

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DE LAS IMPLICACIONES DE LOS
ANTIRRETROVIRALES EN LOS TRASTORNOS
NEURODEGENERATIVOS EN PACIENTES CON EL VIRUS
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

YERLIN MARCELA CHAVARRÍA GUTIÉRREZ

LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SEDE ARANJUEZ

AGOSTO, 2018

Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios por darme vida, la sabiduría y la fuerza necesaria para sacar adelante esta carrera y por hacerme entender que su tiempo es perfecto.

A mi familia, por su apoyo incondicional y su aliento. Especialmente a mi madre, es por su ejemplo a seguir quien yo me he convertido hoy en día. A Kathy, por siempre apoyarme y querer lo mejor para mí.

Al doctor Luis Diego Brenes Vargas, mi guía en este proceso. Muchas gracias por todos sus consejos y sus enseñanzas, por su cariño y paciencia, por querer lo mejor para mí e impulsarme a ser mejor. Más que un maestro, un amigo. Gracias.

A mis profesores, gracias por todo el conocimiento que me brindaron.

A mis amigos de Universidad, desde mi primer día de clases hasta el último conocí personas excelentes así que muchas gracias por todos los momentos, por las risas, las lloradas, las estudiadas, las horas. Me enseñaron lo que es el compañerismo. Todos y cada uno de ustedes hicieron estos años perfectos, de esta experiencia me llevo más que colegas, me llevo amigos para toda la vida.

A mis mejores amigas, gracias por acordarme siempre a disfrutar el momento y por ser mi desconexión de la realidad. No hubiera llegado tan lejos sin ustedes. Más que amigas, hermanas.

A Guillermo, gracias por siempre creer en mí, por la paciencia y el cariño. Gracias por impulsarme a ser la mejor versión posible de mí misma.

Dedicatoria

A mi mamá

La mujer más valiente, esforzada, perseverante y cariñosa que existe. Gracias por todo el esfuerzo que has hecho, yo sé que no ha sido fácil. Gracias por enseñarme a mí y a Josué que la palabra imposible no existe. Gracias por ser padre y madre. Gracias por enseñarme a nunca conformarme con menos. Simplemente, gracias mamá.

A mi hermano

Los hermanos son los amigos que Dios nos da. Gracias Josué. Espero ser siempre un buen ejemplo a seguir.

Contenido

AGRADECIMIENTOS	1
DEDICATORIA	2
CONTENIDO	3
RESUMEN EJECUTIVO.....	12
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	15
OBJETIVO GENERAL.....	15
<i>Objetivos Específicos</i>	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
ANTECEDENTES	17
INTERNACIONALES.....	18
NACIONALES	23
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	24
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA	24
DESCUBRIMIENTO	26
PATOGENIA.....	27
FISIOPATOLOGÍA	28
CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL.....	29
TIPOS.....	34
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	35
<i>Fase de Infección Aguda Retroviral.</i>	35
<i>Fase Asintomática de la Infección.</i>	35
<i>Fase Sintomática de la Infección.</i>	36
<i>Fase de Sida u oportunistas Mayores.</i>	36
CARGA VIRAL.....	37

TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS	38
SISTEMA NERVIOSO.	38
DESCUBRIMIENTO Y PATOGÉNESIS	41
SINTOMATOLOGÍA	43
CRITERIOS DE INVESTIGACIÓN PARA TRASTORNO NEUROLÓGICO ASOCIADO AL VIH.	44
<i>Deterioro neurocognitivo asintomático asociado a VIH.</i>	44
<i>Trastorno neurocognitivo leve asociado a VIH</i>	44
<i>Demencia asociada a VIH.</i>	45
TRATAMIENTO	48
ANTIRRETROVIRALES	49
HISTORIA DE LOS ANTIRRETROVIRALES	50
RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL.....	51
TIPOS DE ANTIRRETROVIRALES	52
<i>Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR).</i>	52
Abacavir (ABC).....	55
Didanosina. (ddl)	56
Estaduvina. (d4T)	56
Emtricitabina (FTC).	57
Lamivudina. (3TC)	58
Tenofovir (TDF).	59
Zalcitabina (ddC).	60
Zidovudina (AZT).	61
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)</i>	63
Efavirenz (EFV).....	65
Nevirapina (NVP).....	66
Etravirina (ETR).	67

Delavirdina.....	68
<i>Inhibidores de la Proteasa (IP)</i>	69
Atazanavir (ATV).....	70
Darunavir (DRV).....	70
Fosamprenavir (FPV).....	71
Indinavir (IDV).....	72
Lopinavir (LPV).....	73
Ritonavir (RTV).....	74
Saquinavir (SQV).....	74
Tipranavir (TPV).....	75
Nelfinavir.....	75
<i>Inhibidores de la fusión</i>	77
Enfuvirtida.....	77
<i>Antagonistas de los correceptores CCR5</i>	78
Maraviroc (MVR).....	79
Vicriviroc.....	79
<i>Inhibidores de la Integrasa (INSTI)</i>	80
Raltegravir (RAL).....	80
Elvitegravir (EVG).....	81
Dolutegravir (DTG).....	81
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	84
MÉTODO.....	84
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	85
CATEGORÍAS DE ANÁLISIS.....	90
CATEGORÍA 1: TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS.....	90
CATEGORÍA 2: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).....	90
CATEGORÍA 3: SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).....	90

CATEGORÍA 4: ANTRIRRETROVIRAL	90
CATEGORÍA 5: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA.....	90
CATEGORÍA 6: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).....	91
CATEGORÍA 7: NEUROTOXICIDAD.....	91
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	92
SINTOMATOLOGÍA DE TOXICIDAD NEURONAL POR EL USO DE ANTIRRETROVIRALES	92
FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y CUYO EFECTO PUEDA CAUSAR DAÑO A NIVEL NEURONAL.....	94
OPCIONES ALTERNAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL QUE PERMITAN DISMINUIR LA CARGA VIRAL Y PRODUCIR MENOS TOXICIDAD A NIVEL NEURONAL.	100
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	108
CONCLUSIONES	108
RECOMENDACIONES.....	110
A LOS PACIENTES	110
A LOS PROFESIONALES EN SALUD	110
A LAS INSTITUCIONES EDUCATIVAS	110
A LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL	110
REFERENCIAS	112
APÉNDICES.....	116
APÉNDICE A: CARTA DE FILÓLOGA	116
APÉNDICE B: CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR	117
APÉNDICE C: DECLARACIÓN JURADA.....	118
APÉNDICE D: SOLICITUD DE DEFENSA.....	119

Tablas

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos	62
Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	69
Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la proteasa.....	76
Tabla 4. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la entrada del VIH y los inhibidores de integrasa	82
Tabla 5. Fuentes de Información	85
Tabla 6. Resumen de la evidencia disponible para la neurotoxicidad del sistema nervioso central antirretroviral.	101

Figuras

Figura 1. Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa. Células NK, linfocitos citolíticos naturales.	25
Figura 2. Imagen de la estructura molecular del Virus de Inmunodeficiencia Humana	29
Figura 3. Fase 1 del ciclo del VIH: Enlace.....	30
Figura 4. Fase 2 del ciclo del VIH: Fusión.....	30
Figura 5. Fase 3 del ciclo del VIH: Transcripción inversa.....	31
Figura 6. Fase 4 del ciclo del VIH: Integración	32
Figura 7. Fase 5 del ciclo del VIH: Multiplicación.....	32
Figura 8. Fase 6 del ciclo del VIH: Ensamblaje	33
Figura 9. Fase 7 del ciclo del VIH: Geminación	34
Figura 10. Estructura neuronal	39
Figura 11. Mecanismo de acción de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa.	53
Figura 12 Estructura molecular de los fármacos inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos. de la retrotranscriptasa.....	54
Figura 13. Mecanismo de acción de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.....	64
Figura 14. Estructura molecular de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.....	65
Figura 15. Los cultivos no tratados contenían neuronas sanas con gran extensión de procesos	98
Figura 16. Tratamiento de 7 días con Efavirenz.....	99
Figura 17. Tratamiento de 7 días con Atazanavir.....	99
Figura 18. El daño más severo, se observó solo a las concentraciones más altas de algunos fármacos (efavarenc a 30 µg / ml).	100

Índice de abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATV: Atazanavir.

AZT: Zidovudina.

CD8+: Linfocito CD8+.

CYP: Citocromo.

DDI: Didanosina.

DDC: Zalcitabina

D4T: Estaduvina

DTG: Dolutegravir

DRV: Darunavir.

EFV: Efavirenz.

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FTC: Emtricitabina.

FPV: Fosamprenavir.

HAART: Terapia antirretroviral altamente activa.

HAND: *HIV-associated Neurocognitive Disorder*

IDV: Indinavir.

INTR: inhibidores nucleosidos o nucleótidos de transcriptasa reversa.

INNTR: inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa.

IP: inhibidores de proteasa.

LCR: Liquido cefaloraquideo.

LPV: Lopinavir.

MVR: Maraviroc

NK: Natural killer.

NVP: Nevirapina.

RAL: Raltegravir

RTV: Ritonavir.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SQV: Saquinavir.

TAR/TARV: Tratamiento antirretroviral.

TARAA: Terapia antirretroviral altamente activa.

T CD4+: Linfocito T CD4.

TDF: Tenofovir.

TPV: Tipranavir

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

ZDV: Zidovudina

Resumen Ejecutivo

El Sistema Inmune es uno de los sistemas más complejos y está integrado por un conjunto de células, tejidos y moléculas responsables de la inmunidad; su función principal es protegerse de la agresión de agentes extraños (virus, bacterias o moléculas reconocidas como propias). El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por una afectación progresiva y severa de este sistema a partir de la disminución de los linfocitos CD4 o de células colaboradoras / inductoras de la respuesta específica.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana continúa siendo uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial. Por ejemplo, en América Latina, a finales del año 2012, se estimó que 1 500 000 personas vivían con este virus, de las cuales 86 000 se referían a nuevas infecciones.

Cuando el cuerpo se ve infectado por el virus, varias partes del cuerpo actúan como reservorio, entre ellos el cerebro. Cuando esto sucede, el Sistema Nervioso Central se ve comprometido y se desarrolla algo que se le conoce como Trastornos Neurodegenerativos asociados al Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Debido a esta causa, un tratamiento antirretroviral combinado y antirretrovirales con alta penetración en el sistema nervioso central debían de usarse para evitar el desarrollo de esta patología asociada al VIH. Sin embargo, a pesar de que las formas más severas de esta patología han sido controladas y se han visto en disminución, las formas más leves siguen siendo presentes y persistentes. Por lo que se levanta la duda de si verdaderamente un tratamiento con antirretrovirales cuya penetración en el sistema nervioso central, son 100% seguros y en vez de causar un bien, puedan comprometer dicho sistema.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Desde el comienzo de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), más de tres décadas atrás, doctores, cuidadores familiares y amigos, y los propios pacientes han observado que algunas personas afectadas por la enfermedad experimentaban un deterioro de la función cerebral y de la capacidad de movimiento así como también cambios en el comportamiento y el estado de ánimo. Este trastorno recibió el nombre de trastorno neurocognitivo asociado al VIH (*HIV-associated Neurocognitive Disorder - HAND*, por sus siglas en inglés). Si bien los avances en la terapia antirretroviral desde las últimas dos décadas han reducido la dificultad del HAND, los síntomas persisten en un 30 a un 50% de las personas que viven con VIH. Para muchos, estos síntomas continúan afectando a sus actividades cotidianas. (Esmaeili, Boissier y Valcour. 2015)

La prevalencia general de todas las formas de trastornos neurocognitivos asociados con el VIH está aumentando a pesar del uso generalizado de la terapia antirretroviral combinada. Si bien la incidencia de trastornos graves, como la demencia por VIH, se ha reducido significativamente, las formas más leves de HAND están en aumento. Esta carga de enfermedad está, en gran parte, impulsada por la mayor esperanza de vida de las personas tratadas y el deterioro neurocognitivo asociado debido a enfermedades cardiovasculares y enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento. (Decloedt, Rosenkranz, Maartens y Joska. 2015)

A pesar de que ha habido varias teorías para la explicación de los mecanismos por lo cual se desarrolla esta patología, hasta la fecha, ha habido muy poco enfoque en la toxicidad a pesar de este ser una variable potencialmente modificable para el deterioro cognitivo.

Por diverso tiempo, se consideró que al reducir la carga viral a nivel del sistema nervioso central (SNC), se reducirían por ende los síntomas y así mejores resultados neurocognitivos, para esto se necesita una terapia antiretroviral con buena penetración a

nivel de SNC. Y fue así, como se basó la terapia antirretroviral para este tipo de pacientes, además de esto, no solo se basó en antirretrovirales de buena penetración sino que también una combinación de antirretroviral para obtener mejores resultados.

Sin embargo, los mecanismos propuestos del desarrollo o progresión de HAND en las personas que reciben terapia antirretroviral combinada incluyen la neurodegeneración persistente y la neurotoxicidad de los medicamentos antirretrovirales. Los datos *in vitro* sugieren que los medicamentos antirretrovirales causan neurotoxicidad a dosis terapéuticas. Mejores fármacos antirretrovirales que penetran el sistema nervioso central se asociaron inicialmente con mejores resultados neurocognitivos, pero los datos de grandes cohortes sugieren un aumento asociado del riesgo de desarrollar demencia. (Decloedt *et al.* 2015)

A pesar de los avances que ha tenido la terapia antirretroviral en los últimos años para el tratamiento del VIH, todavía existe mucho por recorrer, especialmente en casos como este. Todavía existe un área indefinida que lamentablemente no ha sido explorada a pesar de la demanda obvia que existe. No solo para la necesidad de los pacientes sino también para el conocimiento tan necesario que el personal de salud debe poseer. Es debido a esto que surge la necesidad de investigar.

¿Cuáles implicaciones neurotóxicas tienen los antirretrovirales con una alta penetración al Sistema Nervioso Central para el desarrollo del Trastorno Neurodegenerativo asociado al VIH?

Objetivos

Objetivo General

Analizar las implicaciones neurotóxicas de los antirretrovirales con una alta penetración en el Sistema Nervioso Central para el desarrollo del Trastorno Neurodegenerativo asociado al Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Objetivos Específicos

Identificar la sintomatología de toxicidad neuronal causada por el uso de antirretrovirales en pacientes con tratamiento a corto plazo y largo plazo.

Estudiar los fármacos antirretrovirales que son utilizados como tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana y cuyo efecto pueda causar daño a nivel neuronal.

Determinar opciones alternas de tratamiento antirretroviral que permitan disminuir la carga viral y producir menos toxicidad a nivel neuronal.

Justificación

La terapia antirretroviral combinada ha demostrado suprimir eficazmente la carga sistémica del VIH, sin embargo, la escasa penetración en el sistema nervioso central proporciona una protección incompleta. Aunque se ha reducido la gravedad de los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH, se espera que la enfermedad neurológica ejerza una carga cada vez mayor a medida que los pacientes infectados con VIH viven más tiempo. Las estrategias para mejorar la penetración de los compuestos antirretrovirales en el SNC podrían ayudar a controlar la replicación del VIH en este reservorio, pero también conllevan un mayor riesgo de neurotoxicidad. (Robertson, Liner y Meeker. 2012). Es

debido a esto que se debe hacer un amplio estudio sobre este tratamiento en esta población específica.

Los pacientes con trastornos neurodegenerativos tienen un tratamiento por lo general amplio y complejo debido a la patogénesis de la enfermedad.

Es por esto que la protección del cerebro y la eliminación del reservorio viral del SNC son las principales prioridades en el tratamiento del VIH. Esto implica que a medida que se desarrollen compuestos y métodos más nuevos que mejoren el suministro a través de la barrera hematoencefálica, se deberá prestar más atención a la potencial neurotoxicidad. (Robertson, *et al.* 2012)

Esta patología presenta una incógnita a nivel mundial, la cual afortunadamente, en los últimos años se ha descubierto y estudios se han puesto en marcha a raíz de esta problemática.

Los esfuerzos para dirigir los compuestos antirretrovirales al SNC deberán equilibrar estos riesgos con la ganancia potencial. Desafortunadamente, hay poca información disponible sobre las acciones de los compuestos antirretrovirales en el SNC, particularmente a concentraciones que proporcionan una supresión efectiva del virus. (Robertson, *et al.* 2012)

Actualmente, la información disponible es muy limitada por lo que todavía existen muchas teorías propuestas por varios autores acerca del uso de antirretrovirales y su riesgo-beneficio. Si bien es cierto, no existe en este momento una mejor terapia farmacológica que logre reducir la carga viral en el SNC.

Sin embargo, la penetración óptima de los agentes antirretrovirales en el sistema nervioso central puede ser un equilibrio entre proporcionar una exposición adecuada al fármaco para inhibir la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana al tiempo que se evitan las concentraciones asociadas con toxicidades neuronales. (Winston. 2014)

Con esta investigación se puede dar a conocer lo que implica el tratamiento antirretroviral a largo plazo, para que así el personal de salud tenga un mejor entendimiento. Al igual como combinaciones alternativas de antiretrovirales que contengan una toxicidad neuronal menor y por ende menos efectos adversos.

Se justifica un estudio adicional dentro de cohortes clínicas para identificar fármacos y combinaciones de éstos que pueden estar asociados con neurotoxicidad y para encontrar, cuando sea posible, la dosis antirretroviral óptima que proporcione una concentración eficaz de fármaco del SNC que suprima de forma duradera la replicación del VIH evitando la neurotoxicidad (Underwood, Roberston y Winston. 2015)

Antecedentes

Para fundamentar esta investigación se procedió a recopilar artículos científicos cuyo tema se apoyara en estudios que evaluaran la toxicidad a nivel neuronal de los antirretrovirales; se consultaron fuentes de información tales como: la Biblioteca de la Universidad de Costa Rica, la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, Google Scholar, PubMed, Science Direct, Medscape y la Biblioteca de México.

