



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

EVALUACIÓN DEL RIESGO-BENEFICIO DE LA  
TERAPIA FARMACOLÓGICA EN MUJERES  
EMBARAZADAS SEROPOSITIVAS

T R A B A J O D E S E M I N A R I O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

ALICIA MAYRA LAU MARTÍNEZ

ASESOR: QFB MA. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

271686



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

INSTITUTO DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
SECRETARÍA DE ESTADOS  
SECRETARÍA DE ECONOMÍA  
SECRETARÍA DE SALUD  
SECRETARÍA DE TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL  
SECRETARÍA DE CULTURA Y TURISMO  
SECRETARÍA DE FOMENTO ECONÓMICO Y COMERCIO EXTERIOR  
SECRETARÍA DE GOBIERNO FEDERAL  
SECRETARÍA DE INTERIORES  
SECRETARÍA DE JUSTICIA FEDERAL  
SECRETARÍA DE PLANEACIÓN ECONOMICA  
SECRETARÍA DE POLÍTICA EXTERNA  
SECRETARÍA DE PROMOCIÓN SOCIAL  
SECRETARÍA DE RECURSOS HUMANOS  
SECRETARÍA DE TRANSPORTES Y COMUNICACIONES  
SECRETARÍA DE VIVIENDA Y OBRAS PÚBLICAS  
SECRETARÍA DE ENERGÍA

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:  
"Evaluación del riesgo-beneficio de la terapia  
farmacológica en mujeres embarazadas seropositivas".

que presenta la pasante: Alicia Mavra Lau Martínez,  
con número de cuenta: 9452149-8 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 14 de Diciembre de 19 98

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M. en FC Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>QFB Cecilia Hernandez Barba</u>	<u>[Firma]</u>

# **AGRADECIMIENTOS**

## **A DIOS:**

*Por enseñarme que con fe puedo lograr todo en la vida.*

## **A MI MADRE:**

*Por el cariño, comprensión y apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de mi vida, además de guiarme siempre por el camino del bien. Ella es la verdadera triunfadora de esta dura jornada.*

## **A MI ABUELITA Y MADRINA PACHITA:**

*Por todo su cariño y atención hacia mí.*

## **A MIS TIOS:**

*Luz María, Francisca, Marti, Alfonso y en forma especial a mi tía Silvia por su apoyo para lograr todas mis metas y por haberme alentado siempre en situaciones difíciles.*

## **A DAVID:**

*Por brindarme su apoyo, amor y ayuda en todos los aspectos y momentos; y sobre todo en la culminación de esta importante etapa en mi vida.*

*Gracias a ti este trabajo es hoy una realidad.*

## **A MIS PROFESORES:**

*Por compartir conmigo todos sus conocimientos.*

## **A MIS AMIGOS:**

*A Marita, un especial agradecimiento y a todos mis amigos por apoyarme y compartir conmigo los momentos buenos y malos durante la carrera.*

**Y A TODOS USTEDES**

**MUCHAS GRACIAS**

# INDICE

<b>Tema</b>	<b>Página</b>
Objetivo	1
Introducción	2
1. Generalidades	
1.1 Antecedentes	3
1.2 Etiología	6
1.3 Estructura del VIH	6
1.4 Estructura Genética	7
1.5 Sistema Inmune	10
1.6 Ciclo Infeccioso	13
2. Manifestaciones Clínicas	17
3. Tratamiento Farmacológico	20
3.1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa	22
3.1.1. Nucleósidos Inhibidores de la transcriptasa Inversa	23
3.1.1.1 Zidovudina	23
3.1.1.2 Didanosina	25
3.1.1.3 Zalcitabina	26
3.1.1.4 Stavudina	27
3.1.1.5 Lamivudina	28
3.1.2. No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa	30
3.1.2.1 Nevirapina	30
3.1.2.2 Delavirdina	31

3.2 Inhibidores de Proteasa	33
3.2.1 Saquinavir	34
3.2.2 Ritonavir	35
3.2.3 Indinavir	36
3.2.4 Nelfinavir	37
3.4 Nuevos Medicamentos	39
3.5 Resistencia a los fármacos antivirales	41
3.6 Algunos regímenes utilizados en el tratamiento anti-VIH	42
4. Transmisión Vertical (madre-hijo)	44
Antes del Nacimiento	
Durante el nacimiento	
Después del Nacimiento	
5. Prevención de la Infección del VIH en Mujeres Embarazadas	47
6. Manejo Terapéutico en Mujeres Embarazadas Infectadas con VIH	48
6.1 ¿Por qué administrar AZT?	50
6.2 Efectos de la terapia antiviral	51
7. Atención a la Mujer Embarazada	53
8. Vigilancia Epidemiológica en Mujeres Embarazadas	56
9. Discusión	57
10. Conclusiones	59
11. Apendice	
11.1 Abreviaturas	60
11.2 Diagnóstico Serológico	61
12. Bibliografía	65

## INDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
1	Componentes estructurales del VIH	7
2	Localización del genes del VIH	9
3	Transcripción, integración y traslado del virus	15
4	Respuesta inmune contra la infección por VIH	61

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
1	Nomenclatura, función y productos de los genes del VIH.	9
2	Principales Componentes del Sistema Inmunológico.	11
3	Interacción Virus- Célula.	15
4	Características del la transmisión del VIH.	16
5	Agentes infecciosos más cóumes en enfermos con SIDA.	19
6	Categorías establecidas por la FDA para uso de fármacos durante el embarazo.	22
7	Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.	29
8	Análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.	32
9	Inhibidores de Proteasa.	38
10	Agentes antivirales posiblemente usados en el embarazo considerando las categorías establecidas por la FDA.	50

## INTRODUCCIÓN

La importancia de los casos de VIH en mujeres ha ido en aumento (muchas veces de forma vertiginosa) durante la evolución de la epidemia y varía de país a país, de acuerdo con el tipo de transmisión dominante que se presente en diferentes regiones geográficas; así como diferentes factores biológicos, sociales y culturales que determinan una mayor vulnerabilidad de esta infección con respecto a los varones. Es por esto, que el tema de mujer y SIDA empezó a generar una mayor precaución entre los investigadores médicos y autoridades de Salud de todo el mundo, pues al inicio de la epidemia había un mayor número de casos en hombres que en mujeres, lo que actualmente se ha invertido sobre todo en países Africanos (como Uganda).

Desde el inicio del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a principios de los ochenta hasta nuestros días, se han reportado en el mundo más de 30 millones de casos de esta enfermedad, de los cuales el 40% son mujeres; en su mayoría en edad reproductiva. Con este panorama, cabe esperar un incremento notable de casos pediátricos de infección por VIH/SIDA de transmisión perinatal.

En la actualidad esta transmisión perinatal constituye el principal mecanismo de infección de VIH en niños y continuará incrementándose en los próximos años, lo que pone de manifiesto la necesidad de desarrollar una infraestructura para proporcionar una atención adecuada tanto a la mujer afectada como a su hijo.

Dentro de dicha infraestructura se debe incluir un tratamiento antirretroviral eficiente que bloquee o disminuya la transmisión perinatal del VIH dependiendo de la fase en que se encuentren la infección materna en el momento del embarazo.

En varios estudios clínicos realizados se ha comprobado la seguridad y eficacia de diferentes medicamentos antirretrovirales tanto en monoterapias como en regímenes alternos o combinados. Pero, *¿ qué terapia escoger ?*, pues se debe determinar el tratamiento más apropiado para estas mujeres; por lo que en este trabajo se hará una revisión bibliográfica para encontrar un mejor esquema terapéutico en este problema de Salud Pública, evaluando las consecuencias en el bebé.

# **GENERALIDADES**

## 1.1 ANTECEDENTES

En 1981, la aparición en Estados Unidos de infecciones oportunistas graves y tumores en varones homosexuales aparentemente sanos llevó al centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) a definir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Desde entonces, se han realizado importantes avances en el conocimiento de la enfermedad. Se ha identificado su agente causal como un nuevo retrovirus, se ha definido la naturaleza del defecto inmunológico, se han desarrollado pruebas de laboratorio que permiten detectar la presencia de la infección y tratamientos antirretrovirales específicos; se ha podido separar las secuencias de bases nucleótidas del material genético del virus del SIDA y de los otros virus, y se ha visto que efectivamente tienen mucha semejanza, sobre todo con el virus SIVm, que es un virus de inmunodeficiencia simia de macacos. A pesar de estos enormes progresos en un período de tiempo relativamente corto, el SIDA sigue desafiando a la comunidad científica y presenta aún retos importantes en el conocimiento mismo de la enfermedad y en su control.

Una de las características del VIH que ha implicado mayor dificultad para el descubrimiento de vacunas y posiblemente el desarrollo de un tratamiento viral es el hecho de que el VIH tiene una gran variabilidad genética y una alta mutabilidad, lo que seguramente tendrá repercusión en el futuro de la epidemia y en el diseño de estrategias encaminadas a su control.

Hoy se sabe, que la epidemia del VIH comenzó antes de que los primeros casos fueran reconocidos; pues se tienen noticias de que en 1959, un marinero Inglés murió de una inmunodeficiencia progresiva. Otros casos incluyen la presencia de anticuerpos contra VIH en sueros de personas Africanas en los años 60's y 70's, lo cual apoya la hipótesis de que el virus ha estado presente en humanos por varios años a partir de un virus ancestral que afectaba al mono verde africano y que mutó a través del tiempo adquiriendo la capacidad de infectar al humano y producirle daño.

Un investigador francés del Instituto Pasteur, llamado Luc Montagnier en 1983 logró aislar un retrovirus en pacientes que presentaban síndrome de linfadenopatía, al que denominó LAV (Virus Asociado a Linfadenopatía). Durante el siguiente año el grupo de R. Gallo, en Estados Unidos, aísla un retrovirus similar en diversos pacientes y descubre una línea celular que permite su crecimiento *in vitro*, llamándolo HTLV-III (Virus de la Leucemia de Células T Humanas tipo III).

Cuando se logró el primer aislamiento del VIH, se encontró por microscopía electrónica que este nuevo virus era diferente de los otros retrovirus reconocidos (HTLV-I Y HTLV-II). El nombre del Virus fue establecido en 1986 por el comité Internacional de Taxonomía como virus de Inmunodeficiencia Humana o VIH. (3)

En 1985 se presentó un nuevo desafío. Se le encomendó a Luc Montagnier analizar muestras sanguíneas de gente que vivía en Guinea Bissau que se le había diagnosticado SIDA, pero eran negativos para VIH. Usando técnicas de ADN logró identificar un nuevo virus íntimamente relacionado con el virus original, al que se le denominó como VIH-2. Ambos virus causan SIDA, son similares en su estructura viral y biología celular. Sin embargo el VIH-2 se encuentra en África principalmente, aunque se ha descrito en otras áreas incluyendo Europa y América. En este trabajo solo trataremos al VIH-1, por ser el que más afecta a nuestra población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que actualmente existen más de 30 600 000 personas que viven con VIH/SIDA, de las cuales el 40% son mujeres en su mayoría entre 15 y 49 años de edad, es decir, en etapa reproductiva. (1) Estas cifras hacen suponer que esta virosis es una de las principales enfermedades que afecta la salud pública, debido principalmente a que es una enfermedad con una elevada letalidad, a que es un padecimiento de reciente aparición; a que el número de casos se incrementa en forma acelerada; a que la transmisión se ha diseminado en más de 152 países; a que afecta principalmente a personas en edad reproductiva y; de que se trata de una enfermedad para la que aún no existen terapias efectivas, ni vacunas.

Actualmente en nuestro país existen 180 000 personas que viven con VIH/SIDA, de los cuales 37600 corresponden a casos de SIDA acumulados hasta Noviembre de 1998. De este total el 13% corresponde a mujeres, 53% de las cuales se infectaron por vía heterosexual. (59) Consecuentemente, conforme el número de mujeres afectadas por el VIH se incrementa, la transmisión perinatal aumenta. En el Reino Unido la prevalencia del VIH entre madres aumento seis veces más entre 1988 y 1996. (22)

Las mujeres constituyen un grupo muy importante de la población afectada y sobre todo en países subdesarrollados; donde los factores económicos, culturales y sociales pueden acelerar la evolución de la epidemia. A todo esto se añaden el retraso con que se empezaron a estudiar los problemas específicos de la mujer dentro de la epidemia, la escasez de proyectos de investigación y de acción, junto con los pocos recursos destinados a estos fines. Puesto que la investigación sobre SIDA/VIH se había centrado sobre todo en los hombres y en los grupos de riesgo tradicionales.

Hoy en día, es necesario reconocer que una gran parte de la epidemia ocurre en la población heterosexual y por lo tanto las mujeres en general están en riesgo y, como consecuencia de ello, ha aumentado la proporción de hijos de madres infectadas que adquieren la infección en la etapa perinatal (embarazo, parto o período de lactancia), y que desarrollan la enfermedad y mueren en sus primeros años de vida. Los porcentajes de transmisión perinatal varían en cada país desde un 13% reportado en Europa hasta un 40% en África; actualmente se acepta que el riesgo es de un 25 a un 30% en mujeres no tratadas. (28)

Es por esto, que el adoptar medidas de prevención que reduzcan los riesgos de infección por VIH es una tarea urgente de llevar a cabo. Muchas mujeres unidas a un compañero no consideran que pudieran tener algún riesgo frente al VIH y por tal razón no cuestionan a sus compañeros respecto a sus relaciones extra pareja ni exigen protección por medio del uso del condón (debido a que se pone en duda la fidelidad).

Los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pediátrico fueron recogidos por el CDC de Atlanta y publicados en 1982. A partir de este momento comienzan a publicarse casos de SIDA en niños, y por consiguiente se empezaron a plantear los primeros estudios sobre la posibilidad de transmisión perinatal. (33)

Desde entonces se despertó una gran controversia sobre que política se debe seguir debido al riesgo de infección. El uso de antirretrovirales durante el embarazo, plantean brindar la oportunidad inmediata a preservar la vida de los niños nacidos de madres infectadas y reducir el impacto del SIDA en la familia y comunidad. (24)

## 1.2 ETIOLOGIA

El VIH, considerado actualmente como el agente causal del SIDA, pertenece a la familia de los retrovirus, conocidos desde hace mucho tiempo como patógenos animales. Sin embargo, su relación con los humanos no se demostró sino hasta los años ochenta, cuando se descubrió el primer retrovirus humano: el virus de leucemia de células T humanas tipo I, conocido como HTLV-I. Los retrovirus se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de transmisión, con su rango de hospederos o con su morfología; pero la clasificación más empleada es aquella basada en sus propiedades biológicas y patogénicas. Según este último criterio, existen tres subfamilias: oncoviridae, espumaviridae y lentiviridae. Los oncovirus, entre los cuales se encuentran el HTLV-I y el HTLV-II, asociados a desórdenes inflamatorios y degenerativos progresivos. Los espumavirus ahora no han sido asociados a ninguna enfermedad en humanos. La subfamilia de los lentivirus está compuesta por virus no transformantes, citopáticos que forman sincicios a la cual pertenecen algunos virus prototipo conocidos desde hace muchos años y que afectan a diversas especies animales, como el VISNA o bien el virus de la artritis-encefálica caprina, o el VIS que es un virus de inmunodeficiencia del simio y el actual VIH. (2)

Se les denomina como retrovirus porque tienen la particularidad de integrar su material genético (ARN viral) en el ADN celular del huésped transcribiendo primero este ARN viral a ADN. Entonces el ADN celular del huésped (conteniendo ahora el genoma viral) alberga al provirus VIH.

Este virus copiado y transportado junto con el ADN celular del huésped. De esto resulta la síntesis de componentes virales específicos. Estos componentes (proteínas y glicoproteínas) se juntan eventualmente para producir partículas virales que son liberados de las células como viriones infectantes.

## 1.3 Estructura del VIH

La microscopia electrónica de alta resolución ha revelado la forma casi esférica del virión, cuyo diámetro viene a medir una diez milésima de milímetro. Su cubierta externa, o envoltura, consta de una doble capa de moléculas lipídicas de origen celular que contiene 2 proteínas virales asociadas; una externa responsable de las 72 espículas de la envoltura (gp120) y una transmembranal (gp41). Estas 2 proteínas en realidad son glicoproteínas de ahí la denominación gp (proteínas ligadas a azúcares). Además la gp120 y gp41 son de tremenda importancia por constituir los elementos de unión del virus con los receptores de la célula del huésped.

Por debajo de la envoltura externa se encuentra una segunda capa protéica formada por la polimerización de monómeros de proteínas viral p17 (matriz), que rodea, a su vez, el núcleo o cápside, cuya forma es un cono hueco con simetría icosaédrica (core); y que esta compuesto por otra proteína, la p24 donde se alberga el material genético en forma de ARN, en vez de ADN. Una cadena de ARN de polaridad positiva con dos copias idénticas (por lo que es conocido como virus diploide), se acomoda dentro del núcleo vírico. A estas hebras se encuentran íntimamente ligada moléculas de la enzima transcriptasa inversa (TR), una integrasa y una proteasa.

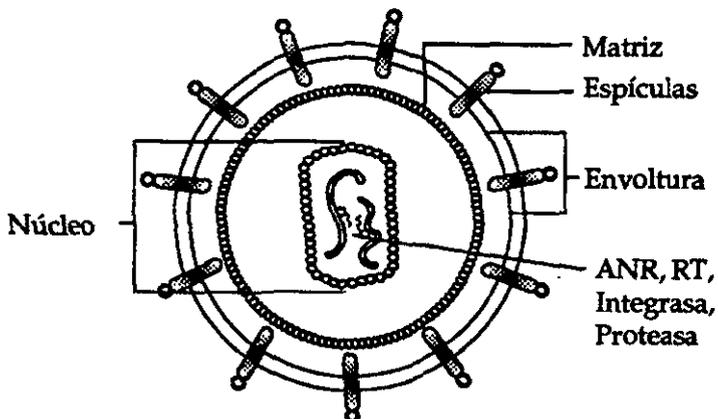


Figura 1 Componentes Estructurales del VIH

#### 1.4 Estructura Genética

El material genético del VIH está constituido por una cadena de ARN de polaridad positiva con dos copias; esto es, que teóricamente podría funcionar como ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de proteínas. Sin embargo, durante el ciclo de replicación, la transcriptasa reversa se encarga de sintetizar una molécula de ADN de doble cadena empleando el ARN viral como molde. Al insertarse en el genoma de la célula, este ADN recién sintetizado constituye lo que se denomina provirus.

