientes, siendo más frecuentes los trastornos neuropáticos periféricos dados por calambres, hormigueos y pesadez en los miembros, trastornos gastrointestinales dado por náuseas, vómitos, así como lesiones

Tabla 20. Pacientes con TARVAE incluidos en el estudio de respuesta al tratamiento

-Esquema de tratamiento-	-Total-		-Características-			
			-Situación /estudio.			
	No	%	-Incluidos-		-No incluidos-	
			No	%	No	%
1 IRTN	4	100	0	0	4	100
2 IRTN	31	100	15	48,4	16	51,6
3 IRTN	3	100	1	33,3	2	66,7
2IRTN+IRTNN	624	100	185	29,7	439	70,3
2IRTN+IP	42	100	15	35,7	27	64,3
OTROS	14	100	2	14,3	12	85,3
Total	718	100	218	30,4	500	69,6

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

cutáneas y trastornos hematológicos (Tabla No 22 y 23), donde las citopenias fueron más frecuentes en los esquemas que utilizaron AZT. Otras reacciones fueron pancreatitis (2 casos), alteraciones del sistema nervioso central (4), edema de miembros (1), cólico nefrítico (1), diabetes mellitus (1), lipodistrofia (4), hipercolesterolemia (3) y miopatía (1).

Tabla 21. Respuesta al tratamiento de los pacientes.

-Esquema de tratamiento-	-Estudiados-		-Respuesta-													
			-Buena respuesta-		-Fallas al tratamiento-											
					-Resistencia-		-Toxicidad-		-Adherencia-		-Interacciones-		-Accesibilidad-		-Total falla-	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
AZT+3TC	13	100	11	84,6	1	7,7	-	-	1	7,7	-	-	-	-	2	15,4
D4T+3TC	2	100	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
AZT+3TC+NVP	78	100	60	76,9	14	17,9	1	1,3	1	1,3	-	-	2	2,5	18	23,1
D4T+3TC+NVP	71	100	59	83,1	9	12,7	-	-	2	2,8	-	-	1	1,4	12	16,9
AZT+3TC+EFV	14	100	11	78,6	3	21,4	-	-	-	-	-	-	-	-	3	21,4
D4T+3TC+EFV	14	100	11	78,8	1	7,1	-	-	2	14,3	-	-	-	-	3	21,4
AZT+3TC+IND	4	100	4	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
D4T+3TC+IND	8	100	4	50	2	25	-	-	2	25	-	-	-	-	4	50
D4T+DDI+NVP	2	100	1	50	1	50	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50
D4T+DDI+EFV	6	100	3	50	2	33,3	-	-	1	16,7	-	-	-	-	3	50
D4T+DDI+KTA	1	100	0	0	1	100	-	-	-	--	-	-	--	-	1	100
D4T+3TC+NFV	2	100	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
AZT+3TC+NFV	1	100	0	0	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100
AZT+3TC+ABC	1	100	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
OTROS	1	100	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
Total	218	100	170	77,9	35	16,15	1	0,5	9	4,1	0	0	3	1,4	48	22,1

Fuente: Historia Clínica CIMECA

Tabla 22. Total de reacciones adversas por esquemas

-Esquema-	-Total de pa cientes-	-Reaccio nes adversas-	%
AZT+3TC	13	2	15,38
D4T+3TC	2	0	0
AZT+3TC+NVP	78	45	57,69
D4T+3TC+NVP	71	38	53,52
AZT+3TC+EFV	14	6	42,85
D4T+3TC+EFV	14	9	64,28
AZT+3TC+IND	4	1	25
D4T+3TC+IND	8	2	25
D4T+DDI+NVP	2	0	0
D4T+DDI+EFV	6	5	83,3
D4T+DDI+KTA	1	0	0
D4T+3TC+NFV	2	2	100
AZT+3TC+NFV	1	1	100
AZT+3TC+ABC	1	0	0
OTROS	1	0	0
Total	218	111	50,91

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla 23. Tipo reacciones adversas de los diferentes esquemas

-Esquema de Tratamiento-	-Total incluidos-	-Reacciones adversas-													
		-Citopenia-		-Trastornos gastrointestinales-		-Rash-		-Neuropatía-		-Hepatopatía-		-Hipertensión arterial-		-Otros-	
		No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
AZT+3TC	13	1	7,7	1	7,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4T+3TC	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AZT+3TC+NVP	78	10	12,8	9	11,5	6	7,7	3	3,8	-	-	11	14,1	6	7,7
D4T+3TC+NVP	71	1	1,4	4	5,6	7	9,8	16	22,5	2	2,8	2	2,8	6	8,5
AZT+3TC+EFV	14	2	14,3	1	7,1	-	-	-	-	-	-	2	14,3	1	7,1
D4T+3TC+EFV	14	1	7,1	2	14,3	3	21,4	2	14,3	-	-	-	-	1	7,1
AZT+3TC+IND	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25
D4T+3TC+IND	8	-	-	-	-	-	-	1	12,5	-	-	-	-	1	12,5
D4T+DDI+NVP	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4T+DDI+EFV	6	-	-	1	16,6	1	16,6	2	33,3	-	-	-	-	1	16,6
D4T+DDI+KTA	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4T+3TC+NFV	2	-	-	1	50	-	-	1	50	-	-	-	-	-	-
AZT+3TC+NFV	1	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
AZT+3TC+ABC	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OTROS	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	218	15	6,9	19	8,7	17	7,8	26	11,9	2	0,9	15	6,9	17	7,8

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Tabla No 24. Causas de cambio de la terapéutica

-Causas-	No	%
Fallo terapéutico	28	30,10
Toxicidad	28	30,10
Biterapia a triterapia	15	16,12
d4T por AZT	10	10,75
Accesibilidad	6	6,45
Embarazo	3	3,22
Poca adherencia	2	2,15
Otros	1	1,075
Total	93	100

Fuente: Historias Clínicas CIMECA

Por diferentes razones, un grupo de pacientes cambió la terapéutica, un fallo en la respuesta **por posible resistencia** a los medicamentos, fue el principal motivo, así como la toxicidad medicamentosa (Tabla No 24).

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

V. DISCUSION

El comportamiento de los 1139 pacientes comprendidos en el estudio, se corresponde de forma general a la epidemia en otros países donde predominan los individuos en edades sexualmente activas y de forma particular se manifiesta lo que ha sido, llamado la feminización de la epidemia. Este fenómeno está dado, según Stephen Lewis quien fuera enviado del secretario de la ONU a África, ⁽¹⁷⁸⁾ por la estigmatización social, económica y a los aspectos culturales que hacen de la mujer un instrumento sexual.

La detección de coinfección por VIH 1 y 2 resulta difícil solo desde el abordaje serológico y precisa pruebas de diagnóstico directo, que permitan una documentación fiable de algo no frecuente.⁽⁴²⁾ En nuestros casos predominó, el VIH-1 (Tabla No 5). Otros estudios actualmente se llevan a cabo en la región que permitirán determinar las cepas y serotipos más frecuentes.

Por ser el VIH/sida una enfermedad polisindrómica, a lo largo del curso de la infección, los pacientes acuden a consultas y aunque las complicaciones son expresión del deterioro inmune, un por ciento de los pacientes pueden desarrollar síntomas de SIDA, con conteo de linfocitos T CD4+ mayor de 200/mm³, como ha sido reportado (Roca, et al. 2002, Habana; Bartlett, et al. 2006, Baltimore; Artigas et al. 1996 España; y otros).^(27, 30, 31,33)

Los pacientes de nuestro estudio solicitaron atención médica cuando ya mostraban un marcado deterioro físico y la enfermedad se encontraba muy avanzada a juzgar por el marcado derrumbe inmunológico y demostrado además, por el grupo en que son clasificados desde un inicio. (Tabla No 7 y 8) De ello se puede deducir que el control e intervención primaria, se encuentran con serias deficiencias.

La pérdida de peso, diarreas y/o fiebre prolongada de causas inexplicables fueron los síntomas que motivaron la consulta médica en el grupo estudiado, siendo evidente la dificultad de poder precisar la etiologías en todos los casos debido a limitaciones económicas de los pacientes entre otros factores.

También son frecuentes los síntomas respiratorios, las lesiones de piel y la astenia. Mucho menos frecuentes aparecen los síntomas ginecológicos, anorexia y adenomegalias.

En el estudio, por las limitaciones de recursos, no se pudieron determinar por laboratorio las causas de diarreas de todos los casos, no obstante entre los casos estudiados fueron frecuentes la amebiosis, giardiosis y estrongiloidosis, aunque de por sí, pueden formar parte del cuadro de desgaste. (Tabla No 11-A) Según Bartlett and Gallant, 2006; las diarreas agudas pueden tener diferentes causas: idiopáticas, virales, y bacterianas (*Clostridium difficile*, *Salmonellas spp*, *Campilobacter yeyuni* y *Shigella*), entre otras. Mientras que las crónicas puede ser causadas por parásitos tales como *Mycrosporidium spp*, *Cryptosporidium spp*, *Cyclospora cayetanense*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, virales o bacterianas (CMV, MAI), o ser Idiopáticas⁽³⁰⁾ Por otro lado, un tercio de los pacientes pueden tener síntomas esofágicos, cuya etiología obedece a múltiples causas: Cándidas 10-20%, HVS 2-5%, úlceras aftosas 10-20%.

Corresponden al síndrome de desgaste, la tuberculosis, la neumonía por *P jiroveci*, sarcoma de Kaposi, candidosis esofágica y la neurotoxoplasmosis, los procesos oportunistas mayores más frecuentes tal y como reportan otros autores. (Bartlett et al. 2006, Baltimore; Larrea et al. 2007, Sudáfrica; Hung CC et al. 2003, Taiwán)^(30,179,180)

Aunque la incidencia del síndrome de desgaste ha disminuido notablemente después de la introducción del TARVAE, como ha manifestado Dworkin MS. 2003, USA;⁽¹⁷⁵⁾ tal es la magnitud que entre 50-90 % de los pacientes con SIDA tienen malnutrición de gravedad variable y aproximadamente un 20 % desarrollan en algún momento este síndrome, siendo en un 7 % de los casos el primer criterio de SIDA. (Programa Nacional Contra el SIDA. 1997, España)⁽¹⁷³⁾ La tuberculosis fue la segunda enfermedad marcador más frecuentemente diagnosticada clínicamente, ya que solo el 10 % se evidenció por laboratorio (Tabla No 9-A) en nuestros pacientes. La mayor proporción correspondió a formas parenquimatosas que incluía las pulmonares, pleuro-pulmonares y

miliar, siguiendo en proporción la ganglionar, pleural, mixta y en otras localizaciones. Aunque el espectro de las enfermedades oportunistas y respiratorias ha cambiado con el uso de la terapia antirretroviral incluyendo la aparición de enfermedades no infecciosas pulmonares, (Hung et al. 2003, Taiwan; Wolf et al. 2001, Washington)⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾ continúa siendo el pulmón el órgano más comúnmente afectado por las complicaciones del VIH. Es conocido que el VIH modifica la epidemiología de muchas enfermedades infecciosas como la tuberculosis y neumonías bacterianas.^(183,184)

La tuberculosis constituye la enfermedad oportunista observada en el VIH con mayor presencia en África, con tasas de incidencia y prevalencia en algunos países entre 4-40%,(Hargreaves et al. 2001, Malawi)^(30,183) lo cual tiene una gran influencia en la progresión y transmisión del SIDA,^(183,185,186) a la vez que representa la segunda causa de muerte en pacientes con SIDA.^(180,187)

La causa principal de la alta coinfección Tb/VIH, lo constituye la transmisión exógena debido a la presencia de micobacterias en los esputos de los pacientes. En algunos estudios, Day et al; y Godoy et al^(186,188) han planteado un reducido impacto del VIH, sobre la endemicidad de la tuberculosis cuando esto se compara con otros factores como la edad, el alcoholismo y la presencia de cavernas pulmonares.

Una adecuada historia clínica acompañada de un detallado examen físico es a veces más importante para el diagnóstico, que la imagen radiológica del paciente, sobre todo, en áreas o países de bajos ingresos. (Chifumbe et al. 2003, Zambia).⁽¹⁸⁹⁾ Los pacientes coinfectados con *M. tuberculosis* y VIH pueden desarrollar una sintomatología florida, y en ocasiones atípica, con estudios radiológicos y microbiológicos normales, independientemente de los serotipos del VIH que posean.⁽¹⁸⁵⁾

Por esta razón, la quimioprofilaxis primaria es importante para el tratamiento de las infecciones latentes^(148,187,190,191) puesto que reduce casi en un 40% la prevalencia de la tuberculosis en pacientes VIH, y aún así, sigue siendo alta. Se puede asociar la quimioprofilaxis al tratamiento con antirretrovirales lo cual puede influir al disminuir la mortalidad.⁽¹⁹²⁾ La terapia supresiva o profilaxis

secundaria, sin embargo, no es recomendada, aunque algunos trabajos (Churchyard. 2003, Sudáfrica) ⁽¹⁴⁷⁾ mantienen el criterio de que pudiera ser beneficiosa, lo cual debe ser revisado oportunamente.

El tratamiento de la tuberculosis activa con esquemas de seis o nueve meses que han resultado efectivos, ⁽¹⁹³⁾ no tienen discusión, independientemente de las opciones que se pudieran tomar, debido a las interacciones con la terapia antirretroviral, que ha obligado a realizar ajustes en las dosis de los medicamentos. (Brennan-Benson et al. 2005, London; y Weiner et al. 2005, Chicago) ^(194,195)

La incidencia de tuberculosis decrece en los pacientes, durante los 5 primeros años de terapia antirretroviral, lo cual contribuye al control de la tuberculosis. Estudios de Lawn et al. 2005, Sudáfrica, ⁽¹⁹⁶⁾ plantean que pacientes con estado avanzado de inmunosupresión antes del TARVAE tienen mayor riesgo de padecer de tuberculosis durante dicho tratamiento y aquellos casos con derrame pleural en los que se ha usado tratamiento corticosteroideo, la incidencia de sarcoma de Kaposi pueden aumentar. ⁽¹⁹⁷⁾

Las neumonías en general ocuparon el octavo lugar entre todas las patologías en el grupo de pacientes estudiados. Los pacientes VIH son susceptibles a ser afectados por neumonías bacterianas siendo la forma más común de neumonías en la época anterior a la terapia antirretroviral, ⁽¹⁸¹⁾ la cual debe de ser diferenciada de otros procesos o condiciones infecciosas pulmonares (PJP, TB, micosis) o neoplásicas. ^(30, 198) En países, regiones o individuos que tienen posibilidades económicas, el uso de la TARVAE, vacunas y la profilaxis antibiótica ha sido importante y efectiva en la disminución de la frecuencia. ⁽¹⁹⁸⁻²⁰¹⁾ de las neumonías.

Históricamente, antes de la era del TARVAE, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* había sido muy frecuente en pacientes con VIH llegando a alcanzar tasas entre 11-30%, (Wolf. Washington, 2001; Zar et al. 2004, Sudáfrica; Morris et al. 2004, Los Ángeles) ^(181, 200,201) siendo raras las PJP en adultos africanos en los que son altos los índices de neumopatía inflamatorias y tuberculosis, como lo demuestra nuestro estudio.

En nuestro trabajo comparado con la literatura revisada, hubo una menor frecuencia de sarcoma de Kaposi, linfomas, PJP, LMP, NTX y neumonías recurrentes, quizás debido a la falta de recursos y las condiciones epidemiológicas que hacen variar el cuadro etiológico de las mismas.⁽³⁰⁾

La candidiasis oral y vaginal, así como las lesiones cutáneas por VHZ y VHS fueron los procesos oportunistas menores más frecuentes en los pacientes estudiados. Dichas lesiones mucocutáneas constituyen expresiones clínicas frecuentes en los pacientes con VIH/sida. ^(27, 30, 31,202)

Las vasculitis fueron las alteraciones dermatológicas más frecuentemente diagnosticadas si se descarta la candidiasis vaginal. Otras infecciones micóticas, virales y bacterianas forman parte de este complejo dermatológico en nuestros pacientes.

Numerosos estudios ⁽²⁰³⁻²⁰⁹⁾ han documentado que las lesiones de piel y mucosas en enfermedades sexualmente transmisibles ulcerativas como la lúes, chancroide y herpes genital, al igual que las vaginitis por *Candidas spp*, *Trichomonas* y vaginosis bacterianas, se relacionan con un incremento de la carga viral en las secreciones vaginales y probablemente con un aumento de la transmisión, ⁽²⁰³⁾ riesgo que disminuye con adecuado manejo ginecológico.⁽²⁰⁴⁻²⁰⁶⁾

Es común la coinfección VIH-lúes, ^(207,208) lo cual favorece la infección con otras ITS y puede presentarse con afectación del SNC, hepática y oftalmológica, con frecuentes recaídas.⁽²⁰⁹⁾

Un grupo de procesos no considerados como enfermedades oportunistas han estado presentes en nuestros pacientes. Por ejemplo: anemia, malaria, sepsis urinaria y parasitismo intestinal por citar los más frecuentes.

La anemia moderada y severa tiene una prevalencia alta de un 25 %, ⁽²¹⁰⁾ a veces asociada a otros factores de riesgo como el conteo linfocitos T CD4 +, el índice de masa corporal y el sexo femenino. En nuestros pacientes estudiados, el 39,59% presentaron anemia de diferentes grados.

Se han descrito anomalías hematopoyéticas en el curso de la infección por VIH^(211,212) capaces de provocar un decrecimiento en la supervivencia.⁽²¹³⁾ Entre ellas se encuentran anemia (30 % al inicio de la enfermedad y 70-80% al final), neutropenia (>50%) y plaquetopenia (40%).

Teóricamente, las células progenitoras mielopoyéticas CD34+ son resistentes al VIH, pero las células mieloides son infectadas, lo que se refleja en trastornos funcionales y decrecimiento de sus colonias, así como de otras células T y macrófagos.^(210,214)

Otros aspectos a tener en cuenta es la anemia secundaria al uso de los antirretrovirales, la presencia de enfermedades oportunistas que invaden/ocupan espacio en la médula ósea, las patologías inmunológicas que producen un alto consumo por eritrofagocitosis, u otros procesos crónicos.⁽²¹⁵⁾

Por ser la malaria una enfermedad endémica en el país de estudio, un 15,97 % de pacientes padecieron la misma, diagnosticada a través de gota gruesa, sin aparentes diferencias con respecto a los pacientes no VIH/sida. Sin embargo posterior al seguimiento, control y tratamiento para el VIH, la incidencia del diagnóstico de malaria disminuyó en estos pacientes.

La infección por VIH incrementa el riesgo de malaria severa⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾ aún con conteos de linfocitos T CD4 + normales.

En estudios realizados en países endémicos la malaria constituye el segundo diagnóstico entre pacientes con VIH (Ole-Nguyaine et al 2004, Tanzania),⁽²¹⁶⁾ con un marcado incremento de la parasitemia (Atzori et al 1993, Tanzania y Whitworth et al 2000, Uganda). En Costa de Marfil, entre los fallecidos con VIH, la muerte se asoció a la ausencia de tratamiento antimalárico en casos con fiebre inexplicable. (Anglaret et al 2002) y en otros países estas afirmaciones han sido demostradas (Chirenda et al 2000, Zimbabwe; Grimwade et al 2004, Sudáfrica; Niyongabo et al 1994, Zambia; y Leaver et al 1990, Burundi),⁽²¹⁷⁾ Igualmente, una reducción de la parasitemia ha sido reportada con el uso del Fansidar en pacientes con linfocitos T CD4 + bajos y anemia.(Shah et al 2004, Kenya).⁽²¹⁶⁾

Estos elementos demuestran que el VIH puede llevar a un incremento de las manifestaciones clínicas de la malaria, junto al aumento de la carga viral (Hoffman *et al* 1999 y Kublin *et al* 2002, Malawi)^(217, 218) con un incremento de la transmisión y progresión.