Los primeros casos de lo que ahora se conoce como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) fueron detectados en Nueva York y en Los Ángeles en 1981. Aunque en un inicio esta epidemia representaba una seria amenaza a la especie humana y en el presente es un grave problema de salud pública global, el panorama para el futuro tiene elementos de esperanza. Los medicamentos, especialmente la terapia antirretroviral altamente activa, han cambiado radicalmente la expectativa de vida de los pacientes infectados y han transformado el concepto de enfermedad rápidamente mortal que representaba el VIH hacia un modelo con características de enfermedad crónica.

La prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND, por sus siglas en inglés) ha estado en aumento los últimos años a pesar del uso generalizado de la terapia antirretroviral combinada. Los informes iniciales sugieren que el uso de

antirretrovirales con una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) conduce a mejores resultados neurocognitivos. Sin embargo, existe evidencia emergente de que las concentraciones altas de algunos antirretrovirales en el SNC son potencialmente neurotóxicas y pueden estar asociadas con el desarrollo de HAND. (Decloedt y Rosenkranz *et al.* 2015)

En consecuencia, se procedió a realizar la recopilación de información tanto a nivel internacional como nacional.

Internacionales

En el año 2005, se elaboró un estudio llamado “*Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals*” (Impacto de Efavirenz en el rendimiento neuropsicológico y los síntomas en individuos infectados por VIH) por los autores Clifford et al, en Estados Unidos. El objetivo principal del estudio era caracterizar los síntomas neurológicos asociados con efavirenz en un estudio aleatorizado y de tratamiento antirretroviral inicial de efavirenz. Como resultado se obtuvo una relación entre el uso de efavirenz y síntomas neurológicos distintos de la depresión y la ansiedad que comenzaron temprano en la terapia, pero se resolvieron en la semana 4 del tratamiento.

Se realizó un estudio en la Universidad de California, San Diego en el 2008 llamado “*Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System*” (Validación de la clasificación de Penetración-efectividad del Sistema Nervioso Central, para cuantificar la penetración antirretroviral en el sistema nervioso central) realizado por Letendre et al. En este, se pretendía evaluar si la penetración de una combinación de antirretrovirales en el Sistema nervioso Central (SNC) se asocia con menor carga viral de líquido cefalorraquídeo (LCR).

En el estudio se logró observar la efectividad del sistema nervioso central de los regímenes antirretroviral podrían mejorar sustancialmente. Estudios previos han sugerido que mejorar el tratamiento de la infección por VIH en el SNC puede ser beneficioso en cuanto a resultados neurológicos y así reducir la discapacidad general debido a la discapacidad neurocognitiva en el VIH.

Es así como los autores Sacktor et al, realizan en el año 2009, en Kampala Uganda, un estudio llamado “Benefits and risks of stavudine therapy for HIV-associated neurologic complications in Uganda” (Beneficios y riesgos de la terapia con estavudina para las complicaciones neurológicas asociadas al VIH en Uganda). En este se quiso evaluar los beneficios y riesgos de la terapia antirretroviral de gran actividad, (por sus iniciales TARGA) basada en el medicamento estavudina, para el deterioro cognitivo asociado con el VIH y la neuropatía sensitiva distal. El estudio comparó los cambios de rendimiento neuropsicológico en las personas con VIH que iniciaron el TARGA durante 6 meses y las personas con VIH que no recibieron tratamiento durante 6 meses. También se examinó el riesgo de neuropatías tóxicas antirretrovirales durante la iniciación de HAART basado en estavudina. En el estudio se logró observar que después del inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad, las personas con VIH con deterioro cognitivo mejoraron significativamente. Sin embargo, la neurotoxicidad periférica se produjo en 30 pacientes, presumiblemente debido a la TARGA basada en estavudina, lo que sugiere la necesidad de una menor toxicoterapia.

Además, los autores Tozzi et al, en el año 2009 en el Instituto Nacional por Enfermedades Infecciosas Lazzaro Spallanzani en Roma Italia, realizaron un estudio llamado *“Changes in Cognition During Antiretroviral Therapy: Comparison of 2 Different Ranking Systems to Measure Antiretroviral Drug Efficacy on HIV-Associated Neurocognitive Disorders”* (Cambios en la cognición durante la terapia antirretroviral: comparación de 2 sistemas de clasificación diferentes para medir la eficacia de los fármacos antirretrovirales en los trastornos neurocognitivos asociados al VIH). El objetivo de este estudio fue comparar dos sistemas de tratamiento antirretroviral para así determinar cuál podría ser de más utilidad. En este estudio se encontró que, en resumen, los datos obtenidos de las pruebas de la penetración-efectividad en el Sistema Nervioso Central, podrían ser útiles para identificar los regímenes tratamiento antirretroviral neuroactivos dirigidos al Sistema Nervioso Central, particularmente para pacientes con HAND.

Igualmente, los autores Robertson et al, efectuaron en el año 2010, en la Universidad de Carolina del Norte en Estados Unidos, un estudio llamado *“Neurocognitive*

effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort” (Efectos neurocognitivos de la interrupción del tratamiento en pacientes VIH positivos estables en una cohorte de observación). El objetivo de este estudio fue demostrar como la suspensión de un tratamiento antirretroviral se asociaría con una función neurocognitiva deficiente ya que estudios previos han demostrado una neurocognición mejorada con la iniciación del tratamiento antirretroviral en el VIH. Sin embargo, se encontró, que los sujetos con función inmunológica conservada, la neurocognición mejoró significativamente después de la interrupción del tratamiento antirretroviral. Por lo que se concluyó que el equilibrio entre el costo neurocognitivo de la viremia por VIH no tratada y las posibles toxicidades del tratamiento antirretroviral requieren una consideración.

Asimismo, los autores Heaton et al, en ese mismo año, en la Universidad de California, Estados Unidos; efectuaron un estudio llamado *“HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy”* (Los trastornos neurocognitivos asociados al VIH persisten en la era de la potente terapia antirretroviral). Este se trata de un estudio observacional transversal para determinar la frecuencia y las características asociadas de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND) en una muestra amplia y diversa de individuos infectados en la época de la combinación de terapia antirretroviral. En el estudio se observó que el diagnóstico HAND más severo fue poco frecuente, pero las formas más leves de deterioro permanecieron siendo comunes. Este artículo ayuda a comprender la manifestación de los trastornos neurocognitivos aún para aquellos pacientes que reciben tratamiento.

Consiguientemente, los autores Ciccarelli et al en el año 2011 en la Universidad Católica del Sagrado Corazón en Roma Italia, realizaron un estudio llamado *“Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV infected patients”* (Efavirenz asociado a trastornos cognitivos en pacientes infectados por VIH asintomáticos). En el cual, debido a la prevalencia de los trastornos neurodegenerativos asociados al VIH y un tratamiento existente, se decide explorar la potencial neurotoxicidad de los antiretrovirales en las funciones cognitivas. Dentro de los resultados del estudio, se observó

una relación en el aumento de trastornos neurodegenerativos en pacientes inicialmente asintomáticos cuyo tratamiento se basó de efavirenz

Posteriormente, en el año 2012, los autores Tovar-y-Romo et al. realizaron un estudio llamado “*Dendritic Spine Injury Induced by the 8-Hydroxy Metabolite of Efavirenz*” (Lesión de la espina dendrítica inducida por el metabolito 8-hidroxilado de Efavirenz) en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland en Estados Unidos. En este estudio se quiso aislar los metabolitos de efavirenz, 7-hydroxyefavirenz (7-OH-EFV) y 8-hydroxyefavirenz (8-OH-EFV) y observar el efecto que estos tienen sobre la célula. Se concluyó que ambos metabolitos causan daño en la célula neuronal, sin embargo, se denotó que el 8-OH-EFV causo más daño en la célula.

En el mismo año, los autores Avery, VanAusdall, Hendrix y Bumpus elaboraron un estudio llamado “*Compartmentalization and Antiviral Effect of Efavirenz Metabolites in Blood Plasma, Seminal Plasma, and Cerebrospinal Fluid*” (Compartimentalización y efecto antiviral de los metabolitos de efavirenz en plasma sanguíneo, plasma seminal y líquido cefalorraquídeo). En este estudio se evidenció el grado de distribución de efavirenz, en los diferentes compartimentos del cuerpo, entre ellos el fluido cerebroespinal. Es así como el metabolito de Efavirenz, 8-hidroxi-EFV, se detectó en el fluido cerebroespinal con concentraciones de 3.37ng/ml.

Los autores Brandmann, Tulpule, Schmidt y Dringen, en el año 2012 en el Centro de Interacciones Biomoleculares en la Universidad de Bremen en Alemania, llamado “*The antiretroviral protease inhibitors Indanavir and Nelfinavir stimulate Mrp1-mediated GSH export from cultured brain astrocytes*” (Los inhibidores de la proteasa antirretroviral Indanavir y Nelfinavir estimulan la exportación de GSH mediado por Mrp1 a partir de astrocitos cerebrales cultivados). Quisieron descartar una posible alteración del metabolismo celular de la neurona a causa de estos medicamentos, por lo cual se cultivaron astrocitos y estos fueron expuestos a ciertas concentraciones de los medicamentos. Por lo que se pudo observar, que ambos inhibidos de proteasa alteran la homeostasis del cerebro.

Igualmente en el año 2013, los autores Arend, Brandmann y Dringen, elaboraron un estudio llamado *“The Antiretroviral Protease Inhibitor Ritonavir Accelerates Glutathione Export from Cultured Primary Astrocytes”* (El inhibidor de la proteasa antirretroviral Ritonavir acelera la exportación de glutatión a partir de astrocitos primarios cultivados) en el Centro de Interacciones Biomoleculares en la Universidad de Bremen en Alemania. El objetivo de este estudio fue probar si el antirretroviral Ritonavir afecta el metabolismo de las células neuronales, para eso fueron cultivados astrocitos expuestos a ese inhibidor de proteasa. En los resultados se pudo confirmar que definitivamente el Ritonavir, como tratamiento crónico, afecta el metabolismo celular neuronal.

Es así como en el año 2013, los autores Brandmann, Nehls y Dringen, elaboraron un estudio llamado *“8-Hydroxy-efavirenz, the Primary Metabolite of the Antiretroviral Drug Efavirenz, Stimulates the Glycolytic Flux in Cultured Rat Astrocytes”* (8-Hydroxy-efavirenz, el metabolito primario del fármaco antirretroviral Efavirenz, estimula el flujo glucolítico en astrocitos de rata cultivados). El objetivo de este estudio fue investigar los posibles efectos que tienen los fármacos antirretrovirales sobre la viabilidad celular y el flujo glucolítico de las células cerebrales por lo que los cultivos primarios ricos en astrocitos se expusieron a diversos compuestos antirretrovirales, incluido el efavirenz. Gracias a esto se pudo observar que el 8-OH-efv inhibe la respiración mitocondrial en astrocitos cultivados, demostrando que el metabolito primario del inhibidor antirretroviral efavirenz tiene efectos severos sobre el metabolismo de las células cerebrales.

Posteriormente, en el año 2014 se realizó un estudio llamado *“Association between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk of Suicidal Ideation, Attempted, or Completed Suicide”* (Asociación entre Efavirenz como terapia inicial para la infección por VIH-1 y mayor riesgo de ideación suicida, intento o suicidio consumado) en Estados Unidos. El objetivo principal de este estudio se basó en comparar el tiempo con la tendencia suicida con los regímenes antirretrovirales libres de efavirenz versus efavirenz para el tratamiento inicial del VIH. Con los resultados obtenidos se logró concluir que el tratamiento inicial con un régimen antirretroviral que contenía efavirenz se

asoció con un riesgo dos veces mayor de suicidio en comparación con un régimen sin efavirenz.

Más tarde, en el año 2015 se realizó un estudio llamado “*Central Nervous System Penetration of Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Considerations*” (Penetración del sistema nervioso central de medicamentos antirretrovirales: consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacogenómicas) por los autores Decloedt, Rosenkranz, Maartens y Joska en Suiza. En este se denota que el Efavirenz tiene una penetración del 85 por ciento en el Sistema Nervioso Central. Además de esto, los autores explican que las correlaciones entre la exposición y el efecto antirretroviral del SNC son multifacéticas, y para predecir con precisión los efectos sobre el SNC existe la necesidad de desarrollar un modelo farmacocinético-farmacodinámico-farmacogenético dentro del cerebro que incluya transportadores así como la influencia del VIH.

Nacionales

En el año 2012, se elaboró una Tesis en la Universidad de Costa Rica que se nombró “El impacto del Efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del Hospital México durante el período 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010”. En este, se trabajaron con dos grupos de estudio, uno con tratamiento de Efavirenz y el otro sin tratamiento de Efavirenz. Al finalizar se observó que ambos grupos presentaban signos de depresión por lo cual no se permite concluir con claridad que el medicamento Efavirenz aumenta la depresión.

La información recopilada, tanto a nivel internacional como nacional, es de gran aporte ya que brinda un enfoque de como al pasar los años se va descubriendo un poco más sobre la neurotoxicidad de los antirretrovirales y, en algunos casos, específicamente de la neurotoxicidad del Efavirenz. Asimismo, se encontró algunas limitaciones en las cuales algunos autores se vieron expuestos. Además de como se explica la necesidad de investigar a más profundidad este tema.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se describirán aspectos generales de la investigación así como una definición y descripción que explique cada ámbito señalado. Se efectuará mediante libros de consulta y artículos científicos principalmente.

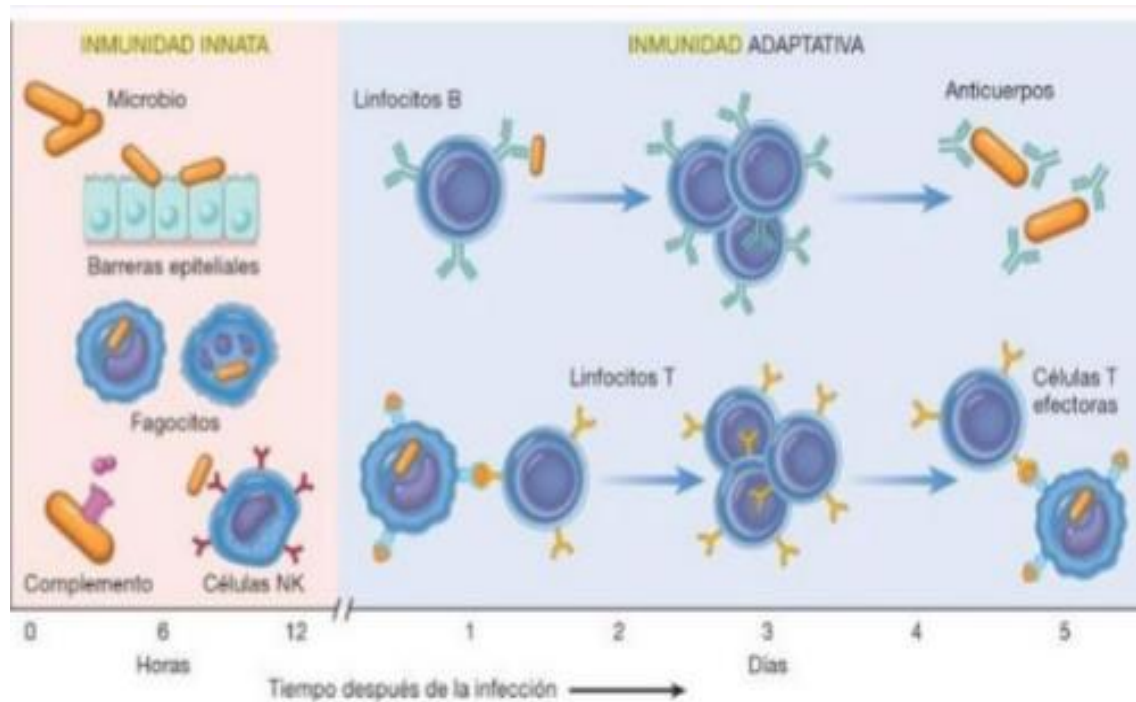
Virus de Inmunodeficiencia Humana

El sistema Inmune es la defensa natural del cuerpo, cuando la persona se ve atacada por un virus, bacteria, hongo, etc; el sistema Inmune es el primero en atacar y defender al cuerpo de un posible resultado atroz. El Virus de Inmunodeficiencia Humana es un retrovirus que ataca el sistema Inmune de la persona infectada. Lentamente, a medida que avanza la patología, el sistema se va debilitando y eventualmente dejando a la persona vulnerable ante cualquier enfermedad.

La defensa contra los microbios incluye dos tipos de reacciones. La inmunidad innata (también denominada inmunidad natural o nativa) está mediada por células y proteínas que se hallan siempre presentes y equilibradas para luchar frente a los microbios y son llamadas a entrar en acción inmediatamente en respuesta a una infección. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales de la piel, los tubos digestivo y respiratorio, que previenen la entrada microbiana; los leucocitos fagocíticos (neutrófagos y macrófagos); un tipo de célula especializada denominada catalítico natural (NK, del inglés natural killer) y varias proteínas plasmáticas circulantes, de las que las más importantes son las del sistema del complemento. (Kumar, Abbas y Aster, 2013. p.99)

Por otro lado, la inmunidad adaptativa es silente y responde (o se adapta) a la presencia de microbios infecciosos, de modo que se vuelve activa, se expande y genera mecanismos potentes para neutralizar y eliminar los microbios. Los componentes del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos y sus productos. (Kumar, Abbas y Aster, 2013. p.100)

Figura 1. Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa. Células NK, linfocitos citolíticos naturales.