El ARN vírico del VIH contiene distintos genes que expresan diferentes proteínas. Estos genes pueden dividirse, según sus funciones, en genes estructurales (comunes a todos los retrovirus) y genes reguladores. Los genes estructurales son los denominados *gag*, *pol* y *env*, que codifican las proteínas internas de la nucleocápside, las enzimas y las proteínas de la envoltura, respectivamente. Los genes reguladores son siete (*tat*, *rev*, *vpr*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpr*) y se encargan globalmente de modular la latencia o expresión del material genético integrado, aunque la función e importancia de algunos de ellos no está todavía claramente establecida. (Ver tabla 1)

El provirus tiene en sus dos extremos secuencias de repetición terminal larga *LTR* (en inglés, *long terminal repeat*) que contienen elementos reguladores de la expresión viral como el promotor y secuencias aumentadoras de la transcripción, es decir, la secuencia *LTR* estimula la expresión de los genes del VIH. (9, 45) (ver figura 2)

El VIH-2 tiene básicamente la misma organización celular y biología reproductiva del VIH-1. Sin embargo, existen diferencias genéticas en el VIH-2:

1. El VIH-2 contiene un gen llamado *vpx*, que no está presente en el genoma del VIH-1, que codifica una proteína de 14KD de función desconocida.
2. El VIH-2 no contiene el gen *vpu*, que está presente en VIH-1.
3. Las diferencias genéticas entre los dos tipos de VIH son responsables de que los anticuerpos contra un tipo no reaccionen contra otra. (ver tabla 1) (17)

Diversos genes codifican para proteínas reguladoras en el VIH, de los cuales *tat* y *rev* han sido ampliamente estudiados, ya que son reguladores positivos de la expresión viral, es decir, activan la transcripción del ARNm viral y su acción es esencial. El gen *vif* codifica una proteína de 23KD que está implicada en el control de la infecciosidad del VIH. Un gen *vif* funcional es necesario para que las proteínas virales infecten de forma eficaz las células, aunque puede no estar implicado en la infección por contacto directo. El gen *vpu* codifica una proteína de 16 KD que esta podría estar implicada en el ensamble de los viriones. El gen *vpr* codifica una proteína de 16 aminoácidos que parece estar implicado en la regulación de la replicación viral al principio del ciclo de vida del VIH. Finalmente, *nef* codifica una proteína que no es esencial para la replicación viral o para los efectos citopáticos del virus. Más bien es un regulador negativo, es decir, reduce la velocidad de replicación viral. (las funciones de cada gen se resumen en la tabla 1)

Los mecanismos de la expresión del genoma del VIH, no están completamente dilucidados en varios puntos; además no se sabe como influyen los factores celulares específicos y las proteínas codificadas por otros virus en esta infección.

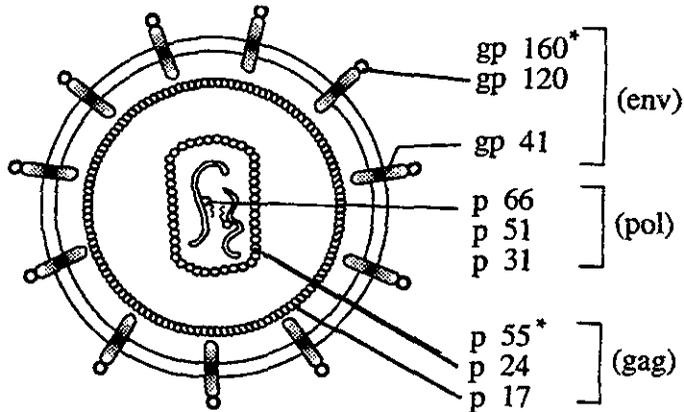


Figura 2. Localización de genes en el VIH

FUNCION GENERAL	GEN	FUNCION ESPECIFICA	HIV-1		HIV-2	
			PROTEINA	NATURALEZA	PROTEINA	NATURALEZA
Estructural	Env	Proteínas de envoltura	gp160	Glicoproteína precursora de gp120 y gp41	gp140	Glicoproteína precursora de gp1125 y gp80
			gp120	Glicoproteína de envoltura	gp125	Glicoproteína de envoltura
			gp41	Glicoproteína transmembranal	gp80	Glicoproteína transmembranal dimérica
					gp36/41	Gp transmembranal
	Pol	Enzimas Virales	p32	Endonucleasa o integrasa	p34	Endonucleasa
			p66	Transcriptasa inversa	p53	Proteasa
			p51	Proteasa	p68	Transcriptasa inversa
	Gag	Proteínas del cuerpo viral	p17	Proteína de la matriz	p16	Proteína de la matriz
			p24	Proteína del core	p26	Proteína del core
			p55	Precursor	p56	Precursor
Regulador	tat	Regulador positivo	p14			
	ref	Regulador positivo	p20			
	nef	Regulador negativo	p27			
	vif	infectividad	p23			
	vpu	ensamble	p16			ausente
	vpx	desconocida	p14	ausente		
	vpr	desconocida	p18			

Tabla 1. Nomenclatura, función y productos de los genes del VIH

## 1.5 EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El Sistema Inmunológico es un sistema de defensa formado por todo el conjunto de elementos, factores, sustancias, células y respuestas fisiológicas con las que cuentan los organismos superiores para reconocer y responder de manera específica o inespecífica a todos los agentes extraños. Teniendo la capacidad de neutralizarlos o eliminándolos, además de reconocer de manera selectiva lo propio de lo extraño. La estructura considerada como extraña recibe el nombre de antígeno (Ag) y la respuesta colectiva y coordinada contra dicho antígeno se denomina respuesta inmune. (6)

### ***¿Cómo se defiende el organismo contra un agente extraño?***

Existe una primera barrera de defensa de tipo no específico o respuesta innata cuyo mecanismo de acción es siempre el mismo contra todos los agentes, y no mejora con exposiciones repetidas a un mismo agente, es decir, no deja memoria. Cuando falla el Sistema de Defensa no específico, entra en acción el sistema inmunológico adquirido o específico. Esta inmunidad induce y transfiere una respuesta específica para cada agente. Más aún, "recuerda" a cada antígeno con el objeto de que ante una subsecuente exposición a él, la respuesta sea más enérgica y eficiente (memoria inmunológica).

La inmunidad depende de la actividad de numerosas células con funciones bien definidas, las cuales pueden clasificarse en fagocíticas (a cargo del sistema fagocítico mononuclear y polimorfonuclear) e inmunológicas (a cargo de linfocitos). (ver los componentes principales del Sistema Inmune en la tabla 2). Las células fagocíticas tienen como principal función captar a las moléculas extrañas y procesarlas para presentarlas a las células inmunológicas con el objeto de que se dé una respuesta inmune (humoral o celular), además de ser capaces de eliminar a los agentes extraños por medio de la fagocitosis. (6)

COMPONENTE CELULAR	LOCALIZACION	MEDIADOR SOLUBLE	FUNCION
<i>Sistema fagocítico Mononuclear</i>			
Monocito	Circulación	Complemento	Captar, procesar y presentar el Antígeno a los linfocitos
Macrófago	Tejidos		
Histiocito	Tejido conectivo		
Osteoclasto	Hueso		
Célula Dendrítica	Ganglios y bazo		
Célula de Langerhans	Piel y mucosas		
Célula de Kupffer	Hígado		
Microglia	Sistema Nervioso		
Macrófago Alveolar	Pulmón		
Macrófago Esplénico	Bazo		
Macrófago Mesangial	Riñón		
Macrófago Asinovial	Articulación		
<i>Sistema fagocítico Polimorfonuclear</i>			
Neutrófilos	Circulación	Gránulos	Captar, procesar y destruir al antígeno y morir
<i>Granulocitos</i>			
Eosinófilos	Circulación	Gránulos	Actúa contra parásitos y es un mediador inflamatorio
Basófilos	Circulación	Gránulos	Mediador inflamatorio
Mastocitos	Tejido	Gránulos	Mediador inflamatorio
<i>Linfocitos</i>			
Linfocito B	Ganglio, bazo y circulación	Anticuerpos	Producción de anticuerpos
Linfocito T			
Célula NK	Tejido	Citocinas	Lisis de células anormales
Cooperador (CD4)	Ganglio, bazo, circulación y timo	Citocinas	Inmunidad humoral
Citotóxico (CD8)	Ganglio, bazo, circulación y timo	Citocinas	Inmunidad celular

Tabla 2. Principales componentes del Sistema Inmunológico

## **INMUNIDAD HUMORAL**

La inmunidad humoral es mediada por proteínas de la sangre conocidas como anticuerpos capaces de unirse en forma específica con el antígeno que les dio origen y contribuir a su destrucción. Estos anticuerpos son producidos y secretados por linfocitos B. Esta inmunidad es útil para brindar protección contra microorganismos piógenos y sus toxinas, como los estafilococos y estreptococos; ya que pueden transferirse a individuos no inmunizados, por medio de componentes no celulares de la sangre (plasma o suero).

## **INMUNIDAD CELULAR**

La inmunidad celular es mediada por células llamadas linfocitos que, por haber madurado en el timo, se conocen como linfocitos T. Su principal función es destruir células anormales (tumorales o infectadas por virus, micobacterias, hongos o parásitos).

Todos los linfocitos T se parecen entre sí, sin embargo, existen subpoblaciones de ellos con funciones diferentes. Estas subpoblaciones pueden distinguirse unas de otras por la presencia de ciertos marcadores presentes en la superficie. Los linfocitos CD4 (cooperadores) tienen la función de colaborar con los linfocitos B en la producción de anticuerpos contra microorganismos piógenos y sus toxinas, y la función de los linfocitos T CD8 (citotóxicos) es la de destruir células tumorales o infectadas. Esta inmunidad puede transferirse a individuos diferentes con células procedentes de individuos inmunizados, pero no con plasma o suero. (4, 5, 6)

## 1.6 Ciclo Infeccioso

El ciclo infeccioso comienza con la exposición de un individuo al agente etiológico. Una célula puede infectarse por dos mecanismos; con una partícula viral libre o por el contacto con una célula ya infectada. La alta afinidad de la proteína gp120 por la proteína CD4 de la superficie celular, determina el tropismo preferencial del VIH hacia las células con este marcador. De los diferentes grupos celulares CD4+, los linfocitos T cooperadores presentan una gran cantidad de este marcador, de tal manera que son las células que tienen mayor probabilidad de ser infectadas. Inicialmente se pensó que solo los linfocitos T cooperadores (CD4) eran las células blanco del virus: hoy se sabe que el VIH puede infectar otras células humanas, incluyendo diversas células del sistema hematopoyético, de la mucosa del intestino y del endometrio, del cerebro, de la piel, y macrófagos. El efecto del virus es diferente en los distintos tipos de células. (7)

Se ha probado que existen diversos mecanismos de entrada del virus a las distintas células; el primero que se notificó es el relativo a la interacción de la glicoproteína viral externa gp120 con el receptor celular CD4 (ya sean linfocitos o macrófagos). Esta unión es altamente específica y se da prioritariamente en los procesos de infección de células blanco que contengan este receptor en su membrana. Otro mecanismo de infección notificado es el que se produce en el cerebro y el intestino, donde las moléculas de galactosil-cerámida funcionan como receptores alternos. (9) Recientemente se demostró que el virus de la inmunodeficiencia humana y otros virus relacionados requieren, además del receptor CD4, de correceptores para poder infectar células blanco. Estos correceptores (CCR2, CCR3, CCR5 y CXCR4) son receptores para citocinas y al igual que el CD4, coexisten en diferentes células del cuerpo humano. (8, 10, 12). Algunos estudios muestran que una mutación puntual en el gen que codifica la síntesis de estos receptores de citocinas constituye un factor protector frente a la progresión de la enfermedad. (11)

Por cualesquiera de las vías en que el virus entre en contacto con alguna célula susceptible y después, mediante la fusión de las membranas viral y celular, la nucleocápside penetra al citoplasma, en donde se desintegra y son liberadas moléculas de ARN viral y enzimas, como la transcriptasa inversa e integrasa. Utilizando factores celulares, la transcriptasa inversa se encarga de copiar la secuencia de nucleótidos del ARN viral, para sintetizar una doble cadena de ADN. El proceso de la transcripción reversa involucra, al menos, tres actividades que realiza una misma entidad proteica; la síntesis de ADN, la degradación de la hebra de ARN original y la síntesis de la cadena de ADN complementaria.

Durante la transcripción inversa, la transcriptasa inversa comete errores cuando copia el genoma viral, un promedio de un error por cada ciclo de replicación. Esto significa que las nuevas partículas virales son un poco diferentes al virus inicial.

Posteriormente, la integrasa realiza cortes en el ADN viral y celular para permitir que el genoma viral sea integrado al de la célula, quedando esta permanentemente infectada. Cuando el ADN viral es integrado dentro del cromosoma humano se forma una estructura denominada provirus.

Una célula infectada puede permanecer en un estado latente por tiempo indefinido, durante el cual el virus se expresa en niveles muy bajos o bien pasar a un estado de expresión activa del virus. En la transición de un estado de latencia a otro de expresión activa del virus actúan diversos factores, como los virales, (en la aparición de variantes más patógenas); las condiciones del hospedero, por ejemplo su estado inmunocompetente; o los estímulos externos, como la infección con otros patógenos.

Cuando se produce esa activación, se sintetizan proteínas virales que sufren diversos procesamientos después de traducirse (cortes, glicosilación, fosforilación) y que posteriormente, empleando la membrana celular como apoyo, se ensamblan en nuevas partículas virales, interaccionando con el RNA genómico. Finalmente, adquieren la membrana que los rodea en un proceso de gemación a través de la membrana celular. (la interacción virus-célula huésped se puede resumir en la tabla y figura 3).

### ***¿ Cómo ocasiona el VIH la enfermedad ?***

Hoy en día, sabemos que el VIH se reproduce continuamente en el cuerpo desde el primer día de infección. Una persona VIH positiva produce cada día alrededor de 10 mil millones de nuevas partículas virales. Conociendo que la vida media de una célula infectada es de 1.5 días y el periodo de vida de los viriones infectados es de aproximadamente de 6 horas, se estima que la duración mínima de tratamiento requerido antes de que se considere erradicada la infección es de 2.3 a 3.1 años. (38)

El Sistema Inmune ataca al VIH al poco tiempo de la infección inicial, y al principio logra eliminar cada 24 horas una gran cantidad de virus del organismo. Sin embargo por cada partícula viral eliminada, se produce por lo menos una nueva. Esta vigorosa reacción defensiva de parte del cuerpo crea un equilibrio temporal entre el Sistema Inmune y el virus que puede durar de meses a años. Durante este periodo, la persona infectada no muestra señales de la enfermedad. Con el paso del tiempo, el virus logra superarse, y la cantidad de partículas virales en sangre (carga viral) aumenta, mientras que el número de linfocitos CD4 decae.

El Sistema Inmune no puede funcionar adecuadamente cuando está bajo constante ataque por el VIH. Al final el virus desborda las defensas corporales, las cuales ya no pueden luchar contra el virus. Cuando esto sucede, la persona desarrolla enfermedades potencialmente mortales. (36)

ORDEN	PASOS	CARACTERISTICAS
1	<i>Reconocimiento y Adherencia</i>	El virus reconoce y se une al receptor CD4 y correceptor CCR-2, CCR-3, CCR-5 y CxCR4
2	<i>Fusión</i>	La envoltura viral se fusiona con la membrana celular
3	<i>Entrada</i>	El genoma del VIH (ARN) entra a la célula
4	<i>Activación de la Enzima transcriptasa inversa</i>	La enzima se activa y transcribe la información de ARN a ADN de doble cadena
5	<i>Integración del DNA viral</i>	El ADN viral se integra al genoma de la célula huésped (provirus)
6	<i>Transcripción y traducción del DNA viral</i>	Transcripción del ADN viral por la maquinaria celular a ARNm, traducción y síntesis de proteínas virales
7	<i>Ensamble</i>	ARN viral y las proteínas se ensamblan utilizando la membrana celular del huésped
8	<i>Salida</i>	Por gemación el virus sale al exterior

Tabla 3. Interacción virus-célula

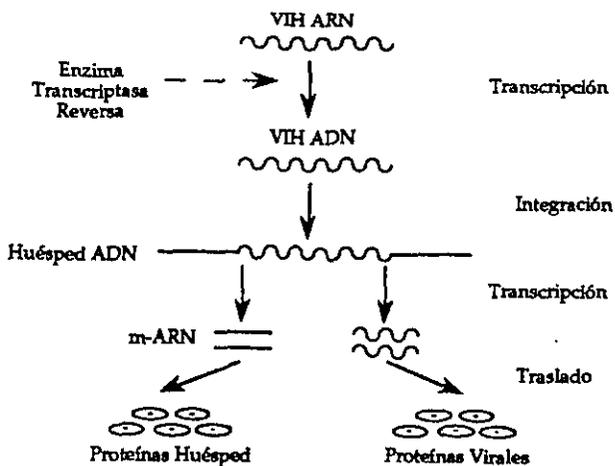


Figura 3. Transcripción, Integración y traslado del Virus

Un fenómeno característico del VIH es su capacidad de transmitirse directamente célula-célula, sin necesidad de pasar por la etapa de virus libre. Este proceso se debe a que una célula infectada, aún en periodo de latencia, expresa en su membrana bajas cantidades de proteínas virales, de manera que su superficie cuenta con algunas moléculas de gp120 que tienen capacidad de unirse con alta afinidad con moléculas CD4 y correceptores expresadas en células adyacentes no infectadas. Así, se produce la fusión de membranas de las dos células formando células gigantes multinucleadas o sincicios, por lo que el virus puede transmitirse directamente de la célula infectada a la no infectada. La importancia de este fenómeno es que el VIH no queda expuesto a los componentes efectores de la respuesta inmune humoral y no puede ser neutralizado. De hecho se cree que esta forma de infección es muy importante en algunas vías de transmisión como la sexual (ver tabla 4), en la que aún sin existir virus libre puede contagiarse la infección. Además, el virus integrado a una célula es mucho más difícil de destruir por agentes físico-químicos. El paciente en esta etapa no presenta síntomas reconocibles. (35)

Ruta	Características
Sexual	Homosexual o Heterosexual
Parenteral	Uso de drogas intravenosas, transfusión de sangre y hemoderivados, picadura con agujas contaminadas, procedimientos médicos/Dentales y transplantes de órganos
Madre a Hijo	Perinatal, alimentación con leche materna
Cutánea	Membrana, mucosa, piel
<b>Cofactores:</b>	<b>Características:</b>
Estilo de Vida	Muchas parejas sexuales y promiscuas (contacto con prostitutas), abuso de drogas, compartir agujas contaminadas
Hábitos de Vida	Desnutrición, fumar, no dormir, consumo de alcohol, no usar preservativo
Prácticas sexuales traumáticas	Abrasión pene-vagina, pene-ano, boca-vagina, boca-pene, boca-ano
Lesiones genitales ulcerativas	Inoculo de otros microorganismos que faciliten la infección por el VIH
<b>Infectividad:</b>	<b>Características:</b>
Cepa viral	Antigenemia y tamaño de inóculo
Susceptibilidad del huésped	Factores Genéticos, Cuenta baja de CD4, Estado Inmune, Raza, Grupo étnico

Tabla 4 Características de la transmisión del VIH

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VIH tiene la capacidad de infectar selectivamente e incapacitar al Sistema Inmunológico, lo cual ocasiona inmunosupresión, volviendo al organismo susceptible a diversas infecciones y enfermedades. Por lo que, posee un amplio espectro clínico que puede dividirse en los siguientes grupos, después de entrar al torrente sanguíneo.