Sin embargo, se reporta una baja incidencia de malaria en VIH y la no demostración de anticuerpos antimaláricos por algunos investigadores (Grant *et al* 1997, Costa de Marfil; Kashamuka *et al* 2003 y Colebunders *et al* 1990, Greenberg *et al* 1991, RD Congo).⁽²¹⁶⁾

Es necesario analizar algunos aspectos que a veces resultan contradictorios, pues algunos autores⁽²¹⁸⁾ han planteado que la primoinfección del VIH, mejora la respuesta inmune a *Plasmodium falciparum* en residentes de áreas hiperendémicas y que la utilización de la malarioterapia ha demostrado la mejoría de algunos parámetros inmunológicos humorales y celulares de los pacientes con VIH,^(219,220) por lo que han expresado que la severidad y mortalidad del VIH no se incrementa en los pacientes con malaria.

Por último, es necesario tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las drogas antirretrovirales y antipalúdicas debido a la influencia sobre la enzima P450.⁽²²¹⁾ Por ejemplo, el uso de sulfas utilizado con frecuencia en la profilaxis de pacientes VIH presenta actividad antimalárica y es altamente efectivo,⁽²²²⁾ aunque puede producir aumento de la resistencia de los Plasmodios. La utilización de la cloroquina puede tener un efecto anti VIH.⁽²¹⁷⁾ Finalmente, está demostrado el efecto antimalárico *in vitro* de los algunos antirretrovirales.⁽²¹⁶⁾

La sepsis urinaria ha sido reporte frecuente en mujeres con VIH, favorecida por la estructura anatómica de la mujer y el deterioro del sistema inmune. Poco ha sido estudiado este aspecto, pero en nuestro estudio la sepsis urinaria definida por la sintomatología clínica de infección urinaria, unido al hallazgo de leucocituria y la ausencia de infección vaginal en las mujeres, fue encontrada en el 13,16 % de los pacientes. El valor predictivo del análisis de orina es pobre, pues no indica sólo infección por lo que este aspecto merece ser estudiado en futuros trabajos.

Son poco los parásitos descritos (*Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium parvum*, Microsporidios, *Toxoplasma gondii*), intestinales o no, involucrados en la evolución de la infección por VIH/sida. Modjarrad K et al. 2005, Zambia,⁽²²³⁾ ha sugerido que la infección intestinal pudiera estimular la disfunción de la respuesta inmune en pacientes VIH, aunque otros trabajos reportan no haber encontrado asociación con el incremento de la carga viral o el descenso de las células T CD4 +.⁽²²⁴⁾ Infecciones por helmintos, al igual que la malaria, se han visto asociadas al aumento del riesgo de transmisión materno fetal de VIH, por secreciones de IL 5 e IL13 debido a la activación de los linfocitos.⁽²²¹⁾

Existen varios estudios con tasas de prevalencia diferentes para la coinfección de VIH y parasitismo de acuerdo a la endemicidad de cada país o región. Entre las más altas se han reportado la infección por *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma mansoni*, *Mansonella perstan*. (Brown et al. 2004, Uganda; Kallestrup et al.2005, Zimbabwe).^(224, 225)

La diseminación y superinfección de las larvas de estrombiloides se ve asociada a la inmunodepresión de los pacientes incluido el VIH⁽²²⁶⁾ y a la infección bacteriana pulmonar.

Durante el embarazo, el tratamiento de cualquier parasitismo pudiera disminuir el riesgo de transmisión materno fetal del parasitismo y al mismo tiempo la progresión del VIH al reducir la replicación viral y aumentar el conteo de linfocitos T CD4+.^(221,227)

Este sería un tema para estudios futuros, pues se encuentran reportes en los que no se demuestra asociación entre el tratamiento antiparasitario y la disminución de la carga viral en pacientes VIH,⁽²²³⁾ a la vez de no ser beneficioso la instauración de tratamiento antihelmíntico en la progresión del VIH por las reacciones adversas.⁽²²⁴⁾

La frecuencia de hepatitis de nuestros casos fue baja, si se compara con otros autores.⁽²²⁸⁻²³¹⁾ La asociación de hepatitis y VIH es frecuente pero se reportan estimaciones variables en la frecuencia de esta coinfección. La hepatitis B es más frecuente en homosexuales y la asociación B+C, en drogadictos, con

prevalencias de entre 9 y 29 % en países desarrollados. La morbilidad por hepatitis se ve influida por factores que predisponen su evolución como son la edad, el alcoholismo y el conteo bajo de linfocitos T CD4+.(Opravil et al. 1998, Zurich; y otros) ^(30,228-231)

El riesgo de padecer hepatitis crónica se eleva entre un 10 y 30%, mucho más alto si se compara con un 6 % en individuos no VIH+, y por consiguiente la incidencia de cirrosis aumenta entre los pacientes VIH+. El tiempo de evolución también juega un papel importante, además de otros factores ya explicados como la recuperación del conteo de linfocitos T CD4+ y el incremento mantenido de la transaminasa, casi siempre asociada a infecciones activas. ^(228,229)

Existen dudas sobre la influencia de la hepatitis sobre el curso del VIH, pero el daño hepático se acelera con la infección por VIH y el fallo por causa hepática es la causa de muerte de estos pacientes, aún recibiendo TARVAE. ^(229,230,232-234)

Estudios en la década anterior han demostrado que algunos tumores aumentan su incidencia: por ej: SK y linfomas no Hodgkin. El sarcoma de Kaposi que en ocasiones se presenta con lesiones pulmonares o intestinales y sin lesiones en piel, ^(235,236) es la más común de las neoplasias en los pacientes con VIH con incidencias que varían de acuerdo a cada país, y asociado en más del 90% de los casos a la presencia de HHV-8.

En la última década, las manifestaciones músculo esqueléticas han cambiado las formas de presentación y a veces son de causa reactiva, consecuencia directa del VIH, infecciosas o medicamentosas. Las artralgias y artritis están presentes en pacientes con VIH entre 25-40% y 30-35 %, respectivamente. La miomiositis es frecuente en individuos con trastornos inmunes, así como la presencia de vasculitis y síndrome de Reiter. ⁽²³⁷⁻²³⁹⁾

El sistema nervioso central, puede afectarse durante el transcurso de la enfermedad, debido al efecto directo del virus o no, relacionado su comienzo y

progresión según Deshpande et al. 2005, India, ⁽²⁴⁰⁾ con el conteo de linfocitos T CD4+.

Según estudios tomográficos de pacientes VIH+ y que presentan convulsiones, una masa cerebral ocupante fue la causa más común detectada en estos enfermos (32%). La etiología de la lesión resulta de diferentes causas: idiopáticas (28%), o como consecuencia de infecciones oportunistas como la toxoplasmosis cerebral (3-10%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (2-4%), linfoma primario del SNC (3%) meningitis por *Criptococos* (8-10 %), tuberculosis, demencia asociada con el HIV (24%) y citomegalovirus (0,5%).^(30,241)

Otras manifestaciones neurológicas incluyen, accidentes vasculares agudos, enfermedad desmielinizante, complejo demencial, y trombosis de los senos venosos, así como neuropatías periféricas, patología de los cordones espinales, radiculopatías y miopatías.

Se ha sugerido que la coinfección HIV/HTLV-1 puede incrementar el riesgo de desarrollo de mielopatía asociada a la Paraparesia espástica tropical.⁽²⁴²⁾

Hogan et al; y Holkman et al,^(74,243) han planteado, la utilización del conteo de linfocitos T CD4+ y la magnitud de la CV en países desarrollados, para determinar el momento de inicio de la TARVAE, así como la respuesta al tratamiento.

Existen otros métodos más sensibles y específicos, pero más costosos como son el DNA/HIV⁽²⁴⁴⁾ y la determinación de linfocitos T CD4+ a través de anticuerpos fluorescentes descubierto por el Dr William Rodríguez (Massachussets General Hospital), utilizando una membrana con un sistema de flujo unido a un microscopio óptico.⁽²⁴⁵⁾

Estos métodos constituyen un real obstáculo para el inicio de la TARVAE por los recursos necesarios, a veces sofisticados, la infraestructura requerida y el alto costo de las técnicas, por lo que en países en vías de desarrollo, donde no cuentan con los recursos suficientes, la OMS ha sugerido utilizar el CGL como un marcador para el inicio y monitoreo de la TARVAE,^(65,77-79,136) pues,

autores como Brettle Oxford, 1997; Beck et al. London, 1996; Badri et al. 2003, Sudáfrica; Fournier et al. 1992, Miami, ⁽²⁴⁶⁻²⁵¹⁾ consideran, que ello constituye un importante marcador para el seguimiento de los pacientes con dicho tratamiento, sobre todo en los primeros dos años de impuesto el mismo.

Sin embargo, hay estudios que cuestionan su utilidad, expresando que un $CGL \leq 2000$ tiene una sensibilidad de 90,3 % para detectar linfocitos T CD4+ <200, pero con una especificidad de 53,5%. Cuando el CGL es bajo la especificidad aumenta, pero la sensibilidad disminuye, (Vander Ryst et al. 1998, Sudáfrica; y otros) ^(247,249) por eso, otros investigadores (Kimani et al. 2003, Kenya; Akinola et al. 2004, Nigeria; y otros) ^(80, 247, 249, 252) no lo consideran un marcador confiable del deterioro inmune y ha sido recomendado, por Space . 2003, Baltimore y otros, ^(66, 74, 79) asociar otros parámetros como la cifra de Hb < 12 g/dl.

Tal y como reportan otros autores, también en nuestro estudio, la relación de la fase clínica de la enfermedad con el nivel total de linfocitos constituye un indicador útil del pronóstico y de la supervivencia de los casos, ^(136,253,254) pues, la relación existente entre el CGL y la hemoglobina con otros parámetros como las categorías clínicas y las cifras de conteo de linfocitos T CD4+, resultó estadísticamente significativa con una $p=0,0000$. Ello sugiere que los valores de ambas determinaciones analizadas de conjunto con las clasificaciones clínicas existentes pueden constituir buenos predictores del deterioro inmunológico y ser utilizados para el inicio y monitoreo de la TARVAE en países con escasos recursos.

Aunque los valores de la velocidad de sedimentación globular siguen siendo útiles en el diagnóstico y seguimiento de patologías crónicas y sepsis, no existen trabajos que afirmen su utilidad como predictor en los pacientes con infección por VIH/sida. (García. España 2001; Sierra et al. 1987, Perú) ⁽²⁵⁵⁻²⁵⁷⁾ En nuestro estudio, al ser este parámetro también relacionado con el conteo de linfocitos T CD4+ se halló una relación significativamente estadística con una $p=0,0000$ al ser aplicado el test de Chi-cuadrado, lo cual sugiere, que puede

ser utilizada como un adecuado predictor de la evolución y pronóstico de la enfermedad, algo que hasta ahora no ha sido señalado o considerado.

Del total de pacientes atendidos el 63,03 % tenía indicado el tratamiento antirretroviral, cifra que representa el 100% de los necesitados. Se utilizaron esquemas de tratamiento con triterapia (fundamentalmente con 2IRTN + IRTNN o IP), aunque algunos pacientes tenían otros esquemas (Tabla No 22 y 23).

La infección por VIH está asociada a un alto riesgo de mortalidad proporcionalmente dependiente de la carga viral, el bajo conteo de linfocitos T CD4+ y otros factores como la drogadicción, enfermedades sistémicas oportunistas y el daño hepático. ⁽²⁵⁸⁾

Sin embargo, en la era de TARVAE la historia natural de la infección por VIH ha cambiado positivamente pues ha producido una disminución de la incidencia de las enfermedades oportunistas y las muertes. La implantación de dicha terapia ha tenido un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en la evolución de la enfermedad. ^(82,259-262)

En países subdesarrollados como Angola, existen condiciones como la mal nutrición, anemia, enfermedades asociadas a la pobreza, al cuadro higiénico sanitario y otros factores cuyos efectos no están bien delimitados, y entre los cuales se encuentran el sexo, raza, edad y el previo conteo bajo de linfocitos T CD4+, así como la falta de adherencia al tratamiento que pueden afectar el éxito de la terapéutica, sobre todos en los primeros meses de instaurada, según reportes de Mills et al. 2006, Toronto; Braitstein et al.2006, ART-LINC and ART-CC. ^(61,75,131,137,263,264)

Observamos que la respuesta al tratamiento de los pacientes incluidos en el análisis, en el que se expresa que hubo una respuesta favorable en el 77,98 % de los casos. Los esquemas con mayor proporción de pacientes con buena respuesta, resultaron aquellos que tenían en su composición un análogo de la Timidina (estavudina o zidovudina) más Lamivudina y Nevirapine tal y como se ha reportado por otros autores. ^(265,266)

Se ha reportado en la literatura una clara reducción en la incidencia de enfermedades como la PJP, neurotoxoplasmosis, citomegalovirus, candidiasis

oro-esofágica, tuberculosis y otras como la nefropatía, el desgaste y la cardiomiopatía producidas estas últimas, por el efecto directo del virus, ⁽²⁶¹⁾ aunque no hay una significativa disminución de otras como el cáncer invasivo cervical y la enfermedad de Hodgkin. ^(82,87,262,267-269)

En nuestro estudio, el impacto del tratamiento antirretroviral fue manifestado por la reducción porcentual importante de la incidencia de las principales enfermedades oportunistas.

No fue apreciable la cantidad de pacientes con la presencia de la infección por VIH-2 en los casos estudiados, lo cual puede incidir en ocasiones con poca respuesta al tratamiento. (Rodes et al. 2005, Madrid). ^(270,271)

Se describe la activación de algunas enfermedades durante los primeros meses del inicio de la terapia lo cual se ha considerado como el síndrome de restauración inmune que puede ocurrir en los primeros seis meses de comenzado el tratamiento, entre 30-40% de los individuos, así lo han reportado Lederman HM et al. 2003, Baltimore; y otros autores. ^(55, 106, 109,112-122,272-274)

Algunos defectos inmunes causados por la infección por VIH desaparecen siguiendo el TARVAE, pero la disfunción inmune residual puede ocasionar enfermedad. Casos de empeoramiento paradójico de enfermedades oportunistas relativamente poco tiempo después de haber comenzado la TARVAE, ocasionado por disregulación del sistema inmune en los primeros seis meses, conlleva presentaciones atípicas de enfermedades, como se observó en algunos de nuestros casos. (Tabla No 13)

En el caso de la tuberculosis pulmonar la terapia antirretroviral amplifica la activación de la misma sobre todo en las respuestas tempranas en individuos con conteo de linfocitos T CD4+ bajo, siendo menor cuando el paciente ya estaba tomando drogas antituberculosas. ⁽²⁷⁵⁾

El mayor número de fallos en la respuesta se debieron a posible resistencia a los medicamentos antirretrovirales, lo cual puede sugerir que el uso de antirretrovirales ha llevado a la aparición de variantes resistentes sobre todo los subtipos no-B, asociada a diferentes factores entre los que se encuentra el valor de la carga viral y la adherencia a los medicamentos. ⁽²⁷⁶⁾ Se ha descrito,

(Lederman et al. 2003 y Marie-Laure. 2003, Francia) ^(272,277) resistencia de 8% a los IRTN, 4% IRTNN y 8% IP.

Cuando se usan apropiados esquemas (convencionales y potentes), el desarrollo de la resistencia no es un evento común en los países subdesarrollados, pero es un problema serio por la expansión de los diferentes subtipos de VIH-1 y la propensión a la resistencia de algunos, convirtiéndose en un pivote en este ámbito. ⁽²⁷⁸⁻²⁸¹⁾

Con la introducción de la terapia antirretroviral junto a la resistencia, ha aparecido el fenómeno de las reacciones adversas a los medicamentos.

Las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral estuvieron presentes en el 50,91 % de los pacientes, siendo mas frecuentes los trastornos neuropáticos dados por calambres, parestesias y molestias en los miembros sobre todo en el caso del uso de la estavudina, trastornos gastrointestinales como nauseas, vómitos así como lesiones cutáneas y trastornos hematológicos .

El 5 % de los pacientes con inicio de la TARVAE y bajo conteo de CD4+ generalmente desarrollan rash en las primeras semanas con mayor riesgo en las mujeres. ^(53,282) El rash es relativamente común y aunque cualquiera de las drogas pueden producirlo es más frecuentemente reportado con IRTNN particularmente el Nevirapine con la cual puede ocurrir Síndrome S. Johnson. ⁽²⁸²⁾

Los trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarreas originan una gran cantidad de cambios o interrupciones del tratamiento con el riesgo de falla al tratamiento. ⁽²⁸³⁾

Un nuevo problema han sido los trastornos del metabolismo traducidos por: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglicemia, además de la distribución anormal de las grasas (obesidad central y pérdida de la grasa periférica) debido a la asociación de lipodistrofia con incremento del riesgo cardiovascular. La hiperglicemia es el resultado de la resistencia a la insulina y es detectada entre 13.6% y 46% de los pacientes, posiblemente llevando a diabetes mellitas tipo 2 (2.4% y 7%). ^(82,264,284) Por otro lado, el aumento de la tensión arterial y cardiopatías han aumentado su prevalencia, lo que favorece la

aparición de insuficiencias coronarias e infarto como causas de muerte en ascenso entre los pacientes VIH+.

La incidencia de neuropatía periférica y pancreatitis aguda pueden estar asociadas a factores tales como enfermedades biliares, alcoholismo, e infecciones como CMV, MAI, criptococosis, VIH, pero también a medicamentos entre los cuales se reportan los utilizados como tratamiento de las enfermedades oportunistas y los antirretrovirales (ddl, d4T, etc.)^(285,286)

Por diferentes razones un grupo de pacientes cambió la terapéutica, siendo el fallo en la respuesta al tratamiento, el principal motivo, así como la toxicidad medicamentosa.

Un nuevo tema muy discutido, reportado por Boschi et al. y Fernández et al. y que requiere estudios futuros por las discordantes opiniones es la interrupción del tratamiento, lo cual pudiera traer como consecuencia el ahorro de recursos y mayor adhesividad al mismo.^(287,288) El futuro incluye la combinación de nuevos inhibidores de la proteasas, ensayos de esquemas terapéuticos que tengan en cuenta las interacciones favorables de algunas mutaciones y la aparición de nuevos antirretrovirales.^(289,290)

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. No se observaron diferencias en las manifestaciones clínicas, formas de presentación, síndromes y enfermedades o procesos oportunistas asociados, con lo descrito en otros países, siendo frecuentes el síndrome de desgaste y la tuberculosis como procesos oportunistas marcadores de SIDA.
2. Los pacientes son diagnosticados con un marcado deterioro de su función inmune, con síntomas y complicaciones que permiten el diagnóstico clínico sindrómico con solo realizar el interrogatorio y el examen físico adecuado.
3. Igualmente se observa la tendencia de una feminización de la epidemia.
4. Se corresponde la mayor proporción de pacientes en los grupos etareos de mayor actividad sexual.
5. El conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la velocidad de eritrosedimentación constituyen predictores confiables del deterioro inmunológico y clínico, son marcadores útiles y económicos de supervivencia y pronóstico.
6. La respuesta al tratamiento con esquemas clásicos de antirretrovirales basados en análogos de la timidina (estavudina o zidovudina), lamivudina y nevirapine fue favorable en la mayoría de los casos, cuyo impacto en la evolución de la enfermedad se manifestó por la reducción de la incidencia de las principales enfermedades oportunistas, con mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES.

VII. RECOMENDACIONES.

1- Este estudio puede constituir un documento que contribuya a la capacitación y adquisición de conocimientos, de aquellos médicos que se inician en la atención de los pacientes con VIH/sida.