Nota: Obtenido de Kumar, V.; Abbas, A. y Aster, J. (2013) Patología Humana. Novena Edición

Hay dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas: la inmunidad humoral, mediada por anticuerpos solubles producidos por los linfocitos B (también denominados células B), y la inmunidad mediada por células (o celular), mediada por los linfocitos T (también denominados células T. (Kumar, Abbas y Aster, 2013. p.100)

Los linfocitos T CD4⁺ son linfocitos T colaboradores porque segregan moléculas solubles (citocinas) que ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos (el origen del nombre células colaboradoras), así como a los macrófagos a destruir los microbios fagocitados. La función principal de los linfocitos colaboradores CD4⁺ en la inmunidad queda ilustrada por el intenso compromiso que se deriva de la destrucción de este subgrupo

por la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo, los linfocitos CD8+ pueden segregar citocinas, pero desempeñan una función más importante en la destrucción directa de las células infectadas por virus o tumorales y, por ello, se denominan linfocitos T citotóxicos (Kumar, Abbas y Aster, 2013. p101)

Descubrimiento

La autora Villasís (2004) denota como en junio de 1981 se describieron por primera vez la presencia de brotes de enfermedades poco frecuentes: neumonía por *Pneumocystis carinii*, sarcoma de Kaposi y linfadenopatía persistente, todos en hombres jóvenes homosexuales. En octubre, las agencias de salud de Estados Unidos habían catalogado a la enfermedad como una epidemia y el tema alcanzó un elevado interés periodístico, con una gran difusión en los medios.

En muchos casos esta epidemia fundó la sección científica de diarios y programas radiofónicos. Grupos conservadores aprovecharon la enfermedad para atacar la homosexualidad con críticas que iban desde frases como "lo bueno es que yo no me voy a infectar" hasta "castigo divino".

Poco a poco fue evidente que la condición que fue bautizada posteriormente como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) no afecta sólo a la población homosexual. En 1982 se describieron casos en niños, usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos y haitianos. La afección en estos grupos de riesgo se explicaba si la enfermedad era causada por un agente infeccioso transmitido por vía sexual, transfusiones sanguíneas o por vía vertical o perinatal. (Villasís .2004)

Poco después se evidenció que la enfermedad producía alteración de la respuesta inmune con afección predominante de linfocitos CD4. Se observó que existía un largo período de tiempo entre la exposición y la presencia de enfermedades oportunistas, producto del estado de inmunosupresión característico de esta afección. La búsqueda por el microorganismo causante fue intensa. Los mecanismos de transmisión, la afección

específica de una línea de linfocitos y el síndrome de desgaste, orientaron a algunos investigadores a considerar que el microorganismo causante podría ser un retrovirus.

Finalmente, en 1983, el grupo de Luc Montagnier en Francia, publicó los resultados de estudios experimentales en los que se asociaba la nueva enfermedad a un retrovirus llamado inicialmente HTLVIII y posteriormente VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

Patogenia

Para poder empezar a explicar la patogénesis de este virus, primero es importante indicar las diferentes vías de infección que existen.

El VIH se propaga por medio de contacto con ciertos líquidos corporales de una persona que tiene el VIH. Esos líquidos incluyen: sangre, semen, líquido preseminal, secreciones vaginales, secreciones rectales y/o leche materna.

Según InfoSida, la propagación del VIH de una persona a otra se llama transmisión del virus. La propagación del virus de una mujer seropositiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia materna se llama transmisión maternoinfantil.

Los virus que producen la infección por VIH son retrovirus, los cuales son virus ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende del ADN polimerasa o retrotranscriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una partícula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus. (Lamotte, 2014.p.999)

Asimismo, la familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: oncoviridae, espumaviridae y los lentiviridae, las cuales, tienen, desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. Estos últimos producen inmunodeficiencia, pues causan la destrucción lenta y progresiva de las células que

infectan. Dentro de este subgrupo los que provocan la enfermedad en los seres humanos son el VIH- 1 y 2, descubiertos 1983 y 1986, respectivamente. (Lamotte, 2014)

La patogénesis de la infección por el VIH-1 se fundamenta en la interacción de este virus con los componentes del sistema inmune del hospedero. Este virus afecta diferentes células de la respuesta inmune, ya sea como consecuencia directa de la infección o, indirectamente, por múltiples mecanismos que incluyen, entre otros, la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles, la muerte celular secundaria al estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios. (Montoya, Moreno y Rugeles. 2006. p. 251)

Fisiopatología

La inmunosupresión es la característica más conocida de la infección por VIH. Una vez que el virus ingresa al organismo, las células que tienen el receptor CD4+ resultan infectadas, la mayoría de ellas son linfocitos T CD4+ colaboradores, pero también los macrófagos y las células dendríticas se infectan. (Torruco, 2016. p. 37)

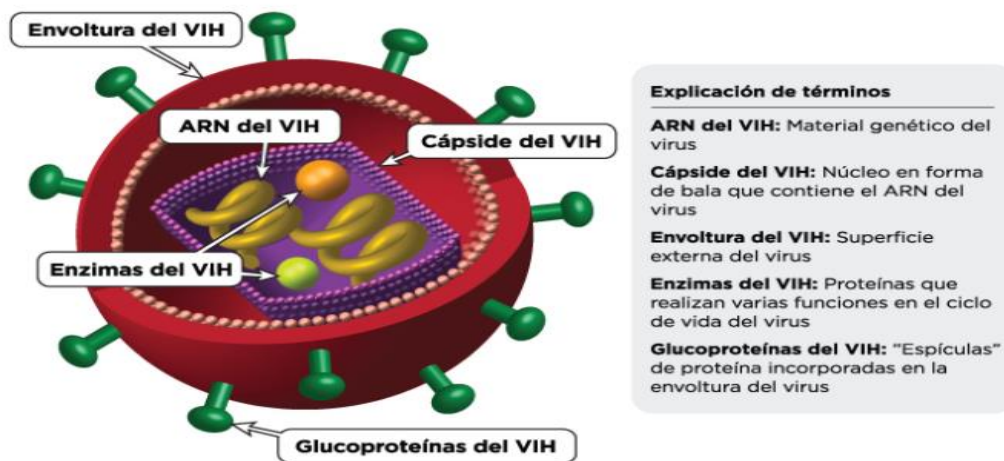
Según InfoSida (2016), el linfocito T CD4 ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8 para combatir la infección.

La infección disminuye gradualmente la cantidad de linfocitos T CD4+ en los tejidos y en la sangre, lo cual conduce al paciente a un estado grave de inmunosupresión celular tras el cual, un grupo de microorganismos que habitualmente no causan enfermedades, provocan infecciones; estas infecciones oportunistas explican la gran mortalidad de las personas afectadas por el VIH antes de que se empleara la terapia antirretroviral altamente activa. (Torruco, 2016. p. 37).

Ciclo de replicación viral

Existen siete etapas del ciclo de replicación del VIH: enlace, fusión, transcripción inversa, integración, multiplicación, ensamblaje y gemación. Cada una de estas etapas tiene una función diferente. No obstante, antes de poder empezar a explicar cada etapa, primero es necesario entender la estructura del virus en sí.

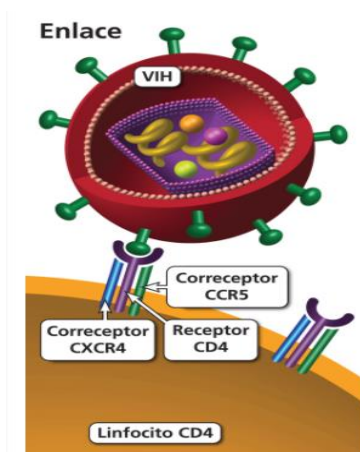
Figura 2. Imagen de la estructura molecular del Virus de Inmunodeficiencia Humana



Nota: Imagen obtenida de InfoSida (2016)

El primero de los siete pasos en el ciclo de vida del VIH. Cuando este virus ataca a un linfocito (una célula) CD4, el virus se fija a las moléculas en la superficie del linfocito CD4: primero a un receptor del CD4 y luego a un correceptor CCR5 o CXCR4. (InfoSida, 2016)

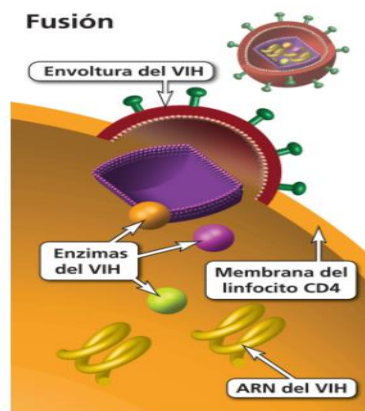
Figura 3. Fase 1 del ciclo del VIH: Enlace



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El segundo de los siete pasos del ciclo de vida del VIH. Después de que el virus se une a un linfocito (una célula) CD4 huésped, la envoltura del virus se fusiona con la membrana del linfocito CD4. Esta fusión permite que el VIH entre al linfocito CD4. Una vez adentro, el virus libera su ARN y sus enzimas, tales como la transcriptasa inversa y la integrasa. (InfoSida, 2016)

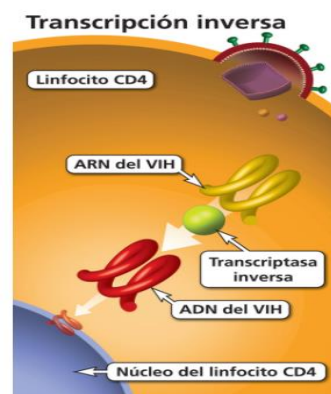
Figura 4. Fase 2 del ciclo del VIH: Fusión



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El tercero de los siete pasos del ciclo de vida del VIH. Una vez que se encuentra dentro de un linfocito (una célula) CD4, el VIH libera y emplea la transcriptasa inversa (una enzima del VIH) para convertir su ARN del VIH (material genético) en ADN del VIH. La conversión de ARN del VIH a ADN del VIH le permite al VIH entrar al núcleo del linfocito CD4 y unirse con el ADN (material genético) de la célula. (InfoSida, 2016)

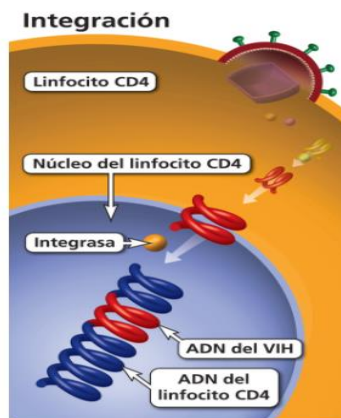
Figura 5. Fase 3 del ciclo del VIH: Transcripción inversa



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El cuarto de los siete pasos del ciclo de vida del VIH. Una vez que se encuentra dentro del núcleo del linfocito (de la célula) CD4 huésped, el VIH libera la integrasa, una enzima del VIH. El VIH emplea la integrasa para insertar (integrar) su ADN vírico en el ADN de la célula huésped. (InfoSida, 2016)

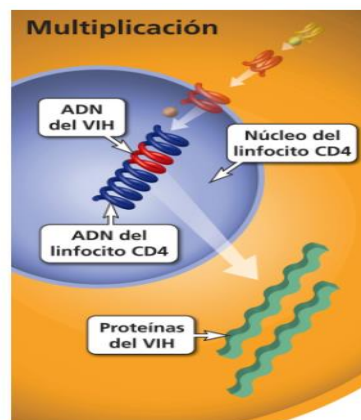
Figura 6. Fase 4 del ciclo del VIH: Integración



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El quinto de los siete pasos en el ciclo de vida del VIH. Una vez que el VIH se integra dentro del ADN del linfocito (de la célula) CD4 huésped, comienza a emplear el mecanismo de ese linfocito para crear cadenas largas de proteínas. Esas cadenas de proteínas son elementos constitutivos para producir más copias del virus. (InfoSida, 2016)

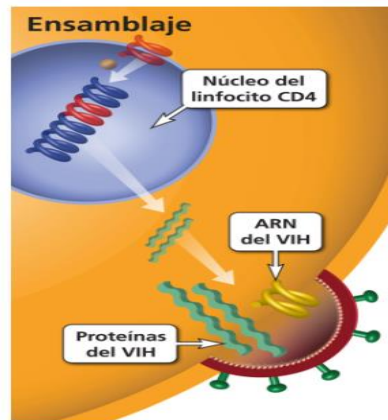
Figura 7. Fase 5 del ciclo del VIH: Multiplicación



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El sexto de los siete pasos en el ciclo de vida del VIH. Durante el ensamblaje, el nuevo ARN del VIH y las proteínas víricas producidas por el linfocito (la célula) CD4 huésped salen a la superficie de la célula y se ensamblan dentro de un VIH inmaduro (no infeccioso) (InfoSida, 2016)

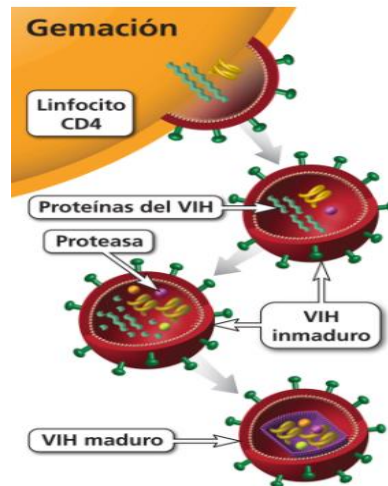
Figura 8. Fase 6 del ciclo del VIH: Ensamblaje



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

El último de los siete pasos en el ciclo de vida del VIH. Durante la gemación, el VIH inmaduro (no infeccioso) se impulsa hacia el exterior del linfocito (célula) CD4 huésped. (El VIH no infeccioso no puede infectar otro linfocito CD4.) Una vez fuera del linfocito CD4, el nuevo virus libera proteasa, una enzima del VIH. La proteasa actúa para separar las cadenas largas de proteína que forman el virus no infeccioso. Las proteínas víricas más pequeñas se combinan para formar el VIH maduro, infeccioso. (InfoSida, 2016)

Figura 9. Fase 7 del ciclo del VIH: Geminación



Nota: Obtenido de InfoSida (2016)

Tipos

Como se mencionó anteriormente, existen dos tipos de VIH que provocan la enfermedad. El VIH-1 descubierto en 1983 y el VIH-2 descubierto en 1986, ambos muy diferentes.

El VIH es un típico retrovirus con un genoma pequeño de RNA de 9 300 pares de bases. Dentro de un centro de nucleocápside están dos copias del genoma, rodeadas por una bicapa de lípido o cubierta, proveniente de la membrana plasmática de células del hospedador. (Brunton, Chabner y Knollman. 2012. p.1623)

El virus VIH- 1 tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (main), O (outlier) y N (New, No M, No O). El primero causa la mayoría de las infecciones que registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. Dentro de este grupo se han identificado las cepas recombinantes, las cuales han incorporado genes de combinaciones de algunas de las cepas. El grupo O aparece en cierta parte de África y tiene el inconveniente de que los

exámenes de laboratorio para su detección no son sensibles y el N se ha identificado poco, generalmente en Camerún. . (Lamotte, 2014. P.994)

Manifestaciones clínicas

El término sida es con frecuencia mal empleado, ya que la infección por el VIH se caracteriza por una amplia variedad de fases clínicas con sus respectivas manifestaciones, tales como la infección aguda retroviral o retrovirosis aguda, así como las fases siguientes: asintomática de la infección por VIH, sintomática y por último la de caso sida. (Antela, 2004)

Fase de Infección Aguda Retroviral.

En la fase de infección aguda retroviral corresponde con la llegada del virus al paciente y se caracteriza desde el punto de vista clínico por dos situaciones: puede ser asintomática, como ocurre en la mayoría de los casos, o sintomática, donde el cuadro clínico presenta síntomas muy variados, entre los cuales figuran: generales (fiebre, faringitis, linfadenopatías, cuadro parecido al de la mononucleosis infecciosa, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso); dermatológicos: erupción eritematosa maculopapular, urticaria difusa y alopecia; gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y ulceraciones mucocutáneas; neurológicos: cefalea, dolor retroorbitario. (Lamotte, 2014.p.996)

Fase Asintomática de la Infección.

En la fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores, el paciente pasa a la fase más larga de la enfermedad, la de portador asintomático. De forma general, puede estar asintomático por completo o presentar un síndrome adénico con las características siguientes: más de 3 meses de evolución, con ganglios firmes, pero no leñosos, móviles, no dolorosos, sin cambios en la piel que los recubre y que ocupan 2 o más regiones contiguas. (Lamotte, 2014.p.996)

Fase Sintomática de la Infección.

En la fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores aparecen los primeros síntomas o se presentan enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia subyacente, de modo que estos pacientes ya no estarán tan bien como en la fase anterior, pero los problemas no serán tan graves como en la siguiente.

Clínicamente se caracteriza por distintos síntomas: generales: malestar general, astenia persistente, síndrome febril prolongado, acompañado de sudoración nocturna y pérdida de peso que puede llegar a 10%; hematológicos: anemia y trombocitopenia, con síndrome purpúrico o sin él; linfadenopáticos: pueden disminuir los ganglios linfáticos, respiratorios: tos seca persistente; digestivos: diarrea que puede durar más de un mes; dermatológicos: candidiasis bucal, dermatitis seborreica, herpes simple recidivante (anal o genital), herpes zóster y verrugas genitales, así como neurológicos: polineuropatía, síndrome ansioso depresivo y meningitis aséptica. (Lamotte, 2014.p.997)

Fase de Sida u oportunistas Mayores.

Es el estadio final de la infección por VIH y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Desde el punto de vista inmunológico, representa una inmunodepresión severa, con una depleción notable del número de linfocito CD4, cuya función en la respuesta inmune es bien conocida. Hay una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico. Desde el punto de vista clínico, se considera que un paciente es un posible caso sida cuando tiene varias afecciones oportunistas mayores que así lo indiquen. (Lamotte, 2014.p.997)

Carga Viral

La cifra de linfocitos CD4 es el indicador fundamental del estado inmunológico. Se utiliza para estadificar la infección por VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y la eventual discontinuación. Una vez iniciado el tratamiento antirretroviral, se determinarán cada 3-6 meses. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017. p. 19)

Según GeSida (2017), la carga viral plasmática (conocido por sus iniciales CVP) se ha de determinar en la valoración inicial del paciente y antes del comienzo del tratamiento antirretroviral (TAR). El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente unas cifras inferiores a 50 copias/mL, lo que se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia.