**Grupo 1.** Infección Aguda. Comienzo de la infección por el VIH y desarrollo de anticuerpos (seroconversión) en las primeras seis semanas. Algunos pacientes presentan en este momento un cuadro viral agudo caracterizado por fiebre, fatiga, y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos que puede acompañarse de una erupción. También puede presentarse algún desorden del SNC (desde un dolor de cabeza hasta encefalitis) y diversos problemas gastrointestinales. Estos síntomas generalmente desaparecen en pocas semanas o pueden pasar desapercibidos en el paciente.

**Grupo 2.** Infección asintomática. Corresponde a aquellas personas que no experimentan manifestaciones clínicas, pero que son portadoras del virus demostrable en el laboratorio. Esta etapa tiene una duración variable, de menos de un año hasta diez años, y posiblemente aún más. No se ha aclarado la razón por la que algunos individuos desarrollan síntomas muy rápidamente después de la infección, mientras que otros permanecen asintomáticos por intervalos de tiempo relativamente largos.

**Grupo 3.** Linfadenopatía generalizada. Los pacientes en este grupo presentan adenomegalia generalizada, persistente, la cual puede estar acompañada de otras manifestaciones clínicas como fiebre, sudoración nocturna, debilidad, etc...

Los pacientes en esta etapa presentan una disminución de linfocitos T CD4 hasta caer por debajo de 400 células, esta es una señal de que el Sistema Inmune ha sufrido una alteración importante en sus funciones. La mayoría no todos, tendrán síntomas moderados como los descritos, antes de desarrollar males más serios. (13)

**Grupo 4.** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Cuando el daño al sistema inmune es más severo, las personas afectadas son más sensibles a presentar infecciones oportunistas, enfermedades y síntomas más severos. Este período es llamado algunas veces CRS ó ARC en inglés (complejo relacionado con el SIDA). Se considera que la persona tiene SIDA y puede presentar cualquiera de los siguientes cuadros clínicos:

- a) Síndrome de desgaste o enfermedad constitucional: En la que se observa pérdida de peso grave (mayor al 10% del peso corporal del paciente), inexplicable, aunada a otras manifestaciones, como diarrea crónica, náusea, inhabilidad para absorber alimento. Ya que el VIH infecta directamente las células que cubren al intestino. (14)
- b) Síndromes neurológicos: Cuadros neurológicos atribuibles a la infección del VIH en tejido nervioso también llamado complejo de demencia por SIDA o encefalopatía por VIH caracterizado por disfunción cognocitiva o motora incapacitante que interfiere con la ocupación diaria del paciente.
- c) Infecciones secundarias: Ocurren infecciones oportunistas ocasionadas por diversos microorganismos (tabla 5).
- d) Neoplasias secundarias: Incluye al Sarcoma de Kaposi y al linfoma primario del sistema nervioso. Las manifestaciones son muy variadas; generalmente inician en piel y mucosas como lesiones multicéntricas en forma de máculas, papulas o nódulos ovoides de color rosáceo. (14) Las lesiones cutáneas predominan en tronco, brazo, cabeza y cuello; mientras que las máculas son más comunes en el paladar, región gingival, orofaríngea o amigdalina. Estas lesiones tienden a crecer, confluir y tornarse hemorrágicas y necróticas. Un número menor de pacientes pueden presentar leucemias y linfomas.

La causa de muerte en los pacientes con SIDA es usualmente debido a infecciones causadas por una seria inmunodeficiencia asociada con el compromiso y destrucción de las células inmunes.

Normalmente una persona cuenta con cerca de 1000 linfocitos/ml, donde el 70% corresponde a los linfocitos T, durante la enfermedad con SIDA este número sufre una disminución (50-100 linfocitos/ml) por año. Aunque, las autoridades de salud mencionan que una cuenta de linfocitos menor a 500 es preocupante y es un indicador claro de infección por VIH. Por lo general, cuando más baja es la cantidad de linfocitos CD4, más severa es la progresión de la enfermedad. (5, 17)

Se estima que por cada caso reportado de SIDA existen de 50 a 100 individuos con infección asintomática. El período de incubación oscila de 4 meses a 10 años, o más, con una media de 4.5 años. El tiempo que toma para que un individuo infectado por el VIH desarrolle anticuerpos (seroconversión), detectable por el laboratorio, es de 6 a 12 semanas, con extremos de 2 semanas a 12 meses (período ventana).

Cerca del 60% de los individuos infectados permanece asintomático durante 5 años; el resto evoluciona a las otras formas del aspecto clínico de la infección por VIH. Un 30% de los individuos con linfadenopatía evoluciona al grupo 4 en un lapso de 3 años. Una vez que un individuo llega la etapa del SIDA (grupo 4) el 80% fallece en un año y ninguno sobrevive más de 5 años. (13).

<b>AGENTE INFECCIOSO</b>	<b>ORGANO AFECTADO</b>
<b>Virus</b>	
<i>Cytomegalovirus</i>	Pulmón, ojo, sangre, intestino, cerebro
<i>Herpes Simple</i>	Ano, recto, ojo
<i>Herpes Zoster</i>	Pie, ojo
<i>Hepatitis B</i>	Hígado
<i>Epstein-Barr</i>	Ganglio
<b>Bacterias</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pulmón
<i>Salmonella ssp</i>	Intestino, sangre
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pulmón
<i>Treponema pallidum</i>	Genitales, sangre
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Sangre
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cerebro
<i>Mycobacterium avium intracelular (MAC)</i>	Sangre, tracto gastrointestinal
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Sangre
<b>Hongos</b>	
<i>Candida ssp</i>	Boca, esófago, sangre, ano, vagina
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Extrapulmonar
<i>Penicillium mameffeii</i>	Pulmón
<i>Cryptococcus meningitis</i>	Meninges, sangre, pulmón
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Sangre
<i>Aspergillus ssp</i>	Pulmón
<b>Parásitos</b>	
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pulmón
<i>Cryptosporidium ssp</i>	Intestino
<i>Toxoplasma gondii</i>	Cerebro, pulmón, ojo, corazón, hígado, Páncreas, sangre
<i>Toxoplasma encephalitis</i>	Cerebro, pulmón, ojo, corazón, hígado, Páncreas, sangre
<i>E. histolytica</i>	Intestino
<i>Isospora belli</i>	Intestino

Tabla 5. Agentes infecciosos más comunes en enfermos con SIDA

# **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### 3. Tratamiento Farmacológico:

Según la más actual concepción de la terapia antirretroviral, la infección por VIH hay que tratarla con intensidad y cuanto antes, con el objetivo de suprimir al máximo la replicación viral. Los avances terapéuticos recientes permiten caminar en esta dirección; no obstante, no se dispone de una pauta terapéutica que haga incuestionable la propuesta de iniciar el tratamiento desde el momento en que se diagnostica la infección, independientemente del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral. La estrategia primordial del tratamiento actual es conseguir una supresión crónica de la infección, entendiéndose por ello el mantenimiento de un nivel de replicación viral suficientemente bajo, con el que se consiga la mejor calidad de vida, la menor morbilidad y la mayor supervivencia del paciente.

Los datos utilizados para valorar la indicación del tratamiento antirretroviral eran hasta hace poco tiempo la situación clínica y el recuento de células CD4. A lo largo de los últimos años, la carga viral (cuantificación de partículas virales circulantes expresada por el número de copias de ARN vírico por ml de plasma) ha adquirido una gran importancia, pues se ha identificado como un factor pronóstico del riesgo de progresión a SIDA y de mortalidad, además de que ha servido como un instrumento de decisión de las estrategias terapéuticas. (40)

Los objetivos terapéuticos frente a la infección por VIH planteados en los últimos años han ido evolucionando en función de la eficacia y seguridad de los antirretrovirales, y de una forma esquemática se han planteado las siguientes metas:

- a) Suprimir la replicación.
- b) Aumentar el recuento de linfocitos CD4.
- c) Evitar el desarrollo de cepas resistentes mediante el uso de combinaciones de antirretrovirales potentes que no hayan sido utilizados anteriormente, y que no presenten resistencias cruzadas (ver este tema más adelante).
- d) Desarrollar nuevos fármacos antirretrovirales que mejoren la seguridad y eficacia de los actuales medicamentos.
- e) Mejorar la situación clínica del paciente.
- f) Uso racional de los medicamentos, lo cual implica un uso eficiente de los recursos sanitarios y un evidente beneficio en los pacientes tratados con estos medicamentos.

El análisis de beneficios y riesgos del inicio del tratamiento antirretroviral debe dirigir cualquier estrategia terapéutica, lo cual es especialmente relevante cuando se plantea el tratamiento de los pacientes asintomáticos.

Entre los beneficios de una intervención terapéutica precoz están la reducción de la carga viral y del riesgo de aparición de variantes resistentes, el mantenimiento del sistema inmune lo menos dañado posible, el retraso en la progresión a SIDA, el aumento de la supervivencia a medio y corto plazo y la aparente menor toxicidad de los fármacos cuando se administran en los estadios más precoces de la infección.

Entre los riesgos del inicio precoz están el desconocimiento a largo plazo de la efectividad y la toxicidad de los tratamientos, la reducción de la calidad de vida por los efectos adversos de los fármacos y por la necesidad de seguir diariamente tratamientos complejos y el riesgo de desarrollo de cepas resistentes. La evaluación de todos los factores mencionados facilita una toma de decisiones terapéuticas bien informada, ya que no es posible realizar una única recomendación terapéutica que sea la mejor en cuanto a *¿cuáles son los antirretrovirales elegidos y cuando comenzar con ellos?* (41, 42)

La combinación de antirretrovirales es la base de la terapéutica actual de la infección por VIH; el impacto de las combinaciones dobles y triples en la evolución de los pacientes es muy favorable, pues han aportado beneficios evidentes para el pronóstico de la enfermedad. Pero, es preciso señalar, que la toma de decisiones sobre el uso de los antirretrovirales se está haciendo cada vez más compleja, por lo que siempre es necesario individualizar cada tratamiento antirretroviral; la decisión final debe ser considerada de una forma flexible, y por ello la experiencia y formación de los profesionales de la salud en este campo terapéutico es de vital importancia. (43)

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha aprobado la comercialización de los siguientes medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH, los cuales se pueden agrupar en 3 grandes familias:

- ❖ Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.
- ❖ Análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.
- ❖ Inhibidores de la proteasa.

Este mismo organismo gubernamental ha dividido a los fármacos en diferentes categorías que clasifican el nivel de riesgo para el feto o bebé bajo desarrollo en la madre. Esta categoría no es otra cosa que una fuente de datos sobre la seguridad de tomar fármacos durante el embarazo, después de realizar estudios tanto en animales como ensayos clínicos en humanos. Ninguno de los antirretrovirales está clasificado dentro de la categoría A, en donde existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas que demuestran la ausencia de riesgos fetales. Los Inhibidores de proteasa pertenecen a la categoría B, en la cual no existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas y no se han observado riesgos fetales en animales. (Ver características de cada categoría en tabla 6).

Los análogos nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa son fármacos que pertenecen a la categoría C, la cual esta definida por la ausencia de datos en humanos con resultados heterogéneos en animales. Un fármaco de la categoría C solo debe emplearse cuando los beneficios superan los riesgos potenciales para el bebé. (35)

CATEGORÍA	INTERPRETACIÓN
A	Ausencia de riesgos fetales en humanos
B	Ausencia de riesgos fetales en animales, sin estudios controlados en humanos
C	Ausencia de datos en humanos, con datos heterogéneos en animales
D	Presencia de riesgos fetales
X	Contraindicado en el embarazo

Tabla 6. **Categorías establecidas por la FDA para uso de fármacos durante el embarazo**

### 3.1 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

La enzima transcriptasa inversa es una enzima que posee actividad ADN polimerasa y que puede utilizar como molde tanto ARN como ADN. Además, posee actividad endonucleasa, degradando los complejos ARN-ADN. La transcriptasa inversa del VIH esta formada por dos subunidades, una de 560 aminoácidos (p66) y otra de 440 aminoácidos (p51). La enzima transcriptasa inversa interviene en la replicación del ARN vírico, convirtiendo éste en un ADN de doble cadena que se integrará en el genoma del huésped.

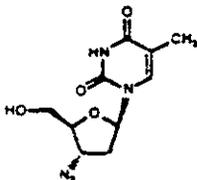
El conocer la estructura y las características de esta enzima ha permitido identificar la forma en la cual los fármacos pueden actuar sobre ella. Muchas de las acciones para obtener fármacos antirretrovirales se ha dirigido hacia la inhibición de la replicación viral donde interviene esta enzima.

### 3.1.1 Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (INTR)

Estos fármacos están representados en la clínica por el AZT, 3TC, ddC, ddI y el d4T, los cuales serán descritos más adelante. Estos compuestos tienen una estructura química parecida a la de los desoxirribonucleótidos y teóricamente se unen al mismo sitio activo de estos.

Azidotimidina:

(Zidovudina o AZT):



El AZT es un análogo de la timidina altamente activo contra los retrovirus incluyendo al VIH, pues inhibe la replicación del VIH *in vitro* mediante la interferencia con la transcriptasa inversa y el alargamiento del ADN vírico.

El fármaco tiene una buena absorción oral y se distribuye adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo (60% de los niveles plasmáticos), pues es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Tiene una vida media sérica de una hora y una vida media intracelular de 3 horas. La eliminación del fármaco se produce en un 15% a un 20% en orina sin modificar, mientras que el 75% sufre glucoronización hepática. (sus características se resumen en la tabla 7)

Los beneficios de administrar AZT incluyen aumento de la supervivencia, disminución de la frecuencia y gravedad de infección oportunistas, retraso de la progresión del SIDA y aumento de peso. En cuanto a parámetros de laboratorio, aumenta de modo transitorio el número de células CD4 y CD8. Además de los beneficios observados en pacientes sintomáticos algunos estudios han demostrado la eficacia del AZT en pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 500-700 células. (35)

#### Mecanismo de acción:

La timidina kinasa realiza la conversión intracelular de la zidovudina (3-azido-3-deoxitimidina) y otros análogos nucleósidos a trifosfato, en este caso trifosfato de zidovudina que actúa como inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH y otros retrovirus.

Este efecto se manifiesta con bajas concentraciones del fármaco, mientras que la ADN polimerasa celular es mucho menos sensible al agente. El índice de competencia del trifosfato de AZT por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la polimerasa celular del ADN.

El trifosfato de AZT actúa como un inhibidor de la transcriptasa inversa viral. La formación de ADN proviral adicional se bloquea por la incorporación de trifosfato de AZT en la cadena y en la terminación subsecuente de la cadena.

#### Reacciones Adversas:

Durante las primeras semanas de tratamiento, el paciente, especialmente si está asintomático, puede experimentar algunos efectos como cefalea, insomnio, náusea, vómito, malestar general. Fiebre, erupción cutánea, mialgias, insomnio y dolor en el pecho. Por lo general desaparecen con la administración continua del fármaco y su manejo es sintomático; raramente se indica interrumpir su administración. Los efectos tóxicos más importantes son los hematológicos (por lo que se requiere frecuentemente de recuentos de células sanguíneas).

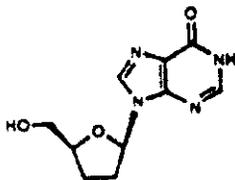
La anemia macrocítica es probablemente el efecto secundario más frecuente con cualquier dosis del fármaco. La neutropenia es el segundo efecto más importante en frecuencia, pero constituye la principal interrupción del tratamiento. Si se administra este fármaco por largos períodos puede producir miopatía tóxica y en casos raros trombocitopenia. Puede presentar hepatotoxicidad caracterizada por niveles elevados de fosfatasa alcalina, alanina y aspartato (ALT y AST). (37, 39, 50)

#### Uso durante el embarazo:

De acuerdo con la limitada información disponible se considera que el uso de AZT durante el embarazo debe ser administrado solamente si está indicado, o cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan cualquier posible riesgo al bebé en desarrollo, por lo tanto la FDA a colocado al AZT en la categoría B. Es el antirretroviral que atraviesa en mayor proporción la barrera placentaria, produciendo niveles en plasma fetal que son aproximadamente iguales al plasma materno, además de que se ha encontrado que aparece en líquido amniótico. (39) (ver tabla 6)

En diferentes estudios realizados ha prevenido la transmisión vertical del VIH cuando es administrado entre el segundo y tercer trimestre del embarazo.

## Didanosina (ddl):



Al igual que el AZT el ddl inhibe la transcriptasa Inversa del VIH. Es también absorbible por vía oral, pero presenta inestabilidad en medio ácido, por lo que se debe de administrar junto con un antiácido o buffer en la tableta (nunca se debe de administrar con el estomago vacío).

Posee una vida intracelular prolongada, lo que permite su dosificación cada doce horas. En dosis de 200-750 mg/día, el ddl ha mejorado los parámetros virológicos, clínicos e inmunológicos, con escasos efectos indeseables. Menos del 5% se une a proteínas. La excreción renal es la mayor ruta de eliminación. (sus características se resumen en la tabla 7)

### Mecanismo de Acción:

Intracelularmente, ddl es convertida a monofosfato vía citosol 5' nucleótido, el cual usa didanosina monofosfato como el fosfato donador. Este monofosfato de ddl es convertido en dideoxi-adenosina monofosfato, por la acción de una adenil succinato sintetasa liasa.

El dideoxi-adenosina monofosfato es fosforilado a trifosfato el cual es un inhibidor de la transcriptasa inversa y actúa como un terminador de la ADN viral. (35)

### Reacciones Adversas:

Los dos efectos adversos más importantes son la neuropatía periférica y la pancreatitis. El primero es más frecuente, puede limitar la dosis del fármaco y es reversible tras la suspensión del mismo. Aunque menos frecuente, la pancreatitis puede ser grave, por lo que se hace necesario monitorear clínica y analíticamente (dolor abdominal y amilasa pancreática respectivamente) al paciente.

Se ha identificado que el padecimiento de pancreatitis previa y altas dosis de este fármaco se asocian de modo significativo a la aparición de complicaciones pancreáticas. Otros efectos menos frecuentes son diarrea, hepatitis, neutropenia y exantema.