2- Continuar la realización de estudios similares en cada uno de los países y regiones con el objetivo de caracterizar regionalmente la epidemia, buscar otros parámetros de laboratorio más accesibles y confiables para el estudio y seguimiento de los pacientes en países con bajos recursos y contribuir a mejorar la calidad de la atención médica prestada.

3- Utilizar en los países de bajos ingresos clasificaciones clínicas junto a otros parámetros como el conteo de global de linfocitos, la hemoglobina y la velocidad de sedimentación globular, para el seguimiento inmunológico y la conducta terapéutica en los pacientes.

4. Iniciar el tratamiento antirretroviral con esquemas de primera elección por la buena respuesta terapéutica a los mismos.

CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1- CDC. (Centro de Prevención de Enfermedades). Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. Morb Mortal Wkly Rep. 1981; 30:250-2
- 2- Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-N York City and California. Morb Mortal Wkly Rep. 1982; 30: 305-8.
- 3- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med. 1981; 305:1425-31.
- 4- Plan Estratégico Nacional ITS/VIH/SIDA 2001-2006. República de Cuba. Aprobado por Resolución No 110 del Ministro. MINSAP. Octubre 2001. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/estrategia.pdf>.
- 5- Programa de Control y Prevención del VIH/SIDA en Cuba. Ministerio de Salud Pública. MINSAP 1997. Disponible en:<http://aps.sld.cu/E/prosida.html>
- 6- Katz HH. Infección por VIH. En: Lawrence M, Tierney S, Mc Phire, Maxine A, Papadakis, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento. Colombia: Ed. Manual Moderno; 2000. p. 1213-63.
- 7- Chamberland ME, Wold JW y Curran JW. Epidemiología y prevención del SIDA y la infección por HIV. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Enfermedad Infecciosa. Principios y Prácticas. 4.^a ed. New York: Editorial Panamericana S.A; 1997. p. 1308.
- 8- Ressik Aguirre S. Retrovirus. En: Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco MM, Zuazo Silva J, editores. Microbiología y Parasitología Médica. Vol.2. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 279-92.
- 9- Jiménez Sandoval O, Álvarez Gonzáles A, Villalón Oramas M. Conociendo sobre VIH. C.Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1998. p. 11-13.
- 10- Boyle BA. HIV in developing countries: A tragedy only starting to unfold. The AIDS Reader. 2000; 10(2): 77-9.
- 11- UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2007. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. [Accessed on December 2007].

- Available at http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2007/default.asp.
- 12- The global HIV/AIDS epidemic 2002-2003 [UNAIDS 2002.05 CD-ROM]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; December 2002.
 - 13- Tobi Saidel, Tran Vu H and Sartchenko I. Growing in silence: Selected regions and countries with expanding HIV/AIDS epidemics. *AIDS*. 2003; 17 (18S): S45-55.
 - 14- Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. *N Eng J Med*. 2004; 352(2):115-17.
 - 15- Plano Estratégico do Programa Nacional de luta contra a SIDA (PNLS) 1999-2002. República de Angola. Ministério da Saúde. Direcção Nacional de Saúde Pública. 1999.
 - 16- UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2006. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. [Accessed on April 2006]. Available at http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp.
 - 17- Kaplan JE, Hanson D and Dworkin MS, editors. 1999 USPH/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Guideline for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis*. 2000; 30 (Suppl 1): S1-29.
 - 18- Castilla J y Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de SIDA en España: 1980-98. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115(3): 85-89.
 - 19- Resumen de la Declaración de Compromiso en la Lucha contra el VIH/SIDA. A/RES/S-26/2. Vigésimo sexto período extraordinario de sesiones de la UNGASS. N York: 25-27 de Junio 2001. [Acceso en September 2006]. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/ag/sida/aress262.pdf>.
 - 20- Organización Mundial de la Salud. El acceso al tratamiento contra el VIH sigue ampliándose a un ritmo acelerado en los países en desarrollo, aunque persisten obstáculos. Informe OMS y ONUSIDA. Ginebra: OMS; 29 Junio 2005. [Acceso 19 de julio de 2005]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr30/es/index.html>.

- 21- UNGASS. Informe de Cuba en virtud de lo establecido en la Resolución 60/224 titulada " Preparativos y organización de la reunión del 2006 dedicada al seguimiento de los resultados del Vigésimo Periodo Extraordinario de Sesiones: Aplicación de la Declaración de Compromiso en la Lucha contra el VIH/SIDA" [Citado en marzo 2006]. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/Report/2006/2006_country_progress_report_cuba_es.pdf.
- 22-Torres Pena R, Joanes FJ, Carreras Corzo P, Pérez Ávila J, Hdez Gutiérrez O y Barrero Figueroa A. La infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana y la tuberculosis pulmonar en Cuba. Bol Ofic. Sanit Panam.1995; 119(1): 66-73.
- 23- Expertos resaltan efectividad de tratamientos cubanos contra el SIDA. BOL EPIDEMIOLOGIA E INFECCIONES. 2003; 13(15). [Acceso 12 de abril de 2003]. Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/bolepid1/bol15-03.htm>.
- 24- Jaffar S, Govender T, Garrib A, Welz T, Grosskurth H, Smith PG, et al. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: public health research priorities. Trop Med Int Health. 2005; 10(4): 295-99.
- 25- Jaye A, Sarge-Njie R and van der Loeff MS. No differences in cellular immune responses between asymptomatic HIV type 1- and type 2-infected Gambian patients. J Infect Dis. 2004 ; 189(3): 498-505.
- 26- Christian Hoffmann and Bernd Sebastian Kamp, editors. HIV Medicine 2003. Paris: Llying Publisher; 2003.
- 27- Roca GR, Smith SV, Paz P E, editores. Temas de Medicina Interna. 4ª ed. Vol 3. Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2002. p. 579-95.
- 28- Oxenius A, Price DA and Hersberger M. HIV-specific cellular immune response is inversely correlated with disease progression as defined by decline of CD4+ T cells in relation to HIV RNA load. J Infect Dis. 2004; 189(7): 1199-1208.
- 29- Altfeld MH, Thomas SY and Addo MM. HIV-1 specific CD8+ T cells with an effector phenotype and control of viral replication. Lancet. 2004; 363 (9412): 863-66.
- 30- Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2005-2006

- ed. Baltimore: Johns Hopkins Medicine. Health Publishing Business Group; 2006.
- 31- AIDS. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13^a ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994. p. 547-53.
 - 32- Miyazaki M. Epidemiological characteristics of HIV-2 infection in Africa. Nippon Koshu Eisei Zasshi. 1992; 39(4):228-35.
 - 33- Artigas JM, Meda JM, Riba FG. Infecciones por retrovirus humanos; SIDA. En: Farreras-Rozman eds. Medicina Interna. 13^a ed. España: Ediciones Doyma SA. 1996. p. 2530-40.
 - 34- Workowsky KA, Levine WC. Sexually transmitted disease treatment guidelines. Mort Morb Wky Rep. 2002; 51(RR-6):6-11.
 - 35- Douglas R. Extramarital contacts major source of HIV infection in Africa. Acquire Immune Defic Syndr. 2003; 33:526-35.
 - 36- Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. En: Robbins. Patología Estructural y Funcional. Cotran R, Kumar V, Collins T, editores. 6^a ed. Madrid: Mc Graw-Hill- Interamericana. 2000. p. 252-67.
 - 37- Negroni M and Buc H. Mechanisms of retroviral recombination. Annu Rev Genet. 2001; 35:275–302.
 - 38- Xiang J, George SL, Wunschmann S , Shang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1 beta and SDF-1. Lancet. 2004; 363 (9426): 2040-6.
 - 39- Letrin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. Nat Med. 2003; 9:861-66.
 - 40- Centers for Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 41(No RR-17):1-108.
 - 41- WHO. Interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. Wkly Epidem Rec. 1990; 65:221-8.

- 42- Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, William D, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Eng J Med.* 2005; 352:1873-83.
- 43- Ortiz de L RL, Cisterna RC, Gonzalez AL, Maroto MC, Pumarola ST, Romero VJ. Diagnóstico microbiológico de la infección por VIH-1998. En: *Procedimiento en Microbiología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* [Acceso 13 de mayo de 2005]. Disponible en:
<http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/cap6.htm>.
- 44- Drake SM. NNRTIs – a new class of drugs for HIV. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2000; 45: 417-20.
- 45- US DHHS. Revised guidelines for HIV counseling, testing and referral. Technical expert panel review of CDC HIV counseling, testing and referral guidelines. Atlanta, Georgia; February 18-19, 1999. [Accessed on November 14, 2001]. Available at:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr501a1.htm>.
- 46- Calero E, Malia J and Sawyer R. Rapid HIV-1 diagnostic algorithms for use in HIV infection screening. In: XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain; July 7-12 , 2002. [Accessed on November 14,2002]. Available at:
<http://www.cdc.gov/hiv/Pubs/rt/rt-Algorithm.html>.
- 47- Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years. *Nat Med.* 2003; 9(7): 839-43.
- 48- Hammer SM. Increasing choices for HIV therapy. *N Engl J Méd.* 2003; 346(22):2022-23.
- 49-Flexner C. Novos medicamentos: muitos no forno. Alguns saindo. *The Hopkins HIV Report.* 2003;15(3):4-5.
- 50- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editors. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2003. 33rd ed. USA: Antimicrobial Therapy, Inc. p. 112-18.
- 51- Idemyor V. 20 Years since human immunodeficiency virus discovery. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(3):384-87.

- 52- Boggs W. Chinese herb blocks chemokine receptor may have anti-HIV effect. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2003; 47:2810-16.
- 53- Soto Febles C, Febles Fernandez C, Saldaña Bernabeu A y García Triana BE. Fenómenos oxidativos asociados con la infección por VIH/SIDA. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2002; 21(3):201-06.
- 54- Megan Rauscher. Prednisone may stimulate the immune system of HIV-infected patients. *J Acquir Immun Def Syndr*. 2003;32:281-6.
- 55- Barday L, Lie D. Multivitamin supplements can delay HIV progression. *N Eng J Med*. 2004; 351: 78-90.
- 56- Schorecksnadel K, Zangerte R, Fuchs D. Multivitamin supplements and HIV disease progression. *N Eng J Med*. 2004; 351(13):1353-54.
- 57- Fawzi WW, Msamango GI and Spiegelman D . A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Eng J Med* 2004; 351(1):23-32.
- 58- Heredia A, Davis C and Amoroso A. In vitro suppression of latent HIV-1 activation by vitamin E: potential clinical implications. *AIDS*. 2005; 19(8):836-7.
- 59- Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panus G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2004; 190(1):148-55.
- 60- CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*. 2004; 18(1):51-8.
- 61- WHO. Safe and effective use antiretroviral treatment in adults. Ginebra: WHO/HIS/2000.04:1-30.
- 62- Dybull M, Fauci AS and, Bartlett JG. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(7):1-64.
- 63- Tebas P, Horgar M. El hospedero inmunocomprometido. En: Carey CF, Lee HH, Woeltje KF, eds. *Manual Terapéutica Clínica*. 29 ed. Philadelphia:

- Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 322-38.
- 64- Brian A. Boyle. Issues in antiretroviral toxicity. *AIDS Read.* 2003; 13(10):459-69, 79.
- 65- WHO. HIV/AIDS Department Family and Community Health Cluster. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited setting: Guide for a public health approach. Ginebra. OMS; April 2002. p. 1-34.
- 66- US DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral Agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2003. [Accessed on January 16, 2004]. Available at: [http:// AIDSinfo.nih.gov/guidelines](http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines)
- 67- Wood E, Hogg E and Yip B. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy?. *AIDS.* 2003; 17(5):711-20.
- 68- Steinhart CR. Management of the patients with HIV infection or AIDS. *Infect Med.* 2003; 20(11): 536-43.
- 69- US DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 29, 2004. Developed by panel on clinical practice for treatment of HIV infection convened by US Department of Health and Human Service. [Accessed on February 2005]. Available at: [http:// AIDSInfo.nih.gov.guidelines/default db2.asp?!= 50](http://AIDSInfo.nih.gov.guidelines/default%20db2.asp?!=50).
- 70- Sax P. HIV Treatment guidelines updated. *AIDS Clin Care.* 2004;2(12):1-18.
- 71- Zuger A. The antiretroviral therapy (ART) cohort collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: Analysis of prospective studies. *Lancet.* 2003; 362:679-86.
- 72- Hirsch M.S. and Sterritt C. Early vs late initiation of antiretroviral therapy for HIV infection:a scientific round-table meeting. Atlanta,Georgia; 24-26, September 2003. Medscape conference report. Available at [http:// www.medscape.com/viewarticle/463372](http://www.medscape.com/viewarticle/463372).
- 73- Sterling TR. Long-term follow-up shows that highly active antiretroviral therapy (HAART) should be initiated in HIV-infected patients before the CD4+ lymphocyte count drops below 200 cells/L. *J Infect Dis.* 2003;

188:1659-65.

- 74- Hogan JW and Snyder B. Changes in total lymphocyte count as a surrogate for changes in CD4 count following initiation of HAART: implications for monitoring in resource-limited setting. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2004; 36(1):567-76.
- 75- Wang C, Vlahov D, Galai N, Bareta J, Strathdee SA, Nelson KE, et al. Mortality in HIV-seropositive versus -seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190(6):1046-54.
- 76- Hecht F, Wang L and Colien A. Outcomes of HAART for acute /early HIV-1 infection after treatment discontinuation. Program and abstract of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; February 22-25 2005 . Abstract: 568. [Accessed on May 20 2005]. Available at: [http://clinicaloptions.com/hiv/croi2005/cs/568,asp](http://clinicaloptions.com/hiv/croi2005/cs/568.asp).
- 77- Mekonen Y, Dukers NH and Sander E. Simple markers for initiating antiretroviral therapy among HIV-infected Ethiopians. *AIDS*. 2003; 17(6): 815-19.
- 78- Brown, A J. Total lymphocyte count could be cheap way to monitor HIV in children. *Lancet*. 2003; 362:1625-27.
- 79- Space L A. Combination of hemoglobin, total lymphocyte count helps time start of HAART. *AIDS*. 2003; 17:1311-17.
- 80- Kimani J, Irungu E, Thottingal P, Njeri J, Kariri A, Wachihi C, et al. Is a total lymphocyte count a surrogate marker for absolute CD4+ cells count among HIV-1 infected patients in Nairobi Kenya.? *Antivir Ther*. 2003; 8 (Suppl.1): abstract no.139.
- 81-Vander Sande MB. Body mass index at the time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37:1288-94.
- 82- Comsey G, Bhumba N, Jen-Fu M y Alvarez R. Impact of protease inhibitors substitution with Efavirenz in HIV infected children: Results of first paediatric switch study. *Paediatrics*. 2003; 111(3): 275-81.

- 83- Walmsley S, Benstein B, King M, Arribas J, Beall G and Roane P. Lopinavir-Ritonavir versus Nelfinavir for the initial treatment of HIV Infection. *N Eng. J Med.* 2002; 346(26): 2039-46.
- 84- Dietrich DT. Antiretroviral therapy long-term complications of nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS Read.* 2003; 13(4):176-87.
- 85- Alizarine JP, Aron JJ and Carlson M. Activity of Enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17(5):691-98.
- 86- Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chene G. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ.* 2004; 328(7434):249.
- 87- Landay AL, Spritzler J and Kessler H. Immune reconstitution is comparable in antiretroviral-naive subjects after 1 year of successful therapy with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor- or protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis.* 2003 ;188(10):1444-54.
- 88- Gallant JE. O Triovir e o papel dos esquemas contendo somente nucleosidos. *The Johns Hopkins HIV Report.* 2003; 15(49):1-2.
- 89- Will Boggs. Triple drug antiviral combination synergistic against HIV. *AIDS.* 2003; 17:1001-08.
- 90- Pozniak A. Options and strategies for first-line therapy: A full house is better than 3 of a kind. In: XIth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Treatment and Management of HIV Infection. San Francisco, California; 8-11, February 2004. [Accessed on March 2004]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/471630>.
- 91- Hicks CB. Discordant response to HAART suggests less virulent HIV phenotype. *J Infect Dis.* 2003; 187:1027-37.
- 92- Kousignian I, Abgrall S, Duval X, Descamps D, Matheron S, Costagliola D. Modeling the time course of CD4 T-lymphocyte counts according to the level of virologic rebound in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Acquire Immune Defic Syndr.* 2003; 34(1):50- 7.
- 93- Florence M, Lundgren J and Dreezen C. Factors associated with a

- reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med.* 2003; 4(3):255-62.
- 94- Toldra A, Fumaz CR y Ferrer MJ. Vivir con la medicación antirretroviral. Guía Práctica. 2ª ed. Barcelona: Edic DOYMA S.A; 2002.
- 95- Maitland D, Boffito M, Back DJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations of once-daily dosing of antiretroviral drugs. [Accessed on June 22, 2004]. Available at:
<http://www.medscape.com/viewprogram/3193?src=mp>.
- 96- Ruane PJ and Daar E S. What's next? Treatment options when the first antiretroviral regimen fails virologically or is not tolerated, Part 1. *AIDS Read.* 2004; 14(8):421-34.
- 97- Gathe JC, Ive P and Wood R. SOPLO: 48-week efficacy and safety. Comparison of once-daily Fosamprevir/Ritonavir versus twice daily treatment in naiver-HIV-1 infected patients. *AIDS.* 2004; 18(11):1529-38.
- 98- Eron JJ. Once-daily versus twice-daily lopinavir-ritonavir antiretroviral-naïve patients: 48 weeks randomized trial. *J Infect Dis.* 2004; 189:265-72.
- 99- Boyle BA. Efficacy and safety of once-daily antiretroviral therapy. *AIDS Read.* 2002; 12(3):90-6.
- 100- Scheurer D. Rapid reversal of renal failure after initiation of HAART: A case report. *AIDS Read.* 2004; 14(8):443-48.
- 101- Barzon L, Zamboni M, Pacenti M, Milan G, Bosello O, Federspil G, Palu G, et al. Do oestrogen receptors play a role in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy.? *AIDS.* 2005; 19(5): 531-3.
- 102- Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.*2005;19(9):953-60.
- 103- Aoun S, Ramos E. Hypertension in the HIV-infected patient. *Curr Hypertens Rep.* 2004; 2:478-81.
- 104- Friis-Moller N, Webwe R and Reiss P. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy: results from the DAD

- study. *AIDS*. 2003; 17:1179-93. .
- 105- Nettles R, Kiefer T and Kwon P. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005; 293:817-29.
- 106- Gale K. Envelope gene deletion during HAART may explain discordant lab results. *J Med Virol*. 2003; 71:167-72.
- 107- Garcia F. Low CD4 count should not preclude HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2004;36:702-13.
- 108- Babour JD, Hecht FM, Wrin T. Higher CD4+ T cell counts associated with low viral pol replication capacity among treatment-naive adults in early HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2004; 190(2):251-6.
- 109- Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, Montaner J. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapies are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2005; 40(3): 288-93.
- 110- Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *Clin Virol*. 2001; 22(3):279-87.
- 111- Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis*.2005; 41(5):729-37.
- 112- Stone SF, Price P, Brochier J, French MA. Plasma bioavailable Interleukin-6 is elevated in human immunodeficiency virus-infected patients who experience Herpes virus-associated immune restoration disease after start of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001; 184(8):1073-77.
- 113- Wislez M, Bergot E and Antoine M. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(5):847-51.