En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras de linfocitos CD4+ >300 células/ μ L este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses. En pacientes con CVP indetectable a los que se modifique el TAR es aconsejable determinar la CVP a las 4-8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017. p. 19)

Trastornos Neurodegenerativos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el trastorno neurodegenerativo como una afección neurológica asociada con el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana y caracterizada por alteraciones en la concentración y la memoria, lentitud de movimientos de las manos, ATAXIA, incontinencia, apatía y dificultades de la marcha relacionados con la infección viral por VIH-1 en el sistema nervioso central.

Según Guevara-Silva *et al.* (2014) El trastorno neurocognitivo asociado a VIH (TNAV) es una complicación poco conocida pero de elevada prevalencia e impacto en los pacientes con VIH. El término TNAV agrupa un espectro de complicaciones progresivas del sistema nervioso central (SNC), desde un compromiso neurocognitivo asintomático y un trastorno neurocognitivo leve hasta una demencia asociada a VIH (DAV). Mientras que la incidencia de DAV ha disminuido significativamente con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), las formas más leves de TNAV se han incrementado.

Sistema Nervioso.

Según Haines (2014) El sistema nervioso nos hace ser lo que somos. Nuestra personalidad, actitud, inteligencia, coordinación (o falta de ella) y muchas otras características son el resultado de complejas interacciones que tienen lugar en el sistema nervioso. (p.2)

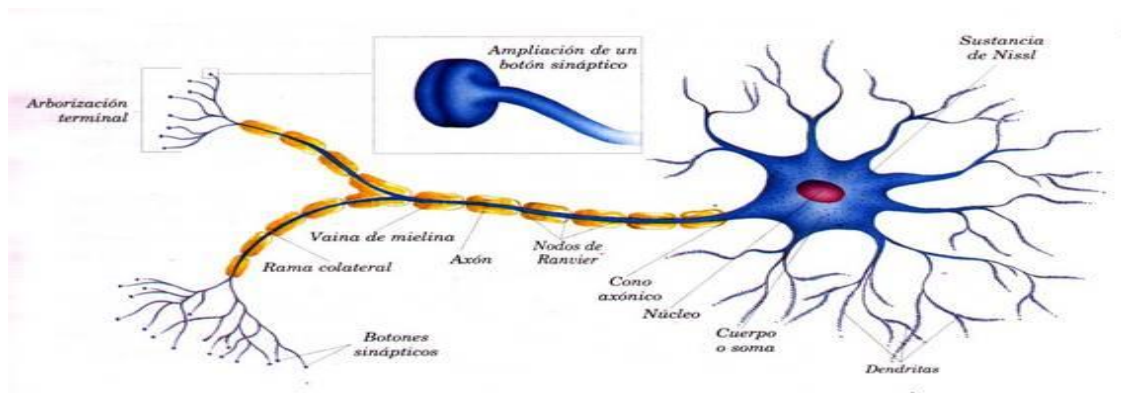
Según Martini, Timmons y Tallitsch. (2009), el sistema nervioso tiene dos subdivisiones anatómicas: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El sistema nervioso central consta del cerebro y la medula espinal. El SNC es responsable de la integración, procesamiento y coordinación de los impulsos sensitivos entrantes y motores salientes. También es la sede de las funciones superiores como la inteligencia, la memoria, el aprendizaje y las emociones. (p.341)

“El sistema nervioso periférico (SNP) incluye todo el tejido nervioso en el exterior del SNC. El SNP proporciona al SNC información sensitiva y conduce las órdenes motoras desde el SNC hasta los tejidos y sistemas periféricos.” (Martini *et al.* 2009. p341)

Todas estas funciones se logran gracias al trabajo en equipo, sin embargo, existe una pieza vital en el sistema nervioso que es la neurona. La neurona es una célula propia del sistema nervioso, es la unidad funcional básica, una célula altamente especializada, es una célula nerviosa.

“Las neuronas son responsables de la transferencia y procesamiento de la información en el sistema nervioso” (Martini *et al.* 2009. p.344)

Figura 10. Estructura neuronal



Nota: Obtenido de Martini, F.; Timmons, M.; y Tallitsch, R. (2009) Anatomía Humana. España. Páginas 342-344. Sexta Edición

Una neurona consta de un cuerpo celular (pericarion o soma) y de las prolongaciones que parten de él. En conjunto, los somas constituyen la sustancia gris del SNC. Los grupos de somas neuronales que tienden a compartir funciones específicas en el SNC se denominan núcleos. Típicamente, las dendritas son

prolongaciones que se ramifican cerca del cuerpo celular, mientras que otra prolongación llamada axón, única y más larga, conduce los impulsos a destinos más alejados. La sustancia blanca del SNC está formada por haces de axones envueltos en una vaina aislante de lipoproteína denominada mielina (Haines.2014.p.2)

“Dentro de la clasificación de neuronas, se encuentran dos tipos de neuronas: las células nerviosas o neuronas y las células de soporte o neuroglia” (Martini *et al.* 2009. p342).

Según Martini *et al* (2009), la mayor variedad de células gliales o células de soporte, se encuentran en el sistema nervioso central. Dentro de este se encuentran cuatro tipos de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos, microglia y células endimarias. Estos tipos celulares pueden distinguirse basándose en su tamaño, organización intracelular y en la presencia de prolongaciones citoplasmáticas específicas.

Una de las funciones importantes a resaltar de los astrocitos es el mantenimiento de la barrera hematoencefalica, también conocida por sus iniciales como BHE.

El tejido nervioso debe estar física y bioquímicamente aislado de la circulación general porque las hormonas u otras sustancias químicas normalmente presentes en la sangre podrían tener efectos perjudiciales sobre la función neuronal. Las células endoteliales que recubren los capilares del SNC tienen unas características de permeabilidad muy limitada que controlan el intercambio químico entre la sangre y el líquido intersticial. (Martini *et al.* 2009. p.344)

Según Fox (2013), los capilares en el cerebro, a diferencia de los casi todos los otros órganos, carecen de poros entre las células endoteliales adyacentes. En lugar de eso, todas las células endoteliales propias de los capilares del cerebro están unidas entre sí por zonas de oclusión; por ende, a diferencia de otros órganos, el cerebro no puede obtener moléculas desde el plasma sanguíneo mediante un proceso de filtrado inespecífico. En lugar de eso, las moléculas dentro de los capilares cerebrales deben moverse a través de células endoteliales mediante difusión y transporte activo, así como por endocitosis y exocitosis.

Esta característica de los capilares del cerebro impone una barrera hematoencefálica muy selectiva. (p.171)

Descubrimiento y Patogénesis

Antes de la introducción de los antirretrovirales, entre del 20 a 30% de pacientes desarrollaban diferentes grados de deterioro de las funciones cognitivas; sin embargo, desde que en 1996 se utiliza la terapia antirretroviral combinada, se ha experimentado un reducción dramática de la demencia asociada a VIH, llegando a menos del 5% en estudios poblacionales en otros países. (Guevara-Silva *et al.* 2014. p.152)

Según el autor Guevara-silva (2014), luego del sistema inmune, el sistema nervioso es el más afectado. Aproximadamente 60% de pacientes con VIH manifiestan alguna forma de disfunción neurológica, y los cambios neuropatológicos han sido encontrados en 80 a 90% de autopsias.

Es probable que los cambios cerebrales ocurran antes de los síntomas manifiestos. Una medida directa de la función cerebral puede ser más sensible a los cambios muy tempranos, y podría proporcionar información sobre la naturaleza y las causas del cerebro lesión en el VIH, así como también para propósitos de diagnóstico o pronóstico (Fernández y Fellows. 2017.p.3)

Aunque en los últimos años se ha comprendido mejor la neuropatogénesis del trastorno neurocognitivo asociado a VIH , las alteraciones anatómicas y fisiológicas exactas que dan lugar a esta complicación no están bien definidas, pero se presume que es el resultado de la alteración del circuito neuronal; en este sentido, existe evidencia sobre la correlación entre en el trastorno neurocognitivo asociado a VIH y la carga viral neuronal, la patología dendrítica neuronal, la muerte neuronal y la acumulación de macrófagos en el sistema nervioso. (Guevara-Silva *et al.* 2014. p.152)

No hay consenso sobre las causas de estos diferencias, con evidencia de efectos directos de la infección por VIH en el cerebro, efectos indirectos a través de inflamación

sistémica o lesión cerebrovascular, tal vez 'envejecimiento acelerado' o antirretroviral toxicidad, así como las influencias de comorbilidades comunes, incluidas las condiciones de salud mental, enfermedad vascular y uso de sustancias (Fernández y Fellows. 2017.p.5)

Una opinión emergente es que el VIH conduce a una degradación de la función de la red cerebral, tal vez mediante una combinación de materia blanca y gris lesión, con habilidades cognitivas de orden superior y velocidad de procesamiento la cual es la primera en ser afectada. (Thomas *et al.* 2013)

Los autores Guevara- Silva et al (2014) discuten según estudios, la neuroinvasión viral ocurre entre la primera a segunda semana en que el virus ingresa al torrente sanguíneo, luego de que el paciente se ha infectado, a través de macrófagos y linfocitos infectados y persiste principalmente en la microglia. No obstante, se han propuesto tres vías de entrada. (p.153)

- a) Mediante leucocitos infectados, lo que se le conoce como la hipótesis del “caballo de Troya”
- b) Pasaje de virus libres al cerebro
- c) Liberación de virus por células endoteliales infectadas.

La presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) altera la permeabilidad de la membrana favoreciendo el ingreso constante de macrófagos infectados. Una vez en el sistema nervioso, la proteína gp120 de la envoltura viral se adhiere a receptores de quemoquina CCR5 y CXCR4 expresados por la microglia y recientemente se sabe que también la neurona puede ser infectada por medio de estos receptores. Bajo ciertas condiciones, el virus latente en los astrocitos puede ser reactivado por estimulación del TNF alfa y la interleuquina beta.

Según Shah et al. (2016), las neuronas son desobedientes a la infección viral, pero se sabe que las proteínas del VIH secretadas por células infectadas por virus inducen

toxicidad neuronal y, por lo tanto, afectan las funciones cognitiva y ejecutiva del individuo infectado. Se ha informado que casi la mitad de las personas infectadas por el VIH también desarrollan diversas formas de trastornos neurológicos asociados al VIH.

Sintomatología

Según el autor Guevara-Silva (2014), la disfunción cognitiva en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana puede presentarse desde las primeras fases de la infección y en pacientes neurológicamente asintomáticos; esta complicación está asociada a la cantidad de virus en sangre al ingreso al sistema nervioso desde los primeros días de la infección y a la duración de la enfermedad. (p.153)

Esta patología típicamente se presenta como una demencia subcortical cognitiva, conductual y motora disminución durante semanas o meses, lo que interfiere con las actividades de la vida diaria y no puede ser explicado por otra enfermedad neurológica preexistente, abuso de sustancias severas u otra causa de la demencia. (Alfahad y Nath. 2013.p.2)

“El uso clínico del término trastornos neurológicos asociados al VIH se refiere a una serie de trastornos que comprenden deterioro neurocognitivo asintomático, trastorno motor cognitivo menor, o la forma más grave, demencia asociada al VIH.” (Shah *et al.* 2016)

Además de las afectaciones a nivel neuronal ya conocidas, en estudios realizados recientemente se encontró en pacientes un síndrome nuevo al cual se le llamó disfunción cognitiva- motora mínima.

Según los autores Alfahad y Nath. (2013), la desorientación, alteraciones del estado de ánimo, ralentización psicomotora y disminución de la atención, la memoria y la coordinación visoconstructiva son parte del cuadro clínico. Motor los síntomas a menudo son leves y pueden consistir en una disminución de los movimientos repetitivos o el equilibrio problemas. La ausencia de signos corticales focales como apraxias, agnosias o afasias ayuda a distinguiendo la condición de la demencia cortical como la enfermedad de

Alzheimer. Pacientes con demencia asociada al VIH presentan dificultades para aprender nueva información, como listas de palabras, pero no muestran el olvido rápido que se ve comúnmente en la enfermedad de Alzheimer. (p.2)

Criterios de investigación para Trastorno Neurológico asociado al VIH.

Según el autor Guevara-silva en su estudio llamado trastorno neurocognitivo asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (2014), existen diferentes criterios de investigación para los distintos tipos de trastornos neurológicos. A continuación se exponen los tipos de trastornos y sus criterios correspondientes. (p.153)

Deterioro neurocognitivo asintomático asociado a VIH.

- a) Deterioro de las funciones cognitivas que involucran al menos dos dominios, documentado por al menos 1 desviación estándar por debajo de la media en los tests neuropsicológicos estandarizados ajustados según edad y educación. La evaluación neuropsicológica debe explorar al menos las siguientes habilidades: verbal/lenguaje, memoria de trabajo/ atención, función ejecutiva/abstracción, velocidad de procesamiento de información, habilidades motoras y sensorio perceptuales.
- b) El deterioro cognitivo no debe interferir con el funcionamiento cotidiano.
- c) El deterioro cognitivo no debe cumplir criterios para delirio o demencia.
- d) Falta de evidencia de otra causa preexistente para deterioro cognitivo.

Trastorno neurocognitivo leve asociado a VIH

Deterioro de las funciones cognitivas que involucran al menos dos dominios, documentado por al menos 1 desviación estándar por debajo de la media en los tests neuropsicológicos estandarizados ajustados según edad y educación. La evaluación neuropsicológica debe explorar al menos las siguientes habilidades: verbal/lenguaje,

memoria de trabajo/atención, función ejecutiva/ abstracción, velocidad de procesamiento de información, habilidades motoras y sensorio perceptuales.

- a) El deterioro cognitivo produce al menos una leve interferencia con las actividades de la vida diaria.
- b) Auto reporte de reducción de la agudeza mental, ineficiencia en el trabajo, tareas de casa, o desempeño social.
- c) Observación de otros testigos de que el paciente ha experimentado al menos una leve disminución en la agudeza mental, teniendo como resultado ineficiencia en el trabajo, tareas de casa o desempeño social.
- d) Falta de evidencia de otra causa preexistente para deterioro cognitivo.
- e) El deterioro cognitivo no cumple criterios para delirio o demencia.

Demencia asociada a VIH

- a) Marcado deterioro en las funciones cognitivas, incluyendo al menos dos dominios; típicamente el deterioro es en múltiples dominios, especialmente en el aprendizaje de nueva información, enlentecimiento del procesamiento de información y defectos en la atención/concentración. El deterioro cognitivo debe ser objetivado por evaluaciones neuropsicológicas.
- b) El deterioro cognitivo produce una marcada interferencia en la funcionalidad cotidiana por ejemplo trabajo, tareas de casa, actividades sociales.
- c) Falta de evidencia de otra causa preexistente para demencia.
- d) El deterioro cognitivo no cumple criterios para delirio.

Por lo general, cuando una persona se encuentra en el estadio de demencia asociada a VIH es fácil de reconocer ya que presenta un descenso de las habilidades cognitivas en un período de semanas o meses, y se presenta en el contexto de la clásica triada de disfunción cognitiva, conductual y motora. En estadios tempranos, el examen neurológico es normal con la excepción de leves dificultades en la concentración y atención sostenida.

Los pacientes afectados pueden quejarse de dificultades para realizar actividades de vida diaria instrumentales debido a que ellos son muy fáciles de distraerse y pierden la capacidad de realizar a una velocidad esperada, tanto tareas motoras, como de secuenciación mental; por lo que dichas tareas se tornan lentas, se realizan en largos períodos de tiempo, y son más laboriosas.

A medida que la enfermedad avanza, los pacientes suelen presentar un severo compromiso en las actividades, sobre todo en la realización de tareas complejas, las cuales toman más tiempo o no pueden ser completadas. La fluidez del lenguaje también se puede ver disminuida, el contenido de pensamiento y las manifestaciones emocionales usualmente están alterados lo que conduce a una pérdida de espontaneidad e iniciativa.

Además de todo lo descrito anteriormente, la disfunción en las habilidades motoras de un paciente se puede observar por el enlentecimiento de los movimientos finos, torpeza, inestabilidad para la marcha y pérdida del equilibrio.

La demencia por VIH se caracteriza por un deterioro de las funciones cognitivas de inicio insidioso y curso progresivo que compromete el desempeño del paciente y lo hace dependiente hasta en sus actividades más básicas para vivir.

Sin embargo, no debe dejarse de lado la posibilidad de que esta complicación se explique mejor por la presencia de neuroinfecciones oportunistas o consumo de drogas, lo cual modifica sustancialmente el tratamiento.

Es importante tomar en cuenta que sea cual fuere la causa, el paciente, los familiares más cercanos o los cuidadores deben de ser quienes manifiesten al médico tratante sobre los

problemas de memoria o conducta; en este momento es pertinente que el paciente reciba una evaluación neurológica completa.

Al mismo tiempo, se recomienda que todo paciente infectado con VIH con compromiso cognitivo deba tener un estudio de neuroimágenes para así descartar la presencia de infecciones oportunistas que expliquen este problema.

La evaluación neuropsicológica es un elemento muy importante, porque puede evaluar el deterioro cognitivo comparándolo con valores estandarizados y puede ayudar al diagnóstico de demencia; también sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los trastornos neurológicos se caracterizan por deterioro de la atención, enlentecimiento de los procesos mentales, déficit ejecutivo, leve deterioro de memoria. Los pacientes con sida pueden distinguirse de los pacientes sanos mediante los tests de solución de problemas habilidades visoespaciales. Estas herramientas también ayudan a encontrar diferencias entre pacientes con VIH en estadio sida y aquellos que no están en este estadio. (Guevara-Silva *et al.* 2014.p.154)

El *National Institute of Mental Health* (NIMH) de los Estados Unidos recomienda que los procesos atencionales y de velocidad de procesamiento deben recibir especial atención dentro de la exploración neuropsicológica. Esta exploración debe incluir pruebas que detecten cambios sutiles del funcionamiento cognitivo en las fases iniciales de la infección por el VIH y se debe incluir también medidas para la evaluación de depresión y ansiedad.