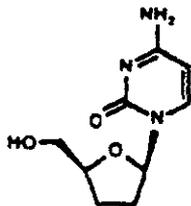
Actualmente, el ddl es una alternativa válida para pacientes que no toleran o que han sufrido un deterioro clínico e inmunológico durante el tratamiento con AZT.

Aunque puede desarrollarse resistencia a ddl, la resistencia no es cruzada con la de AZT. No está, sin embargo, determinado cuál es el momento óptimo para variar la terapéutica de uno a otro fármaco. (37)

#### Uso durante el embarazo:

La FDA a colocado a ddl en la categoría B, aunque si es capaz de atravesar la barrera placentaria. (Ver tabla 6)

Dideoxicitidina  
(Zalcitabina o ddC):



Presenta el mismo mecanismo de acción que los anteriores. Es el que posee mayor actividad *in vitro* frente al VIH.

Se absorbe bien por vía oral, con una vida media sérica de aproximadamente una hora, recomendándose su administración cada 8 horas. Su estabilidad no se altera en medio ácido. (38) Su excreción es por vía renal.

Los estudios realizados hasta el momento han demostrado que ddC no es más eficaz que AZT para el tratamiento inicial de pacientes infectados por VIH. Otros estudios han demostrado que es una alternativa válida, de eficacia similar a ddl, cuando se utiliza en pacientes que no toleran o en los que fracasa el AZT (38) El ddC presenta resistencia cruzada con ddl, pero no con AZT. (sus características se resumen en la tabla 7)

#### Mecanismo de Acción:

La ddC es fosforilada intracelularmente a trifosfato por una kinasa formando trifosfato de zalcitabina (dideoxicitidina-5-trifosfato) actúa como un inhibidor de la transcriptasa inversa y terminador de la cadena de DNA viral. También se ha demostrado que tiene afinidad por la DNA polimerasa mitocondrial, la cual ha sido relacionada como sitio de efecto de la neuropatía periférica. (35)

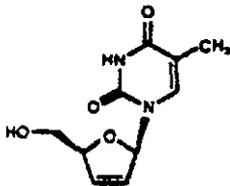
### Reacciones Adversas:

La Reacción adversa más común es la neuropatía periférica (20-23%), que puede desarrollarse bastante pronto tras la administración del medicamento. Otros efectos adversos reportados son: gastrointestinales: úlceras orales, disfagia, anorexia, dolor abdominal, vomito, estreñimiento. Piel: erupciones cutáneas, prurito, sudoración. SNC y periférico: cefalea y mareo. Musculoesquelético: mialgias, artralgias. Síntomas generales: pérdida de peso, fatiga, fiebre, dolor torácico. Respiratorio: faringitis. (51, 37)

### Uso durante el embarazo:

La FDA ha incluido a ddC en la categoría C, aunque es capaz de atravesar barrera placentaria. (ver tabla 6)

### **Stavudina (D4T):**



Se absorbe bien por vía oral y no se afecta por la administración de alimentos. Se distribuye en líquido cefalorraquídeo. Su enlace a proteínas es insignificante; sin embargo, a mostrado ser distribuido entre el plasma y las células rojas. Su excreción es por vía renal.

*In vitro*, la D4T es activa contra la mayor parte de las cepas resistentes al AZT. En pacientes con 50-500 células CD4 y dada en monoterapia al menos 6 meses antes del tratamiento con AZT, la D4T fue más efectiva que el uso de AZT continuo en la prevención de la progresión de la enfermedad y muerte. (43) (sus características se resumen en la tabla 7)

### Mecanismo de Acción:

La D4T entra a la célula por difusión pasiva, donde es fosforilada por una timidina kinasa a monofosfato, difosfato y derivados de trifosfato de D4T. El trifosfato es la última forma activa (como es el caso con otros análogos nucleósidos), pues actúa como un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y como un terminador de la cadena de DNA viral. (35)

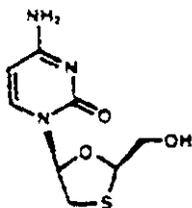
### Reacciones Adversas:

La principal es la neuropatía periférica sensorial asociada con la dosis, misma que frecuentemente desaparece cuando el medicamento es suspendido y puede no volverse a presentar cuando el fármaco se reinicia a dosis más bajas; también puede incrementarse la aminotransferasa sérica, y ocasionalmente presentarse pancreatitis. Otras reacciones son náusea, vómito, diarrea, reacción exantemática (salpullido) y cefalea.

### Uso durante el embarazo:

La FDA ha incluido a D4T en la categoría C (ver tabla 6)

### Lamivudina (3TC):



Puede ser considerado un derivado de la dideoxicitidina (zalcitabina), en la cual el grupo 3´metileno ha sido sustituido por un átomo de sulfuro, dando como resultado el isomero L.

Este fármaco se absorbe por vía oral, pero puede retrasarse por presencia de alimento; la biodisponibilidad no se ve alterada por esta situación. Lamivudina tiene una pobre penetración de la barrera cerebroespinal por lo que no se le encuentra en líquido cefalorraquídeo. Su excreción es por vía renal. (sus características se resumen en la tabla 7)

La combinación de lamivudina y AZT da por resultado la inhibición sinérgica del VIH, la reducción de la carga viral, el decremento de la aparición de cepas resistentes al AZT, en algunas ocasiones la reversión de la resistencia a AZT. (43) Cuando la lamivudina se usa sola, la resistencia al fármaco emerge rápidamente.

En pacientes con 200 a 500/mm<sup>3</sup> de células CD4 y con menos de 4 semanas de tratamiento previo con AZT, la combinación de AZT y lamivudina fue más efectiva en el incremento y mantenimiento de la cantidad de células T y el decremento del RNA del VIH, que cualquiera de los 2 fármacos solos. (45)

### Mecanismo de Acción:

La conversión de lamivudina a su parte trifosfato es por la acción de una kinasa intracelular. Este compuesto formado es muy activo como inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del virus VIH. Además, de que también este compuesto se incorpora a la cadena de ADN viral, donde actúa como terminador de la cadena.

### Reacciones Adversas:

Los pacientes tratados con lamivudina han reportado efectos adversos similares a los causados por el AZT, tales como molestias gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea) y neutropenia. En estudios clínicos se ha observado que la toxicidad no se incrementa al combinar lamivudina con AZT.

Ocasionalmente se ha presentado pancreatitis en adultos tratados con lamivudina, pero ésta complicación es más frecuente en niños. El uso combinado de lamivudina y AZT aumenta las concentraciones de esta última en suero.

También puede causar anemia, trombocitopenia, alteración del SNC, insomnio, mareos, neuropatía, dolor de cabeza, fatiga, entre otros. (37)

### Uso durante el embarazo:

La FDA ha incluido a 3TC en la categoría C, aunque atraviesa placenta en una gran proporción. (ver tabla 6)

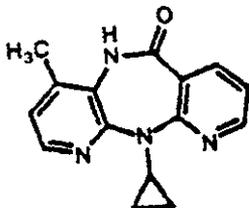
Nombre Genérico	AZT	ddl	DdC	D4t	Lamivudina	Adefovir dipivoxil	Abacavir
Nombre Comercial	Retrovir	Videx	HIVID	Zert	Epivir	Preveon	1592U89
Dosis Recomendada	200 o 300 mg	>60Kg 300-400 mg, <60 Kg 125 mg	0.75 mg	>60Kg 40mg, <60 Kg 39 mg	150 mg	60 mg	300 mg
Biodisponibilidad	60%	40%	85%	86%	86%	40% con comida	> 95%
Vida Media (suero)	1.1 hr	1.6%	1.2 hr	1 hr	3-6 hrs.	16-18 hrs	0.9-1.7 hrs
Vida Media Intracelular	3 hr	25-40 hr	3 hr	3.5 hr	12 hrs.	—	—
Penetración SNC	60%	20%	20%	30-40%	10%	No conocido	Buena
Eliminación	Renal	Renal 50%	Renal 70%	Renal 50%	Renal	Renal	Renal
Reacciones Adversas	Neutropenia, anemia	Pancreatitis, neuropatía	Neutropatía Periférica	Neutropatía Periférica	mínima	Falla Renal, glucosuria, proteinuria	Hipersensibilidad

Tabla 7. Análogos Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

### 3.1.2 No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (INNTR)

Estos fármacos son compuestos hidrofóbicos que se unen específicamente a una región hidrofóbica de la transcriptasa inversa.

#### Nevirapina:



Este fármaco tiene una biodisponibilidad de 93% para la tableta oral y 91% para la solución oral. La absorción no es afectada por la comida o administración de antiácidos. Este ha mostrado ser de un 50% a 60% enlazado a proteínas. Las concentraciones en fluido cerebroespinal son el 45% de las encontradas en plasma, lo cual es aproximadamente igual a la fracción libre en plasma. La excreción renal del fármaco sin cambios es mínima, 8% de la dosis es recuperada de la orina, como el glucoronido conjugado, aproximadamente el 10% es encontrado en heces. Posiblemente el compuesto original, así como el metabolito hidroxilado sufren recirculación enterohepática. (sus características se resumen en la tabla 8)

#### Mecanismo de acción:

*In vitro* los datos indican que el metabolismo de oxidación es mediado por la familia 3 A de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP-450). Estudios *In vivo* han demostrado que varios metabolitos hidroxilados son formados. Estos metabolitos son después convertidos a sus glucoronidos. Nevirapina ha demostrado inducir su propio metabolismo. (35)

#### Reacciones Adversas:

El principal efecto secundario es el salpullido cutáneo que aparece en las primeras seis semanas después de iniciar el tratamiento ó un salpullido severo conocido como el síndrome de Stevens-Jhonson el cual puede ser potencialmente mortal (salpullido con fiebre, ampollas, llagas en la boca o dolores musculares y/o articulares. Disturbios Gastrointestinales como diarrea y nauseas. Hepatotoxicidad caracterizada con aumento inusual en las pruebas hepáticas. Fiebre y dolor de cabeza. (37)

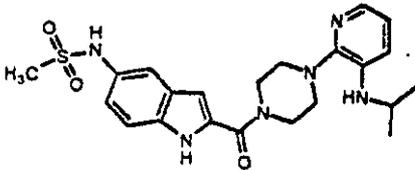
### Uso durante el embarazo:

Es capaz de penetrar la placenta y es descargado en la leche materna. Pero no se sabe si es capaz de prevenir la transmisión de madre al feto. La FDA ha incluido a nevirapina en la categoría C. (ver tabla 6)

### Consideraciones al consumir Nevirapina.

- ❖ Nevirapina debe tomarse siempre como parte de un régimen de combinación, nunca sólo. La FDA recomienda el uso de Nevirapina más dos análogos nucleósidos, como tratamiento inicial.
- ❖ Los regímenes de combinación con Nevirapina son menos propensos de ocasionar la supresión viral sostenida que otros regímenes.
- ❖ El régimen será más eficaz cuando se combina con análogos nucleósidos que no se hayan empleado previamente. (42, 43)

### **Delavirdina:**



Este fármaco es una piperazina heterocíclica inhibidor de la transcriptasa inversa (TR). Este es bien absorbido después de la administración oral, mostrando una biodisponibilidad de aproximadamente 85%.

Los alimentos prolongan la absorción del fármaco, la cinética no es afectada significativamente .

Delavirdina ha mostrado unirse en un 99% a proteínas, no penetra bien en fluido cerebroespinal. El mayor metabolito son los derivados N-deisopropil y productos derivados de la hidroxilación del anillo de la piridina. Estos metabolitos son producidos por las isoenzimas 3 A de CYP-450, pero los datos *in vitro* sugieren que las isoenzimas también juegan un papel importante. (35) (sus características se resumen en la tabla 8)

### Efectos Adversos:

El principal efecto secundario es el salpullido cutáneo que aparece a las tres semanas de iniciar el tratamiento pero es menos grave que la Nevirapina.

También puede causar dolor de cabeza, náusea, vómito, diarrea, fatiga y elevaciones del nivel de las enzimas hepáticas. (37)

### Consideraciones al consumir Delavirdina:

- ❖ Delavirdina debe tomarse siempre como parte de un régimen de combinación, nunca sola. Delavirdina incrementa tanto los niveles sanguíneos como eficacia de los inhibidores de proteasa. La FDA recomiendan el empleo de la combinación de Delavirdina-indinavir más dos análogos nucleósidos que no se hayan usado anteriormente.

### Uso durante el embarazo:

La FDA ha incluido a Delavirdina en la categoría C, aunque es capaz de atravesar barrera placentaria. (ver tabla 6)

<b>Nombre Genérico:</b>	<b>Nevirapina</b>	<b>Delavirdina</b>	<b>Efavirenz</b>
<b>Nombre Comercial:</b>	Viramune	Rescriptor	Sustiva (DMP-226)
<b>Dosis Recomendada:</b>	200 mg	400 mg	600 mg
<b>Biodisponibilidad Oral:</b>	Más del 90%	85%	50-60%
<b>Vida Media (suero):</b>	25-30 hrs.	5-8 hrs	40-52 hrs.
<b>Eliminación:</b>	Metabolizado por citocromo p450. 80%-orina, 10%-heces	Metabolizado por citocromo p450. 51%-orina, 44%-heces	Induce e inhibe al citocromo p450
<b>Reacciones Adversas:</b>	Salpullido, hepatitis, casos de Stevens-Johnson	Dolor de cabeza, salpullido	Salpullido no serio, mareos

Tabla 8. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa Inversa.

### 3.2 Inhibidores de Proteasa (IP)

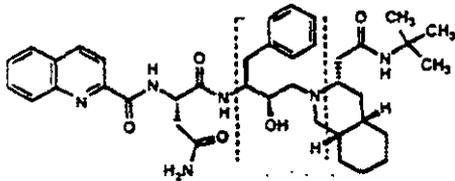
La proteasa del VIH-1 es una enzima dimérica constituida por dos subunidades idénticas de 99 aminoácidos cada una de ellas que forman dentro de su estructura un sitio activo y que tiene como función dirigir el procesamiento de la proteína gag-pol. Su estructura primaria y el plegamiento tridimensional de la proteasa del VIH-1 son similares a los de proteasas eucarióticas como la renina o la pepsina. Todas ellas pertenecen al grupo de las aspartilproteasas.

La enzima proteasa se localiza únicamente en las células infectadas por el VIH, donde recorta las cadenas proteicas virales en tamaños utilizables para formar nuevas partículas virales; es decir, interviene en la etapa de maduración catalizando el procesamiento de los polipéptidos precursores de las proteínas constituyentes de la cápside del virus. El empleo de los inhibidores de proteasa contribuye en la formación de virus defectuoso incapaz de infectar otras células. (54)

Los primeros inhibidores de la proteasa del VIH-1 que se estudiaron se sintetizaron a partir de inhibidores de renina, que se utilizaban en clínica para el tratamiento de la hipertensión. Los esfuerzos se orientaron en un principio hacia la preparación de fármacos específicos para el VIH-1 y entre los primeros que se obtuvieron está el saquinavir, que junto con ritonavir, indinavir y nelfinavir son los más relevantes desde un punto de vista clínico. El sitio de unión de los inhibidores de proteasa del VIH-1 se localiza entre los dos monómeros que constituyen la enzima en su forma activa.

Estos compuestos son efectivos tanto en células infectadas de forma aguda como crónica por lo que además inhiben la replicación del VIH en células consideradas como reservorios del virus (macrófagos) pues no necesita procesamiento intracelular para ejercer su función. La FDA ha probado tres inhibidores de la proteasa entre más de 300 propuestos, por tener una menor toxicidad y mayor eficacia. (48)

## Saquinavir (SQV):



Este medicamento es pobremente absorbido por vía oral, mostrando una biodisponibilidad de 4% debido a una incompleta absorción. Aún cuando Saquinavir se ha ingerido dentro de las dos horas siguientes a una comida fuerte su biodisponibilidad es pobre, lo cual puede limitar su efectividad y promover la aparición de resistencia un consumo elevado en grasas y calorías incrementa su absorción hasta un 30 %.

Este fármaco se une en un 98% a proteínas plasmáticas. No atraviesa barrera hematoencefálica y es metabolizado en hígado vía sistema CYP-450. Es excretado por orina y por heces. (sus características se resumen en la tabla 9)

- ❖ La combinación de saquinavir más ritonavir es un régimen potente al ser combinado con uno o dos análogos nucleósidos, cuando es utilizado como tratamiento inicial.
- ❖ Saquinavir debe tomarse siempre como parte de un régimen de combinación, nunca solo. Y solo debe ser combinado con ritonavir. (43)

### Reacciones Adversas:

Las más comunes son diarrea, náuseas, dolor de estómago y cabeza, fatiga, flatulencia y salpullido. Los médicos deben controlar el nivel de glucosa en sangre de los pacientes que ingieran este inhibidor, ya que existe un riesgo de desarrollar diabetes.

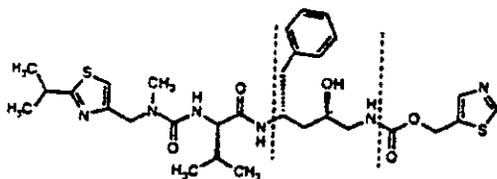
Se ha comprobado que Saquinavir puede afectar el metabolismo de las enzimas hepáticas. (35)

- ❖ *In vitro* es altamente activo contra el VIH, incluyendo a las cepas resistentes al AZT y es sinérgico cuando se usa conjuntamente con zidovudina, didanosina o zalcitabina. Sin embargo desarrolla resistencia cuando se administra sola.

### Uso en el Embarazo:

No se ha estudiado

## Ritonavir (RTV):



Es un potente inhibidor del VIH. Tiene buena absorción por vía oral y produce altas concentraciones en suero y en los nódulos linfáticos. Los alimentos incrementan su absorción por lo que debe administrarse junto con ellos. Es metabolizado por el hígado y excretado por heces y orina.

El uso de ritonavir a corto plazo eleva la cantidad de linfocitos T CD4 y disminuye el RNA del VIH plasmático, con una mejoría en la función inmunológica en los pacientes que recibieron este medicamento. (50)

Los regímenes con ritonavir que han resultado más eficaces incluyen diferentes combinaciones como: ritonavir+AZT+3TC, ritonavir+d4T+3TC y ritonavir+d4T+ddl.(35)(sus características se resumen en la tabla 9)

### Reacciones Adversas:

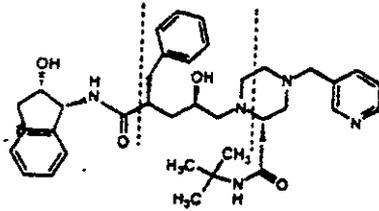
Esta relacionado a varios efectos secundarios incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del apetito, dolor de estómago, fatiga, mareo, vértigo, cosquilleos alrededor de la boca, alteraciones en el paladar y altas concentraciones en suero de triglicéridos, colesterol y transaminasas hepáticas.