- 114- Cinque P, Pierotti C and Viganò MG. The good and evil of HAART in HIV-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2001; 7(4):358-63.
- 115- Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes Zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med.* 2001; 110(8):605-9.
- 116- Karavellas MP, Azen SP and MacDonald JC. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: Clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina.* 2001; 21(1): 1-9.
- 117- Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(4): 370-5.
- 118- De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000; 133:447-54.
- 119- Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129:634-9.
- 120- Gavazzi G, Bouchard O and Leclercq P. Change in transaminases in hepatitis C virus and HIV-coinfected patients after highly active antiretroviral therapy: differences between complete and partial virologic responders.? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000; 16(11):1021-3.
- 121- Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(6):882-92.
- 122- French M, Lenzo N and John M. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with potent antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 2001; 1:107-15.
- 123- Martínez-Picado J, Negredo E and Ruiz L. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection: a randomized, controlled trial. *Ann Intern*

- Med. 2003; 139:81-9.
- 124- Abigail Zuger. Long-lasting treatment interruptions might be OK in some patients. *AIDS Clin Care* [Revista en Internet] 2004. [Acceso 21 de enero de 2004]; 2(1) Disponible en:
<http://www.medscape.com/viewarticle/467045>.
 - 125- Papasavase E, Grant RM, Sun J, Mackiewicz A, Pistilli M, Gallo C et al. Lack of persistent drug-resistant mutations evaluated within and between treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003; 17: 2337-43.
 - 126- Moussa R, Stephenson I, Fish P, Dhar J, Nacholson KC, Wiselka MT. Buscher Lowenstein lesion: another possible manifestation of restoration inflammatory syndrome?. *AIDS*. 2004; 8(8):1221-23.
 - 127- Mileno MR, Tashima KT and Farkar D. Resolution of AIDS-related opportunistic Infection with HAART. *AIDS Read*. 1998; 8(1): 21-5.
 - 128- Michel D. CD4-guided HIV-treatment may reduce antiretroviral use. In: Abstract of the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand; 11-16 July 2004. [Accessed on July 14, 2004]. Available at:
<http://www.medscape.com/viewarticle/483410>.
 - 129- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, Kinloch-de Loes S, Lampe FC, Madge S, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190(10):1860-8.
 - 130- Patterson K, Napravnik S and Eron J. Age and sex effect on response to initial HAART. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts; February 22-25, 2005. Abstract 596. [Accessed on April 2005]. Available at <http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/596.asp>.
 - 131- Dabis F, Schechter M, Egger M. Response to highly active antiretroviral therapy in low- and high-income countries: analysis of clinical databases from 4 continents. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts;

- February 22-25, 2005. Abstract 23. [Accessed on April 2005]. Available at <http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/23.asp>.
- 132- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants and clinical relevance of CD4 T cell recovery to minor 500 cells per microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(3):361-72.
- 133- Barrios A, Rendon A, Negredo E, Barreiro P, Garcia-Benayas T, Labarga P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005; 19(6):569-75.
- 134- Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Effects of didanosine-related depletion of mtDNA in human T lymphocytes. *AIDS*. 2005; 19(6): 848-55
- 135- Mallon PW, Unemori P, Sedwell R, Morey A, Rafferty M, Williams K, et al. In vivo nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis* .2005; 19(10): 1686-96.
- 136- Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited setting. *AIDS*. 2003; 17(4):541-5.
- 137- Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. Racial differences in Efavirenz discontinuation in clinical practice. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston Massachusetts; February 22-25 2005. [Accessed on April 2005]. Available at <http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/619.asp>.
- 138- Gerber JG and Acosta EP. Therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV infection. *J Clin Virol*. 2003; 27:117-28.
- 139- Laino C. Weekend HIV-drug holidays an effective strategy. In: Abstract of the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand; 11-16 July 2004. [Accessed on July 14, 2004]. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/483438>.
- 140- Ward D. Novel antiretroviral therapy strategies: intermittent therapy and

- Lamivudine monotherapy. Abstract of the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand; 1-16 July 2004. [Accessed on July 24, 2004] . Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/483517>.
- 141- Jaafar A, Massip P, Sandres-Saune K, Souris C, Pasquier C, Aquilina C, et al . HIV therapy after treatment interruption in patients with multiple failure and more than 200 CD4+ T lymphocyte count. *J Med Virol*. 2004; 74(1):8-15.
- 142- Katlama C, Dominguez S, Goullain K, Duvivier C, Delaugerre C, Legrand M, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS*. 2004; 18(2):217-26.
- 143- Kumarasamy N, Flanigan T and Vallabhaneni S. Randomized controlled trial of structured interrupted generic antiretroviral therapy versus continuous HAART in HIV positive patients in southern India: data from 12-month follow up. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Boston, Massachusetts; February 22-25, 2005. Abstract 583. [Accessed on April 2, 2005] Available at: <http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/583.asp>.
- 144- Fagard C, Bandelier CY, Anaworanixch J, Le Braz M, Gunthard H, Peneger T, et al. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS*. 2005; 19(4): 439-41.
- 145- Hirsch, MS. HIV drug resistance—a chink in the armor *N Engl J Med*. 2002; 347(6): 438-9.
- 146- Recsk MA, Brumme ZL and Chan KJ. Antiretroviral resistance among HIV-1 infected persons who died in British Columbia in the era modern antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190(2):285-92.
- 147- Churchyard G J. Secondary prophylaxis prevents TB recurrence in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003; 17:2063-70.
- 148- Laurie Barclay. Rifampin/Pyrazinamide for latent tuberculosis requires close monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:809,24.
- 149- Hoffmann C, Wolf E and Fatkenheuer G. Response to highly active

- antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2003; 17:1521-29.
- 150- Doer GJ, McDonald A and Li Y. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17:1539-45.
- 151- Portsmouth S, Stebbing J and Gill J. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003; 17:F17-22.
- 152- Charalambous S, Day JH and Fielding K. HIV infection and chronic chest disease as risk factors for bacterial pneumonia: a case-control study. *AIDS*. 2003;17:1531-7.
- 153-Duval X, Pajot O, Le Moing V, Lounguet P, Ecobichon JL, Mentre F, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18(9):1342-4.
- 154- Zuger A. HIV-associated TB: Hit the early and hard. *AIDS Clin Care* [Revista en Internet] 2004. [Acceso 21 de enero de 2004]; 2(12) Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/498386>.
- 155- Friendland GH. HAART fits web into African TB therapy program. *J Acquir Immune Def Syndr*. 2004; 36:929-34.
- 156- Mermin J, Lule J and Ekwaru JP . Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count and viral load in HIV-infection in rural Uganda. *Lancet*. 2004; 364(9443):1428-34.
- 157- Grimwadw K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS*. 2005; 19(2): 163-8.
- 158- Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(RR-8):1-52.
- 159- Mussini C, Pezzota P, Miro JM. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with

- highly active antiretroviral therapy: an international observational study.
Clin Infect Dis. 2004; 15; 38(4): 565-71.
- 160- PH STF. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United State. [Accessed on January 16, 2004]
Available at:
http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER_062304.html.
- 161- Coovadia H. Antiretroviral agent-how best to protect infants from HIV and save their mother from AIDS. N Eng J Med.2004; 351(2): 289-93.
- 162- Barday L and Lie D. Rapid HIV testing feasible and accurate for woman in labor. JAMA. 2004; 292:219-23.
- 163- Nellen JF, Schillevoort I, Wit FW. Nelfinavir plasma concentrations are .low during pregnancy. Clin Infect Dis. 2004; 39:736-40.
- 164- Christian Herzmann, M.D. Nevirapine plus Zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV. N Engl J Med. 2004; 351(19):2013-15.
- 165- Manigart O, Crepin M, Leroy V. Effect of perinatal Zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV1 RNA in breast milk and postnatal transmission. J Infect Dis. 2004; 190(8):1422-28.
- 166- Lallemand M, Gonzague J, Sophie LC. Single-dose perinatal Nevirapine plus standard Zidovudine to prevent mother-to child transmission of HIV-1 in Thailand. N Eng J Med. 2004; 351(2): 217-28.
- 167- Gonzague J, Ngo-Huong N, Sophie LC. Intrapartum exposure to Nevirapine and subsequent maternal response to Nevirapine-based antiretroviral therapy. N Eng J Med. 2004; 351(2):229-40.
- 168- Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwata A, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. J Infect Dis. 2005; 192(1):30-6.
- 169- Wade NA, Unadkat JD, Huang S, Shapiro DE, Mathis A, Yasin S, et al. Pharmacokinetics and safety of Stavudine in HIV infected pregnant women and theirs infants: Paediatric AIDS Clinical trial group Protocol

332. J Infect Dis. 2004; 190(12):2167-74.
- 170- Mitchell D. Tenofovir may prevent breast milk HIV transmission. In: Abstract of the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand; 11-16 July 2004. [Accessed July 14,2004]. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/483584>.
- 171- Chin J, editor. El control de las enfermedades transmisibles.17aed. Washington, DC: OPS; 2001.Publicación Científico y Técnica No 581. p. 580-92.
- 172- CDC. US. Department of the Health and Human Service. Report of the DHHS staff to define management of possible sexual, injecting- drug- use, other no occupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. In:Morb Mortal Wkly Rep.1998; 47(RR-17). [Accessed on July 2 2005]. Available at <http://www.fhi.org>.
- 173- Plan Nacional sobre el SIDA. Malnutrición y SIDA. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. España: Ministerio de Sanidad y Consumo. 9 Octubre 1997.
- 174- Fajardo Rodríguez A, Rivero-Vega CML. Actualidades terapéuticas. Intervención nutricional en VIH/SIDA. Una guía practica para su implementación y seguimiento. Gac Med Mex .2001; 137(5):489-99.
- 175- Dworkin MS. AIDS-Wasting syndrome declining in U.S. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003; 33:267-73.
- 176- Tang AM, Lanzilloti J, Hendricks K, Gerrior J, Ghosh M, Woods M, Wanke C. Micronutrients: Currents issues for HIV care providers. AIDS.2005; 19(9):847-62.
- 177- Suardíaz J, Cruz C, Colina A, Alerm A, Alfonso ME, Alfonso Y. Laboratorio Clínico. Habana: Ecimed; 2004. [Citado el 24 julio 2007]. Disponible en http://bvs.sld.cu/libros_texto/laboratorio_clinico/completo.pdf
- 178- UNFPA - United Nations Population Fund. State of World Population 2005 La feminización del VIH/SIDA. [Accessed on april 2005]. Available at http://www.unfpa.org/swp/2005/espanol/ch4/chap4_page1.htm
- 179- Larrea FB, Roque Acosta MC. Enfermedades oportunistas. Experiencias

- en la población sudafricana con SIDA. *Rev Cubana Med.* 2007; 46(3)
- 180- Hung CC, Mao-Yuan C, Chin-Fu H, Szu-Min H, Wang-Huei S, Shan-Chwen C. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17(18):2615-22.
- 181- Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2001; 120(6):1888-93.
- 182- Kanmogne GD. Noninfectious pulmonary complications of HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(3): 208-12.
- 183- Hargreaves J, Kadzakuanaja O, Phiri S. What causes smear-negative pulmonary tuberculosis in Malawi, an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Dis.* 2001; 5(2): 113-22.
- 184- Serrano D, Puro V, Boumis E, Angeletti C, Girardi E, Petrosillo N, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS.* 2003; 17(14):2109-16.
- 185- Van Der Sander NA, Schim Van Derloeff MF, Benmett RC. Incidence of tuberculosis and survival later its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2. *AIDS.* 2004; 18(14):1933-41.
- 186- Day JH, Grant AD, Fielding KL, Morris L, Moloji V, Charalambous S, et al. Does tuberculosis Increase HIV load?. *J Infect Dis.* 2004; 190(9):1677-84.
- 187- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2002; 347 (3):1860-66.
- 188- Godoy P, Nogues A, Alsedá M, Manonelles A, Artigues A, Garcia M. Risk factors associated to tuberculosis patients with positive sputum microscopy. *Gac Sanit.* 2001; 15(6): 506-12.
- 189- Chifumbe Chintu and Peter Mwaba, Chest X-ray not necessary to detect active TB in HIV-infected patients. *Lancet.* 2003; 362:1516, 1551-2.
- 190- Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA.* 2005; 293(22):2776-84.
- 191- Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbert EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis

- incidence among HIV-1-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005; 293(22): 2719-25.
- 192- Kutitzkes D. Extending antiretroviral therapy to resource-poor settings: implications for drug resistance. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 3:S45-8.
- 193- Swaminathan S, Iliayas S, Padmapriyadarsini C. Randomized clinical trial of 6-month versus 9-month anti-tuberculosis treatment in HIV individuals with pulmonary tuberculosis. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts; February 22-25, 2005 .Abstract 141. Available at: http://clinicaloptions.com/hiv/news/news_CROI2005_17.asp.
- 194- Brennan-Benson P, Llyus R, Harrison T, Pakianathan M, Macallan D. Pharmacokinetic interactions between Efavirenz and Rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *AIDS*. 2005; 19(14):1541-43.
- 195- Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M, et al. Evaluation of the drug interaction between Rifabutin and Efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1343-49.
- 196- Lawn SD, Badri M and Wood R. Tuberculosis among HIV- infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS*. 2005; 19(18): 2109-16.
- 197- Elliot AM, Luzze H, Quigley MA. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis*. 2004; 190(5): 869-78.
- 198- Feinberg J and Baughman RP. Pulmonary disease. In: Dolin R, Masur H and Saag MS, eds. *AIDS Therapy*. Livingstone: Churchill; 1999. p. 699.
- 199- Film DR, Feldman C, Schuchal A and Janoff EN: Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. (Accessed on July 1, 2004). Available at: http://www.infection.thelancet.com/journal/vol4/abs/Laid4.7.review_and_opinion.30013.1.

- 200- Zar HJ, Alvarez-Martinez MJ, Harrison A, Meshnick SR. Prevalence of Dihydropteroate synthase mutants in HIV-Infected South African children with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(7):1047-51.
- 201- Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Huang TFL, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 ; 10(10) : 1713-20.
- 202- Gnann JW, Whitley R. Herpes Zoster. *N Eng J Med*. 2002; 347(5):340-6.
- 203- Spinillo A, Zara F, Gardella B, Preti E, Mainini R, Maserati R. The effect of vaginal candidiasis on the shedding of human immunodeficiency virus in cervico vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(3): 774-9.
- 204- Kannel WB, Levine BS. Candida infection as a risk factor for HIV transmission. *J Womens Health*. 2003; 12(5):487-94.
- 205- Myer L, Denny L, Telerant R, Souza M, Wright TC, Jun L. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case control- study. *J Infect Dis*. 2005; 192(8): 1372-80.
- 206- Price MA, Miller WC, Kaydos-Daniel SC. Trichomoniasis in men and HIV infection: Data from 2 outpatients Clinic at Lilongwe Central Hospital Malawi. *J Infect Dis*. 2004; 190(8):1448-55.
- 207- Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, Roberts AD, Parenti DM, Simon GL. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: A report of 7 Cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2004; 9(10):100-5.
- 208- Buchacz K, Patel P, Taylor Mm, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004; 18(15):2075-9.
- 209- Lynn NV, Lightman JC: Syphilis and HIV: a dangerous combination. *The Lancet Infectious Disease (Revista en Internet)* 2004. (Accessed on July 1, 2004); 4(7). Available at: <http://www.infection.thelancet.com/journal/journal.isa#aff1>.
- 210- De Luca A, Teofili L, Antinor A. Hematopoietic CD34+ progenitor cells are

- not infected by HIV-1 in vivo, but show impaired clonogenesis. *Br J Haematol.* 1993;85:20.
- 211- Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Hematologic manifestations of HIV. *Sem Hematol.*1988;25:208-19.
- 212- Mose A, Nelson J, Bagby GA. The influence of HIV-1 on hematopoiesis. *Blood.* 1998; 1:1479-95.
- 213- Wills TS, Nadler JP, Somboonwitt C. Anemia prevalence and associated risk factor in a single-center ambulatory HIV clinical cohorte. *AIDS Read.* 2004; 14(6):305-15.
- 214- Koka PS, Jamieson BD, Brooks DG, Zack JÁ. Human immunodeficiency virus type-1 induced hematopoietic inhibition is independent of productive infection of progenitor cells in vivo. *J Virol.*1999; 73:9089-97.
- 215- Ssali F, Munderi P, Reid A. Severe anemia and associated risk following initiation of ZDV/ containing regimens in adults with HIV infection in Africa within the DART trial. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts; February 22-25, 2005. Abstract 141. Available at: [http:// clinicaloptions.com/hiv/conf/ croi2005/cs/2417.asp](http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/2417.asp).
- 216- Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Hilton PM, Andrews KT. Antiretrovirals as antimalarial agents. *J Infect Dis.* 2004; 190(11):1998-2000.
- 217- Hewitt HA and Whitworth J. Epidemiological evidence and policy implications of HIV/AIDS and malaria interactions in non-pregnant adults. Presentation at meeting on HIV/AIDS and malaria interactions and policy implications. WHO, Geneva, Switzerland; June 2004. (Accessed on May 13, 2005). Available at: [http:// www.mosquito.who.int/malaria HIV/ppt/Non-pregnant MAL-HIV.ppt](http://www.mosquito.who.int/malaria%20HIV/ppt/Non-pregnant%20MAL-HIV.ppt).
- 218- Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N, et al. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet.* 2005; 365(9455):233-40.

- 219- Khasnis AA, Karnad DR. Human immunodeficiency virus type 1 infection in patients with severe falciparum malaria in urban India. *J Postgrad Med.* 2003; 49(2):114-7.
- 220- Chen X, Heimlich HJ, Xiao B, Liu S, Lu Y, Rao J, et al. Phase-1 studies of malariotherapy for HIV infection. *Chin Med Sci J.* 1999; 14(4):224-8.
- 221- Saye K, Back D, Winstanley P. The Potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS.* 2005; 19 (10):995-1005.
- 222- Gallagher M, Malhoral I, Mungai PL, Wamachi AN, Kioko JM, Ouma JH, et al. The effects of maternal helminth and malaria infections on mother-to-child HIV transmission. *AIDS.* 2005; 19(16): 1849-55.
- 223- Modjarrad K, Zulu L, Pedden D, Njobvu L, Lane HC, Bentwich Z, et al. Treatment of intestinal helminthes does not reduce plasma concentrations of HIV-1 RNA in coinfectd Zambians adults. *J Infect Dis.* 2005; 192(7):1277-83.
- 224- Brown M, Kizza M, Watera C, Quigley MA, Rowland S, Hughes P, et al. Helminth infection is not associated with faster progression of HIV disease in coinfectd adults in Uganda. *J Infect Dis.*2004; 190(10):1869-79.
- 225- Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, Butterworth AE, van Dam GJ, Erikstrup C, et al . Schistosomiasis and HIV-1infection in rural Zimbabwe: Implications of co infection for excretion of eggs. *J Infect Dis.* 2005; 191(8): 1311-20.
- 226- Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 25(1) :14-18.
- 227- Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, Butterworth AE, Mudenge B, van Dam GJ, et al. Schistosomiasis and HIV-1 Infection in rural Zimbabwe: Effect of treatment of Schistosomiasis on CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA load. *J Infect Dis.* 2005; 192(11):1956-61.
- 228- Opravil M, Hunziker R, Luthy R, Grob PJ. Chronic hepatitis B and C in HIV-infected patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998; 123(24):753-60.

- 229- Hershovw RC, O'Driscoll PT, Handelsman E. Hepatitis C virus co-infection and HIV load, CD4+ cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV-infected women: Women and infants transmission study. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6):859-67.
- 230- Konopnicki D, Mocroft A, Wit S. Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA Cohort. *AIDS* 2005; 19(6): 593-602.
- 231- Koletar SL, Williams PL, Wu J, McCutchan JA, Cohn SE, Murphy RL, et al. AIDS clinical trials group 362 study team. Long-term follow-up of HIV-infected Individuals who have significant increases in CD4+ cell counts during antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(10):1500-6.
- 232- Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS*. 2004; 18(8):1169-77.
- 233- Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004; 18(15): 2039-45.
- 234- Macias J, Melguizo I, Fernandez-Rivera FJ, Garcia-Garcia A, Mira JA, Ramos AJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(11):775-81.
- 235- Zhao X, Sun NCJ, Witt D, Keller M, Niihara Y. Changing pattern of AIDS. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(3): 393-401.
- 236- Animan K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *Engl J Med* 2000; 42(14):1027-38.
- 237- Casado E , Olive A , Holgado S, et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus: Correlation with CD4 count. *J Rheumatol* 2001; 28: 802-4.
- 238- Marquez J, Restrepo CS, Candia L. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic's disorders in the HAART era. *J Rheumatol*. 2004; 31: 741-6.