Es debido a esto que el NIMH recomienda varios exámenes en los cuales se encuentra el span de dígitos, el cual se basa más que todo en la atención, concentración y memoria inmediata; otro examen es la codificación de símbolos y dígitos el cual evalúa la memoria visual y velocidad psicomotora. Tomados del WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), test del trazo A y B la cual evalúa la velocidad psicomotora y abstracción, el test de

fluidez de categorías y letras, la cual se enfoca en el lenguaje y es tomado del NEUROPSI y la escala de depresión de Hamilton.

El *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) es un estudio epidemiológico para evaluar la historia natural de la infección del VIH; recomienda en su batería neuropsicológica: el test del trazo A y B, el test de aprendizaje verbal auditivo de Rey el cual evalúa la memoria auditiva inmediata, entre otros; y también recomienda la evaluación de síntomas depresivos mediante inventario abreviado de síntomas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por su parte, realizó un estudio para explorar la naturaleza y prevalencia de las alteraciones neurológicas, psiquiátricas y neuropsicológicas en la infección por VIH en diferentes áreas geográficas y contextos socioculturales; algunas de las pruebas sugeridas son las siguientes: test del trazo A y B, span de dígitos, test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, test de fluidez de categorías y letras.

Estas pruebas podrían formar parte de una conjunto psicométrica sensible para aplicada a los pacientes con VIH, ya que evalúan los dominios comprometidos en el deterioro cognitivo asociado a esta infección (memoria, función ejecutiva, lenguaje y atención). Sin embargo, debe recordarse que estas son pruebas de cribado y en caso de detectarse anormalidades deben de pasar a evaluación neuropsicológica completa para su confirmación. Recomendamos además que la evaluación neuropsicológica deba ser realizada desde el momento del diagnóstico de la infección por el VIH y en forma periódica cuando el paciente exprese problemas de memoria o desempeño en sus actividades cotidianas, o luego de una neuroinfección oportunista. (Guevara-Silva *et al.* 2014. p.155)

Tratamiento

Para poder atacar la carga viral que logra pasar la barrera hematoenceflica, es necesario trabajar con un esquema antirretroviral que sea efectivo y potente. Es debido a eso, que se trabaja con una terapia antirretroviral de gran actividad.

Según InfoSida (2016) La terapia antirretroviral de gran actividad es el uso diario de una combinación de medicamentos contra el VIH (conocido como tratamiento contra el VIH) para tratar dicha infección. El tratamiento inicial de una persona incluye por lo general tres medicamentos antirretrovirales (ARV) de por lo menos dos clases diferentes de medicamentos contra el VIH.

Se usa terapia antirretroviral agresiva para tratar el complejo de demencia del SIDA, la miopatía vacuolar, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, y la encefalitis por citomegalovirus. HAART (siglas en inglés de terapia antirretroviral altamente activa), combina al menos tres medicamentos para reducir la cantidad de virus que circula en la sangre y también puede retardar el comienzo de algunas infecciones. (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, 2016)

Las opciones de tratamiento para los trastornos sicóticos y neuropsiquiátricos relacionados con SIDA y VIH son los antidepresivos y anticonvulsivos. Los psicoestimulantes también pueden mejorar los síntomas depresivos y combatir el letargo. Los medicamentos contra la demencia pueden aliviar la confusión y retrasar el deterioro mental; las benzodiazepinas pueden recetarse para tratar la ansiedad. La psicoterapia también puede ayudar a algunos pacientes. (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, 2016)

Antirretrovirales

En la actualidad varios millones de personas consumen a largo plazo antirretrovirales en combinaciones, para suprimir la infección por virus de inmunodeficiencia humana, dicha terapia incluye a más de tres millones de enfermos tan sólo en países subsaharianos de África; es un progreso impresionante contra una enfermedad que siempre fue letal por necesidad y contra la cual hace apenas unos 20 años no se contaba con opciones terapéuticas.

La norma corriente de farmacoterapia en estos casos son combinaciones de tres medicamentos, y con los fármacos disponibles se pueden hacer cientos de combinaciones y regímenes posibles. El tratamiento a largo plazo a base de los fármacos en cuestión puede ser agotador incluso para quienes tienen experiencia en este asunto. (Brunton, Chabner y Knollman. 2012. p.1629)

Entre las características peculiares y propias de esta clase de medicamentos está la necesidad de administrarlos durante toda la vida para controlar la réplica del virus, y la posibilidad de que rápidamente aparezca resistencia permanente si no se utilizan de manera apropiada. (Brunton *et al.* 2012. p.1629)

Se ha observado que el inicio temprano del tratamiento antirretroviral se asocia con un aumento en la expectativa y la calidad de vida, disminución en la probabilidad de desarrollar co-infecciones, reducción en la tasa de hospitalización y de la aparición del fenómeno denominado discordancia inmunoviroológica, que consiste en la poca o nula recuperación en los conteos de LT CD4+ a pesar de presentarse una supresión viral completa. (Venegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014, p. 93)

Historia de los antirretrovirales

“Horwitz en 1964 sintetizó la zidovudina, el primer antirretroviral eficaz, como un nucleósido falso con casi nula actividad antineoplásica. Osterag en 1972 demostró que inhibía la réplica *in vitro* de un retrovirus murino de tipo D.” (Brunton *et al.* 2012. p.1630)

Según los autores Brunton *et al* (2012), ese mismo año comenzaron los estudios clínicos de dicho fármaco y para 1987 en Estados Unidos se aprobó su uso y se distribuyó para el control de la infección por VIH, con base en los resultados de un pequeño estudio clínico aleatorizado pero definitivo. En ese lapso se habían sintetizado muchísimos análogos nucleósidos como posibles fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, lo cual permitió la evaluación eficiente y la aprobación de inhibidores similares nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

“Los avances experimentados en el conocimiento del ciclo replicativo del VIH han permitido conocer aquellos puntos sobre él que son susceptibles de ser inhibidos o bloqueados”. (Flórez, 2008, p. 1199)

Gracias a esto, un gran número de combinación de antirretrovirales se ha hecho posible. Lo cual implica para las personas que padecen de este virus, un futuro más prometedor en cuanto a tratamiento, sin embargo, todavía existen ciertas limitantes como por ejemplo lo es el acceso a los medicamentos, al igual como la necesidad de encontrar medicamentos nuevos para personas que han presentado resistencia para medicamentos aprobados.

Resistencia antirretroviral

La resistencia a fármaco es un problema trascendental que debe evitarse y esquivarse gracias a una combinación de selección de regímenes y orientación del enfermo. Existe una gran posibilidad de que todos los sujetos infectados y no tratados tengan virus con mutaciones de un aminoácido, que les confiere un grado moderado de resistencia a todos los antirretrovirales conocidos, a causa del índice grande de mutaciones de VIH y el número tremendo de viriones infectantes. Comenzar el tratamiento con un solo antirretroviral inevitablemente hace que surjan virus resistentes a él, en algunos casos, en término de unas semanas. (Brunton *et al.* 2012. p.1630)

La farmacoterapia no ocasiona mutaciones sino que más bien aporta la presión selectiva en la evolución, necesaria para estimular la proliferación de virus farmacorresistentes que surgen de modo natural. Es debido a esto que se requiere una combinación de antirretrovirales para suprimir la necesidad de una resistencia.

No obstante, existen factores alternos que no necesariamente involucran el objetivo de farmacoterapia sino más bien que involucran al paciente. Por ejemplo, la adherencia al tratamiento es tema que es importante discutir con el paciente. Cuando existen interrupciones terapéuticas estructuradas permiten al virus su réplica nueva e incrementan el riesgo de resistencia a fármacos y progresión de la enfermedad.

Tipos de Antirretrovirales

Los medicamentos antirretrovirales se dividen en seis clases: inhibidores nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de fusión, bloqueadores del correceptor CCR5 e inhibidores de integrasa (INI). Para 2013, se encontraban 27 antirretrovirales aprobados por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), los cuales se han utilizado en el diseño de esquemas de tratamiento contra el VIH. (Venegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014. p. 94)

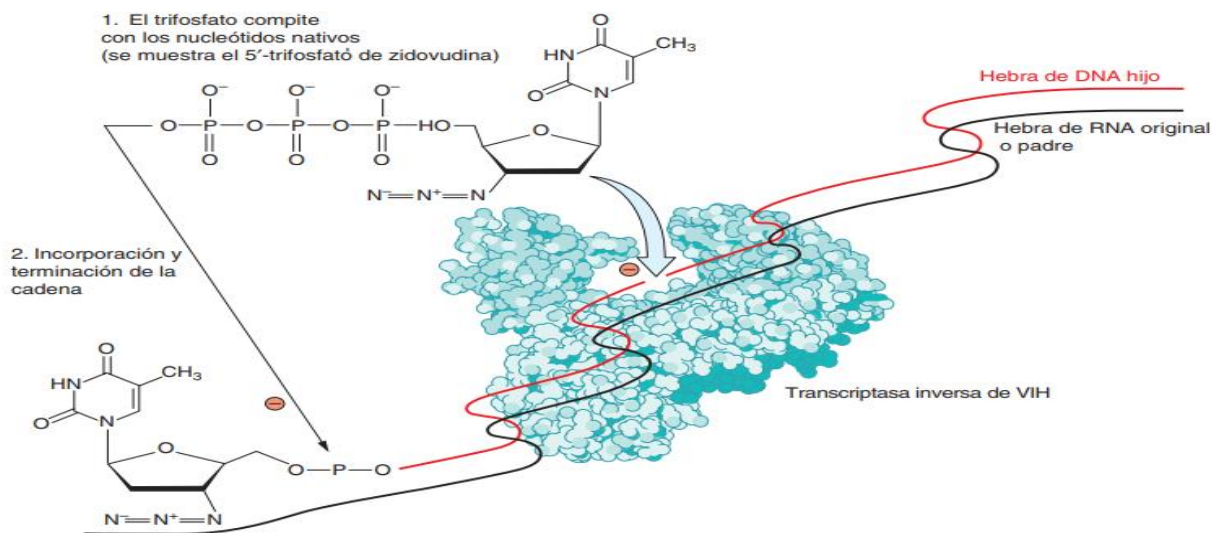
Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR).

Según Bernal (2016), esta clase farmacológica es la más antigua y su uso asociado con dos drogas constituye el *backbone* o esqueleto del tratamiento antirretroviral, también denominado triterapia. (p.683)

El tratamiento antirretroviral está constituido por tres fármacos, dos de los cuales corresponden a los INTR, siendo de elección la 3a droga entre las familias de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la integrasa (INSTI). Actualmente la tercera droga de elección en países desarrollados son los inhibidores de integrasa. (Bernal. 2016. p.682)

Son administrados como pro-medicamentos, es decir, moléculas que requieren ser fosforiladas por quinasas celulares para convertirse en nucleótidos trifosfato, la forma activa del fármaco; son análogos de los nucleósidos modificados en el carbono 5' de la desoxirribosa. Se incorporan a la cadena de ADN en formación y previenen la formación del enlace con el próximo nucleótido, resultando en la terminación de la elongación del ADN proviral. (Vanegas *et al.* 2014. p.94)

Figura 11. Mecanismo de acción de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa.



Nota: Obtenido de Brunton, L.;Chabner, B., Knollman, B. (2012) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a Edición.

El autor Flórez (2012) comenta sobre una característica de este grupo la cual viene siendo la lesión mitocondrial, como mecanismo de toxicidad que podría ser causante de la mayoría de las reacciones adversas importantes de este grupo de fármacos, de hecho, manifestaciones similares (polioneuritis, pancreatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, etc) se han descrito en pacientes con enfermedades mitocondriales congénitas. (p.1083)

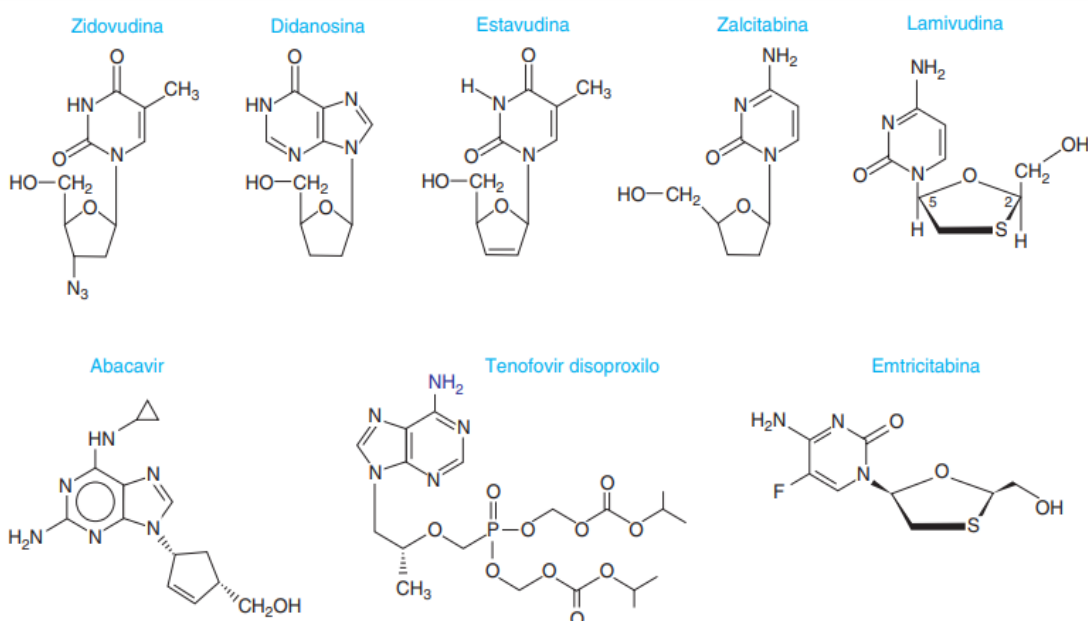
Si bien los INTR poseen efectos adversos a corto plazo, hoy en día denominado “tolerancia”, los efectos adversos más característicos aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial. (Bernal. 2016. p.684)

En el metabolismo de los INTR no interviene el sistema enzimático del citocromo P450, por tal motivo son poco susceptibles de generar interacciones metabólicas relevantes. (Bernal. 2016. p.684)

En términos generales, los análogos nucleosídicos/nucleotídicos son menos activos como fármacos únicos, que otros antirretrovirales. Cuando se utilizan en investigaciones como medicamentos únicos, muchos de estos productos generaron una disminución de 30 a 90% máxima promedio en las concentraciones plasmática del ARN de VIH. (Brunton et al. 2012. p.1632).

Actualmente se encuentren vigentes seis fármacos, que por orden alfabético son: abacavir, didanosina, estavudina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina.

Figura 12 Estructura molecular de los fármacos inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos. de la retrotranscriptasa.



Nota: Obtenido de "Brunton, L.;Chabner, B., Knollman, B. (2012) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a Edición.

Abacavir (ABC).

El abacavir es un análogo purínico carbocíclico sintético.

Mecanismo de acción.

Según Brunton et al. (2012), abacavir es el único antirretroviral aprobado que es activo como análogo guanosínico. Inicialmente es monofosforilado por la adenosina fosfotransferasa. Después, el monofosfato es transformado en 3'-monofosfato de (-)-carbovir que es fosforilado hasta la forma de difosfatos y trifosfatos por las cinasas celulares. El 5'-trifosfato de carbovir termina el alargamiento de DNA proviral porque es incorporado por la retrotranscriptasa en DNA naciente, pero no posee un grupo 3'-hidroxilo. (p.1636)

Farmacocinética.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 83% y presenta una buena difusión a tejidos, concentrándose en altas concentración en líquido céfalo-raquídeo (LCR) (alrededor del 30-40%). Su vía de metabolización es a través de la glucuronidación y a través de la enzima alcohol deshidrogenasa. Pese a ello, su interacción con el etanol no se considera relevante. (Bernal, 2016. p. 684)

Reacciones Adversas.

El principal efecto adverso del abacavir es un síndrome de hipersensibilidad, peculiar y que puede ser mortal; se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y otras molestias gastrointestinales; maculopápulas leves y malestar general o fatiga. Con menor frecuencia se señala la aparición de molestias de vías respiratorias como tos, faringitis, disnea, molestias musculoesqueléticas, cefalea y parestesias. La mediana del lapso que media hasta que comienzan los síntomas es de 11 días y 93% de los casos se producen en término de tres semanas de empezar el tratamiento. A diferencia de muchos síndromes de

hipersensibilidad, el trastorno empeora si se continúa el tratamiento. (Brunton et al. 2012. p.1636)

Didanosina. (ddl)

Mecanismo de acción.

La didanosina es un análogo nucleosídico purínico que muestra actividad contra VIH-1, VIH-2 y otro retrovirus que incluye HTLV-1. Sin embargo, la didanosina ha sido suplantada por fármacos menos tóxicos. (Brunton *et al.* 2012. p.1638)

Farmacocinética.

Según los autores Suárez (2006) se administra por vía oral, con biodisponibilidad aceptable. Como la zidovudina, los alimentos interaccionan con su absorción. Se elimina principalmente por orina. (p.149)

“Este medicamento atraviesa poco al LCR (20 % de la concentración plasmática) y atraviesa la placenta por difusión pasiva, siendo metabolizado hasta en el 50 % a dicho nivel.” (Flórez, 2008. p. 1204)

Reacciones Adversas.

Los efectos tóxicos más graves que surgen con la didanosina incluyen neuropatía periférica y pancreatitis, los que, en opinión de los expertos, son consecuencia de la toxicidad en mitocondria. Incluso en 20% de los pacientes hubo neuropatía periférica señalada en los primeros estudios en seres humanos. (Brunton *et al.* 2012. p.1639)

Estaduvina. (d4T)

La Estaduvina tiene un espectro muy similar a la AZT y es activa frente a cepas del VIH-1 resistentes a la AZT y a otros antirretrovirales.

Mecanismo de acción.

La estavudina intracelular es fosforilada por la timidina cinasa hasta la forma de 5'-monofosfato estavudina, que vuelve a ser fosforilada por la timidilato cinasa hasta la forma de difosfato y por la difosfato cinasa de nucleósido hasta 5'-trifosfato de estavudina. A diferencia del monofosfato de zidovudina, el monofosfato de estavudina no se acumula en la célula y la etapa cineticolimitante de la activación al parecer se localiza en la generación del monofosfato. (Brunton *et al.* 2012. p.1633)

Farmacocinética.