- ❖ La combinación de ritonavir-saquinavir (con uno a dos análogos de nucleósidos) también resulta eficaz como un régimen inicial de tratamiento.
- ❖ El fármaco al combinarse con otros fármacos nucleósidos análogos aumentan los efectos anti-VIH. (36)

### Uso durante el Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios clínicos entre Mujeres Embarazadas. La FDA ha clasificado a ritonavir como un fármaco de categoría B, lo cual significa que estudios en animales el fármaco no demostró efectos letales dañinos. (ver tabla 6)

## Indinavir (IDV):



También es un potente inhibidor de la proteasa con una buena absorción oral, a menos que se administre junto con alimentos altos en grasas, calorías y proteínas. Su metabolismo se realiza en hígado. Se excreta principalmente por heces y se ha encontrado hasta un 20% del fármaco en orina. (sus características se resumen en la tabla 9)

De los trabajos clínicos donde se estudió el Indinavir se compararon tres esquemas en 260 pacientes por 26 semanas:

- Tratamiento combinado: IDV+AZT+3TC
- Monoterapia: IDV
- Tratamiento combinado con análogos de nucleósidos: AZT+3TC ó AZT+ddi.

Estos tres estudios llegaron a las mismas conclusiones:

- El tratamiento combinado de IDV más análogos AZT+3TC ó AZT+ddl, disminuyó los niveles de VIH por debajo del rango detectable.
- La monoterapia con IDV denota un incremento en la cuenta de linfocitos T CD4.

### Reacciones Adversas:

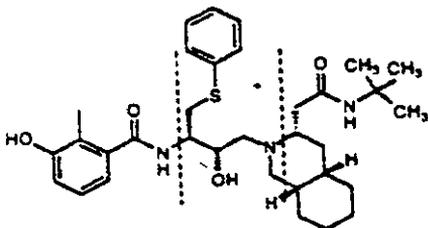
El efecto adverso más molesto ha sido la nefrolitiasis (dolor del sistema urinario, sangre en orina y aparición de cálculos renales en 3% de los pacientes). Los pacientes que están recibiendo Indinavir deben ingerir por lo menos dos litros de agua al día y el medicamento debe de ser tomado con agua una hora antes o dos horas después de la comida. Puede producir una elevación asintomática de bilirrubina indirecta dolores de estómago, náusea, vómito, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, alteraciones del paladar, insomnio y en casos raros algunas personas presenta redistribución de su grasa corporal y salpullido.

- ❖ Las nuevas pautas federales recomiendan Indinavir más dos análogos nucleósidos para el tratamiento en cualquier etapa de la enfermedad del VIH. (37)

### Uso durante el embarazo

La FDA ha clasificado a Indinavir como un fármaco de categoría C, lo cual significa que la exposición en útero a Indinavir en ratas resulto insignificante, pero no hay datos sobre los efectos del fármaco en mujeres embarazadas. (ver tabla 6)

### **Nelfinavir:**



Se absorbe bien, particularmente cuando es tomado con los alimentos. Se une en un 98% a proteínas con una amplia distribución en tejidos, sobre todo en tejido linfoide. Es oxidado por el complejo enzimático citocromo p450. Su excreción principalmente es biliar (87%). (sus características se resumen en la tabla 9)

Las nuevas pautas para el tratamiento de la enfermedad del VIH recomiendan combinar Nelfinavir con fármacos análogos nucleósidos que no se hayan empleado previamente. Recomendando las siguientes combinaciones:

- a) Nelfinavir-AZT-ddI
- b) Nelfinavir-d4T-ddI
- c) Nelfinavir-AZT-ddC
- d) Nelfinavir-AZT-3TC
- e) nelfinavir-d4T-3TC

Las pautas también recomiendan nelfinavir-nevirapina más dos análogos nucleósidos nuevos como segundo régimen cuando falle el anterior.

❖ Este medicamento debe tomarse siempre como parte de un régimen de combinación nunca solo. (35)

### Reacciones Adversas:

El efecto secundario más documentado es la diarrea, la cual puede ser controlada con anti-diarreicos disponibles sin receta médica. Otros efectos reportados son saipullido, fatiga, náusea, dolor estomacal y elevación del nivel de enzimas hepáticas. (37, 54)

A parte de las reacciones adversas, también los IP pueden ocasionar una elevación de triglicéridos, colesterol y glucosa. La FDA ha publicado una alerta sobre una posible conexión entre diabetes y el uso de IP. (36)

<b>Nombre Genérico</b>	<b>Indinavir</b>	<b>Ritonavir</b>	<b>Saquinavir</b>	<b>Nelfinavir</b>
<b>Nombre Comercial</b>	Crixivan	Nervir	Invirase y Fotorvase	Viracept
<b>Dosis recomendada</b>	800 mg c8h	600 mg c12h	600/1200 mg	750 mg
<b>Biodisponibilidad</b>	65% (con estomago vacío)	70-90% (con alimento)	4% (con alimento)	20-80% con la comida
<b>Almacenamiento</b>	25°	2-8°	2°	25 °
<b>Vida media (suero)</b>	1.5-2 hrs.	3-5 hrs	1-2 hrs.	3.5-5 hrs.
<b>Penetración SNC</b>	Moderada	Pobre	Pobre	Moderada
<b>Eliminación</b>	Metabolismo biliar	Metabolismo biliar	Metabolismo biliar	Metabolismo biliar por el complejo citocromo p450 <sup>3a</sup>
<b>Reacciones adversas</b>	Nefrotóxico, bilirrubinemia	Incrementa triglicéridos y transaminasas	Dolor de cabeza, incrementa transaminasas	Diarrea
<b>Interacción con otros fármacos</b>	Inhíbe enzimas del complejo citocromo p450			

Tabla 9. Inhibidores de Proteasa

### 3.4 NUEVOS FARMACOS EN DESARROLLO

A partir de noviembre de 1997, la administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado cuatro nuevos fármacos antirretrovirales más: *Efavirenz*, *Aprendavir*, *Abacavir* y *Adefovir dipivoxila*. (54)

**Efavirenz**: De nombre comercial Sustiva es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa en fase experimental elaborado por Dupont Merck. El fármaco es un potente inhibidor de la replicación del VIH y en general es bien tolerado por los pacientes. Los efectos secundarios más comunes de *Efavirenz* son náuseas, dolor de cabeza, fatiga, mareo y ansiedad. Algunas personas desarrollan salpullido que es controlado con antihistamínicos.

La combinación doble del inhibidor de proteasa *ddl-Efavirenz* y la triple combinación de *AZT-3TC-Efavirenz* suprime de manera poderosa el VIH y ocasiona aumentos significativos en el número de linfocitos T CD4, sobre todo si los pacientes nunca han tomado un IP. Actualmente se están estudiando otras combinaciones con este medicamento incluyendo *Efavirenz-Abacavir-Aprendavir*, *Efavirenz-AZT-3TC*. (36, 44).

**Aprendavir 141**: Es un inhibidor de proteasa elaborado por Glaxo Wellcome, que está en la fase final de estudio en humanos. 141 es un fármaco que puede penetrar el Sistema Nervioso Central, por lo que puede ser beneficioso a quienes padecen la demencia relacionada con el VIH. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, dolor de cabeza, vómito, hormigueo bucal, náusea y salpullido.

La gran esperanza de *Aprendavir* es que las personas resistentes a todos los análogos nucleósidos y los IP de primera generación actualmente disponibles todavía reacciona bien al uso de regímenes de combinación con *Aprendavir*. Las combinaciones con *Aprendavir* actualmente bajo estudio incluyen *abacavir-Aprendavir*, *Efavirenz-Abacavir-Aprendavir*, *AZT-3TC-Aprendavir* la combinación doble de *Aprendavir* más un Inhibidor de Proteasa.

**Abacavir**: Actualmente en la fase final de pruebas por Glaxo Wellcome, podría ser el análogo nucleósido más potente que se ha desarrollado hasta la fecha (es diez veces más potente contra el VIH, que el AZT).

En personas que nunca han tomado un tratamiento antirretroviral, el uso de *Abacavir* produjo reducciones en los niveles de VIH muy similares a los conseguidos por los IP. Además presenta un sinergismo en combinación con *AZT*, *nevirapina* y *Abacavir*.

Los efectos secundarios más comunes son: náusea, vómito, fiebre, diarrea, insomnio, mareo, dolor de cabeza, fatiga y en ocasiones salpullido.

*Abacavir* penetra sistema nervioso central con la misma eficacia de *AZT*. Glaxo Wellcome ha indicado que este medicamento no es útil para personas que usan extensivamente análogos nucleósidos. (36, 44).

**Adefovir dipivoxila:** De nombre comercial Preveon es un Inhibidor análogo nucleósido que también se encuentra en la etapa final de estudio, es muy similar al AZT o ddI.

Es capaz de reducir la carga viral en un 70%, en las personas que ya han tomado otros fármacos antirretroviral. Además, solo se toma una vez al día. (49)

La resistencia a *Adefovir* se desarrolla lentamente y no es cruzada por otros fármacos. Los efectos adversos más comunes son diarrea y náusea y en ocasiones elevación en los niveles de enzimas hepáticas. (36).

**Hidroxiurea:** Fármaco anticáncer aprobado por la FDA en combinación con ddI y d4T han mostrado reducciones significativas de la carga viral, pero no incrementos de los Linfocitos CD4. Sin embargo, la combinación triple de hidroxiurea más ddI más Indinavir, si ocasiona en los números CD4 y carga viral indelectable.

El interés de combinar un INTR y un inhibidor celular radica en que las enzimas celulares al ser su base genética el ADN, varían aproximadamente un millón de veces menos que las viricas cuya base genética es ARN. Por ello la probabilidad de originar mutantes de resistencia es menor.

Presenta buena absorción intestinal y buena penetración en SNC. Su tiempo de vida media es de 2 a 3 horas. Es excretado por la respiración y orina.

El fármaco reduce drásticamente la disponibilidad del material nucleótido requerido por el ARN y ADN del VIH para reproducirse. Hidroxiurea puede ocasionar efectos secundarios como supresión de la médula ósea, anemia, leucopenia y trombocitopenia; también produce náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, alteraciones renales, salpullido, hiperpigmentación, complicaciones neurológicas y pérdida del cabello. (36, 58)

En comparación con otros antirretrovirales, hidroxiurea afecta a las células latentes, las cuales funcionan como reservorios del VIH.

### **Otros Medicamentos:**

**Pentafusida:** Ahora en fase temprana de investigación en humanos, es el primer inhibidor de fusión bajo desarrollo. Este fármaco único elaborado por Trimeris interfiere con la adherencia del VIH a las células del huésped.

**Zintevir:** El primer inhibidor de integrasa se encuentra ahora en la fase temprana de investigación en humanos. Es el primer fármaco que inhibe al VIH al interactuar con la enzima integrasa del VIH la cual permite la introducción del material genético del virus dentro de la célula y es necesaria para la replicación del virus.

### 3.5 Resistencia a los fármacos antirretrovirales

La utilidad del tratamiento antirretroviral se ve limitada por el desarrollo de cepas virales que resisten los efectos antirretrovirales de los fármacos. Esto significa que mutaciones en áreas específicas del genoma viral permiten al VIH superar los efectos supresores de un fármaco que anteriormente impedía la replicación y propagación del virus, incluso en presencia de concentraciones terapéuticas (concentraciones que usualmente detienen la reproducción viral). La resistencia es posible porque el VIH se reproduce rápidamente y cambia muchas veces durante el proceso de la transcripción inversa dañando al Sistema Inmune de forma parecida a las cepas de tipo salvaje.

Estas mutaciones pueden ocurrir al azar, y muchas mutaciones pueden crear una desventaja para el virus, debido a que obtiene cepas que no se reproducen bien (efecto conocido como disminución de la capacidad viral), aunque no es probable que el desarrollo de mutaciones diferentes reduzca el virus en un patógeno debilitado. Sin embargo, en algunos casos, una mutación es capaz de resultar en una proteína viral que todavía funcione y facilite la reproducción del virus, sin ser inhibida por los fármacos antirretrovirales actuales.

En la época en que solo se administraba el monoterapia antirretroviral, o tratamiento con un solo fármaco, la resistencia se desarrollaba rápidamente, ya que el virus solo tenía que desarrollar resistencia a un fármaco, y los monoterapias no eran capaces de detener o inhibir la replicación viral en las personas. A niveles elevados de replicación viral, las mutaciones ocurren con mayor frecuencia y la resistencia se desarrolla con mayor rapidez. Este es el motivo de que las estrategias actuales de tratamiento que combinan 3 o más fármacos hayan resultado tan eficaces en muchas personas. (47, 54)

Estos cócteles pueden reducir la replicación viral a niveles indetectables, lo cual retrasa considerablemente el desarrollo de cepas virales mutantes. Cuando se emplean los tratamientos de combinación, es probable que la aparición de la resistencia se retrase por más tiempo puesto que se requiere varias mutaciones diferentes.

Cuando una mutación se desarrolla en una cierta posición, significa simplemente que un aminoácido diferente ha reemplazado al aminoácido que usualmente se encuentra en esa parte de la cadena. (36)

Estas mutaciones en los aminoácidos, también pueden ocasionar resistencia simultánea a AZT y 3TC (denominada resistencia multifármaco o resistencia opuesta); la resistencia viral a un fármaco confiere la resistencia a otro fármaco de la misma clase, aún si el segundo fármaco no se ha empleado por lo que crea un gran problema para la selección de fármacos que serán empleados en regímenes antirretrovirales de combinación.

El fenómeno de resensibilización ocurre cuando la presencia de una mutación que confiere resistencia a un fármaco permite recuperar la sensibilidad perdida a otro. (46)

Muchos factores contribuyen al éxito o fracaso de un régimen antirretroviral. Obviamente, una de las consideraciones más importantes es si la persona esta tomando sus fármacos adecuadamente, a las horas y dosis correctas; además de que nunca se debe de omitir una dosis. Puesto que muchos de los fármacos aprobados para el tratamiento anti-VIH requieren de dosis 2 o 3 veces al día, algunos hay que tomarlos con comida, mientras que otros deben de ser tomados con el estómago vacío, el cumplir con un régimen de 3 ó 4 fármacos puede ser un desafío. La falta de cumplimiento con los regímenes que incluyen inhibidores de proteasa es una de las principales causas de la resistencia viral. (36)

La educación apropiada y el comportamiento individual del paciente son factores importantes para el éxito de un régimen. A pesar de esto, muchos otros fármacos importantes están relacionados con la virología y la reacción biológica al tratamiento. *“Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral, se deben tomar todos los medicamentos al mismo tiempo y a sus dosis completas”.*

### 3.6 Algunos regímenes utilizados en el tratamiento antirretroviral

#### **Tratamiento Antiviral Sumamente Activo (TARSA)**

Este tratamiento incluye tres fármacos los cuales han producido mejora clínicas, mayores tiempos de supervivencia y a mejorado la calidad de vida de muchas personas. La introducción de esta terapia combinada en el tratamiento de la infección por VIH ha supuesto un avance significativo en el abordaje del problema. En muchos casos se han obtenido éxitos notables al mantenerse la replicación durante un periodo significativo. Aunque no hay respuesta definitiva a la pregunta sobre cuál es la terapia más adecuada, actualmente la más extendida es la terapia triple. Este tratamiento incluye un Inhibidor de Proteasa de la sección A más dos análogos nucleósidos de la sección B. (35)

SECCION A	SECCION B
Indinavir	AZT/ddI
Nelfinavir	D4T/ddI
Ritonavir	AZT/ddC
Saquinavir	AZT/3TC
Ritonavir-Saquinavir	D4T/3TC
Indinavir-Efavirenz	

Además, otras combinaciones de 3 y 4 fármacos son capaces de suprimir el VIH a niveles muy bajos por períodos de tiempo largos. Nevirapina puede ser añadido al régimen o sustituir al inhibidor de proteasa en una combinación con dos análogos nucleósidos. Algunos científicos recomiendan el empleo de ddI más hidroxiurea (un fármaco anticáncer), en combinación con un Inhibidor de Proteasa y un análogo nucleósido adicional. (36)

Las combinaciones que han mostrado una mayor eficacia son: AZT-3TC, 3TC-d4T, AZT-3TC-Nelfinavir, AZT-3TC-Delavirdina, AZT-ddI-Nevirapina, saquinavir-Ritonavir o Nelfinavir. La combinación que se debe evitar es AZT-d4T, pues existe un antagonismo entre ambos.

### ***¿ Quienes deben recibir este tratamiento ?***

Este régimen puede resultar beneficioso en las 4 etapas de la enfermedad causadas por el VIH, así como durante el embarazo de la mujer para prevenir la transmisión vertical. El tratamiento preventivo con TARSA constituye la prevención post-exposición (PEP), el cual dura 4 semanas y es iniciado en las primeras 72 horas que siguen a la exposición al VIH, sin importar el nivel de carga viral o conteo de linfocitos CD4. Los pacientes que se encuentran en esta etapa (infección aguda) son las personas que más se benefician de los efectos de TARSA, especialmente si nunca han tomado un medicamento anti-VIH. Pues el virus, en esta etapa, no logra invadir los nódulos linfáticos y otros tejidos, lo cual facilita su erradicación; y por consiguiente la mejoría del paciente. (38)

A pesar de la capacidad de estos tratamientos de reducir la reproducción del VIH a niveles indetectables por un año, el virus no es eliminado del organismo. Se piensa que incluso después del empleo de un régimen TARSA, una reserva de linfocitos CD4 infectados permanecen latentes hasta encontrar un momento oportuno en el futuro.

# **TRANSMISIÓN PERINATAL**

#### 4. Transmisión vertical (madre-hijo).

La transmisión vertical es el momento en el cual se puede producir la transmisión del VIH de la madre al hijo. Este momento se puede dar durante la vida Intrauterina (cualquier trimestre del embarazo), durante el parto o en el período postparto a través de la lactancia materna. Es importante señalar que, para que tenga lugar la transmisión perinatal de la infección es necesario que ocurran alteraciones de los mecanismos inmunitarios maternos o de los mecanismos placentarios que en condiciones normales impiden que se produzca la transmisión perinatal. Por esto se considera que la transmisión perinatal es multifactorial; entre los factores que determinan el riesgo de infección del bebé tenemos:

- a) Factores del propio virus:
  - La patogenicidad de las cepas del VIH y su capacidad de formar sincios.
  - La carga viral, que parece ser crítica para el riesgo de transmisión.
- b) Factores relacionados con la madre:
  - Estado inmune: número de linfocitos CD4 y presencia o no de anticuerpos neutralizantes.
  - Momento en que aparece la infección en el bebé en el curso del embarazo, pues el riesgo es mayor durante la primoinfección y en etapas avanzadas de la enfermedad.
  - Infecciones concomitantes que produzcan ruptura de barrera placentaria e invasión del VIH.
  - Presencia o no del virus en secreciones cervicovaginales.
  - Inflamación de membranas placentarias.
- c) Factores obstétricos:
  - Si el nacimiento ocurre 4 horas después de la ruptura de membranas y de la barrera placentaria.
  - Si el recién nacido se expone a sangre materna
  - Si hay trauma
  - Si es la primera gesta (hay mayor riesgo en el primer embarazo).
  - Tipo de parto
- d) Factores del producto:
  - Si hay contacto o deglución con sangre o líquido amniótico.