- 239- Medina F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003; 29:145-61.
- 240- Deshpande AK, Patnaik MM. Nonopportunistic neurologic manifestations of the human immunodeficiency virus: An Indian study. *Medscape General Medicine*. 2005; 7(3). Available at <http://www.medscape.com/.viewarticle/511865?src=mp>.
- 241- Romanelli F, Ryan M. Convulsiones en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Epidemiología y Tratamiento. CNS Drugs* 2002; 16(2): 91-8.
- 242- Beilke MA, Japa S, Moeller-Hadi C, Martin-Schild S. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfected patients. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(6):57.
- 243- Holkman-Olsen C, Gatell J, Ledergerber B. Risk of AIDS/death according to viral load & CD4 count levels, related to specific antiretroviral drugs in patients on DART. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 601A. Boston, Massachusetts; February 22-25, 2005. Available at: <http://clinicaloptions.com/hiv/conf/croi2005/cs/601A.asp>.
- 244- Rouzioux C, Huberte JB, Burgard M, Deveu C, Goujard C, Barry M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cellules are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005; 192(1): 46-55.
- 245- Raquel Barba. Una prueba de CD4 barata y eficaz para controlar la respuesta a los antirretrovirales. *El Mundo-Salud (España)* 21/07/2005). Available at <http://www.impactaperu.org/noticias/bol91.htm#0192>.
- 246- Chaisson RE, Currier JS, Eron JJ, Fletche CV, Gallant JE, Hodder S, et al. Rio Update: Complications of HIV and its therapy CCO Independent Conference Coverage of the 2005 International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. [Accessed on September 5, 2005]. Available at http://clinicaloptions.com/hiv/landing/rio2005_Complications.asp.

- 247- Van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, et al. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 19(3):238-44.
- 248- Brettle RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS.* 1997; 8(9):597.
- 249- Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, Pinching AJ. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS.* 1996; 7(6):422-28.
- 250- Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci.* 1992; 304(2):79-82.
- 251- Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS.* 2003;7(4):541-5.
- 252- Akinola NO, Olasode O, Adedirau IA. The search for a predictor of CD4 cell count continues: Total lymphocyte count is not a substitute for CD4 cell count in the management of HIV-infected individual in a resource-limited setting. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(4):579-81.
- 253- OMS. Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados. [Acceso April 10, 2006]. Disponible en:<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/DeInteres/ArchivoHTML/conclusiones.htm>.D.
- 254- Kumara Amy N, Mahajan AP, Flanigan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, et al. Total lymphocyte count is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31(4):378-83.
- 255- García V E, Gárgolas M y Fernandez Guerrero ML. Relación entre velocidad de sedimentación globular, situación clínica e inmunitaria, y carga viral en pacientes infectados por el VIH no hospitalizados. *Revista Española de Quimioterapia (Revista de Internet).* Septiembre 2001; 14 (3).

Disponible en: http://seq.es/seq/html/revista_seq/0301/revista.html.

- 256- Piedras R J, Barrales B O, Reyes LAR, López Karpovitch X. Diferencia en la interpretación diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular entre los métodos de Wintrobe y Westergren automatizado. *Lab acta*. 2003; 15(1): 27-31.
- 257- Sierra TJ, Zegarra DJ, Caravedo RL, Campos MI; Bustinza L R. Comportamiento de la velocidad de sedimentación globular en recién nacidos con posible sepsis. *Diagnóstico (Perú)*. 1987;19(3):77-80.
- 258- Wang C, Vlahov D, Galai N, Cole SR, Bareta J, Pollini R et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS*. 2005; 19(9): 935-42.
- 259- D`armiño Monforte A, Sabin CA, Phillips A. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*.2005; 165(4):416-23.
- 260- Heffernan RT, Barret NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold A, et al. Declining Incidence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. *J Infect Dis*. 2005; 191(2): 2038-45.
- 261- Muoz A. HAART reduces mortality after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2005;19: 2009-18.
- 262- Koletar SL, Williams PL, Wu J, McCutchan JA, Cohn SE, Murphy RL, et al; AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Long-Term follow-Up of HIV-Infected individuals who have significant increases in CD4+ cell counts during antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(10):1500-6.
- 263- Mills EJ, Nachega JB and Buchan I. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA*. 2006; 296:679-90.
- 264- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006; 367(9513):817-24.
- 265- Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L; on

- behalf of Medicines Sans Frontieres. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS*. 2006; 20(8):1163-9.
- 266- Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, et al.; the EuroSIDA Study Group. Relationship between antiretrovirals used as part of a HAART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS*. 2006; 20(8):1141-50.
- 267- Ferrer F, Santamaria E, Domingo P. NVP-containing regimens HIV infected naive patients with CD4 cell counts of 200 cel/microl or less. *AIDS*. 2004;18(12):1727-29.
- 268- Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, Wilkins E, Lazanas M, Lange J, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*. 2005; 19(5):463-71.
- 269- Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med*. 2005; 6(2):66-78.
- 270- Mullins C, Elisen G, Popper S. Highly active antiretroviral therapy and viral response in HIV type 2 infection. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12):1771-9.
- 271- Rodes B, Toro C, Jimenez V, Soriano V. Viral response to antirretroviral therapy in a patient co infected with HIV type 1 and type 2. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(2): 19-21.
- 272- Lederman HM, Williams PL, Wu JW, Evans TG, Cohn SE, McCutchan JA, et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4+ cell depletion. *J Infect Dis*. 2003; 188(12): 1794-1803.
- 273- Boggs W. Paradoxical reactions common during tuberculosis treatment. *Thorax*. 2004; 59:704-7.
- 274- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005; 19(4):399-406.

- 275- Breen RA, Smith CJ, Cropley I, Jonhson MA, Lipman MC. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?. *AIDS*. 2005; 19(11): 1201-6
- 276- Harrigan PR, Hogg RS, Dong W W, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005; 191(3): 339-47.
- 277- Marie-Laure Chaix. HIV-1 Subtype Infections on the rise in France. *AIDS*. 2003;17:2635-26.
- 278- Lange JM, Perriens J, Kuritzkes D, Zewche P. What policy markers should now about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 3:S69-74.
- 279- Wainberg MA. HIV-1 subtype distribution and the problem of drug resistance. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 3: S63-8.
- 280- Kutitzkes D. Extending antirretroviral therapy to resource-poor settings: implications for drug resistance. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 3:S45-8.
- 281- Cerqueira DM, Amorim RMS, Silva RR, Câmara GNL, Brigido MM, Martins CRF. Antiretroviral resistance and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1 isolates from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(8): 877-82.
- 282- Florida M., Bucciardini R., Fragola V, Galluzzo C, Giannini G, Pirillo M, et al. Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/ μ L). *HIV Med*. 2004; 5(1):1-10.
- 283- O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initials HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(4): 407-14.
- 284- Gomez Candela C, de Cos Blanco A, Mateo R, Castro E, Lorenzo A, Polo R. Changes in carbohydrate metabolism in the HIV/AIDS patient. *Nutr*

- Hosp. 2002; 17(3):147-53.
- 285- Reisler RB, Murphy RL, Redfield RR, Parker RA. Incidence of pancreatitis in HIV- 1-Infected individuals enrolled in 20 adults AIDS clinical trials group study: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(2): 159-66.
- 286- Heidi M Crane; Stephen E Van Rompaey; Mari M Kitahata . Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20(7):1019-26.
- 287- Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, Moscatelli G, Morigi G, Arlotti M. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to HAART. *AIDS*. 2004; 18(18): 2381-9.
- 288- Fernandez Guerrero ML, Rivas P, Molina M, Garcia R, De Gorgolas M. Long- term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(3):390-4.
- 289- Castagna A, Danise A, Menzo S . E-184V study: lamivudine monotherapy vs. treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M-184V mutation: 48-week final results. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil; July 24-27, 2005. Abstract WeFo02204. (Accessed on July 4, 2005) Available at <http://clinicalcareoptions.com/hiv/conf/rio2005/cs/WeFo0202.asp>.
- 290- Schapiro J. The latest advances against ART drug resistance: An expert interview with Dr. Schapiro. *Medscape HIV/AIDS*. 2005;11(2) Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/506907>.

CAPÍTULO IX. ARTÍCULOS DEL AUTOR PUBLICADOS

CAPITULO IX. ARTÍCULOS DEL AUTOR PUBLICADOS

9.1. Relacionados directamente con el tema de la tesis

- Estrada CM, Espinosa ME, Méndez A J, Valdés MM, Garcia DJ, **Menéndez Capote RL**, Antonica FC, Neto CA, Natercia EM, Ruiz PA. Estudio das Subpopulacoes Linfocitárias em Pacientes com SIDA Revista Ciências Médicas (Angola). 2004;1(1):13-20.
- **Menéndez Capote RL**, Ruiz PA, Costa FA, Fragoso M, Chappotten DMA, Estrada CM. Guia pratico para o manuseio dos adultos e adolescentes infectados por VIH. Revista Ciências Médicas (Angola). 2004; 1(2): 19-26
- **Menéndez Capote R L**, da Costa FA,. Estrada CM, Chappotten DMA. Resposta ao tratamento antirretroviral de um grupo de pacientes HIV/sida atendidos na Clínica Multiperfil durante o periodo Julho 2001 ao Dezembro 2004. Revista Ciências Médicas (Angola).2005; 1(3)
- **Menéndez Capote RL**, Chappotten DMA, Ruiz PA, Costa FA. Enfermedades marcadoras de SIDA en un grupo de pacientes africanos con infección por VIH/sida. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(4):287-91. Ediciones Doyma.
- **Menéndez Capote RL**, Chappotten DMA. Utilidad del departamento de anatomía patológica en un programa de atención a pacientes con infección VIH/sida. Aten Primaria. 2006; 37(6):367-68. Ediciones Doyma.
- **Menéndez Capote RL**, Chappotten DMA, Costa FA, y Estrada CM. Contribución al desafío de la terapia antirretroviral en África. Rev Cubana Med. 2006; 45(1)

9.2. Relacionados indirectamente con el tema de la tesis

- Millán MJC, Díaz JM, Hadad MP, **Menéndez C RL**, Ramos GA, Martínez G. Histoplasmosis diseminada en el curso del SIDA. Informe de un caso. Rev. Cub Med. Militar 1990; 19(1): 90-3
- **Menéndez Capote R**, Millán Marcelo JC. Infecciones y otros procesos oportunistas en grupo de pacientes cubanos con VIH en estadio IV. Rev Cub Med Trop 1992; 45(1):47-9.
- Perez L, Tormo B, Magadan R, Diaz L, **Menéndez R**, Peña O, Luzardo C, Torranzo Y, Hernandez R, Perez J. Optic-CIM: A diagnostic kit for determining lymphoid subpopulations and its application in monitoring patients with HIV Infection. Biotecnología Aplicada. 1997; 14(3): 185-88.
- Cabrera C N, **Menéndez Capote R**, Perez MM, Medina AV, Cantelar FN, Perez AJ. Reporte de 1 caso de rinitis purulenta por Streptococcus pneumoniae en un pacientes VIH/ SIDA. Rev Cub. Med Trop. 1999;51 (2):125-7
- **Menéndez Capote R**, Banderas TF, Portela RD. Absceso hepático y SIDA. Rev Cub Med Trop. 2003; 55(1): 47-49.

CAPÍTULO X. PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS EN EVENTOS

CAPITULO X. PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS EN EVENTOS

10.1. Relacionados directamente con el tema de la tesis

1- Jornada Interna de la Clínica Multiperfil de Luanda. Angola, 2001:

- **Moderador** de Mesa Redonda de SIDA.

2- XXXI Congreso Brasileiro de Neumología y Tisiología. Sao Paulo Brasil.

Octubre 2002:

- Manifestaciones pulmonares en pacientes con VIH/ sida. (**Autor**)
- Caracterización de pacientes tuberculosos atendidos en la Clínica Multiperfil de Luanda 2001-2002. (**Coautor**)

3- Encuentro de Medicina Militar de los países de la CPLP. Luanda. Angola. Noviembre de 2004.

- Alteraciones digestivas altas en un grupo de pacientes con VIH/ sida. (**Coautor**)

4- Seminario: Nutrición y SIDA. Instituto Nestle Nutrición para África. Luanda. Mayo 2005-06-23 (**Participante**)

5- Jornada Científica MEDITEX: 2005, Luanda. Angola

- Tema Libre. Estudio de un grupo de pacientes VIH/SIDA atendidos en la Clínica Multiperfil de Diciembre 2002-2004. (**Autor**)

6- VIII Congreso Virtual de Anatomía Patológica (CONGANAT) Castilla la Mancha España. 2006

- Utilidad del Departamento de Anatomía Patológica en un programa de atención a pacientes con infección VIH/ sida. Estudio de un grupo de pacientes africanos durante más de cuatro años. (**Autor**)

7- VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical. Cuba. 3 al 7 de Diciembre de 2007.

- Contribución a la lucha contra el SIDA en África. (**Conferencista**)
- Caracterización clínica de pacientes adultos angolanos con VIH/SIDA. (**Autor**)

10.2. Relacionados indirectamente con el tema de la tesis

1- Congreso 50 Aniversario del IPK. IPK. Cuba. Diciembre 1988:

- Resultados obtenidos en un esquema combinado de AZT y Probenecid en pacientes con SIDA. (**Coautor**)

2- VII Conferencia Científica del CIMEQ. CIMEQ. Cuba. Diciembre 1989:

- Parvovirus por BK virus en el curso del SIDA. (**Coautor**)
- Diagnóstico de infecciones y otros procesos oportunistas en el curso de la infección por VIH. (**Autor**)
- Respuesta de los pacientes tratados con un esquema combinado de AZT. (**Coautor**)
- Reporte de los dos primeros aislamientos de Micobacteria del Complejo Avium intracelular en pacientes con SIDA. (**Coautor**)

3- Medintern'90. Cuba. Marzo 1990:

- Neurotoxoplasmosis en el curso del SIDA. (**Coautor**)
- Seudo tumor cerebral. (**Coautor**)

4. III CLAMT y 9na CONAPAR'90. México. Mayo 1990:

- Pseudo tumor cerebral. (**Coautor**)
- Enfermedades oportunistas en pacientes con SIDA. (**Autor**)

5- Seminario Latinoamericano de Infectología. Hospital W Soler. Cuba. Junio 1992:

- Detección de infección por VIH-2 en un paciente con Linfadenopatía generalizada. (**Autor**)

6- II Seminario Latinoamericano de Infectología. Hosp. W Soler. Cuba. Junio 1994:

- Meningoencefalitis por Criptococos Neoforman. (**Coautor**)
- Reacciones medicamentosas y SIDA. Informe preliminar. (**Autor**)

- 7- XII Conferencia Científica del CIMEQ. CIMEQ. Cuba. Marzo 1995:
- Absceso hepático y SIDA. **(Autor)**
 - Cáncer cervicouterino y SIDA. **(Coautor)**
- 8- II Seminario Internacional sobre la infección por VIH/ sida. en Cuba. IPK. Cuba. Mayo 1995:
- Linfoma primario de encéfalo y SIDA. **(Coautor)**
 - Reacciones adversas a las drogas en pacientes seropositivos al VIH/ sida. **(Autor)**
- 9- VI Congreso de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas. P Convenciones. Cuba. Noviembre 1995:
- Reacciones de los antimicrobianos en pacientes cubanos seropositivos al VIH/ sida. **(Coautor)**
- 10- IV Congreso Latinoamericano de Inmunología y XI Congreso Mexicano de Inmunología. México. Marzo 1996:
- Método determinación de subpoblaciones linfocitarias y su aplicación en el monitoreo de pacientes con infección por VIH. **(Coautor)**
- 11- I Encuentro Mexicano Cubano de Enfermería. IPK. Cuba.1996:
- Candidiosis en pacientes de SIDA. **(Asesor)**
- 12- V Congreso Latinoamericano de Medicina Tropical. IPK. Cuba. Marzo 1997:
- Conferencia de antimicóticos. **(Conferencista)**
- 13- Conferencia de SIDA y Sexualidad en Cuba. IPK. Cuba. Agosto 1999
- Absceso hepático amebiano y SIDA. **(Autor)**
 - Valor del DB en las infecciones digestivas en pacientes VIH. **(Coautor)**
- 14- XII FLAP. IPK. Cuba. 1997;
- Valor del DB en patologías digestivas en VIH. **(Coautor)**

15- IV Conferencia Internacional sobre VIH/sida. en Cuba, Centroamérica y Caribe. IPK. Cuba.2000:

- Alteraciones del metabolismo lipídico e infección por VIH/sida. (**Autor**)
- Alteraciones reumáticas y VIH/ sida. (**Coautor**)
- Alteraciones del drenaje biliar y VIH/ sida. (**Coautor**)

16-- IV Conferencia de SIDA. IPK. Cuba.2000:

- Alteraciones de los lípidos y VIH/sida. (**Autor**)
- Estudio del líquido duodenal e infección por VIH/ sida.
(**Coautor**)

17- XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología, VI Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología .II Congreso Cubano de Medicina Tropical.Cuba. Nov. 2002.

- Uso del formaldehído como agente estabilizador de muestras de sangre para determinación de subpoblaciones linfocitarias T por citometría de flujo. (**Coautor**)

CAPÍTULO XI. ANEXOS Y FIGURAS

ANEXO No 1

CLÍNICA MULTIPERFIL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICO- QUIRÚRGICA DE ANGOLA

**PROYECTO PARA EL DIAGNÓSTICO
Y MANEJO DEL PACIENTE
CON VIH / sida**

**Dr. Reinaldo L. Menéndez Capote
Especialista en Medicina Interna
Professor Auxiliar. Investigador**

Luanda, Octubre 2001

Introducción

Desde 1981 en que se descubrieron los primeros casos de Infección por HIV / sida, mucho se ha avanzado en el desarrollo de nuevos elementos en la patogenia, control, y tratamiento de dicha enfermedad con la consiguiente disminución de la morbi-mortalidad en un grupo de países.

Sin embargo, este panorama no ha sido alentador en los países del tercer mundo especialmente en África donde se reporta la mayor prevalencia de casos.

Objetivos del Programa

- 1 Realizar el diagnóstico de infección por VIH / sida en un grupo de personas con conductas de riesgo y con ciertas condiciones médicas que acuden a nuestro centro.
- 2 Incluir a los pacientes con infección VIH / sida en una consulta especializada donde después de un minucioso estudio y examen puedan clasificarse en correspondencia con la clasificación del CDC – 1993.
- 3 Brindar orientaciones y orientar quimioprofilaxis para la prevención de las enfermedades oportunistas. Así como su tratamiento.
- 4 Brindar consejería sobre hábitos de vida, alimentación e identificación de los mismos.
- 5 Seleccionar aquellos pacientes necesitados de terapia antirretroviral, orientando el esquema terapéutico y su seguimiento.

Personas las que se deben indicar una pesquisa para VIH/ sida

1- Personas con conducta de alto riesgo

- Homosexuales y bisexuales
- Drogadictos
- Personas con múltiples parejas sexuales
- Personas con contactos sexuales con pacientes VIH + o que están en grupos de riesgo.
- Prostitutas
- Personas que reciben productos derivados sanguíneos
- Heterosexuales con más de una pareja en los últimos doce meses

2- Personas con ciertas condiciones médicas

- Personas que se consideran con riesgo o voluntarios
- Embarazadas
- Personas que serán sometidas a intervenciones quirúrgicas
- Tuberculosis activa
- Personas receptoras de órganos y donantes
- Personas con enfermedades indicadores de SIDA, candidiasis oral o síndrome mononucleósico, linfadenopatías
- Enfermedades de transmisión sexual
- Otras enfermedades como: herpes zoster, candidiasis vaginal recurrente, neumonía, leucoplasia pilosa oral.
- Pacientes entre 15 – 54 años

Diagnóstico de la Infección por VIH / sida

- 1- La infección por VIH / SIDA se determinará por métodos serológicos de detección de anticuerpos para VIH –1 y VIH – 2.