Se absorbe rápidamente por vía oral y presenta una alta. Atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal la mitad de la concentración que la AZT. En LCR se encuentra el 10-40 % de la concentración plasmática. Se elimina como fármaco activo por el riñón en el 40-45 %. El resto se metaboliza por otras vías. (Flórez, 2008, p. 1205)

Reacciones Adversas.

El efecto adverso más importante es la neuropatía periférica (15-25 %), similar a las de Didanosina y Zalcitabina, y como ellas más frecuente con altas dosis y en estados avanzados de la enfermedad por VIH. Rara vez se han descrito pancreatitis. Otros efectos son cefalea, insomnio, ansiedad, erupciones, diarrea, náuseas, etc. (Flórez, 2008, p. 1205)

Emtricitabina (FTC).

La emtricitabina es un análogo citidínico vinculado químicamente con la lamivudina, con quien comparte muchas de sus propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción.

La emtricitabina entra en las células por difusión pasiva y es fosforilada por la desoxicitidina cinasa y las cinasas celulares hasta la forma de su metabolito activo, 5'-trifosfato de emtricitabina. A semejanza de la lamivudina, la emtricitabina tiene escasa

afinidad por las DNA polimerasas de humanos, lo cual explica su poca toxicidad para el hospedador. (Brunton *et al.* 2012. p.1638)

Farmacocinética.

Su biodisponibilidad varía de acuerdo a su forma farmacéutica, siendo un 93% para su presentación en cápsulas y de un 75% para la solución oral. Puede administrarse con o sin alimentos. Se elimina mayoritariamente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa (86% inalterado) y se recomienda ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, por lo que no deben usarse coformulados en pacientes con un clearance de creatinina menor de 50ml/min. (Bernal, 2016, p. 687)

Reacciones Adversas.

El contacto duradero con el fármaco se ha relacionado con hiperpigmentación de la piel, especialmente en áreas expuestas a la luz solar. Ha habido señalamientos de incremento de los niveles de transaminasas hepáticas, hepatitis y pancreatitis, pero ello ha acaecido con el uso de otros fármacos que causan decididamente tales efectos tóxicos. (Brunton *et al.* 2012. p.1638)

Lamivudina. (3TC)

Su empleo en monoterapia ya se desaconsejó desde el principio por la rápida aparición de resistencias de alto nivel.

Mecanismo de acción.

Es activa frente al VIH-1 y al VIH-2, pero además posee un potente efecto inhibitor sobre el virus de la hepatitis B (VHB).

La lamivudina penetra en las células por difusión pasiva, es convertida en su monofosfato por la desoxicitidina cinasa y es objeto de mayor fosforilación por la

desoxicitidina monofosfato cinasa y la nucleósido difosfato cinasa para generar 5'-trifosfato de lamivudina, que es el anabolito activo. (Brunton *et al.* 2012. p.1635)

Farmacocinética.

Tiene buena absorción oral (biodisponibilidad del 86 %) que se altera mínimamente con la existencia de alimentos, por lo que puede administrarse con o sin ellos (tabla 71-2). Atraviesa mal la barrera hematoencefálica, consiguiendo concentraciones bajas en LCR. Tiene un escaso grado de metabolismo hepático (5-10 %) y se elimina por excreción renal de forma inalterada. (Flórez, 2008, p. 1206)

Reacciones Adversas.

Siendo muy bien tolerado y difícilmente puede atribuírsele efectos adversos graves. Sin embargo, existen reportes en la actualidad de reacciones de hipersensibilidad asociadas. (Bernal, 2016, p. 686)

La lamivudina es uno de los antirretrovirales menos tóxico y son escasos sus efectos secundarios significativos. Se han señalado alteraciones como neutropenia, cefalea y náusea, si se usan dosis mayores de las recomendadas. También en niños se ha identificado pancreatitis, situación que no ha sido confirmada en estudios comparativos de adultos o niños. (Brunton *et al.* 2012.p.1635)

Tenofovir (TDF).

Mecanismo de acción.

Tenofovir es actualmente el INTR más ampliamente utilizado en la práctica clínica, junto con emtricitabina o lamivudina. Posee actividad frente a VIH y Virus de Hepatitis B (VHB), siendo fármaco de elección en pacientes co-infectados con VHB.

Farmacocinética.

Según Serrano (2011), la asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir (a dosis que no se utilizan en clínica de darunavir, 300 mg/12 h) produce un aumento del AUC de tenofovir de un 22%, no se considera que se deban realizar ajustes de dosis de ambos fármacos, pero sí monitorizar toxicidad en IR o si se asocian fármacos nefrotóxicos. (p.39)

Reacciones Adversas.

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y sin potencial toxicidad mitocondrial. La toxicidad renal es su efecto adverso más característico, potenciándose si se coadministra con otros fármacos nefrotóxicos. También se ha descrito con una mayor pérdida de la densidad mineral ósea tanto en columna como en cadera, asociado a un mayor riesgo de fractura. (Bernal, 2016. p. 686)

Zalcitabina (ddC).

Mecanismo de acción.

Este fármaco fue elaborado como fármaco sin interés comercial para el tratamiento de la infección por VIH avanzada. Dejó de distribuirse en el mercado por sus efectos tóxicos (más bien neuropatía periférica) y la necesidad de administrarlo tres veces al día. Es activo contra VIH-1, VIH-2 y virus de hepatitis B (HBV). (Brunton *et al.* 2012.1640)

Farmacocinética.

Según Katzung *et al* (2013) ,este medicamento posee elevada biodisponibilidad oral (87%) y una vida media sérica de 1 a 2 h. Su vida media intracelular de 2.6 h requiere la dosificación cada 8 h, lo que limita su utilidad (fig. 49-2). Las concentraciones plasmáticas disminuyen en 25 a 39% cuando se administra el fármaco con alimentos O antiácidos. Se excreta por vía renal. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son de casi 20% de las correspondientes en plasma. (p. 860)

Reacciones Adversas.

Prácticamente no tiene toxicidad hematológica. El efecto adverso más importante es la aparición de neuropatías periféricas (10-25 %), dependiendo de la dosis, duración de tratamiento, estadio de la infección por VIH y asociación a fármacos neurotóxicos. Aparece con más frecuencia a partir de la octava semana de tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo, aunque puede existir una intensificación de los signos de toxicidad durante los primeros días de iniciar el período de suspensión. (Flórez, 2008. p. 1205)

Zidovudina (AZT).

La zidovudina fue el primer agente antiviral que mostró efectos clínicos beneficiosos sobre la infección por VIH. Desarrollado inicialmente como antineoplásico, de escasa potencia, posteriormente se observó que era activo frente al retrovirus de la leucemia murina y en 1985 se comprobó su efecto sobre el VIH. (Flórez, 2008. p. 1200)

Mecanismo de acción.

Según los autores Suárez (2006) este medicamento es un inhibidor de la transcriptasa reversa, enzima presente en el virón que permite la formación de ADN a partir del ARN viral. El mecanismo de inhibición es similar al Aciclovir, con la diferencia de que la zidovudina es un análogo de la timina. (p.149)

Su estructura química corresponde a un análogo de timidina, sufre trifosforilación en el citoplasma por la timidin-quinasa celular y en su forma trifosfatada actúa como inhibidor competitivo de timidina trifosfato. (Bernal. 2016. p.687)

Farmacocinética.

Se absorbe bien por vía digestiva con una biodisponibilidad del 60-70 % tras una dosis oral. La absorción gástrica aumenta con el estómago vacío; así, una comida rica en grasas puede disminuir al 50 % sus niveles séricos. Se metaboliza en el hígado por

glucuronidación en el 75 % y los metabolitos se eliminan por orina. El 15-20 % restante se excreta inalterado por la orina. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica alcanzando niveles terapéuticos en LCR (relación LCR/plasma de 0,6) y también la barrera placentaria. (Lorenzo *et al.* 2008. p.932)

Reacciones Adversas.

Según Brunton *et al* (2012), las personas que comienzan el tratamiento con zidovudina suelen señalar fatiga, malestar general, mialgias, náusea, anorexia, cefalea e insomnio, manifestaciones que muestran resolución en término de las primeras semanas de tratamiento. Muy a menudo surge supresión de médula ósea, en la forma de anemia y granulocitopenia preferentemente, en personas con enfermedad avanzada por VIH y número muy pequeño de linfocitos CD4, trastorno que era más común cuando se aprobó el uso de altas dosis, en el principio. En aproximadamente 90% de todos los pacientes aparece macrocitosis eritrocítica, pero por lo común no se acompaña de anemia. (p.1633)

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos

	AZT	D4T	ddl	3TC	ABC	TDF
Piel	Uñas pigmentadas				Exantema	
G. Intestinal	Nauseas	Pancreatitis	Pancreatitis			
Hígado	Esteatosis	Esteatosis	Esteatosis Fibrosis			

Cardiovascular		Cardiopatía isquémica	Cardiopatía isquémica	
Muscular	Miopatía			
Genitourinario				Sd Fanconi
Sistema Nervioso Central		Neuropatía periférica	Neuropatía periférica	
Grasa Corporal	Lipoatrofia	Lipoatrofia		
Metabólico	Dislipidemia Acidosis láctica	Dislipidemia Acidosis láctica	Acidosis láctica	
Otros	Anemia			Hipersensibilidad Disminución ósea

Nota: Obtenido de Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica (2012)

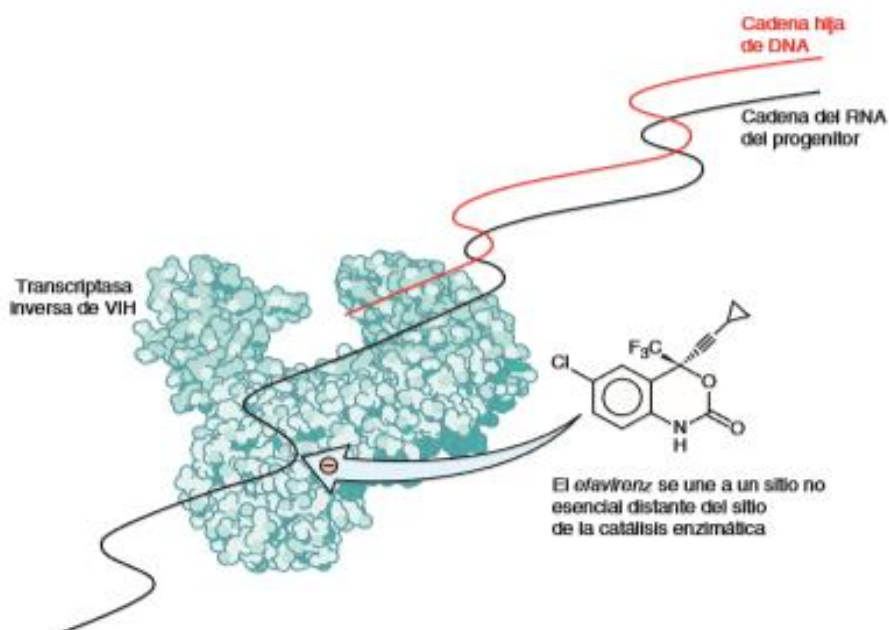
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)

Según Bernal (2016), estos se caracterizan por ser drogas activas, actuar a través de un mecanismo no competitivo y en términos moleculares, se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa reversa o en un sitio cercano al mismo, provocando cambios conformacionales en la enzima que inhibe la DNA

polimerasa, tanto la dependiente de DNA como RNA. Son fármacos activos específicos sobre el VIH-1. (p.687).

Se unen a la transcriptasa reversa induciendo un cambio conformacional en algunos residuos importantes y hacen más rígida la estructura de dicha enzima, bloqueando la síntesis del ADN. A diferencia de los primeros, estos no requieren del metabolismo celular para ejercer su actividad. (Vanegas et al. 2014. p.95)

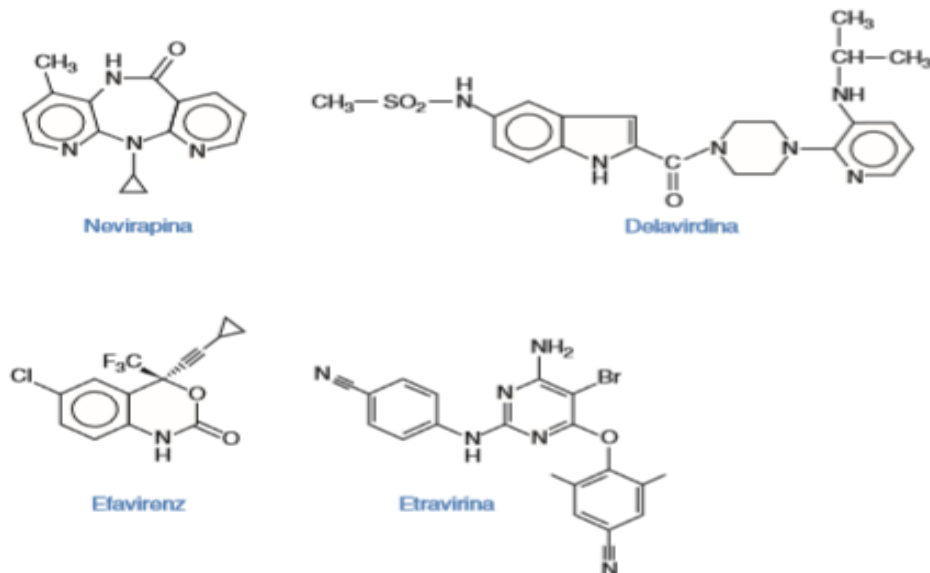
Figura 13. Mecanismo de acción de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.



Nota: Obtenido de Brunton, L.;Chabner, B., Knollman, B. (2012) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a Edición.

Actualmente existen cuatro fármacos para esta familia: Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz y Etravirina.

Figura 14. Estructura molecular de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.



Nota: Obtenido de Brunton, L.;Chabner, B., Knollman, B. (2012) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a Edición.

Efavirenz (EFV).

Al igual que otros compuestos de esta categoría, el efavirenz no muestra actividad significativa contra VIH-2 u otros retrovirus, solamente muestra actividad contra el VIH-1.

Farmacocinética.

El efavirenz se absorbe satisfactoriamente de las vías gastrointestinales y en término de 5 h alcanza concentraciones plasmáticas máximas. Al aumentar la dosis disminuye su absorción. La biodisponibilidad (AUC) aumenta 22% con comidas muy grasientas.

Reacciones Adversas.

Según se reporta en Brunton *et al* (2012), los síntomas en el sistema nervioso central pueden aparecer con la primera dosis y durar horas, y los más intensos necesitan del transcurso de semanas para mostrar resolución. Los pacientes a menudo señalan la aparición de mareos, dificultad para concentración, disforia, sueños vívidos o perturbadores, e insomnio. El comienzo del uso de efavirenz se ha vinculado con episodios de psicosis franca (depresión, alucinaciones, manía o ambos trastornos). Por fortuna, los efectos secundarios en el SNC se tornan más tolerables y muestran resolución en el término de las primeras cuatro semanas de la terapia. (p.1643)

Nevirapina (NVP).

La nevirapina es un NNRTI dipiridodiazepinona con potente actividad contra VIH-1.

Farmacocinética.

Según el autor Lorenzo (2008) la nevirapina se absorbe de manera rápida y completa cuando se administra por vía oral. Alcanza la concentración plasmática máxima a las 4 horas de ser ingerida y presenta una biodisponibilidad superior al 90%. El fármaco se acumula con facilidad en los tejidos. Atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria y se concentra en el semen y leche materna. (p.940)

Reacciones Adversas.

El efecto adverso más frecuente con el uso de la nevirapina es la erupción que aparece en 16% de los enfermos, en promedio. Máculas o pápulas de poca intensidad suelen abarcar el tronco, la cara y las extremidades y por lo regular aparecen en término de las primeras seis semanas de administración. También es frecuente el prurito. (Brunton *et al.* 2012. p.1642)

Etravirina (ETR).

Se comenta en Katzung *et al.* (2013) que la etravirina tiene actividad in vitro contra la amplia variedad de VIH-1 naturales y resistentes a INNTR, además de esto se aprobó su uso en Estados Unidos para pacientes con infección de VIH que ya habían experimentado tratamiento a principios del 2008. (p.862)

Farmacocinética

“La etravirina se absorbe rápidamente después de ingerida y 2.5 a 4 h después de su administración alcanza concentraciones máximas. Los alimentos aumentan 50% la absorción del fármaco, y por esa razón se recomienda administrar el medicamento con ellos”. (Brunton *et al.* 2012. p.1644)

Reacciones Adversas.

En un estudio randomizado que se realizó con este medicamento y placebo, el efecto secundario que más se presentó en los pacientes fue la erupción cutánea. También se han señalado casos de erupción intensa que incluyó el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica sin embargo, no ha habido indicios de efectos secundarios en cuanto a tipo neuropsiquiátrico o hepático.

Delavirdina.

La delavirdina es un bisheteroarilpiperazínico que inhibe de forma selectiva VIH-1. Se ha dejado de utilizar ampliamente la delavirdina por su semivida breve y la necesidad de administrarla tres veces al día.

Farmacocinética.

La delavirdina tiene una biodisponibilidad oral de casi 85%, pero disminuye por los antiácidos o bloqueadores H₂. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y tiene concentraciones correspondientemente baja en el líquido cefalorraquídeo. Su vida media sérica es de 6 horas. (Katzung *et al.* 2013. p.861)

Reacciones Adversas.