El conocer estos factores de riesgo para la transmisión ofrece más oportunidades para prevenirla, adoptando estrategias específicas que serán comentadas más adelante.

La transmisión del VIH de la madre al hijo parece ser una vía relativamente eficiente de transmisión. Según diversos estudios muestran que aproximadamente uno de cada cuatro niños que nace de una madre seropositiva está infectado por el virus. El riesgo de infección perinatal varía desde el 8 hasta el 40%. (29)

a) **Transmisión Intrauterina** (Antes del nacimiento)

Recientes estudios han conseguido el aislamiento del virus a partir de líquido amniótico, placenta y del sobrenadante de células obtenidas durante el primero y segundo trimestre de gestación; el hallazgo de niños infectados por VIH nacidos por cesárea demuestra también la infección intrauterina. Cada vez hay más evidencia de que los niños infectados intrauterinamente desarrollan una sintomatología más severa en los primeros meses de vida y hoy en día se trabaja en evitar este tipo de transmisión transplacentaria mediante la administración a la madre de antirretrovíricos durante el embarazo y el tratamiento temprano del recién nacido.

b) **Transmisión Intraparto** (Durante el nacimiento)

Las condiciones en que sucede el nacimiento, por cesárea o parto natural; el tiempo de ruptura de membranas incrementan el riesgo de transmisión perinatal hasta en un 40%. (19)

Este tipo de transmisión también es posible, no sólo por la exposición a la sangre existente en el canal de parto sino, además, a todas las secreciones vaginales en las que también se ha aislado el virus, o bien a la transfusión materno fetal que se produce durante el período expulsivo.

Cuando el parto se produce por vía vaginal, se incrementa el riesgo de infección; lo cual sugiere la importancia que tiene la exposición directa del feto a las secreciones y sangre en el canal de parto.

c) **Transmisión Postparto** (Después del nacimiento)

El primer reporte del aislamiento del virus en leche humana se publicó en 1985. Se ha comprobado infección en niños lactados por su madre y que durante ese período desarrollaron una infección primaria por el virus a través de una transfusión contaminada. Estudios actuales han puesto en evidencia que el riesgo de infección por VIH para un hijo de madre que hace una primoinfección en el postparto inmediato y que lacta es del 26%, después de seguir la recomendación internacional el riesgo disminuye en un 15%. (33)

Debido a eso, en países desarrollados se ha cambiado la recomendación para madres seropositivas al VIH, pues existen buenas opciones para el uso de sustitutos de la leche materna. No obstante, en países subdesarrollados y pobres la recomendación sigue siendo ofrecer leche materna, sin considerar que la madre sea seropositiva o que sea una vía de transmisión madre hijo del VIH. Puesto, que en estos países no están dadas las condiciones para que se establezca una lactancia artificial adecuada, con el consiguiente riesgo para el niño, de desnutrición severa o de infecciones intestinales y respiratorias. (21, 37)

Entre los factores que favorecen la transmisión del virus a través de la leche materna son entre otros: el tiempo de infección en la madre, la severidad de la inmunosupresión y el comportamiento sexual de la madre.

La edad materna, la concentración de IgA elevada, presencia de otras infecciones de transmisión sexual con conmitantes, antigenemia a Agp24 durante el embarazo, la presencia de alteraciones a nivel placentario, cuentas bajas de linfocitos CD4, enfermedad avanzada, infección reciente, inflamación de las membranas placentarias, prematuro, ruptura de membranas por más de cuatro horas, deficiencia de vitamina A, edad gestacional avanzada y lactancia son también factores que aumentan los índices de transmisión infantil. Finalmente, aquellos factores cuyo papel en la transmisión aún no está claramente determinado son: carga viral, fenotipo viral, la vía de nacimiento y la presencia de anticuerpos neutralizantes gp 120. (36)

Estas observaciones sugieren una serie de posibilidades para prevenir la transmisión perinatal del VIH, pero también que la eficacia de las diferentes intervenciones que se emprendan puedan variar según la fase en que se encuentre la infección materna en el momento del embarazo.

Actuales experimentos señalan que un factor de la hormona gonadotropina coriónica humana (GCH) presente en mujeres durante la gestación dan una protección natural por parte de la madre hacia el feto de manera que el neonato con VIH no difiere del neonato sano, y los problemas se desarrollan posteriormente en el nacimiento. (24, 37)

En el momento del nacimiento, todos los niños nacidos de madre VIH positiva presentan anticuerpos anti-VIH de origen materno que han pasado placenta. La mayoría de los trabajos epidemiológicos estiman una tasa de transmisión perinatal entre el 15 y 30 %, teniendo en cuenta que la tasa de transmisión vertical es difícil de estimar con precisión debido a los problemas que existen para el diagnóstico definitivo antes de los 18 meses de vida. (28)

En estos niños, las pruebas serológicas convencionales de detección de anticuerpos anti-VIH no sirven como diagnóstico de infección por VIH por que, no distinguen entre la IgG materna adquirida a través de placenta y los anticuerpos producidos por el recién nacido. Es por esto, que se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico que se describen en el apéndice 2.

## 5. Prevención de la Infección del VIH en Mujeres Embarazadas

No cabe duda que la mejor forma de evitar la transmisión vertical madre-hijo es *prevenir la infección por VIH en las mujeres en edad fértil*, a través de información, detección oportuna con atención en el momento y tratamiento adecuado de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS), pues al coexistir aumentan el riesgo de transmisión perinatal. Así como promover el uso adecuado del condón, evitar prácticas sexuales de alto riesgo y poner en práctica intervenciones en grupos de autoayuda integrados por mujeres en su misma condición que incrementen su autoestima y la capacidad para proponer métodos que las ayuden a preservar su salud y a decidir sobre su capacidad reproductiva. (ver tabla 4) (32)

Sin embargo, en países en desarrollo existen diversos factores socioculturales que dificultan esta forma de prevención primaria y que hacen a la mujer sea más sensible a la infección, tales factores son:

- ❖ Conducta sexual riesgosa de la pareja.
- ❖ Transmisión frecuente por el compañero sexual de otras ETS, lo cual hace más vulnerable a la infección por VIH.
- ❖ El no poder optar por prácticas de sexo más seguro o rehusarse a tener relaciones sexuales.
- ❖ El que en algunos países exista la práctica de herencia de esposas.
- ❖ Abuso sexual
- ❖ Falta de oportunidades laborales y bajo nivel de educación para las mujeres.

La mujer con VIH no solo se enfrenta a su propia problemática, sino también al rechazo social, médico y laboral. Es por esto, que se creó en 1993 la Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993, como una forma de mejorar la calidad de atención de las personas que viven con VIH/SIDA. Esta norma es el instrumento jurídico que reglamenta y da a conocer las medidas de prevención y control del VIH en la población. (57)

*Pero, por sí misma esta norma no es una panacea, es necesario darla a conocer a todos los profesionales de salud (incluyendo el farmacéutico), así como aquellas personas que de alguna manera estén relacionadas con la problemática del VIH/SIDA. Para realmente mejorar la calidad de atención de las personas afectadas y disminuir paulatinamente la discriminación y violaciones a los derechos humanos a los cuales han estado sometidos los pacientes con VIH/SIDA. (56)*

# **MANEJO TERAPÉUTICO**

## **6. Manejo Terapéutico en Mujeres Embarazadas Infeccionadas con VIH**

Estudios clínicos realizados en 1994, demostraron que es posible reducir la transmisión perinatal mediante el uso de antirretrovirales. El estudio conocido como protocolo ACTG 076, en el que se administró AZT a mujeres embarazadas entre la 14 y 34 semana de gestación, trabajo de parto, parto; así como al recién nacido durante la primeras seis semanas de vida, demostró reducir en un 67.5 % el riesgo de transmisión perinatal. (20, 26, 29) En mujeres que no habían recibido anteriormente tratamiento antirretroviral y que mostraban una cuenta de linfocitos CD4 mayor a 200 células/ $\mu$ l. Otras medidas tales como lavado vaginal, reducción de trauma y la protección contra secreciones cervicovaginales durante el parto, así como el evitar alimentar al bebé con leche materna han contribuido a la disminución de esta transmisión.

Esto dio pie, al uso profiláctico de AZT en el embarazo y el recién nacido tanto en Estados Unidos como en Europa, después de haber comprobado la efectividad de este tratamiento mediante diferentes estudios epidemiológicos posteriores. Desafortunadamente, la recomendación no se ha instituido en todos los países en desarrollo, debido al alto costo que implicaría la realización de pruebas de detección en todas las clínicas de atención prenatal y administrar el medicamento a la gran cantidad de mujeres que lo requerirían.

Este régimen cuesta aproximadamente 1000 dólares por paciente y puede resultar difícil lograr que la paciente cumpla con el tratamiento, aun en las mejores condiciones, ya que debe tomar una cápsula de 100mg de AZT cinco veces al día, desde la 14<sup>a</sup> semana de gestación hasta su término; infusión intravenosa a la dosis de 2mg/Kg, en la primera hora del trabajo de parto y continuar a 1 mg/Kg/hora hasta el momento del nacimiento; posteriormente iniciar a las seis horas de nacido AZT en solución a 2 mg/Kg al bebé, cuatro veces al día durante seis semanas. Esto puede complicarse y ser más difícil de lograr en muchos países en desarrollo. (38) Además se sabe que más del 60% de las embarazadas acuden por primera vez a control prenatal en el último trimestre, siendo el único contacto de estas personas con los servicios sanitarios de salud o, que el parto sea atendido en sus domicilios por parteras. (18)

Precisamente porque en estos países, donde la transmisión perinatal del VIH/SIDA tiene un comportamiento creciente y no pueden asumir el costo de este tratamiento, se iniciaron varios estudios en diferentes lugares para investigar la efectividad de tratamientos más cortos y de combinaciones del AZT con otros antirretrovirales más potentes que han demostrado no ser nocivos para la madre ni para el bebé.

En 1996, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta en colaboración con oficiales de la Salud Pública en Tailandia realizaron un estudio con un régimen menos caro y a corto plazo (4 semanas) de AZT administrado durante la etapa avanzada del embarazo. Este esquema, que incluye la administración de AZT a las madres durante las últimas cuatro semanas del embarazo y durante el parto, ha reducido la transmisión de la madre a hijo en la mitad de los casos, entre las mujeres que no ofrecen lactancia a sus bebés, en comparación con el régimen establecido en 1994. Esta experiencia abre posibilidades alentadoras para los países en desarrollo; la recomendación sigue siendo ofrecer el tratamiento lo más pronto posible en cuanto se detecte una mujer embarazada que sea portadora del VIH, continuar administrando AZT intravenoso el día del parto, ofrecer AZT al recién nacido durante las primeras seis semanas de vida y tratar de asegurar dotaciones de leche artificial, ya que someterlo a la lactancia materna aumenta en un 15 a 20% las posibilidades de que el bebé se infecte en ese periodo. Otros estudios han coincidido en este punto, los regímenes más cortos pueden ser igualmente efectivos. (25, 37)

En México la situación es un poco diferente ya que, a través de investigaciones realizadas en varios estados de la República, sabemos que la prevalencia de infección por VIH en embarazadas no es mayor del 0.4%. No obstante, la proporción de niños y niñas infectados por vía perinatal continuara aumentando todos los años; por lo que desde 1995, la Secretaria de Salud (SSA) a través del CONASIDA ofrece gratuitamente este tratamiento con el FONSIDA, a partir de este año. Con este programa se asegura también el tratamiento posparto que la madre requiera, ya que para garantizar el bienestar del niño es necesario que ella tenga una buena calidad de vida del mayor tiempo posible.

En la práctica habitual se plantea con cierta frecuencia el dilema del manejo terapéutico y profiláctico de los antirretrovirales en una mujer que había iniciado un tratamiento antes de estar embarazada. En la actualidad se considera que en la embarazada que desee continuar con su embarazo, han de aplicarse los mismos principios terapéuticos que en la mujer que no se encuentra en tal situación. En el caso de una embarazada con infección por VIH que no ha recibido tratamiento antirretroviral con anterioridad se recomienda la profilaxis con AZT durante la gestación, parto y al recién nacido, valorando de forma individual la necesidad de añadir otros antirretrovirales al tratamiento, de acuerdo a la situación clínica, virológica e inmunológica de la madre. En el caso, en la que una mujer que ya este recibiendo antirretrovirales quede embarazada y desee llevar a término su gestación; de nuevo hay que valorar cada caso en forma individual, analizar los riesgos y los beneficios con la paciente, plantear si se puede suspender toda la medicación durante el primer trimestre del embarazo y reanudar después.

### 6.1 Pero, ¿ por qué administrar AZT durante el embarazo?

Se recomienda administrar AZT principalmente, debido a que este fármaco es capaz de atravesar placenta en una proporción mucho mayor (cerca del 80%) en comparación con otros antirretrovirales. A pesar de que este medicamento este incluido en la categoría C, el AZT es la mejor opción. También es aceptable, el paso transplacentario de los antirretrovirales 3TC y nevirapina, por lo que estos medicamentos también pueden ser una opción en el tratamiento para disminuir el riesgo de transmisión vertical. Además, nevirapina mantiene prolongados niveles terapéuticos en el recién nacido después de que la madre ha recibido una sola dosis de este fármaco durante el parto. (ver tabla 10)

Fármaco	Categoría FDA	Atraviesa Placenta	Estudios carcinogénicos en animales
AZT	C	Si (80% humanos)	Positivo (12-15x dosis)
ddC	C	Si (40% monos)	Positivo
ddl	C	Si (50% humanos)	Negativo
d4T	C	Si (80% monos)	Incompleto
3TC	C	Si (100% roedores)	Negativo
Nevirapina	C	Si (100% humanos)	Incompleto
Delavirdina	C	No conocida	Incompleto
Ritonavir	B	No conocida	Incompleto
Saquinavir	B	No conocida	Incompleto
Indinavir	C	Si (roedores)	Incompleto
Nelfinavir	B	No conocida	Incompleto

Tabla 10. Agentes antirretrovirales posiblemente usados en el embarazo considerando las categorías establecidas por la FDA

## 6.2 ¿ Qué efectos puede causar tomar una terapia Antiviral tanto para la Madre como para el Bebé ?

Hasta la fecha, hay pocos datos específicos sobre los efectos que puedan causar los antirretrovirales en la mujer y mucho menos sobre el bebé.

Se conoce que algunas mujeres presentan diferentes efectos secundarios al tomar inhibidores de proteasa, comparados con los efectos experimentados por los hombres; estas diferencias en las mujeres probablemente se deban a un menor peso, a consideraciones ginecológicas y reproductoras únicas relacionadas con los fármacos antirretrovirales. Algunas mujeres presentan dolores menstruales, menstruación irregular y sensibilidad dolorosa en los senos y alteraciones renales. (37) Además, las mujeres seropositivas embarazadas tienen preocupaciones adicionales sobre el uso de fármacos durante el embarazo.

*Pero, ¿ En que consisten las reacciones adversas o efectos secundarios ?*

Las reacciones adversas a los medicamentos consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por lo tanto no buscada, con dosis adecuadas a un medicamento administrado con fines de Diagnóstico, terapéutico o profiláctico, empleando una posología adecuada.

Ningún antirretroviral hasta ahora conocido esta incluido en la categoría A, establecida por la FDA para uso de fármacos durante el embarazo; en donde no existe ningún riesgo para el bebé. (Ver tabla 10). Los análogos nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa solo deben emplearse cuando los beneficios superan los riesgos potenciales para el bebé, por lo que están incluidos en la categoría C. Los Inhibidores de Proteasa pertenecen a la categoría B dentro de esta misma clasificación, esto significa que aún no se conoce en su totalidad los efectos que puedan causar estos fármacos en el recién nacido que ha sido expuesto a los fármacos durante el embarazo.

Conociendo esto de antemano es de esperarse una amplia variedad de efectos adversos tanto en la madre como en el bebé por el empleo de antirretrovirales durante el embarazo. Por lo tanto, es importante que la mujer consulte con su médico y farmacéutico sobre sus opciones de tratamiento. También es importante que la mujer tome la decisión final sobre que fármaco o combinación de fármacos va a tomar durante el embarazo, si es que decide tomar alguno.

Además, es importante que se consideren ciertos puntos sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales durante el embarazo, tales como:

- ❖ Elegir medicamentos que sean los ideales para el tratamiento de la enfermedad materna.
- ❖ Reducir efectivamente el riesgo de la transmisión perinatal.
- ❖ Evaluar los efectos adversos a corto y largo plazo sobre el bebé.
- ❖ Establecer una nueva dosis adaptada al embarazo.

En el embarazo, la salud de la mujer se considera como lo más importante. Las pautas también recomiendan a la mujer embarazada VIH positiva que retrasen o suspendan el tratamiento antiviral durante las primeras 14 semanas del embarazo, ya que es el periodo en el que se desarrollan los órganos del bebé. Si una mujer, que ya estaba en tratamiento antiviral, se embaraza debe de suspender el tratamiento, todos los fármacos antirretroviral deben de dejarse de tomar al mismo tiempo para evitar el desarrollo de virus resistente.

La incidencia de efectos secundarios ejerce un impacto sobre el cumplimiento de la paciente con los complejos regímenes del tratamiento antirretroviral; a su vez que la falta del cumplimiento contribuye al desarrollo de resistencia viral. La frecuencia y severidad de los efectos secundarios varían de persona a persona y sobre todo en el embarazo.

Como ya se menciona anteriormente, se ha demostrado que el tratamiento con AZT después del primer trimestre de embarazo reduce la transmisión del virus de madre a hijo en un 67.5%. Pero, las pautas actuales recomiendan que las mujeres embarazadas tomen AZT junto con otros fármacos anti-VIH, debido a que actualmente se considera que el monoterapia con AZT es subóptimo.

Sin embargo el utilizar una terapia combinada que incluya un Inhibidor de Proteasa incrementa el riesgo de nacimientos prematuros no antes de las 36 semanas de gestación o bebés nacidos con defectos. A diferencia de esta situación el monoterapia que incluye AZT disminuye este riesgo.