Utilizamos un kit de diagnóstico rápido (IMMUNO-COMBII) para una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 98%.

La sensibilidad es lo suficientemente buena para dar un caso definitivamente negativo; pero los resultados positivos requieren de confirmación serológica debido a su especificidad, para ello después de repetir la técnica se utiliza un método de ELISA en placa y en el futuro puede confirmarse con un Western blot.

Evaluación y manejo del paciente con Infección VIH / sida

Los pacientes con infección por VIH / sida serán remitidos a una consulta especializada inicialmente, con seguimientos periódicos de acuerdo con su estado clínico.

Acciones en la consulta especializada

- confección de la historia clínica
- Examen físico
- Estudio de laboratorio
- Orientaciones terapéuticas
- Clasificación del paciente
- Consejería
- Prevención y tratamiento de las enfermedades oportunistas
- Interconsultas con otras especialidades y seguimiento periódico

Historia Clínica:

Enfatizar en las infecciones específicas y en los síndromes sugestivos de enfermedades oportunistas:

- Infecciones que ocurren con frecuencia en el paciente VIH / sida
- Síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso
- Otros síntomas: respiratorios, gastrointestinales, hepáticos, diarreicos.
- Síntomas del sistema nervioso, piel, tuberculosis y enfermedad de transmisión sexual
- En la mujer antecedentes y resultados de pruebas ginecológicas

Examen Físico:

Especial atención en signos de candidiasis de las mucosas, enfermedades retinianas. Linfadenopatías, enfermedades pulmonares. Hepatoesplenomegalia. Lesiones de piel. Concluir el estudio con un examen ginecológico y rectal

Exámenes de Laboratorio:

Análisis

Frecuencia

Hemograma completo con eritrosedimentación	Timestral
Coagulograma	Trimestral
Hemoquímica	Trimestral
VDRL	Anual
Serología: Toxoplasma ,hepatitis, CMV	Anual
Determinación G-GPD	Inicial
Exudado uretral y vaginal	Inicial
Prueba Citológica	Anual
Rx tórax	Semestral
U. Sonido	Semestral
Prueba tuberculina	Anual
CD4+ – CD8+	Semestral
Carga Viral	Semestral
Otros marcadores	Anual

* Los casos incluidos en el grupo SIDA o que estén bajo tratamiento antiviral deben indicarse mensual.

** La mujer portadora de VIH/sida debe recibir atención con examen vaginal, mamas, pélvico, citológico y pesquisa de enfermedades de transmisión sexual.

Clasificación del Paciente

El paciente debe ser clasificado de acuerdo a los parámetros establecidos por el CDC – 1993 (cuadro N° 1).

Cuadro N°.1

CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES VIH / sida

CATEGORIA HUMORAL	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C
CD4	Asintomático Linfoadonopatía Generalizada persistente o Retrovirosis	Sintomáticas (no A ó C)	Condiciones indicadoras de SIDA
1) > 500/m ³ (> 29%)	A1	B1	C1
2) 200-499/ m ³ (14-28%)	A2	B2	C2
3) <200/ m ³ (<14%)	A3	B3	C3

Los pacientes A3, B3 y C1 –3 son reportados como SIDA

Condiciones sintomáticas no C (B) Condiciones indicadoras de SIDA (C)

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis oral
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o con pobre respuesta al tratamiento
- Displasia cervical moderada o severa
- Carcinoma cervical insitu
- Síntomas constitucionales (fiebre diarrea de más de un mes)
- Leucoplasia pilosa
- Herpes zoster que incluye dos episodios o más de un dermatoma
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Inflamación pélvica aguda
- Neuropatía periférica
- Candidiosis esofágica, tráquea, bronquial y pulmonar
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis extra-pulmonar
- Criptococosis extra-pulmonar
- Criptosporidiosis con diarreas de > 1 mes
- Citomegalovirus de órganos (no hígado, bazo o ganglios) y ojos.
- Herpes simple con úlcera muco cutánea de más de 1 mes, bronquitis, neomonitis o esofagitis
- Histoplasmosis extra-pulmonar
- Demencia asociada al VIH
- Isosporidiasis con diarreas de más de 1 mes
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no Hodgkin
- Micobacterium avium diseminado
- Micobacterium TB o diseminado
- Nocardiosis
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Neumonía bacteriana recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por Salmonella
- Estrongiloidiosis extraintestinal
- Toxoplasmosis de órganos internos
- Wasting Síndrome por VIH

Orientaciones terapéuticas

a) **Consejería**

Identificación de factores de riesgo y estilos de vida.
Orientación sobre la actividad sexual
Adicciones
Hábitos alimenticios, ocupacionales
Apoyos psicológicos

b) **Apoyo vitamínico, bioestimulantes, ansiolíticos, etc.**

c) **Prevención y tratamiento de las enfermedades oportunistas intercurrentes.**

Ofrecer tratamiento curativo para las enfermedades intercurrentes y oportunistas diagnosticadas, así como tratamiento profiláctico y prevención de la exposición a las mismas, con vista a disminuir su morbilidad.

d) **Tratamiento específico.**

Ofrecer a los pacientes que cumplan los criterios, tratamiento con terapia antirretroviral

1- **Criterios para iniciar el tratamiento antirretroviral**

- Pacientes con manifestaciones clínicas asociadas al VIH, independiente del conteo de CD4+ y de la carga viral.
- Para pacientes asintomáticos con conteo de linfocitos CD4+ < 200 cel /mm³ independientemente de la carga viral.
- Ofrecer a pacientes asintomáticos con conteo de linfocitos, CD4+ < 350 cel /mm³ independientemente de la carga viral.
- Ofrecer a pacientes asintomáticos con conteo de linfocitos, CD4+ mayor 350 cel /mm³ solo si la carga viral es mayor de 100000 copias.

Qué combinación utilizar?

Adjuntamos cuadro de las diferentes propuestas de combinaciones, así como un cuadro de los diferentes medicamentos, presentación y reacciones adversas

**MANEJOS DE SITUACIONES ESPECIALES
CONSULTA DE SEGUIMIENTO**

Anexo 2. Criterios para el inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/sida

Criterios de inclusión para el inicio tratamiento medico:

- Pacientes adultos con criterios clínicos de acuerdo a la clasificación del CDC-1993, independiente del conteo de linfocitos CD4+ y carga viral.
- Pacientes adultos asintomáticos con CD4+ <200 cel/mm³. independiente del conteo de la carga viral
- Ofrecer tratamiento a pacientes adultos asintomáticos con CD4+ < 350 cel/mm³. independiente de la carga viral
- Ofrecer tratamiento a pacientes adultos asintomáticos con CD4+ mayor 350 cel/mm³ solo si la carga viral es mayor de 100 000 copias por mililitros.

Subtipo env	Localización geográfica
A	África central, este y oeste. Este de Europa. Rusia, Medio oriente.
B	Norte América y Europa. Medio oriente. Este de Asia. Latinoamérica.
C	Centro y sur de África, India, Brasil, Etiopia. Sur de Asia.
D	África central y este
E	Sureste de Asia, Tailandia, República Centroafricana
F	Sudamérica, África central y Europa
G	África central, Taiwán, Rusia.
H	África central
O	África occidental Y Francia

Figura 1. Localización del VIH-1 de acuerdo a la secuencia del gen env.

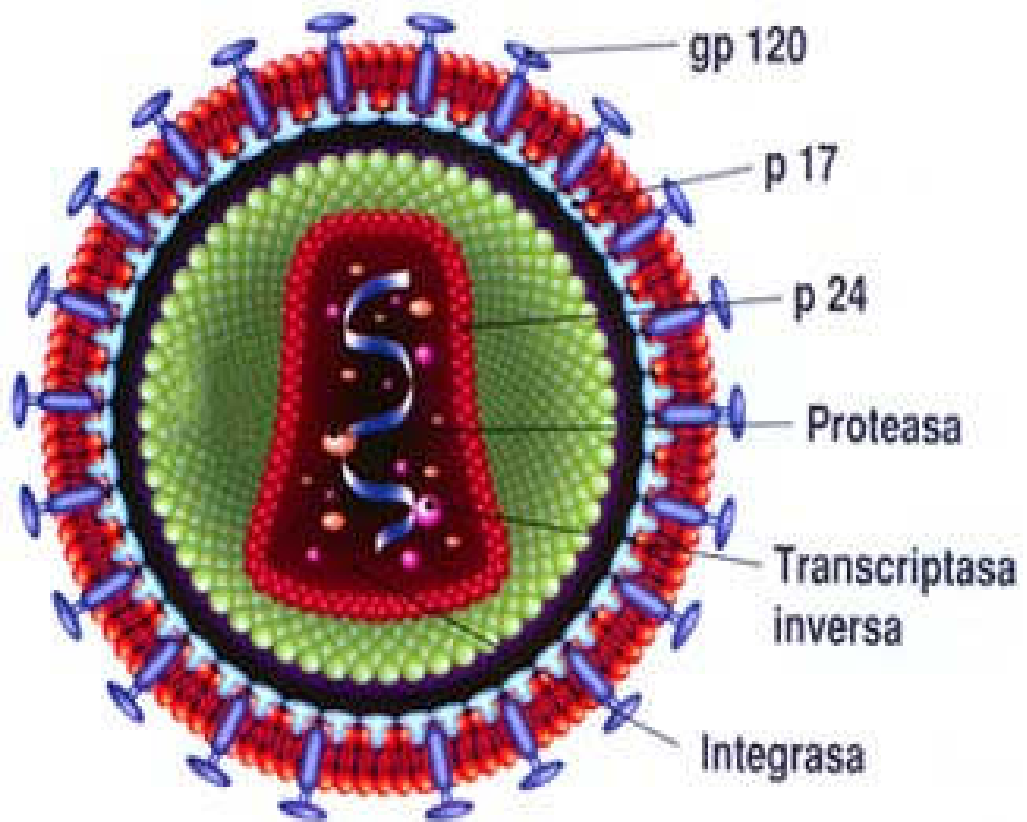


Figura 2. Estructura molecular del VIH

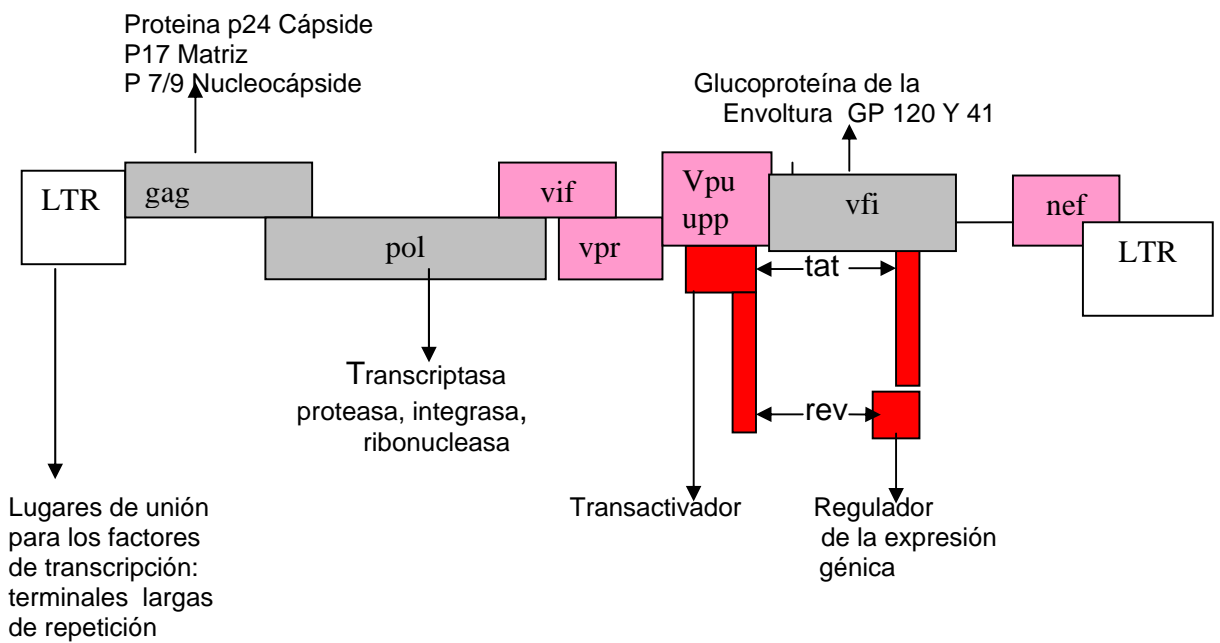


Figura 3. El genoma viral

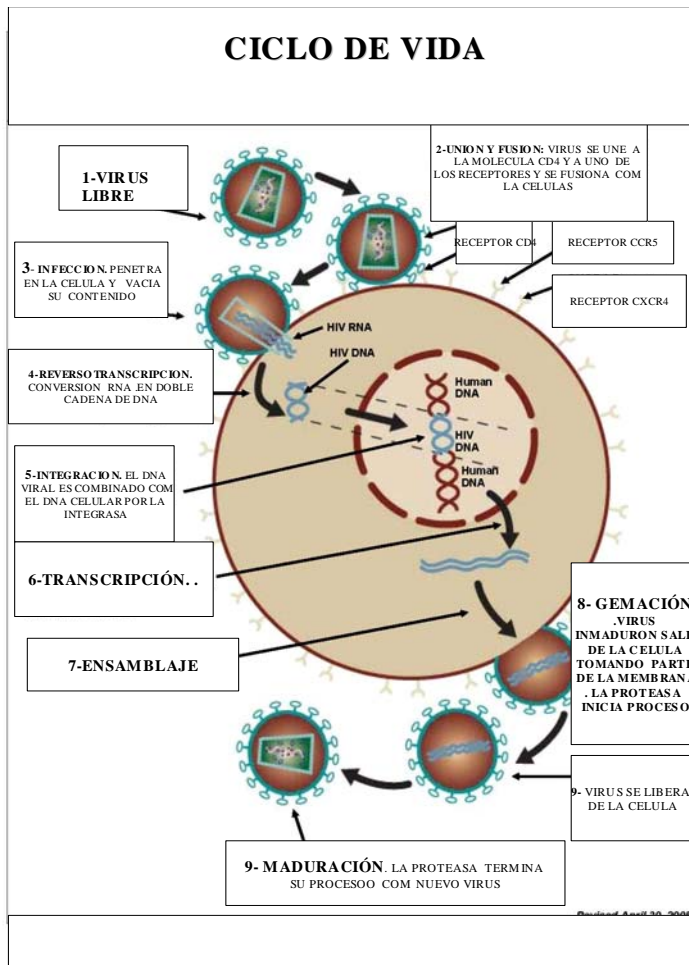


Figura 4. Ciclo de vida del VIH

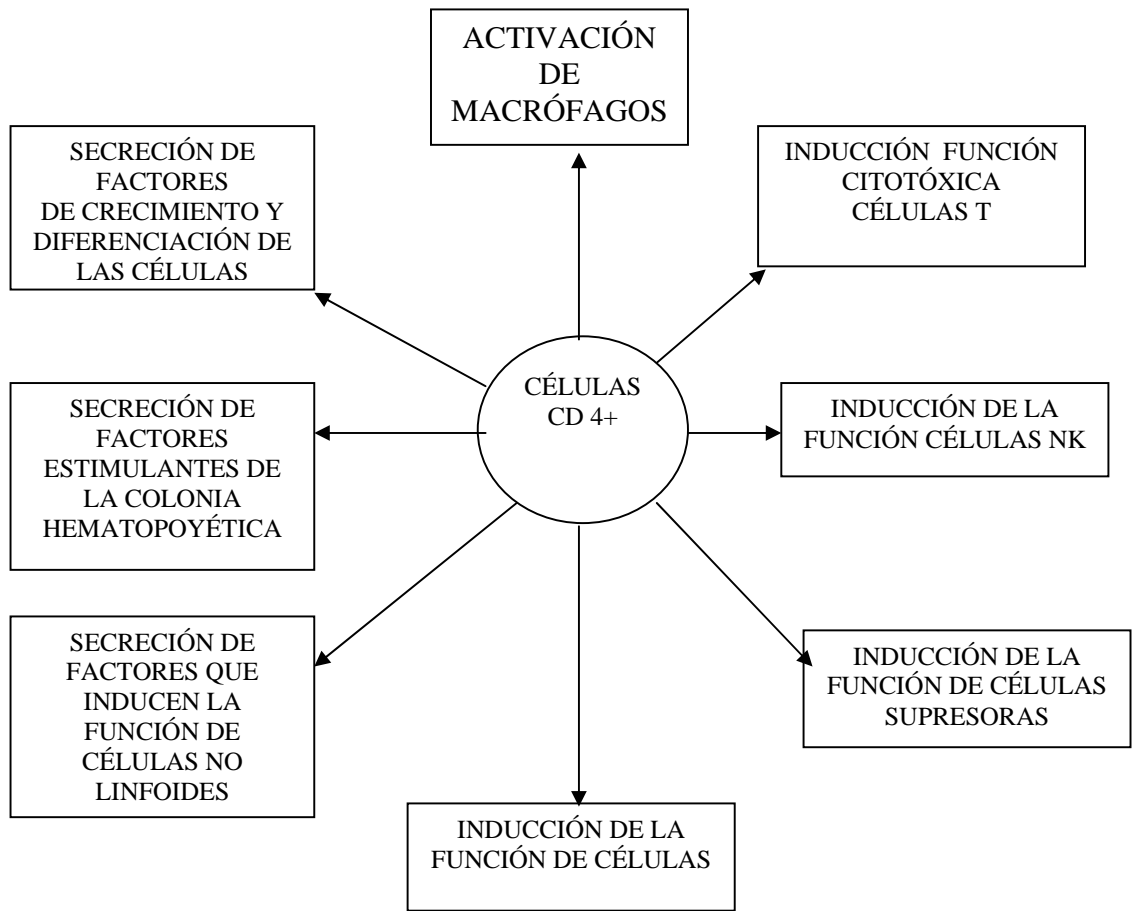


Figura 5. Rol de las células CD-4

CÉLULAS CD4+	INFECCIOSAS	NO INFECCIOSAS
> 500 cél/mm³	SÍNDROME RETROVIROSIS AGUDA CANDIDIOSIS VAGINAL	LINFODENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE SÍNDROME G-BARRÉ MIOPATIA MENINGITIS ASÉPTICA
200-500 cél/mm³	NEUMONIA BACTERIANAS TB PULMONAR HERPES ZOSTER CANDIDIOSIS ORAL CANDIDIOSIS ESOFÁGICA CRIPTOSPORIDIOSIS SARCOMA KAPOSI LEUCOPLASIA PILOSA	NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL CÁNCER CERVICAL LINFOMA DE CÉLULAS B ANEMIA MONONEUROPATIA MULTIPLEXO PÚPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA LINFOMA DE HODGKING NEUMONITIS INTERSTICIAL LINFOCÍTICA.
<200 cél/mm³	NEUMONIA POR <i>P jirovecci</i> HERPES SIMPLE CRÓNICO O DISEMINADO TOXOPLASMOSIS CRIPTOCOCOSIS HISTOPLASMOSIS/COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA CRIPTOSPORIDIOSIS CRÓNICA. TB MILIAR/EXTRAPULMONAR LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA ESOFAGITIS POR CÁNDIDA	DESGASTE NEUROPATIA PERIFÉRICA DEMENCIA ASOCIADA AL VIH LINFOMA DEL SNC CARDIOMIOPATIA MIELOPATIA VACUOLAR POLIRRADICULOPATIA PROGRESIVA LINFOMA INMUNOBLÁSTICO
< 50 cél/mm³	CMV DISEMINADA MAC DISEMINADO	

Figura 6. Relación de las complicaciones y el conteo de CD4+.