Como ocurre con todos los fármacos de esta categoría, el efecto adverso más frecuente de la delavirdina es la erupción, que se observa en 18 a 36% de los sujetos. Dicho signo por lo común aparece en las primeras semanas de tratamiento y suele mostrar resolución a pesar de no interrumpirlo. Se ha señalado, aunque en raras ocasiones, la aparición de dermatitis intensa, que comprende eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. También se han señalado incrementos del nivel de transaminasas del hígado y disfunción de esta glándula. También en contadas ocasiones se detecta neutropenia. (Brunton *et al.* 2012. p.1645)

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

	Efavirenz	Neviparina	Etravarina
Piel	Exantema	Exantema	Exantema
Hígado	Hepatitis	Hepatitis	
Sistema Nervioso Central	Depresión, ideación suicida, mareos, trastornos sueño		
Metabólico	Dislipidemia Ginecomastia		
Otros	Teratogénesis	Hipersensibilidad sistema	

Nota: Obtenido de Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica (2012)

Inhibidores de la Proteasa (IP)

Según Bernal (2016) Esta familia inhibe la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben de forma potente la replicación viral. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y gag-pol, pero al no fragmentarse no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva. (p.688)

Actualmente existen nueve fármacos para esta familia: Saquinavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Atazanavir, Nelfinavir, Fosamprenavir, Darunavir y Tipranavir.

Atazanavir (ATV).

El atazanavir es un inhibidor azapéptido de proteasa que es activa contra VIH-1 y VIH-2

Farmacocinética.

Los autores Katzung *et al* (2013) discuten la biodisponibilidad de este medicamento, la cual es aumentada cuando el medicamento es administrado con una comida ligera. Además de esto, este requiere un medio ácido para su absorción y muestra solubilidad en agua dependiente de pH, por lo cual se recomienda su separación de la ingestión de fármacos reductores de ácido al menos 12 horas. (p.863)

Reacciones Adversas.

Se comenta en la literatura de Brunto *et al* (2012) que al igual del indinavir, el atazanavir suele causar hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque más bien es un efecto adverso estético y no se acompaña de hepatotoxicidad. Otros efectos secundarios señalados con el atazanavir comprenden diarrea y náusea, principalmente en las primeras semanas del tratamiento. (p.1653)

Darunavir (DRV).

El darunavir es un inhibidor no peptídico de proteasa, con actividad contra VIH-1 y VIH-2.

Mecanismo de acción.

“El darunavir se une vorazmente, pero de manera reversible al sitio activo de la proteasa de VIH, aunque también se ha demostrado que evita su dimerización.” (Brunton *et al.* 2012. p.1653)

Farmacocinética.

El darunavir se metaboliza fundamentalmente a través de la isoenzima CYP3A. El ritonavir inhibe esta enzima por lo cual incrementa considerablemente la concentración plasmática de Darunavir.

“Después de su administración oral, la absorción es rápida. Las concentraciones máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2.5 -4 horas”. (Lorenzo *et al.* 2008.p.950)

Reacciones Adversas.

Según Katzung *et al* (2013) los efectos adversos sintomáticos de este medicamento incluyen diarrea, náuseas, exantema y cefalea. Las anomalías de laboratorio abarcan dislipidemias y aumento de las concentraciones de amilasas y transaminasas hepáticas. Igualmente se han reportado efectos hepáticos tóxicas en algunos pacientes. (p.863)

Fosamprenavir (FPV)

Se comenta en la literatura que el fosamprenavir es un profármaco del amprenavir que tiene la ventaja de tener mayor hidrosolubilidad y mejor biodisponibilidad después de ingerido. El fosamprenavir es más cómodo de usar y mejor tolerado.

Farmacocinética.

El amprenavir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y se puede tomar su profármaco con o sin alimentos. Sin embargo, las comidas ricas en grasas disminuyen su

absorción y por ello, deben evitarse. La vida plasmática es relativamente prolongada de 7^a 11 horas aproximadamente. (Katzung *et al.* 2013. p.863)

Reacciones Adversas.

Los efectos secundarios más frecuentes con el uso del fosamprenavir se manifiestan en las vías gastrointestinales e incluyen diarrea, náusea y vómito. También se han señalado otros como hiperglucemia, fatiga, parestesias y cefalea. El fosamprenavir produce a veces erupciones en la piel; incluso 8% de quienes lo reciben señalan erupciones moderadas o intensas que suelen comenzar en término de dos semanas de haber iniciado el tratamiento. (Brunton *et al.* 2012. p.1650)

Indinavir (IDV)

Mecanismo de acción

Según Brunton *et al* (2012) El indinavir es un inhibidor hidroxietilénico de la proteasa de VIH, peptidomimético, cuya estructura se basó en un inhibidor de renina con moderada semejanza en el sitio de separación de fenilalanina/prolina en la poliproteína gag de VIH, sin embargo, este no es inhibidor de renina. El fármaco en cuestión tiene una potencia 10 veces mayor contra la proteasa de VIH-1, que contra VIH-2. (p.1654)

Farmacocinética.

El indinavir requiere un ambiente ácido para su solubilidad óptima, y por tanto, debe consumirse con el estómago vacío o con una comida bajo contenido en grasa y proteínas para su absorción máxima. La vida media sérica es de 1.5 a 2 horas, la unión de proteínas es de casi 60% y tiene amplia penetración en el líquido cefalorraquídeo. (Katzung *et al.* 2013. p.864)

Reacciones Adversas.

Los autores Brunton *et al.* en su literatura (2012) comentan sobre los efectos secundarios peculiares y frecuentes del indinavir están la cristaluria y la nefrolitiasis; tal situación surge por la poca solubilidad de dicho inhibidor de proteasa, que es menor si el pH es de 7.4, que cuando es de 3.5. La precipitación del indinavir y sus metabolitos en la orina puede ocasionar cólicos renales y en 3%, aproximadamente, de los pacientes aparece nefrolitiasis. (p1654)

Lopinavir (LPV).

El lopinavir es un inhibidor peptidomimético de proteasa VIH con estructura similar a la del ritonavir, pero tiene una potencia tres a diez veces mayor contra VIH-1 in vitro. Este fármaco es activo contra VIH-1 y VIH-2.

Farmacocinética.

Este medicamento debe tomarse con alimentos para aumentar su biodisponibilidad. El fármaco presenta una unión intensa a proteínas y su vida media es de 5 a 6 horas. El lopinavir sufre amplio metabolismo por acción de CYP3A, la cual es inhibida por el ritonavir. (Katzung *et al.* 2013. p.864)

Reacciones Adversas.

Según Flórez (2008), las reacciones adversas más comunes señaladas con la combinación fija de lopinavir/ritonavir se han localizado en las vías gastrointestinales: heces laxas, diarrea, náusea y vómito, y son menos frecuentes y menos intensas que las que se señalan con la dosis corriente de 600 mg de ritonavir dos veces al día, pero más frecuentes en comparación con las del atazanavir y darunavir utilizados como refuerzo. (p.1202)

Ritonavir (RTV)

El Ritonavir muestra actividad contra VIH-1 y VIH-2, aunque pudiera ser un poco menos activo contra este último virus.

Farmacocinética.

“La absorción del ritonavir es rápida y es modificada muy poco por los alimentos, según la presentación del fármaco. La absorción global del antiviral, a partir de una cápsula aumenta 13% si ella se ingiere junto con las comidas, pero disminuye 7% la biodisponibilidad con la solución ingerible.” (Brunton *et al.* 2012. p.1649)

Reacciones Adversas.

Según el autor Lorenzo *et al.* (2008) los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarreas, vmito, astenia, alteración del gusto, parestesia circumoral y periférica, lipodistrofia, hipertrigliceridemia y alteración de las enzimas hepáticas. (p.955)

Saquinavir (SQV)

El saquinavir, fue el primer inhibidor de proteasa de VIH aprobado, es una hidroxietilamina peptidomimética, este inhibe tanto la réplica de VIH-1 como de VIH-2.

Farmacocinética.

Comentan los autores Katzung *et al.* (2013) sobre la toma de este medicamento, la cual debe ser 2 horas después de una comida grasosa para aumentar su absorción. El saquinavir se une a proteínas en un 97% y su vida media sérica es de 2 horas. Este tiene un gran volumen de distribución pero su penetración al líquido cefalorraquídeo es mínima. (p.865)

Reacciones Adversas.

“Los efectos secundarios más frecuentes con el saquinavir son de tipo gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea y molestias abdominales. Muchos de los efectos secundarios propios del saquinavir son leves y breves, aunque el empleo del fármaco por largo tiempo ocasiona a veces lipodistrofia”. (Brunton *et al.* 2012. p.1648)

Tipranavir (TPV)

El tipranavir es un inhibidor dihidropirónico no peptídico de proteasa que muestra actividad contra VIH-1 y VIH-2.

Farmacocinética.

Para alcanzar las concentraciones plasmáticas eficaces de tipranavir y un régimen de dosificación de dos veces al día, es esencial la coadministración del tipranavir con el ritonavir, dos veces al día. El ritonavir actúa inhibiendo la isoenzima CYP3A del citocromo P-450 hepático. (Lorenzo *et al.* 2008.p.949)

Reacciones Adversas.

El empleo de tipranavir se ha vinculado con casos raros de hepatotoxicidad letal. En 20% de sujetos que no habían recibido inhibidores de proteasa y en 10% de quienes los recibieron, en un lapso de 48 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de grado 3 o 4 en el nivel de transaminasas hepáticas. El uso del tipranavir se ha vinculado con raros casos de hemorragia intracraneal la cual incluye muerte y episodios de hemorragia en sujetos con hemofilia. (Brunton *et al.* 2012. p.1656)

Nelfinavir

El nelfinavir es un inhibidor no peptídico de proteasa con actividad contra VIH-1 y VIH-2.

Farmacocinética.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones máximas a las 2-4 horas; la absorción mejora con los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%. Su metabolismo es esencialmente hepático. (Flórez et al. 2014. p.1098)

Reacciones Adversas.

Los efectos adversos vinculados suelen ser diarrea y flatulencia. La diarrea suele responder a medicamentos antidiarreicos pero puede ser limitante de la dosis.

Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la proteasa

	Indinavir	Saquinavir	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir
Piel	Piel seca Distrofia ungueal				
Gastrointestinal	Náuseas y diarrea ++	Náuseas y diarrea ++	Náuseas y diarrea +++	Náuseas y diarrea +	Náuseas y diarrea +
Hígado	Ictericia		Ictericia		
Cardiovascular	Cardiopatía isquémica		Cardiopatía isquémica		

Urinario	Nefrolitiasis		Nefrolitiasis		
Grasa corporal	Aumento de grasa abdominal				
Metabólico	Dislipidemia	Dislipidemia	Dislipidemia	Dislipidemia	Dislipidemia
	DM	++	+++	+	++
	+++				

Nota: Obtenido de Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica (2012)

Inhibidores de la fusión

Según Vanegas *et al* (2014), los inhibidores de fusión se unen al dominio HR1 y HR2 de la glicoproteína viral gp41, generando un impedimento estérico, que impide la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. La resistencia a estos fármacos se genera por mutaciones en HR1 y HR2. (p.95)

También conocidos como los inhibidores de la penetración celular. Para esta familia solo se cuenta con un fármaco, Enfuvirtida.

Enfuvirtida.

Según Brunton *et al.* (2012), la enfuvirtida fue estudiada originalmente como un posible componente de una vacuna, en parte por el alto grado de conservación de secuencias entre cepas de VIH-1; resultó poseer notable actividad contra VIH in vitro, atribuida finalmente a la inhibición selectiva de la fusión de la membrana mediada por

VIH. Se trata de un producto farmacéutico caro que debe aplicarse en inyección subcutánea dos veces al día; por tal razón, su costo y la vía de administración limitan su empleo a casos en que no se cuenta con otras opciones terapéuticas. (p.1658)

Mecanismo de acción.

Según Bernal (2016) este medicamento es capaz de inhibir la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4) y su perfil de resistencias es completamente diferente al de los otros ARV. Su uso en la actualidad está reservado para pacientes con virus multirresistentes. (p.690)

Farmacocinética.

La biodisponibilidad tras su administración subcutánea es del 80%. Se elimina mediante catabolismo de sus aminoácidos constituyentes y no es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros ARV, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal. (Bernal, 2016. p. 690)

Reacciones Adversas.

El principal efecto adverso son reacciones en la zona de inyección, aunque el 11% precisa tratamiento sintomático y es causa de abandono en menos del 5%. Aunque infrecuentes, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad como exantema, fiebre, hipotensión, escalofríos, Etc. (Flórez *et al.* 2014. p.1100)

Antagonistas de los correceptores CCR5

La entrada del VIH a la célula no solo está mediada por la unión de la glicoproteína viral gp120 con el receptor celular CD4, es necesario que se genere una segunda interacción con un correceptor celular bien sea CCR5 o CXCR4. La elección del

correceptor usado por el virus, es decir, el tropismo viral, está estrechamente relacionado con la adquisición y patogénesis de la enfermedad. Los bloqueadores del correceptor interactúan con la molécula CCR5, generando un cambio conformacional que evita la unión con la gp120 viral. (Venegas *et al.* 2014. p.95)

Maraviroc (MVR).

Mecanismo de acción.

Según Brunton *et al.* (2012), el maraviroc es un antagonista de receptor quimocínico que se fija al receptor CCR5 de la célula del hospedador, para bloquear la unión con gp120 del virus. El maraviroc conserva su actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los antirretrovirales de otras clases, por su mecanismo peculiar de acción. (p.1656)

Farmacocinética.

Su absorción tras la ingesta oral, no modificada en presencia de alimentos, es variable. Tiene múltiples picos plasmáticos con una biodisponibilidad del 33%, y alcanza el equilibrio estable tras una semana. Se une en un 76% a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de 194 litros y alcanza concentraciones mayores en la vagina que el resto de antirretrovirales. (Florez *et al.* 2014. p. 1101)

Reacciones Adversas.

Es un fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva y sin efectos adversos particulares

Vicriviroc.

El vicriviroc, otro antagonista del receptor CCR5, está en estudio clínico en fase avanzada. (Bernal, 2016. p. 690)

Inhibidores de la Integrasa (INSTI)

Los inhibidores de la integrasa actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias de ARV, bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula del huésped e incluye dos cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación para los INSTI. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. (Bernal, 2016. p. 691)

Existen fármacos de primera generación: Raltegravir y Elvitegravir, al igual como de segunda generación: dolutegravir. Este último presenta algunas diferencias con los otros dos INSTI aprobados, que le confieren una mayor barrera genética. Actualmente hay un nuevo fármaco en estudio Cabotegravir (CBT).

Raltegravir (RAL)

Mecanismo de acción.

Raltegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada en VIH y así impide la integración de DNA viral en el cromosoma del hospedador.

Farmacocinética.

Presenta gran variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual. Se une en un 83% a proteínas plasmáticas. En el LCR alcanza un 5% de la concentración plasmática. Se excreta por la orina en un 5% y por la orina en un 32%. Su tiempo de vida media de eliminación en primera fase es de 1 hora, segunda fase de eliminación de 9 horas. (Flórez *et al.* 2014. p.1101)

Reacciones Adversas.

En términos generales, el raltegravir es tolerado satisfactoriamente y su toxicidad clínica es extraordinariamente pequeña. En estudios en humanos, las manifestaciones más

comunes aparecieron con frecuencia mayores que entre quienes recibieron placebo y fueron cefalea, náusea, astenia y fatiga. También se han señalado mayores niveles de creatina cinasa, miopatía y rabdomiólisis, aunque no se ha probado una relación causal con la exposición con el fármaco. También se ha señalado exacerbación de la depresión. (Brunton *et al.* 2012. p.1659)

Elvitegravir (EVG).

Farmacocinética.

“Su biodisponibilidad varía según la alimentación, siendo recomendado su ingesta con una comida de alto contenido graso (en al menos 500Kcal, 50% de grasa)”. (Bernal, 2016. p. 691)

Reacciones Adversas.

“En general es un fármaco bien tolerado, presentando reacciones adversas fundamentalmente de tipo gastrointestinal como náuseas o diarrea”. (Bernal, 2016. p. 691)

Dolutegravir (DTG).

Inhibe poderosamente la integrasa con un perfil de resistencia diferente al raltegravir. Es actualmente la tercera droga recomendada a nivel internacional como de primera línea, dado su administración en una toma diaria, bajo perfil de toxicidad e interacciones, además de contar con una barrera genética alta. (Florez *et al.* 2014. p.1101)

Reacciones Adversas.

En general es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (15%), diarrea (16%) y cefalea (14%) (47). La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. Durante las primeras semanas se observaron ligeros aumentos en la creatinina sérica, no obstante no se consideraron clínicamente relevantes. (Bernal, 2016. p. 692)

Tabla 4. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la entrada del VIH y los inhibidores de integrasa

	Inhibidores fusión	Inhibidores de integrasa	Inhibidores de CCR5
Piel	Reacciones en el sitio de inyección		
Gastrointestinal	Náuseas		
Hígado	Hepatitis		
Cardiovascular	Cardiopatía isquémica		
Muscular	Miopatía		

Sistema Nervioso Central		Cefalea
Otros	Hipersensibilidad Riesgo de neumonía	Riesgo de infecciones

Nota: Obtenido de Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica (2012)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el presente trabajo de investigación se presentará la metodología realizada para la elaboración del mismo. Para ello, se analizará el método que conlleva la investigación, las fuentes de información utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión de la información utilizada y las categorías de análisis.

Método

El método de esta investigación se considera una revisión bibliográfica ya que, se basa en la exploración, descripción y comprensión de trastornos neurodegenerativos en pacientes con VIH por antirretrovirales, mediante la recolección y el análisis de información relacionado al tema en cuestión.

En cuanto a los aspectos de inclusión de la información utilizada, se tomó en cuenta toda la información que contuviera temas relacionados sobre los trastornos neurodegenerativos en el virus de inmunodeficiencia humana, uso de antirretrovirales, toxicidad de antirretrovirales y el virus de inmunodeficiencia humana como tal. Se utilizó artículos científicos, libros de consulta y tesis relacionadas al tema en cuestión. Se tomó en cuenta que los artículos científicos fueran de los idiomas en español e inglés.

Para lo que viene siendo los criterios de exclusión, no se utilizó aquella información que tuviera una antigüedad de más de 10 años, a excepción del artículo: *“Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals.”* Por los autores Clifford, D. et al, realizado en el año 2005. Debido a que la información que contiene este artículo científico es fundamental para la investigación. Se excluyó también aquella información que no estuviera relacionada con los temas antes mencionados al que bibliografía que no se considere como información científica.