Pero, un nacimiento prematuro no solo está asociado a una terapia combinada que incluya algún Inhibidor de Proteasa, sino a otros factores de riesgo asociados, tales como: la edad materna, concurrentes enfermedades de transmisión sexual, uso de fármacos, factores socioeconómicos y una deficiencia nutricional. Entre las mujeres seropositivas embarazadas que incluyan alguno de estos factores se incrementa el riesgo de un nacimiento prematuro. (55)

El efecto no deseado más común es la aparición de anemia y atresia biliar en bebés nacidos de madres que recibieron AZT-3TC. También se ha demostrado que después de un año de tratamiento con un Inhibidor de Proteasa se puede producir un efecto metabólico en pacientes seropositivos. Ninguna literatura evalúa este efecto durante el embarazo, aunque si es mencionado como un factor de riesgo por diabetes gestacional, el cual ha sido asociado con ciertos defectos al nacimiento.

Los dilemas que en la práctica emplea esta problemática son complejos en gran medida debido a que los datos de farmacocinética y especialmente de seguridad son muy incompletos. (25)

No se sabe con precisión si habrá consecuencias a futuro por la exposición neonatal al medicamento. De acuerdo con la limitada información disponible, la madre solo recibirá AZT después de la catorceava semana de gestación cuando los beneficios estén por encima de los riesgos en el bebé.

Como es de esperarse el tratamiento con antiviricos durante el embarazo hace que exista una exposición en el útero a estos fármacos, lo que requiere un seguimiento de los niños expuestos para conocer las consecuencias a corto y largo plazo. Por lo que es muy importante realizar una vigilancia epidemiológica de los niños expuestos a la infección y al tratamiento con antivirales durante el embarazo, que sea seguro, eficaz y confiable. (53)

La información sobre antirretrovirales y embarazo es muy escasa en cuanto a sus peculiaridades farmacológicas, riesgos teratógenicos o efectos carcinogénicos; por lo que es importante evaluar nuevas formulaciones de fármacos, diferentes horarios de dosificación y métodos de proveer el fármaco que permitan el máximo beneficio terapéutico sin destruir la calidad de vida de las mujeres embarazadas.

## **7. Atención a la Mujer Embarazada**

Además del examen prenatal rutinario de VIH, en cada visita se debe efectuar una historia clínica completa y examen físico para evaluar síntomas relacionados con el VIH y avance de la enfermedad. Cualquier molestia debe evaluarse con cuidado y de ser necesario se debe consultar a expertos en la materia.

La paciente debe sentir que se encuentra en un medio confiable, educativo y seguro; pues el impacto psicológico de enterarse que es seropositiva al VIH puede ser abrumador. Las mujeres VIH positivas pueden padecer una aflicción profunda por la pérdida de su salud, imagen corporal, sexualidad y posibilidad de reproducción; estas mujeres jóvenes, antes saludables se enfrentan ahora a una enfermedad incurable que les producirá la muerte en un momento indeterminado del futuro. Saber esto puede producir periodos de intensa angustia junto con sentimientos de ira, culpa, pena de sí mismas y confusión sobre todo en caso de tener un hijo con SIDA o cuando tengan que realizar planes para el bienestar de su hijo cuando ellas mueran. Por esto se deben crear sistemas de apoyo que no solo ofrezcan un respaldo psicológico sino también una educación tanto a la paciente como a su familia. La paciente no debe ser abandonada en su problema de angustia y culpabilidad; se le debe brindar un apoyo psicológico por parte de un personal experto y de su entorno.

Es importante mencionar que muchas mujeres después de conocer su seropositividad consideran la decisión de concebir después del diagnóstico, algunas optan por tener a su hijo, otras por abortar o por la esterilización definitiva. Por creencias religiosas o morales, como es el caso de nuestro país, el aborto o la esterilización no siempre es una opción viable. En este sentido se comprenden varias situaciones que se relacionan con problemas éticos, incluyendo el derecho al aborto electivo para embarazadas seropositivas que los deseen, así como la vigilancia para evitar la esterilización de las mujeres infectadas (30)

La CDC en 1995 publicó como recomendación que toda mujer embarazada VIH positiva debe recibir asesoramiento y se le debe ofrecer la prueba para detección del VIH como parte del cuidado prenatal. Con ello, se ha logrado mejorar la atención obstétrica. Este hallazgo ha dado lugar a un reciente debate sobre las ventajas y los riesgos de implantar una política que obligue a realizarse la prueba del VIH a todas las mujeres embarazadas. Como contrapartida, se corre el peligro de que algunas mujeres no quisieran acceder al cuidado prenatal por no estar de acuerdo con esta medida. (21, 32)

Los profesionales de salud deben prepararse para cuidar mujeres con embarazos complicados con infección HIV. Las embarazadas seropositivas deben enfrentar muchos problemas, por lo que se requiere una orientación con sensibilidad para ayudarlas a tomar decisiones con información suficiente, acerca de su embarazo en el avance de la enfermedad, transmisión perinatal y el efecto de la infección HIV en las complicaciones del embarazo. Además se debe *informar* a las pacientes acerca de las ventajas de la profilaxis antirretroviral para el bebé, así como su administración.

Como el VIH es adquirido por contacto heterosexual y se transmite de manera perinatal al bebé, es indispensable investigar a las mujeres en riesgo para encontrar otros microorganismos que puedan ocasionar una infección concomitante. Identificar los patógenos responsables de la inflamación de las membranas placentarias en mujeres infectadas por el VIH, podrá considerarse una profilaxis antimicrobiana como estrategia para prevenir la transmisión perinatal del VIH. (34)

Debemos recordar que cualquier líquido corporal de la paciente se considera como potencialmente infecciosa para el VIH, por lo que se deben realizar cuidados específicos para llevar a la práctica precauciones para garantizar tanto al bebé, como al personal de salud que atienden el parto no estén en riesgo de infección por VIH.

Las mujeres infectadas con enfermedad declarada, con frecuencia pierden el apetito y pueden presentar anorexia. Un nutriólogo puede ayudar a la paciente a elaborar un plan de alimentación adecuado a las necesidades del embarazo, con el fin de mantener una alimentación completa, suficiente, equilibrada y adecuada. (37)

La práctica sexual más segura es la abstinencia, pero esta elección no está muy apegada a la realidad. En algunas culturas, la simple negativa a una solicitud de relación sexual equivale a recibir golpes o ser víctima de otro abuso. En mujeres VIH positivas que eligen conservarse sexualmente activas o en quienes se espera esta elección, la orientación debe ser muy explícita y directa.

Es conveniente instruir a la paciente sobre planificación familiar y normas para prácticas sexuales seguras. Una parte de la planeación debe incluir información sobre el correcto uso del condón y la forma de evitar el intercambio de líquidos corporales.

Se ha observado que los lubricantes con nonoxinol-9, una sustancia química espermicida, actúa como viricida para VIH, por lo que también se puede utilizar como protección contra el HIV. Es importante mencionar que el puro espermicida no ofrece protección por si solo. No obstante, condones y productos viricidas pueden proteger contra el embarazo y la transmisión del VIH cuando se utilizan de forma adecuada

Después del parto se debe asesorar tanto a la madre como a los familiares sobre el cuidado (higiene, alimentación y tratamiento) que debe recibir el recién nacido; así como observar en el niño signos y síntomas parecidos a la gripe. Y revisar los lineamientos para control apropiado de infecciones en el hogar. Se debe prestar especial atención en la preparación de los alimentos e higiene personal con el fin de promover la salud. (31)

## **8. Vigilancia Epidemiológica en Mujeres Embarazadas**

Desde una perspectiva de Salud Pública, el control de la epidemia por VIH en la mujer requiere de mayores esfuerzos y programas preventivos (sobre todo en países Latinos donde el problema tiende a crecer). Hay dos niveles de prevención, el primero se enfoca en la prevención de nuevas infecciones:

- a) Eliminar productos sanguíneos infectados
- b) Tratamiento antiviral para mujeres embarazadas infectadas
- c) Programas de modificación de conducta para disminuir prácticas de riesgo
- d) Uso adecuado del condón
- e) Control y tratamiento de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS)

Y la segunda prevención que persigue reducir la progresión de la infección del VIH en el embarazo:

- a) Retrasando la aparición de infecciones oportunistas en la mujer embarazada.
- b) Aumentar la sobrevida y calidad de vida de pacientes infectados con: Tratamiento antiviral oportuno y eficaz, tratamiento profiláctico de infecciones oportunistas, mejoría del estado nutricional y manejo del estado inmunológico de la paciente.
- c) Determinar el alcance de la epidemia del VIH en niños mediante la recogida de los datos para conocer la incidencia y tendencias.
- d) Valorar las necesidades médicas y sociales de los niños infectados.
- e) Conocer el curso de la epidemia.
- f) Evaluar el impacto de las recomendaciones y de los programas
- g) Facilitar la evaluación del impacto de las terapias en la exposición uterina y reducir la transmisión perinatal. (55)

La planeación y la información son esenciales para el diseño y ejecución de programas preventivos dentro de los sistemas de vigilancia. Estos sistemas recopilan y procesan información sobre el número de casos de SIDA en mujeres de forma periódica. Estos planes se deben ajustar a presupuestos disponibles, la asignación de recursos debe establecer prioridades usando un criterio de costo efectividad. El desarrollo de técnicas más económicas y simples de colección de muestras (saliva y orina) facilitarían estos estudios. (55)

La evaluación de resultados es un componente esencial en todo programa más en el área de la *transmisión perinatal del VIH*, pues ofrece la oportunidad de conocer como se ha logrado avanzar en la lucha contra el SIDA y plantear acciones más efectivas para frenar la expansión de la epidemia en mujeres; mejorar la salud y el bienestar de la población femenil afectada. Mientras se asegure una vida digna a hijos y padres afectados por el virus y cambiar las condiciones y oportunidades de vida de las mujeres. Todo esto son el objeto de ofrecer opciones sociales reales, que les ayuden a protegerse del VIH.

# DISCUSIÓN

## 9. DISCUSIÓN

Es evidente que aún entre los países en desarrollo existen diferencias económicas importantes. La prevalencia de infección por VIH en mujeres que acuden a clínicas de atención prenatal en países en vías de desarrollo es alarmante. Por ello, instituir en este momento el tratamiento profiláctico con AZT es incosteable en estas regiones debido a la magnitud del problema.

*En nuestro país el problema aun no es tan grave como en los países Africanos. No obstante, la proporción de niños y niñas infectados por vía perinatal continua aumentando todos los años.*

De acuerdo con las cifras reportadas por el INEGI sobre el número de nacimientos, con la seroprevalencia actual se estiman alrededor de mil embarazos en mujeres seropositivas, de los cuales resultarán infectados 300 niños y niñas. Administrando AZT a las mujeres infectadas, se evitaría la infección en 200 de ellos.

*Aún no esta bien establecido si la embarazada VIH positiva debe tomar tratamiento combinado durante el embarazo para tratar su propia infección. Algunos estudios sugieren que puede tener mayor potencial en la prevención de la transmisión perinatal (madre-hijo), pero, realmente ¿ Es correcto implementar este régimen en el cuidado prenatal de la mujer embarazada, aun conociendo que efectos pueda causar tanto en la madre como el bebé ?*

En respuesta a esta pregunta se sabe que los antirretrovirales deben usarse durante el embarazo solo si los beneficios justifican el riesgo potencial para el bebé. Si bien es cierto que existen todavía algunas interrogantes acerca del tratamiento profiláctico con AZT para prevenir la transmisión perinatal; la recomendación inicial continua siendo el uso de AZT como primera opción para prevenir la transmisión del VIH al bebé, así como orientar a la madre sobre los beneficios y riesgos a corto y largo plazo en ella y el recién nacido. Pues, este régimen ha hecho que la infección por VIH en los niños se redujera hasta en un 67% (utilizando el régimen estipulado en el protocolo ACTG 076) o en 50% (utilizando el régimen corto para países subdesarrollados estipulado por la CDC en 1996). También es importante destacar la importancia que tiene el realizar una detección precoz de la infección en mujeres en edad fértil sobre todo durante el embarazo; ya que el tratamiento correcto ofrece la posibilidad de reducir la transmisión al bebé que esperan. Así como, una atención completa y una toma de decisiones adecuada que permita la disminución de la transmisión de esta infección.

Solo en 1997, el Dr. Arthur Ammann del American Foundation for AIDS research, estimo que nacieron en el mundo unos 600 000 niños que habían adquirido el VIH por vía perinatal. Si se estableciera un programa mundial que ofreciera pruebas de detección a toda mujer embarazada, así como el acceso al AZT para las infectadas, el costo de prevenir 300 000 nuevas infecciones sería de aproximadamente 60 000 000 de dólares. Por otro lado, el costo de tratamiento de estos 600 000 niños con infección por VIH es aproximadamente de 500 millones de dólares al año. Sin duda alguna la prevención es más barata que el tratamiento (62)

Sin embargo, *¿ Es correcto que en México, se ofrezca o no todas las medidas disponibles para evitar que sigan naciendo bebés infectados, aún considerando el elevado costo que esto involucra ?*

No cabe duda que en estos momentos la educación es la intervención más importante para controlar la epidemia del VIH en cualquier aspecto o situación social. A pesar de esto, muchas mujeres no pueden optar por prácticas de sexo más seguro o rehusarse a tener prácticas de sexo riesgosas; pues experimentan abuso sexual por parte de su compañero; problemas sociales y culturales.

Por último hay que mencionar que la terapia antiviral tanto en la madre como en el niño ha prolongado y modificado el curso de la enfermedad. Todo esto hace necesario la implementación de un sistema de vigilancia de reacciones adversas seguro que permita evaluar el tratamiento y recomendaciones en la prevención perinatal.

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

La prevención de la transmisión vertical del VIH mediante el uso de antirretrovirales ha adquirido una gran importancia, en base a los exitosos resultados del estudio ACTG 076, a los resultados recientemente obtenidos en Tailandia y de la experiencia adquirida con el AZT; se considera que éste es el antirretroviral ideal para la profilaxis de la transmisión vertical. Por lo que, este tratamiento no debe quedarse únicamente en las publicaciones científicas, sino que debe traducirse en políticas de Salud Pública a nivel mundial.

De acuerdo a la investigación realizada se evaluó el riesgo-beneficio de los medicamentos empleados en la terapia de mujeres embarazadas seropositivas; encontrando que el uso de cualquier antirretroviral, hasta ahora conocido, durante el embarazo, sin lugar a dudas causa efectos dañinos al bebé, desde una simple anemia, malformaciones, enfermedades metabólicas hasta nacimiento prematuro. El cuestionar los efectos de la toxicidad de los fármacos en la salud del Bebé, aún es un grave problema ético, sin embargo lo más importante en este caso es y será salvar la vida tanto de la madre como la del recién nacido.

Todos estos puntos no hacen más que demostrar lo complejo que resulta establecer un tratamiento que disminuya la transmisión perinatal y lo importante que es contar con farmacéuticos y profesionales de la salud capacitados que atiendan esta problemática. Ofreciendo un apoyo integral, orientación, un diagnóstico oportuno, intervenciones educativas y cuidados que satisfagan las necesidades específicas de las pacientes y sobre todo permita la disminución de la transmisión perinatal.

Aún no existe consenso sobre si la embarazada VIH positiva debe o no tomar tratamiento antirretroviral, y mucho menos si este tratamiento debe ser combinado. Pero, es importante recordar que proteger a la siguiente generación es algo que no podemos dejar de lado.

# **APENDICE**

## 11.1 Abreviaturas

<b><u>SIGLA</u></b>	<b><u>SIGNIFICADO</u></b>
CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIVm	Virus de Inmunodeficiencia Simia de macacos
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
ARN	Ácido Ribonucleico
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
TR	Transcriptasa Inversa
gp	Glicoproteína
p	Proteína
ARNm	ARN mensajero
Ag	Antígeno
FDA	<b>Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos</b> Agencia del Gobierno Federal que regula la seguridad de fármacos, alimentos y productos de cosmética.
AZT	Zidovudina
ddl	Didanosina
ddC	Zalcitabina
d4T	Stavudina
3TC	Lamivudina
ETS	Enfermedad de Transmisión Sexual
CD8	Linfocito citotóxico
CD4	Linfocito cooperador
SNC	Sistema Nervioso Central
AST	Aspartato Amino Transferasa
ALT	Alanina Amino Transferasa
IP	<b>Inhibidor de Proteasa</b> <i>Fármaco que detiene la reproducción del VIH interfiriendo con la enzima proteasa, la cual descompone proteínas nuevas del VIH en pequeñas piezas necesarias para producir nuevos virus</i>
INTR	<b>Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa</b> <i>Fármaco que detiene la reproducción del VIH interfiriendo con la enzima transcriptasa inversa, empleada por el VIH para transformar su material genético de forma que pueda producir nuevos virus</i>
INNTR	<b>Análogo no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa</b> <i>Fármaco que se une a la enzima transcriptasa inversa impidiendo la reproducción del virus</i>
PEP	<b>Profilaxis de post-exposición</b> <i>Tratamiento con fármacos anti-VIH administrado inmediatamente después de la exposición al virus (primeras 72 horas) para intentar que el virus no se reproduzca</i>
PCR	<b>Reacción en cadena de la polimerasa</b> <i>Es un modo de hacer muchas copias del material genético del VIH</i>
TARSA	Tratamiento Antirretroviral Sumamente Activo Tratamiento agresivo anti-VIH que suele incluir un IP
IDV	Indinavir
SQV	Saquinavir
RTV	Ritonavir

## 11.2 Diagnóstico Serológico

Los servicios de Laboratorio constituyen un componente esencial en el Diagnóstico y Tratamiento, de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, en la detección de infección por VIH en sangre para transfusión, en vigilancia epidemiológica de la prevalencia o de las tendencias del VIH y en la investigación sobre VIH/SIDA. Por lo tanto contar con pruebas precisas y eficaces es de suma importancia en la lucha contra la propagación del VIH,

La mayoría de las pruebas se basan en la detección de anticuerpos contra el VIH en suero o plasma que produce el organismo al tratar de defenderse. Generalmente esos anticuerpos contra proteínas de envoltura y del núcleo viral empiezan a producirse entre 6 a 12 semanas después del momento de la infección. Se recomienda por lo tanto esperar un mínimo de 6 semanas para poder detectar anticuerpos cuando ya pasó el período ventana. (15, 16) (ver figura 4)

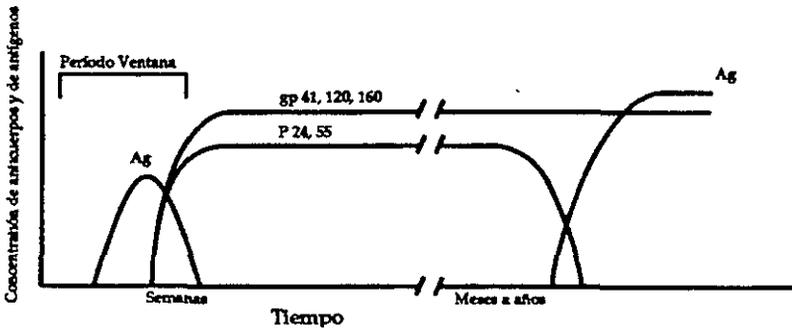


Figura 4 Respuesta inmunitaria contra la infección por VIH

No obstante, también se dispone de pruebas que se aplican a sangre entera, a gotas de sangre secas, a la saliva, y a la orina. Como los procedimientos de recolección de esos especímenes alternativos son prácticos y se pueden llevar a cabo en casi cualquier lugar, son útiles para efectuar pruebas en los grupos de población de difícil acceso, como los profesionales del sexo y de consumidores de drogas intravenosas.