CATEGORÍAS CD4+	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A. ASINTOMÁTICO, PGL, INFECCIÓN AGUDA	B. SINTOMÁTICO	C. CONDICIONES INDICADORAS SIDA
1- ≥ 500/mm ³ (≥ 29 %)	A-1	B-1	C-1
2- 200-499/ mm ³ (14-28 %)	A-2	B-2	C-2
3- < 200/ mm ³ (< 14 %)	A-3	B-3	C-3

Figura 7. Clasificación de adolescentes y adultos con infección VIH/sida. CDC-1993

- 1- ANGIOMATOSIS BACILAR
- 2- CANDIDIOSIS ORAL
- 3- CANDIDIOSIS VULVOVAGINAL PERSISTENTE, FRECUENTE O CON POBRE RESPUESTA AL TRATAMIENTO
- 4- DISPLASIA CERVICAL MODERADA O SEVERA
- 5- CARCINOMA CERVICAL IN-SITU
- 6- SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES (FIEBRE O DIARREAS DE MÁS DE UN MÉS)
- 7- LEUCOPLASIA PILOSA
- 8- HERPES ZOSTER DE DOS EPISODIOS O MÁS DE UN DERMATOMA
- 9- LISTERIOSIS
- 10- INFLAMACIÓN PÉLVICA (ESPECIALMENTE COMPLICADA CON ABSCESOS TUBOVÁRICOS).
- 11-NEUROPATIA PERIFÉRICA.

Figura 8. Condiciones relacionadas con la infección VIH (B).

- 1- CANDIDIOSIS ESOFÁGICA, TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN.
- 2- CÁNCER CERVICAL INVASIVO
- 3- COCCIDIOIDOMICOSIS EXTRAPULMONAR
- 4- CRIPTOCOCOSIS EXTRAPULMONAR
- 5- CRIPTOSPORIDIOSIS CON DIARREAS DE MÁS DE 1 MES
- 6- CITOMEGALOVIRUS SISTÉMICA (EXCLUYE HÍGADO BAZO Y GANGLIOS) Y OCULAR
- 7- HERPES SIMPLE CON ÚLCERAS MUCOCÚTANEAS DE MÁS DE 1 MES O BRONQUITIS, NEUMONITIS, ESOFAGITIS.
- 8- HISTOPLASMOSIS EXTRAPULMONAR
- 9- DEMENCIA ASOCIADA AL VIH
- 10- ISOSPORIDIASIS CON DIARREAS DE MÁS DE 1 MES
- 11- SARCOMA DE KAPOSI
- 12- LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS B
- 13- MICOBACTERIA AVIUM DISEMINADA
- 14- TUBERCULOSIS PULMONAR O DISEMINADA
- 15- NOCARDIOSIS
- 16- NEUMONIA POR *Pneumocystis jirovecci*.
- 17- NEUMONIA BACTERIANA RECURRENTE (DOS O MÁS EPISODIOS EN 12 MESES).
- 18- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA.
- 19- SEPTICEMIA POR SALMONELAS NO TIFOIDE O RECURRENTE.
- 20- ESTRONGILOIDIOSIS EXTRAINTestinal
- 21- TOXOPLASMOSIS DE ÓRGANOS INTERNOS
- 22- DESGASTE ASOCIADO AL VIH.

Figura 9. Condiciones indicadoras de SIDA (C)

ESTADIO CLÍNICO I

- 1- Infección primaria
- 2- Asintomático
- 3- Linfadenopatía generalizada persistente y/o escala de capacidad 1: asintomático con actividad normal.

ESTADIO CLÍNICO II

- 1- Pérdida de peso < 10 %
- 2- Manifestaciones cutáneas menores: dermatitis seborreica, prurido, onicomicosis, úlceras orales recurrentes, queilitis angular.
- 3- Infecciones por Herpes Zoster en los últimos años.
- 4- Infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio superior y/o escala de capacidad 2: sintomático con actividad normal.

ESTADIO CLÍNICO III

- 1- Pérdida de peso > 10 %
- 2- Diarreas inexplicables de más de 1 mes.
- 3- Fiebre prolongada (intermitente o constante) inexplicable de más de 1 mes.
- 4- Candidiasis oral
- 5- Leucoplasia pilosa oral
- 6- Tuberculosis pulmonar en el último año
- 7- Infecciones bacterianas graves (Neumonía, Piomiositis) y/o escala de capacidad 3: encamado < 50% del día en el último mes.

ESTADIO CLÍNICO IV.

- 1- Síndrome consuntivo graves (wasting): Pérdida de peso > 10% o diarreas inexplicable de más de un mes o decaimiento crónico y fiebre inexplicable de más de un mes.
- 2- Toxoplasmosis cerebral
- 3- Criptosporidiosis con diarreas más de un mes
- 4- Isosporidiosis con diarrea de más de un mes
- 5- Criptococosis extrapulmonar
- 6- Cualquier micosis endémica diseminada (histoplasmosis, paracoccidioidomicosis).
- 7- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- 8- Citomegalovirus de cualquier órgano (excluye hígado, bazo, ganglios).
- 9- Retinitis por CMV
- 10- Infecciones de Herpes simple mucocutáneo de más de un mes o visceral de cualquier duración.
- 11- Tuberculosis pulmonar
- 12- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
- 13- Infecciones por MAC y kansasii diseminada o extrapulmonar
- 14- Infecciones por otras micobacterias diseminada o extrapulmonar
- 15- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- 16- Neumonía recurrente
- 17- Sarcoma de Kaposi
- 18- Linfoma de Burkitt o equivalente
- 19- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- 20- Linfoma cerebral primario
- 21- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 22- Encefalopatía por VIH: y/o escala de capacidad 4: Encamado 50% del día en el último mes. Evidencia clínica de perturbaciones cognitivas o motoras que interfieren con las actividades de la vida diaria, progresando en semanas o meses.
- 23- Carcinoma invasivo cervouterino

Figura 10. Sistema de estadios de la OMS-1990 para adultos y adolescentes.

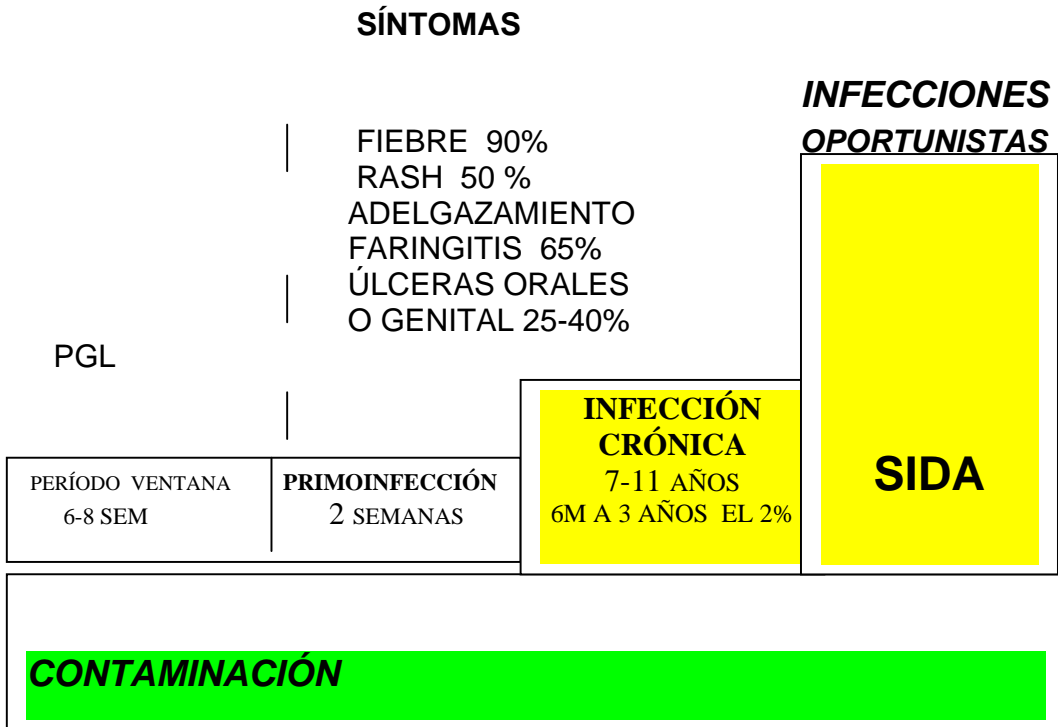


Figura 11. Formas clínicas

1-Síndrome febril

2-Síndrome de desgaste

3-Síndrome ITS: Uretritis, endocervicitis, enteritis, epididimitis, IPA , vaginitis, úlceras genitales

4-Síndromes neurológicos

Generales: fiebre, cefaleas, hipertensión endocraneana.

Síndrome convulsivo

Síndrome meníngeo

Síndrome de déficit motor

Síndrome cerebrovascular

Síndrome de déficit focal

Síndrome de tabe dorsal

Miopatías

Retinopatías

Polineuropatías: Mielopatía vacuolar, neuropatía tóxica, neuropatía sensorial,

Síndrome del túnel carpo, polirradiculitis, polineuropatía desmielinizante

Alteraciones funcionales: Desórdenes psiquiátricos, personalidad y temperamento.

Adicción y medio de vida.

5-Síndrome dermatológico

Pápulas, maculas, nódulos, úlceras, rash, pústulas, vesículas, pápula

pruriginosas, placas escamosas, foliculitis eosinofílica.

Figura 12. Principales Síndromes de la infección por VIH/sida.

6-Síndromes digestivos

Boca: Lengua pseudomembranosa, hiperplástica, eritemato-atrónica, queilitis, vesícula, placas, parches, gingivitis, mácula, úlcera.

Esófago: Disfagia, odinofagia, úlcera aftosa, fiebre, dolor, esofagitis.

Intestinal: Síndrome diarreico agudo, síndrome diarreico crónico, úlcera perianal
Hepáticas.

7-Síndrome respiratorios: Derrame pleural, Infiltrado intersticial, Infiltrado retículo nodular difuso, Nódulos, Adenopatía hiliar, Caverna, Condensación pulmonar, Normal

8-Síndrome oftalmológicos

Retinianas

Infecciones oportunistas

Tumorales

Neurooftalmológicas: Con toma de pares craneanos, toma del campo visual, papiledema, atrofia óptica

9-Síndrome cardiovasculares: Trastornos de la conducción, Miocardiopatías, Pericarditis, Endocarditis

10-Síndromes nefrológicos, (Nefropatía asociada al VIH).

11-Otros: HLP (PTI, anemia, neutropenias, adenomegalias, esplenomegalia),
Reumatológicos (Artritis de grandes articulaciones, Síndrome de Reiter, piomiositis, artritis psoriasisica, artritis relacionada con el VIH).

Figura 12. Principales Síndromes de la infección por VIH/sida. (continuación).

Nombre Genérico	Siglas y Nombre Comercial	Presentación Y Dosis	Principales reacciones adversas
Zidovudine	AZT, ZDV Retrovir	Cápsula:100-300mg 500-600mg/día	Anemia, granulocitopenia, microcitosis. Trombocitopenia, acidosis láctica. Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática. Trastornos gastrointestinales, Cefaleas, adinamia, pigmentacion de las uñas. Cardiomiopatía, miopatía, vasculitis. Acidosis láctica.
Estavudine	D4T Zerit	Cápsula : 30-40mg > 60kg : 40mg dos veces al día < 60kg: 30mg dos veces al día	Neuropatía periférica. Cefaleas. Trastornos gastrointestinales, rash. Dolor abdominal, pancreatitis. Trastornos del sueño. Acidosis láctica, esteatosis hepática severa.
Didanosine	Ddl Videx dideoxynosine	Comprimido: 100-125 y 200mg > 60kg:400mg/día <60 kg: 250mg/día	Neuropatía periférica, pancreatitis, esteatosis hepática, cefaleas, fiebre. Anemia, leucopenia, trombocitopenia. Hepatitis, hiperuricemia, hipocalcemia. Trastornos gastrointestinales. Acidosis láctica
Zalcitabine	ddC HIVID	Comprimido;0,75mg 0,75mg 3 veces al día	Neuropatía periférica, pancreatitis, alteraciones hepáticas, renales, estomatitis. Úlcera esofágica. Trastorno gastrointestinales. Acidosis láctica y esteatosis severa. Rash toxicidad hematológica.
Lamivudina	3TC Epivir	Comprimido:150mg 150mg dos veces al día	Pancreatitis. Anemia, neutropenia. Trastornos gastrointestinales. Cefaleas, rash dolor abdominal. Neuropatia periférica. Acidosis láctica y elevación de las transaminasas. Esteatosis severa
Abacavir	ABC Ziagen	Comprimido 300 mg 300 mg dos veces al día	Nauseas, vómitos, fiebre, cefaleas, diarreas, rash, anorexia. Dolor abdominal, síntomas respiratorios, linfadenopatias, úlceras en membranas mucosas y máculopapular. Elevación TGP, CPK, creatinina y linfopenia. Acidosis láctica y esteatosis severa.
Tenofovir	Viread	Comprimidos de 300 mg 300 mg diarios	Trastornos gastrointestinales. Acidosis láctica con severa hepatomegalia y esteatosis. En animales se ha observado toxicidad ósea, renal

Figura 13. Inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de nucleósidos

Nombre Genérico	Siglas y Nombre Comercial	Presentación Y Dosis	Principales reacciones adversas
Nevirapina	NVP Viramune	Comprimido:200mg 200mg 2 veces al día	Rash, cefaleas, hepatitis, síndrome S. Johnson. Trastornos gastrointestinales. Artralgia , fiebre, granulocitopenia,
Delavirdina	DLV Rescriptor	Comprimido:100mg 400mg 3 veces al día	Rash, cefaleas, citolisis hepática, fatiga. Síndrome S. Johnson Trastornos gastrointestinales
Efavirenz	EFV Sustiva	Capsula: 50, 100,200 Comprimidos: 200mg 600mg/día	Rash, mareos, insomnio, somnolencia. Dificultad para la concentración, sueños anormales, alucinaciones, agitación, euforia. Aumento de las transaminasas, efectos teratógenos en animales.

Figura 14. Inhibidores de la reverso transcriptasa no-nucleósidos

Nombre Genérico	Siglas y Nombre Comercial	Presentación Y Dosis	Principales reacciones adversas
Indinavir	IDV Crixivan	Comprimidos: 200 y 400 mg. 800 mg tres veces por día.	Trastornos gastrointestinales, dolor abdominal, cefaleas, sabor metálico, vértigos hiperbilirrubinemia asintomática, nefrolitiasis, anemia hemolítica, sangrado en hemofílicos. Exacerbación de enfermedades hepáticas. Hiperglicemia y diabetes
Nelfinavir	NFV Viracept	Cápsula. 250 mg 750 mg tres veces al día	Hiperglicemia, rash, diarreas, flatos, náuseas astenia, dolor abdominal, Granulocitopenia, linfocitosis. Exacerbación de enfermedad crónica hepática. Hiperglicemia, sangramiento en hemofílicos
Ritonavir	RTV Norvir	Cápsula:100 mg 600mg dos veces al día	Trastornos gastrointestinales, fiebre, cefaleas Adinamia, ansiedad, parestesia. Dolor abdominal, anorexia. Parestesias circumoral, insomnio, mareos, somnolencia, mialgias. Aumento de las transaminasas y de la CPK Sangrado en hemofílicos, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Diabetes
Saquinavir	SQV, Invirase Y Fortovase	Cápsula: 200mg 1200mg tres veces por día o 1600 mg dos veces por día	Trastornos gastrointestinales. Rash, artromialgias, cefaleas, Neuropatía periférica, mareos. Aumento de las transaminasas. Exacerbación de enfermedades hepáticas. Sangrado en hemofílicos, hiperglicemia, diabetes
Amprénavir	APV Agenerase	Comprimidos: 50, 100 mg 1200 mg dos veces por día. Combinado con RTV : APV 600 mg + RTV 100 mg dos veces por día o 1200 y 200 mg respectivamente una vez al día	Trastornos gastrointestinales, parestesias perioral, rash. Hiperglicemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus. Sangrado en hemofílicos. Anemia hemolítica.

Figura 15. Inhibidores de las proteasas

	GRUPO A : IRTN	GRUPO B: IRTNN	GRUPO C : IP	OTROS D
#1 PRE FERIDO.	LAMIVUDINA/DIDANOSINA ESTAVUDINA/DIDANOSINA ESTAVUDINA/LAMIVUDINA ZIDOVUDINA/DIDANOSINA ZIDOVUDINA/LAMIVUDINA	EFAVIRENZ	INDINAVIR± RITONAVIR RITONAVIR/LOPINAVIR RITONAVIR+SAQUINAVIR NELFINAVIR	
AL TER NA TI VO.	IGUAL # 1 ZIDOVUDINA/ZALCITABINA	DELAVIRDIN A NEVIRAPINA	AMPRENAVIR ±RITONAVIR NELFINAVIR±SAQUINAVIR RITONAVIR SAQUINAVIR	ABACAVIR
POSIBLES COMBINACIONES:				
		A + B A + C A + D A + 2 C	TRATAR DE USAR SIEMPRE UN ANALOGO DERIVADO DE LA TIMIDINA.	
PO COS DA TOS			RITONAVIR/AMPRENAVIR RITONAVIR/NELFINAVIR	HIDROXI-UREA COMBINADO CON GRUPO C
NO RE CO MEN DA DO	ESTAVUDINA/ZIDOVUDINA ZALCITABINA/DIDANOSINA ZALCITABINA/LAMIVUDINA ZALCITABINA/ESTAVUDINA		SAQUINAVIR (CÁPSULA) + CUALQUIER MONOTERAPIA DE LA COLUMNA A O B.	