En recién nacidos o menores a 2 años, las pruebas serológicas convencionales de detección de anticuerpos anti-VIH no sirven como diagnóstico de la infección por VIH por que no distinguen entre la IgG anti-VIH materna adquirida a través de la placenta y los anticuerpos anti-VIH producidos por el recién nacido. Los anticuerpos producidos por este último permanecen en él de 15

a 18 meses después de su nacimiento. Actualmente en el diagnóstico precoz de la infección por VIH en recién nacidos se basan en una combinación de determinaciones seriadas de anticuerpos, cultivos víricos, detección de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detección de antígenos VIH y signos clínicos específicos y no específicos de la infección por el VIH. (61)

Entre las pruebas más utilizadas hasta la fecha tenemos:

Prueba de Elisa: (*Enzyme linked Immuno sorbent Assay*)

La mayoría de las ELISAS utilizadas para el diagnóstico de infección por VIH son de tipo indirecto, en el cual los anticuerpos presentes en el suero del paciente reaccionan con los antígenos virales en la fase sólida, después de varios lavados se adiciona un conjugado (anti-inmunoglobulina humana marcada con una enzima). Si existen anticuerpos del paciente adheridos a la fase sólida, cuando se adiciona el sustrato y la enzima se desarrollará color el cual será directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra.

Aglutinación:

Las pruebas de aglutinación usan comúnmente partículas de gelatina, eritrocitos, látex, microesferas, e.t.c. recubiertas con antígenos virales. Cuando se ponen en contacto con sueros que tengan anticuerpos contra los antígenos virales, se llevan a cabo reacciones macroscópicas de aglutinación.

Esta prueba presenta una buena sensibilidad para detectar anticuerpos, sin embargo la especificidad se puede ver comprometida. Las pruebas de aglutinación son fáciles de realizar y no requieren lavados. Todo lo que se necesita es una dilución inicial del suero, la adición de partículas recubiertas,, mezclar e incubar.

Elisa en Punto: (DOT ELISA)

El soporte de los antígenos virales es papel o nitrocelulosas, y su fundamento es prácticamente el mismo que un ELISA. También se usan como conjugados proteína A, la cual se fija a las inmunoglobulinas humanas. Son pruebas rápidas (de 5 a 10 minutos), pero tiene la desventaja de ser de costo muy elevado.

Debido al impacto psicológico, social y legal que represento el diagnóstico de infección por VIH toda reactividad en este tipo de pruebas debe de ser corroborado por pruebas suplementarias. (confirmatorias). (19)

Pruebas Confirmatorias:

Aunque las pruebas de detección del VIH son adecuadas para identificar la mayoría de las infecciones por este virus, generalmente carecen de un alto grado de especificidad necesario, por lo que los resultados deben ser verificados para confirmar la infección por el VIH.

En las pruebas confirmatorias, como son Western Blot Inmunofluorescencia y Radioinmunoprecipitación (RIPA) se detectan anticuerpos específicos por separado contra las proteínas virales.

#### Western Blot:

*Es la prueba confirmatoria más aceptada. Se realiza en tres pasos:*

- 1.-Separación de los antígenos de lisados virales por electroforesis en geles de poliacrilamida.
- 2.-Transferencia de los antígenos a papel de nitrocelulosa.
- 3.-Reacción de los sueros problema directamente con tiras de nitrocelulosa transferida, utilizando una técnica similar a la ELISA. Si los anticuerpos contra VIH están presentes en la muestra, se unirán a las proteínas virales presentes en la nitrocelulosa. Después de varios lavados se adiciona un conjugado marcado con una enzima. Por la adición de la solución de revelado se permite evidenciar el desarrollo de color en forma de bandas. Los criterios de positividad varían, siendo el más aceptado la presencia de anticuerpos, cuando menos, para un producto de cada gen estructural (env+gag+pil). (18, 19)

#### Inmunofluorescencia:

Los antígenos virales los constituyen células infectadas con VIH fijadas en un portaobjetos, que se hace reaccionar con el suero del paciente, si hay anticuerpos, estos se fijarán a la fase sólida y se pondrán de manifiesto con un conjugado (anti-inmunoglobulina humana marcada con fluoresceína) que emitirá fluorescencia cuando se observa al microscopio con luz ultravioleta.

#### Radioinmunoprecipitación: (RIPA)

Es una técnica de investigación, pues requiere el uso de sustancias radioactivas y de virus infectante. El hallazgo de anticuerpos por este tipo de metodologías en individuos mayores de 24 meses de edad, indica contacto previo con el virus, y al individuo se le considera infectado y potencia mente infectante.

En esta técnica se agregan algunos aminoácidos marcados con radioisótopos (cisteína) a los cultivos de células infectadas por el VIH, de manera que el virus incorpore proteínas marcadas dentro de sus componentes estructurales. Las partículas virales son lisadas y puestas en contacto con el suero del paciente. Los complejos inmunes precipitan y después de someterlos a electroforesis la marca radiactiva se detecta por medio de un proceso autoradiográfico. (18)

### Métodos que apoyan el Diagnóstico de infección por VIH

En aquellos casos en que las pruebas serológicas no aportan resultados definitivos y confiables, como es el caso del Diagnóstico perinatal, se utilizan métodos que amplifiquen el genoma vírico como el PCR y el cultivo viral para apoyar el diagnóstico de infección por VIH. Por lo que, estos métodos no deben ser considerados como de rutina.

#### Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

El PCR es particularmente sensible para detectar la presencia de genomas virales en células o líquidos corporales, y puede demostrar la infección por el VIH cuando otras pruebas son negativas. Es un proceso bioquímico in vitro, mediante el cual las cadenas individuales de ADN son duplicadas por la Taq polimerasa (ADN polimerasa de *Thermus aquaticus*). En cada uno de los ciclos de la reacción, al final de los cuales las nuevas cadenas vuelven a ser duplicadas por la misma enzima, lográndose un número exponencial de copias del gen o segmento del ADN o ARN sometido al proceso. Este proceso consta de 3 pasos:

1. Desnaturalización del ADN a 94°C por 30 minutos.
2. Alineación de primers (oligonucleotidos iniciadores) a 65°C por 30 minutos.
3. Extensión o síntesis de ADN, con ayuda de la enzima taq polimerasa aa65-75°C por 2 a 5 minutos.

Este procedimiento se puede llevar a cabo, tantas veces como uno requiera. Después de 32 ciclos se pueden obtener 1 073 741 824 nuevas copias del ADN original. (60, 61)

#### Cultivo Viral

El aislamiento del VIH de sangre es un método que nos confirma la infección. Sin embargo requiere tiempo, es costoso, es potencialmente peligroso, pocos laboratorios tienen las instalaciones para realizarlo, además de que requiere de personal altamente calificado para su realización.

El cultivo básicamente comprende:

1. Cultivo de linfocitos de la muestra y la adición de sustancias mitógenas, IL-2, los cuales favorecen y estimulan la proliferación de células CD4.
2. Los sobrenadantes del cultivo de células son investigados para detectar la presencia de antígenos virales; los cuales confirman el diagnóstico de HIV. Un resultado negativo no descarta la infección.

## BIBLIOGRAFIA

1. MEDINA, Andrés, "Vigilancia Epidemiológica del SIDA en el Mundo a fecha de actualización 20 de Junio de 1998", Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, vol.9, núm. 9, Octubre 1998, pp 66-69
2. FAUCI, Anthony, "The Human Immunodeficiency Virus: Infectivity and Mechanisms of Pathogenesis", Science, vol. 239, Febrero, 1988, pp 617-622
3. GALLO, R.C., Solahuddin S., Popovic, M., "Frequent Detection and Isolation of Cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS", Science, 1984, 224:500-503.
4. ROITT, Ivan et al, "Inmunología", 3ª. ed., Ediciones Científicas y Técnicas S.A., España, 1994, p.p.1.3-1.5, 2.13-2.20.
5. ABBAS, Abul, et al, "Inmunología Celular y Molecular", Editorial Interamericana Mc Graw Hill, España, 1996, pp. 1-26.
6. STAINES, Norman, et al, "Introducing Immunology", Mosley Yearbook Europe limited, England, 1993, pp. 5-8, 12, 19-23.
7. BUCHACZ, Kate; Wilkinson, David; Krowka, John, "Genetic and Immunological host factors associated with susceptibility to HIV-1 infection", AIDS, 1998, 12, suppl A, s87-s94
8. TREVOR, L; Hoffman; Doms, Robert, "Chemokines and coreceptors in HIV/SIV-host interactions", AIDS, 1998, 12 suppl A, pp.s17-s26
9. GARNIER, Laurence; Bradford, J.; "Recent advances and remaining problems in HIV assembly", AIDS, 1998, 12, suppl A, s5-16
10. SAMSON, M.; Libert, F.; Doranz, B.; Rucker, J.; Liesnard, C.; et al, "Resistance to HIV-infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene", Nature, 1996, vol. 382, pp. 722-725
11. KOSTRIKIS, L; Huang, Y; Moone, J.; et al, "Chemokine receptor CCR2 allele delay HIV-1 disease progression and is associated with a CCR-5 promoter mutation", Nature medicine, vol. 4, 1998, pp350-355
12. COMBADIENE, C.; Feny, Y.; Kennedy, P.; et al, "CCR5: a coreceptor for MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ -receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1", Science, vol. 272, June, 1996, pp 1955-1958

13. SCHWARTZ, Ruth, "Guía médica sobre el SIDA y manual de recursos de la comunidad latina", 3ª. ed., San Francisco AIDS Foundation, 1992, pp 6-25
14. VEAZEY, Ronald; Lackner, Andrew, "The gastrointestinal track and the pathogenesis of AIDS", AIDS, 1998, 12 (suppl A), s35-s42
15. VERRAUTERON, Gaby, "Métodos para las pruebas del VIH-actualización técnica en Español", Colección ONUSIDA de prácticas Optimas, Suiza, 1997, 8 pp.
16. ESCOBAR, Alejandro, "Guías de Diagnóstico de Laboratorio-Enfermedades Infecciosas", INDRE, México, 1994, pp 7-8.
17. CALLAHAN, B.; Watts Douglas, "HIV testing and quality control a guide for laboratory personal", AIDSTECH, E.U.; 1991, pp 20-29.
18. Josephine, A.; Mauskopf, P.; Daniel, S.; et al, "Economic Impact of treatment of HIV-positive pregnant women and their newborns with zidovudine", Journal of the American Medical Association, Julio, 1996, vol. 276, núm. 2, pp 132-138
19. SHELDON, H., Landersman, M.; Kalish, D.; et al, "Obstetrical factor and the transmission of Human Immunodeficiency tipo 1 from mother to child", The New England Journal of Medicine, Junio, 1996, vol. 334, núm. 25, pp 1617-1622
20. CONNOR, E.N., Sporting, R.S., gelber, R. Lisseu, P., Scott G., O'Sullivan, J., Von Dyke, R., Bey., M., Shoerer, W., Jacobson, R.L., 1994, "Reduction of Maternal-Infant transmisión of HIV-1 with Zidivudina treatmen", The New England Journal of Medicine, vol. 331: pp 1173-1180
21. DELGADO, I.; Cañado, T., Arribi A., etal "Necesidad del estudio serológico sistemático del VIH, durante la gestión", Clinical Medical, 1998, 110:450-452.
22. NICOLL, A., Mc Garrigle, C. ; Brady A., etal "Epidemilogy and detection of HIV-1-among pregnant women in the United Kingdown; results from National surveyllance 1988-96", British Medical Journal, 1998; vol. 316: pp 253-258.
23. METCAFE, K, Langstaff, J., Evans, S; et al, " Melting the needs of women living with HIV", Public Health Nursing, 1998, vol. 15: pp 30-34
24. LUNARDI, I., Bryant, J., Blatter W., et al, "Effect of a urinary factor from women in early pregnancy on HIV-1 and associated disease", Nature medicine, 1998; pp 428-434

25. LURIE, P.; Wolfe, S.; "Urethical trials of Interventions to reduce perinatal transmission of the HIV in Developing countries", The New England Journal of Medicine, 1997, vol. 337: pp 853-856
26. TURNER, B; Mickce-Nelsen, L.; Fanning, T.; Hauck, W., "Prevention of vertical HIV transmission with AZT, profected impact of HIV testing and prenatal care", AIDS care, 1997, vol. 9, núm. 5, pp 577-588
27. COHEN, John, "The market place of HIV/AIDS", Science, vol. 272, Junio, 1996, pp1880-1881
28. BLANCHE, S.; Mayaux, R. Et al, "Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery", The New England Journal of Medicine, 1994, vol. 330: pp 308-312
29. DOMACHOWSKE, J., "Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection", Clinical Microbiology Reviews, 1996, vol. 9, núm. 4, pp 448-461
30. BEDIMO, A.; Bessinger, R.; Kissinger, P., "Reproductive choices among HIV positive women", Social Science and Medicine", 1998, vol. 46, pp 171-179
31. DOMINGUEZ, Ana, "Interrogantes y dilemas en la atención de las embarazadas VIH positivas; el caso de las Instituciones Públicas de Salud en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina", SIDA/ETS, México, 1998, vol.4, núm. 1, pp 6-10
32. NACKBANDII, I.; Langenecker, J.; Ricksecker, M, et al, "Decission Analysis of Mandatory Compared with voluntary HIV testing in pregnant women", Annalasis of Internal Medicine, 1998, vol. 128, pp 760-767
33. GUBINDE, M.; Fortum, C.; Hernandez, T; Escudero B.; Muñoz, M.; "SIDA Infantil-actualización", Medicine, 1995, vol.6, núm. 85, pp 3780-3789
34. HARRIGAN, R.; Montaner, J.; Christopherson, C.; et al, "Slow proviral DNA reduction in patients on triple drug therapy and rapid viral rebound upon stopping therapy", XII World Conference on AIDS, 1998, Zurich Suiza, Monday, (abstacts 266/11152)
35. BARTLETT, John, "1998 Medical Management of HIV infection", Port City Press, Estados Unidos, 1998, pp 5-117
36. Boletín de Tratamientos Experimentales contra el SIDA, Beta, Publicado por San Francisco AIDS Foundation, Febrero 1998

37. "Efectos adverbos anti-VIH", Boletín de Tratamientos Experimentales contra el SIDA, Beta, Publicado por San Francisco AIDS Foundation, Mayo 1998, pp 1-32
38. Actualización, SIDA-ETS, 1996, vol.2, núm. 4, pp 147-149
39. DOUGLAS, D.; Richman, et al, "The Toxicity of AZT in Treatment of Patients with AIDS and AIDS Related"; The New England Journal of Medicine, 1990, vol. 317, pp 192-197
40. "Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA; Tratamiento Antirretroviral", Ministerio de Sanidad y Consumo- Plan Nacional sobre el SIDA en España, 4ª ed., Noviembre 1997, núm. 10, pp 1-16
41. VELLA, S.; Mildvan, D.; "Clinical Treatment", AIDS, 1998, 12 (suppl A), pp s147-s148
42. DEGRUTTOLLA, V.; Hughes, M.; Gilbert, P.; Phillips, A.; "Trial desing in the era of highly effective antiviral drug combinations for HIV infection", AIDS, 1998, 12 (supplA), pp s149-s156
43. JACOBSON, M.; French, M.; "Altered natural History of AIDS-related oppotunistic infections in the era of potent combination antiretrovial therapy", AIDS, 1998, 12 (suppA), pps157-s163
44. HAVLIR, D.; Lange, J.; "New antirretrovirals and New Combinations", AIDS, 1998, 12(supplA), pp s165-174
45. GUILLEN, S.; Lopez, M., "Aproximación a la Infección por VIH Patogenia y Tratamiento", Medicine, 1994, pp 2033-2039
46. MENENDEZ, L.; "Resistencia a Inhibidores de proteasa y de la transcriptasa Inversa del VIH", Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, Marzo 1998, vol.9, núm 3, pp154-156
47. NAJERA, A.; "Epidemiología de las Resistencias a los Antirretroviricos, Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, 1997; vol. 8, pp 16-20
48. MEDRANO, L.; Menéndez, L., et al, "Proteasa del VIH e inhibidores de interés Terapéutico; Revisión"; Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, Noviembre-Diciembre 1997, vol.8, núm. 10 pp 662-668

49. DEEKS, S.; Collier, A.; Lalezari, J.; et al; " The safety and efficacy of adenovir dipivoxil, a novel antihuman immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV infected adults: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial"; *Journal of Infectious Diseases*, 1997, vol. 176, pp 1517-1523
50. GLAXO WELLCOME, México, folleto informativo para Retrovir (AZT), 1990
51. ROCHE, México, folleto informativo para HIVID (Zalcitabina)
52. SMITH, R.; "Farmacología", Editorial Medica Panamericana, Argentina, 1993, pp 855
53. WIFERT, C.; Beck, D.; Fleishman, A.; "Surveillance of Pediatric HIV Infection" *Pediatrics*, 1998, vol. 101; pp 315-316
54. Boletín de Tratamientos Experimentales contra el SIDA, Beta, Publicado por San Francisco AIDS Foundation, Julio de 1996
55. <http://www.cdc.gov/nshstp/hiv-aids/hivinfo/pedstrea.htm>.
56. Zuñiga, P.; "La Norma Oficial Mexicana para la Prevención del SIDA y su impacto en la calidad de atención" II Simposio Internacional Conamed, Noviembre 1997
- 57 "Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, NOM-010-SSA2-1993", Secretaría de Salud-CONASIDA, México, 1995
58. LORI, F., Malykh A.; Cara, A.; "Hidroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication", *Science*, 1994, vol. 226, pp 801-805
- 59 Fuente "Sistema único de información para la Vigilancia Epidemiológica, información preliminar" vol. 15, núm. 44, del 1 al / de Noviembre de 1998
60. WHITE, T.; Madej, R; Persing, D.; "The polimerase chain reaction: Clinical applications, *Advanced Clinical Chemistry*", 1992, vol. 29, pp 161-196
61. NESHEIM, S.; Lee, F.; Kalish, M.; et al; "Diagnosis of perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection by Polymerase Chain reaction and p24 antigen detection after Immune Complex dissociation in an urban Community Hospital", *The Journal of Infectious Diseases*, 1997, vol. 175, pp 1333-1336

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**