Figura 16. Combinaciones de antivirales

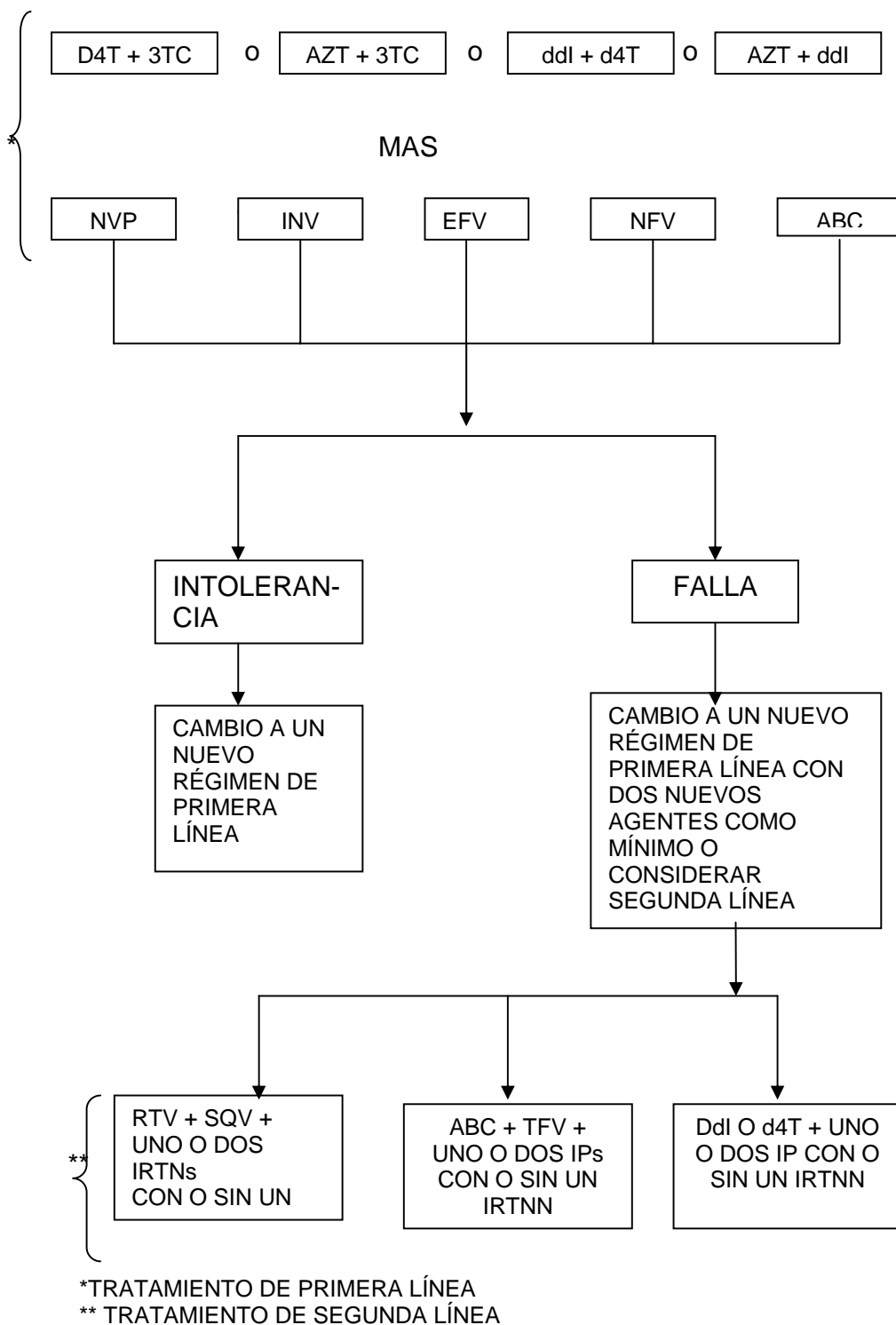


Figura 17. Combinaciones antirretrovirales.

IP	IP				IRTNN		
	RITONA VIR RTV	SAQUI- NAVIR SGV	NELFI- NAVIR NFV	AMPRE- NAVIR APV	NEVIRA- PINA NVP	DELAVER- DINE DLV	EFAVI- RENZ EFV
IDV	IDV + 2- 5X	IDV-NO SQV +4- 7X	IDV +50% NFV +80%	APV +33%	IDV +28% NVP-NO	IDV +40% DLV-NO	IDV -31%
RTV		RTV -NO SQV +20X	RTV-NO NFV+1,45 x	APV +2,5%	RTV -11% NVP-NO	RTV +70% DLV-NO	RTV +18% EFV +21%
SQV			SQV +3- 5X NFV +20%	APV -32%	SQV -25% NVP-NO	SQV +5X DLV-NO	SQV -62% EFV -12%
NFV				APV +1,5%	NFV +10% NVP-NO	NFV +2X DLV -50%	NFV +20%

Figura 18. Interacciones entre los antirretrovirales

ANTIRRETROVIRALES		MEDICAMENTOS						
		ANTIMICÓTICOS	HIPOGLICÉMICOS	ANTIMICROBIANOS			OTROS	
		KETOCONAZOL (KETO)	ESTATINAS (STN)	RIFAMPICINA (RFP)	RIFABUTINA (RFB)	CLARITROMICINA (CLA)	TEOFILINA (TEO)	DEXAMETASONA (DX)
I P	IDV	IDV +68%	STN +	IDV -89%	IDV -32% RFB + 2X	CLA +53%		
	RTV	KETO +3X	“	RTV +35%	RFB +4X	CLA +77%	TEO-47%	
	SQV	SQV +3X	“	SQV -84%	SQV-40%	SQV +177% CLA +45%		SQV -
	NFV		“	NFV -82%	NFV-40% RFB +2X			
	APV	APV +31% KETO +44%	“	APV-82%	APV -40% RFB+193%	APV +18%		
I R T N N	NVP	KETO -63% NVP + 25-30%	NO DATOS	NVP-37%	RFB -16%	NVP -16% CLA +30%		
	DLV	NO DATOS	NO DATOS	DLV -96%	DLV -80% RFB+100%	DLV +44% CLA +100%		
	EFV	NO DATOS	NO DATOS	EFV -25%	RFB+35%	CLA -39%		

Figura 19. Interacciones de los antirretrovirales y otros medicamentos

MEDICAMENTOS GRUPOS	TOXICIDAD							
	MIELO TÓXICO	NEURO-PATÍAS PERIFÉRICA	PANCREATITIS	HEPATOXICIDAD	NEFROTOXICIDAD	DIARRÉAS	RASH	ENF. OCULAR
ANTIVIRALES	CIDOFOVIR GANCICLOVIR HIDROXIUREA INTERFERON RIBAVIRIN AZT	DIDANOSINA ESTAVUDINA ZALCITABINA	DIDANOSINA LAMIVUDINA RITONAVIR	DELAVERDINA EFAVIRENZ ISONIACIDA NEVIRAPINA IRTN IP	ADEFOVIR CICLOFOVIR FOSCARNET INDINAVIR IP	DDI NFV RTV	ABACA VIR IRTNN IP	DDI CIDOFOVIR
ANTIMICROBIANOS	SULFADIAZINA BACTRIM DAPSONE PRIMAQUINA PIRIMETAMINA	ISONIACIDA	BACTRIM PENTAMIDINA	RFB RIFAMPICINA	PENTAMIDINA AMINO-GLUCOSIDOS	CLINDAMICINA	BACTRIM DAPSONE	RFB ETAMBUTOL
ANTIMICOTICOS	FLUOCITOSINA			FLUCONAZOL FLUOCITOSINA	ANFOTERICIN			
OTROS	TRIMETREXATE CITOSTATICOS							

Figura 20. Toxicidad de los principales medicamentos

RECOMENDADAS:

ENFERMEDADES	CRITERIOS	ELECCIÓN	ALTERNATIVA
PJP	.Conteo CD4+ < 200/mm ³ .PCP previa .Candidiosis oral, Fiebre de origen desconocida.	TMP-SMX	TMP-SMX DAPSONE +PIRIMETAMINA+LEUCOVORIN PENTAMIDINA ATOVAQUONE
TB	Mantoux ≥ 5 mm Mantoux previo positivo sin tratamiento. Contacto con caso activo.	NH + PIRIDOXINA	RIF RIF + PZA
TOXOPLASMOSIS	Conteo CD4 < 100/mm ³ más serología IgG toxoplasma positivo	TMP-SMX	TMP-SMX DAPSONE+PIRIMETAMINA +LEUCOVORIN
MAC	Conteo CD4 <50/mm ³	CLARITROMICINA O AZITROMICIN	RIFABUTIN OU AZITROMICINA+RIFABUTIN
VARICELA	Exposición significativa sin antecedentes y serología negativa	VZIG	ACYCLOVIR
PNEUMONIA	TODOS	VACINA PMEUMOVAX	

Figura 21. Criterios para profilaxis y prevención de las enfermedades oportunistas

GENERALMENTE RECOMENDADA:

- Hepatitis A Y B
- Influenza

NO RECOMENDADA PARA LA MAYORIA. Seleccionar los pacientes

- MICOSIS: Candidiosis, Criptococosis, Histoplasmosis, Coccidioidomicosis.
- CMV
- Infecciones bacterianas.

VACUNACIONES.

Recomendadas: Pneumococos, Influenza, Tétano, Difteria.

Usar si esta indicada: Hepatitis A y B, Cólera, Encefalitis Japonesa.

No recomendada: Hemofilus influenzae.

Contra-indicada: BCG, Fiebre amarilla, Varicela, Polioviral, Rubeola, Parotiditis, Sarampión.

Generalidades: No se deben usar vacunas de virus o bacterias vivas o vacunas inactivas.

Algunas vacunas cursan con transitorio aumento del RNA viral

La respuesta es proporcional al conteo de CD4 .

Figura 21. Criterios para profilaxis y prevención de las enfermedades oportunistas (continuación)

BACTERIA	NEUMONIA BACTERIANAS		CEFALOSPORINA CLARITROMICINA CO-TRIMOXAZOL
	TUBERCULOSIS		ANTI TB DEL PROGRAMA 6 MESES
	MICOBACTERIA AVIUM INTRACELULAR		MAS: ESTREPTOMICINA O AMIKACINA O QUINOLONAS SI FALLO O INTOLERANCIA CLARITROMICINA O AZITROMICINA + ETAMBUTOL ±RIFABUTIN O AMIKACINA O CIPROFLOXACINA
MICOSIS	CRIPTOCOCOSIS DEL SNC		ANFOTERICIN B+ FLUOCITOSINA O FLUCONAZOL + FLUCITOSINA SEGUIDO DE FLUCONAZOL
	CANDI DIOSIS	OROFARIN GEA	NISTATIN-CLOTRIMAZOL TOPICO FLUCONAZOL
		ESOFÁGICA	FLUCONAZOL
		VAGINAL	NISTATIN-CLOTRIMAZOL
PCP		CO-TRIMOXAZOL	ITRACONAZOL KETOCONAZOL KETOCONAZOL ITRACONAZOL FLUCONAZOL DOSIS UNICA TRIMETROPIM+SULFAMETOXAZOL O DAPSONE ATOVAQUONE CLINDAMICINA+PRIMAQUINA PENTAMIDINA TRIMETREXATE
PROTOZOOS	NEUROTOXOPLASMOSIS		SULFADIAZINA+PIRIMETAMINA CLINDAMICINA+PIRIMETAMINA CO-TRIMOXAZOL AZITROMICINA CLARITROMICINA
VIRUS	VIRUS HERPES SIMPLE		ACICLOVIR
	VIRUS HERPES ZOSTER		ACICLOVIR/VALACYCLOVIR/FAMCICLOVIR
DIARRREAS	SALMONELA-SHIGUELA		CIPROFLOXACINA/OFLOXACINA/CO-TRIMOXAZOL
	CAMPYLOBACTER		ERITROMICINA/AZITROMICINA
	CLOSTRIDIUM DIFFICILE		METRONIDAZOL
	GIARDIA L		METRONIDAZOL
	AMEBIOASIS		METRONIDAZOL + IODOQUIN O PARAMOMYCIN
	CMV		GANCICLOVIR/ FOSCARNET
OTROS	MICROSPORIDIUM		ALBENDAZOL METRONIDAZOL/ATOVAQUONE/ TALIDOMIDA
	CRIPTOSPORIDIUM		PARAMOMYCIN AZITROMICINA/ATOVAQUONE/OCTREOTIDE
	ESTROGILOIDES S		ALBENDAZOL
	SARCOMA KAPOSI		DE ACUERDO A LA EXTENSION Y LOCALIZACION
	LINFOMAS		QUIMIOTERAPIA

Figura 22. Tratamiento de las enfermedades oportunistas.

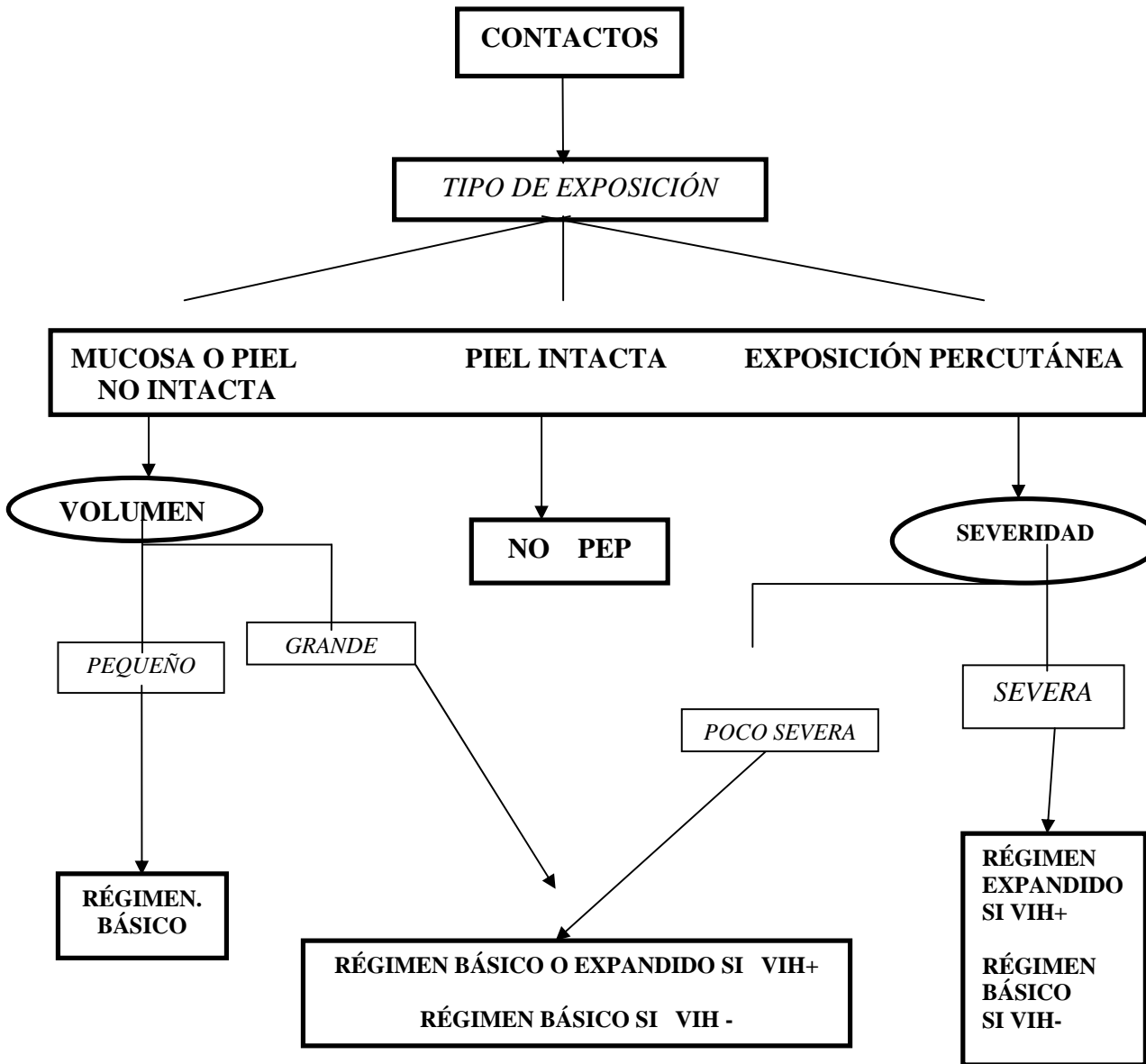


Figura 24. Profilaxis para la exposición profesional

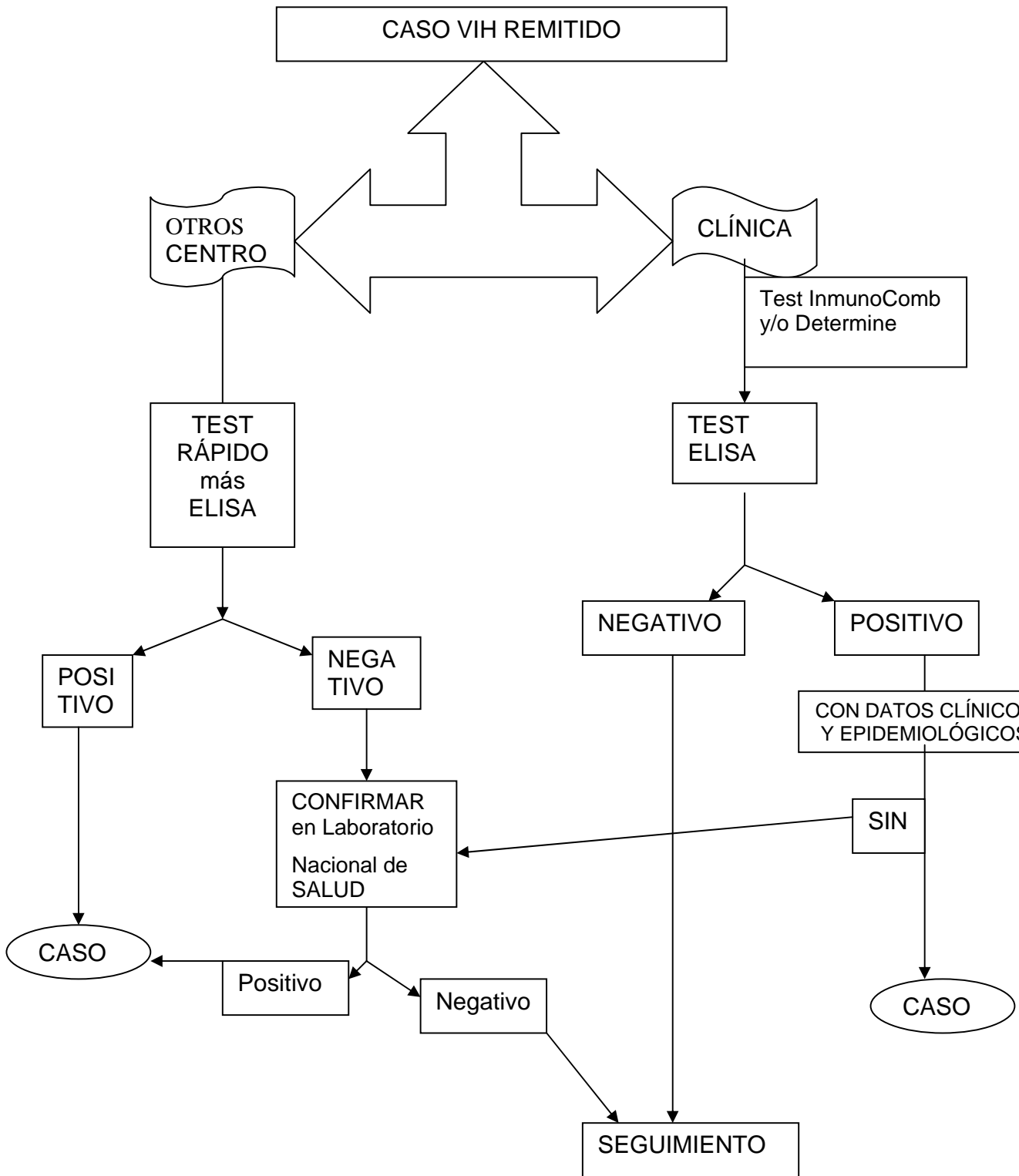


Figura 25. Flujograma para el diagnóstico de caso VIH/sida.

NOMBRE FABRICANTE	PRINCIPIO	ANTÍGENOS	CARACTERES
Immuno Comb II HIV 1&2BiSpot PBS Orgenics Israel	Prueba rápida inmunoenzimática indirecta de fase sólida (EIA). Detecta HIV 1 y 2, Subtipo O.	Péptidos sintéticos HIV-2 (Derivados de la secuencia env de gp 36) más HIV-1 de gp 41 y gp 120.	Sensibilidad 100% para pacientes de África y Europa; y especificidad de 99.4 y 98 % respectivamente
ABBOTT DETERMINE HIV 1/2 Abbot Laboratories Japan.	Método inmunocromatográfico cualitativo. Detecta HIV 1 + 2 (no discrimina)	Antígenos recombinantes (HIV 1/2) y péptidos sintéticos	Sensibilidad 99.34, 100, 98.16 % .y especificidad de 100, 100, 99.91 % respectivamente para América, Asia y África.
ELISA HUMAN HIV 1+2 Human Gesellschaft Fur Biochemica und Diagnostica. Germany	Método enzimoimmunoensayo. Detecta HIV 1 + 2 y subtipo O.	Antígenos recombinante (r Ag) y péptidos sintéticos gp 36, 41 y gag p24	Alta especificidad

Figura 26. Pruebas diagnósticas utilizadas