Fuentes de información

Para fundamentar esta investigación se procedió a recopilar artículos científicos cuyo tema se apoyara en estudios que evaluaran la toxicidad a nivel neuronal de los antirretrovirales; se consultaron fuentes de información tales como: la Biblioteca de la Universidad de Costa Rica, Google Scholar, PubMed, Science Direct y la Biblioteca de México, la cual proporciona información por medio del envío de artículos científicos, además de la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

Tabla 5. Fuentes de Información

Artículo	Resumen
<p>En el año 2005, los autores Clifford <i>et al</i> elaboraron un estudio llamado <i>“Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals”</i>, en Estados Unidos.</p>	<p>El objetivo principal del estudio era Caracterizar los síntomas neurológicos asociados con efavirenz en un estudio aleatorizado y de tratamiento antirretroviral inicial de efavirenz.</p>
<p>En el año 2009, los autores Sacktor <i>et al</i>. Elaboraron un estudio llamado <i>“Benefits and risks of stavudine therapy for HIV-associated neurologic complications in Uganda”</i></p>	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar los beneficios y riesgos de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) basada en estavudina para el deterioro cognitivo asociado al VIH y la neuropatía sensitiva distal. El estudio comparó los cambios de rendimiento neuropsicológico en las personas con VIH que iniciaron el TARGA durante 6 meses y las personas con VIH que no recibieron tratamiento</p>

	durante 6 meses.
<p>En el año 2010, los autores Robertson <i>et al</i>, en la Universidad de Carolina del Norte en Estados Unidos, un estudio llamado <i>“Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort”</i></p>	<p>El objetivo de este estudio fue demostrar como la suspensión de un tratamiento antirretroviral se asociaría con una función neurocognitiva deficiente ya que estudios previos han demostrado una neurocognición mejorada con la iniciación del tratamiento antirretroviral en el VIH.</p>
<p>En el año 2010, los autores Heaton <i>et al</i>, en la Universidad de California, Estados Unidos; efectuaron un estudio llamado <i>“HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy”</i></p>	<p>Este se trata de un estudio observacional transversal para determinar la frecuencia y las características asociadas de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND) en una muestra amplia y diversa de individuos infectados en la época de la combinación de terapia antirretroviral.</p>
<p>En el año 2012, los autores Tovar-y-Romo <i>et al</i>. Realizaron un estudio llamado <i>“Dendritic Spine Injury Induced by the 8-Hydroxy Metabolite of Efavirenz”</i> en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland en Estados Unidos</p>	<p>En este estudio se quiso aislar los metabolitos de efavirenz, 7-hydroxyefavirenz (7-OH-EFV) y 8-hydroxyefavirenz (8-OH-EFV) y observar el efecto que estos tienen sobre la célula.</p>
<p>En el año 2012 los autores Avery, VanAusdall, Hendrix y Bumpus elaboraron un estudio llamado <i>“Compartmentalization and Antiviral Effect of Efavirenz Metabolites in Blood</i></p>	<p>En este estudio se evidenció el grado de distribución de efavirenz, en los diferentes compartimentos del cuerpo, entre ellos el fluido cerebroespinal. Es así como el metabolito de Efavirenz, 8-hidroxi-EFV, se</p>

<p><i>Plasma, Seminal Plasma, and Cerebrospinal Fluid</i>”.</p>	<p>detectó en el fluido cerebroespinal con concentraciones de 3.37ng/ml.</p>
<p>En el año 2012, los autores Robertson, Liner y Meeker elaboraron un estudio llamado “<i>Antiretroviral neurotoxicity</i>”</p>	<p>El objetivo de estudio fue analizar el impacto que tenían diversos antirretrovirales sobre cultivos de neuronas para así evaluar si verdaderamente existe una respuesta negativa en la neurona.</p>
<p>En el año 2012 Los autores Brandmann, Tulpule, Schmidt y Dringen, en el Centro de Interacciones Biomoleculares en la Universidad de Bremen en Alemania, llamado “<i>The antiretroviral protease inhibitors Indanavir and Nelfinavir stimulate Mrp1- mediated GSH export from cultured brain astrocytes</i>”</p>	<p>Se quiso descartar una posible alteración del metabolismo celular de la neurona a causa de estos medicamentos, por lo cual se cultivaron astrocitos y estos fueron expuestos a ciertas concentraciones de los medicamentos.</p>
<p>En el año 2013, los autores Arend, Brandmann y Dringen, elaboraron un estudio llamado “<i>The Antiretroviral Protease Inhibitor Ritonavir Accelerates Glutathione Export from Cultured Primary Astrocytes</i>” en el Centro de Interacciones Biomoleculares en la Universidad de Bremen en Alemania.</p>	<p>El objetivo de este estudio fue probar si el antiretroviral Ritonavir afecta el metabolismo de las células neuronales para eso, astrocitos cultivados fueron expuestos a ese inhibidor de proteasa.</p>
<p>En el año 2013, los autores Brandmann, Nehls y Dringen, elaboraron un estudio llamado “<i>8-Hydroxy-efavirenz, the Primary Metabolite of the Antiretroviral</i></p>	<p>El objetivo de este estudio fue investigar los posibles efectos que tienen los fármacos antirretrovirales sobre la viabilidad celular y el flujo glucolítico de las</p>

<p><i>Drug Efavirenz, Stimulates the Glycolytic Flux in Cultured Rat Astrocytes</i></p>	<p>células cerebrales por lo que los cultivos primarios ricos en astrocitos se expusieron a diversos compuestos antirretrovirales, incluido el efavirenz.</p>
<p>En el año 2013, los autores Alfahad y Nath realizaron un estudio llamado <i>“Update on HIV-associated Neurocognitive Disorder”</i></p>	<p>El objetivo de dicho estudio era recopilar e informar sobre los trastornos neurodegenerativos, además de los cambios y descubrimientos que ha habido al pasar los años sobre la patología.</p>
<p>En el año 2014, los autores Guevara-Silva et al. elaboraron un estudio llamado <i>“Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana”</i>, en Perú.</p>	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de diferentes exámenes psicológicos para el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo.</p>
<p>En el año 2014, los autores Winston et al. Realizaron un estudio llamado <i>“Cerebrospinal Fluid Exposure of Efavirenz and Its Major Metabolites When Dosed at 400 mg and 600 mg Once Daily: A Randomized Controlled Trial”</i></p>	<p>El propósito del estudio era evaluar si se llegaban a efectos tóxicos utilizando diferentes dosis del efavirenz, a 400 y 600mg.</p>
<p>En el año 2015, los autores Underwood, Robertson y Winston elaboraron un estudio llamado <i>“Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in</i></p>	<p>Este estudio describe la evidencia neurotóxica de diferentes antirretrovirales tanto en fases pre-clínicas como clínicas.</p>

treated HIV disease?”

En el año 2018, los autores Calcagno, Barco, Trunfio y Bonora, realizaron un estudio llamado “*CNS-Targeted Antiretroviral Strategies: When Are They Needed and What to Choose*”.

En este estudio se habla sobre las diferentes comorbilidades que pueden contribuir a los trastornos neurodegenerativos y por ende deben ser considerados para el tratamiento.

Categorías de Análisis

A continuación se describen las categorías de análisis de la investigación.

Categoría 1: Trastornos Neurodegenerativos

“Deterioro de la función cerebral y de la capacidad de movimiento así como también cambios en el comportamiento y el estado de ánimo.” (Esmaeili, Boissier y Valcour. 2015. p.1.)

Categoría 2: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

“VIH significa virus de inmunodeficiencia humana, causante de la infección del mismo nombre. Las siglas VIH pueden referirse al virus y a la infección que causa.” (InfoSida. 2016)

Categoría 3: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

“SIDA significa síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El SIDA es la fase más avanzada de infección por el VIH.” (InfoSida. 2016)

Categoría 4: Antirretroviral

“Medicamento empleado para impedir la multiplicación de un retrovirus, como el VIH. Por lo general, el término se refiere a los medicamentos antirretrovirales contra el VIH.” (InfoSida.2016)

Categoría 5: Terapia Antirretroviral Combinada

Para la presente investigación se entenderá como terapia antirretroviral combinada como el uso de varios medicamentos antirretrovirales para disminuir la carga viral.

Categoría 6: Sistema Nervioso Central (SNC)

Parte del sistema nervioso formada por el cerebro y la médula espinal. El sistema nervioso central es el principal centro de procesamiento de todo el sistema nervioso y coordina todas las funciones del cuerpo. La infección por el VIH o el uso de algunos medicamentos antirretrovirales pueden causar daño al sistema nervioso central. (InfoSida. 2016)

Categoría 7: Neurotoxicidad

“Grado en el cual un medicamento causa efectos adversos a nivel del sistema nervioso central.” (InfoSida. 2016)

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos en relación con los objetivos planteados en el capítulo I.

Sintomatología de toxicidad neuronal por el uso de antirretrovirales

En el Virus de Inmunodeficiencia Humana, el cerebro actúa como reservorio para el virus. Cuando esto sucede, diferentes síntomas que comprometen el Sistema Nervioso Central se empieza a manifestar, estos síntomas se les denomina como trastornos neurodegenerativos.

Una de las complicaciones poco conocidas en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana es el deterioro cognitivo (llamado también deterioro de las funciones mentales o de las funciones superiores), que puede llegar a la demencia, complicación que se presenta generalmente en fases avanzadas de la enfermedad, y es de causa multifactorial. (Guevara- Silva *et al.* 2014. p.152)

Esta disfunción es una de las manifestaciones más importantes de la encefalopatía por el virus de la inmunodeficiencia humana y puede llegar a la demencia progresiva subcortical, caracterizada por cambios motores, cognitivos (alteración de la memoria, lentitud psicomotora, déficit de atención y disfunción ejecutiva) y conductuales. (Guevara-Silva *et al.* 2014. p.152)

Desorientación, alteraciones del estado de ánimo, ralentización psicomotora y disminución de la atención la memoria y la coordinación visoconstructiva son parte del cuadro clínico. A nivel motor, los síntomas a menudo son leves y pueden consistir en una disminución de los movimientos repetitivos o el equilibrio problemas. La ausencia de signos corticales focales como apraxias, agnosias o afasias ayuda a distinguiendo la condición de la demencia cortical como la enfermedad de Alzheimer. Pacientes con esta patología presentan dificultades para aprender nueva información, como listas de palabras,

pero no muestran el olvido rápido que se ve comúnmente en la enfermedad de Alzheimer. (Alfahad y Nath. 2013. p. 3)

Aunque la combinación de terapia antirretroviral ha tenido un impacto importante en el curso y el pronóstico a largo plazo de la infección por el VIH, todas las manifestaciones de infección del SNC, salvo las más graves, siguen siendo muy frecuentes. Un hallazgo importante de nuestro estudio es que el deterioro neurocognitivo profundo se ha vuelto raro. Mientras que las estimaciones de la prevalencia de HAND en la era pre-combinación de terapia antirretroviral variaron de aproximadamente 10% a 15%, solo el 2% del estudio *CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research* CHARTER cumplió con el criterio neuropsicológico (NP) y los criterios funcionales para la demencia. Por el contrario, el 44% de los participantes de CHARTER sin comorbilidades graves cumplieron los criterios para las formas más leves de HAND, y esto es coherente con los informes previos a la terapia. (Heaton *et al.* 2010.p.2091)

Un estudio reciente informó que la cognición mejoró hasta 96 semanas en un grupo de pacientes inmunológicamente y virológicamente estables que eligieron abandonar el tratamiento de antirretrovirales. (Robertson *et al.* 2010. p. 1263)

Además, los efectos a largo plazo de los compuestos pueden dar lugar a otras formas de daño y deberán evaluarse. La capacidad para tomar decisiones racionales para las terapias dirigidas al SNC actualmente está limitada por la escasez de datos sobre las complejas interacciones de los compuestos antirretrovirales con el tejido nervioso. Los estudios presentados ilustran que el potencial de daño neural y disfunción es significativo y resaltan la necesidad de una exploración adicional del mecanismo de neurotoxicidad de estos compuestos individualmente y en combinaciones. (Robertson, Liner y Meeker. 2012. p. 398)

Se contempla el impacto de la terapia antirretroviral altamente activo en pacientes que todavía no presentan síntomas o indicios de HAND es riesgoso, sin embargo, todavía

existe muy poca información sobre esto lo cual se motiva la investigación por el bien del paciente.

Fármacos antirretrovirales utilizados como tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana y cuyo efecto pueda causar daño a nivel neuronal.

Existe una hipótesis en la cual se cree que el impacto tóxico de los antirretrovirales a nivel neuronal es mediado por dos mecanismos, los mecanismos indirectos y los directos. Para esto, se trató de evaluar la toxicidad tanto en modelos in-vitro como in-vivo.

Los mecanismos indirectos en la cual la toxicidad de los antirretrovirales puede desarrollar efectos en el SNC, incluyen mecanismos vasculares y el envejecimiento acelerado del cerebro. La enfermedad vascular es una causa importante de deterioro cognitivo en las personas que viven con el VIH. Los informes han sugerido que el deterioro de la infección por VIH tratada de otra forma óptima se asocia con enfermedad cardiovascular previa, así como hipercolesterolemia. Algunos de estos efectos puede estar mediado por las consecuencias metabólicas desfavorables de determinados agentes antirretrovirales y sus combinaciones; sin embargo, la evidencia actual que vincula tal los efectos son limitados. (Underwood, Robertson y Winston. 2015. p. 254)

El autor Flórez (2012) comenta sobre una característica de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, la cual viene siendo la lesión mitocondrial, como mecanismo de toxicidad que podría ser causante de la mayoría de las reacciones adversas importantes de este grupo de fármacos, de hecho, manifestaciones similares (polineuritis, pancreatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, etc) se han descrito en pacientes con enfermedades mitocondriales congénitas. (p.1083)

Por ende, la toxicidad directa a los nervios periféricos es un efecto secundario frecuente asociado con los antiguos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR). Hay evidencia emergente, aunque en ratones, que este efecto no se limita a los nervios periféricos. La administración crónica de INTR se asoció con una reducción en el ADN mitocondrial en la corteza cerebral. Se cree que el mecanismo patológico subyacente

se debe a la inhibición parcial de la mitocondrial gamma ADN polimerasa por INTR y la toxicidad mitocondrial resultante. (Underwood *et al.* 2015. p. 254)

Múltiples estudios sobre el impacto que tiene el fármaco Efavirenz a nivel neuronal han sido realizados, debido a sus efectos secundarios que se han reportado con su uso. Al pasar los años se ha llegado a conocer que el antiretroviral con los efectos secundarios a nivel neurológico es el Efavirenz, sin embargo cabe la duda sobre si los efectos adversos que se presentan son dosis dependientes o de si verdaderamente tiene un impacto mayor el cual pueda causar una declinación neurológica en el paciente.

El tratamiento de pacientes con SIDA con régimen que contiene efavirenz tiene fuertes y múltiples efectos secundarios, ya que entre 40 y 70% de los pacientes sufren consecuencias neurológicas adversas, incluyendo insomnio, mareos, sueños anormales, concentración alterada, trastornos de la memoria, depresión, alucinaciones, suicidio tendencias y ansiedad. (Brandmann, Nehls y Dringen. 2013. p. 2525)

“La gravedad de tales efectos secundarios parece correlacionarse con los niveles plasmáticos de efavirenz, lo que sugiere que efavirenz o un metabolito de efavirenz pueden comprometer las funciones de las células cerebrales que posteriormente contribuirán al desarrollo de alteraciones neurocognitivas observadas en pacientes tratados.” (Brandmann *et al.* 2013. p. 2525)

En un estudio realizado, se confirmó la presencia de un síndrome neurológico subjetivo que comienza poco después del inicio de efavirenz, así como la naturaleza claramente transitoria de este evento. En la mayoría de los participantes, los síntomas se resolvieron durante el primer mes; los síntomas más significativos se encontraron el día 7, por lo que los efectos máximos posiblemente ocurrieron incluso antes y ya estaban disminuyendo en el momento en que se tomaron las medidas. Pequeñas observaciones no controladas de los síntomas neurológicos relacionados con efavirenz mostraron síntomas residuales potenciales hasta 1 año, pero la interpretación de estos hallazgos es difícil en ausencia de observaciones de control ciegas. (Clifford *et al.* 2005. p.719)

Confirmamos que un subconjunto relativamente pequeño de individuos tenía síntomas importantes que excluían el uso de efavirenz. La sustitución electiva de nevirapina por presunta toxicidad asociada a efavirenz se produjo casi exclusivamente en los grupos que recibieron efavirenz, lo que indica que los pacientes y los médicos podrían reconocer rutinariamente síntomas únicos asociados con efavirenz. Nuestros datos no abordan por completo la posibilidad de que los eventos neurológicos asociados con efavirenz puedan persistir u ocurrir más tarde en la terapia, pero se planifica un análisis en puntos temporales posteriores. (Clifford *et al.* 2005. p.719)

Debido a esto, una gran incógnita sobre el efavirenz se ha planteado. Este medicamento una vez que es ingerido, es metabolizado en su metabolito primario 8-hidroxi- efavirenz o 8-OH-efv por el citocromo P450. A pesar de ser un medicamento muy usado, se sabe muy poco sobre su metabolito, por lo que varios estudios se condujeron para así determinar su efecto.

La distribución sistémica de los metabolitos oxidativos de efavirenz se examinó en plasma sanguíneo, plasma seminal y líquido cefalorraquídeo de sujetos en un régimen basado en efavirenz. El metabolito 8-hidroxi se detectó en plasma sanguíneo, plasma seminal y líquido cefalorraquídeo, con concentraciones medias de 314,5 ng / ml, 358,5 ng / ml y 3,37 ng / ml, respectivamente. (Avery, VanAusdall, Hendrix, y Bumpus 2012. p. 422)

Como el efavirenz se metaboliza rápidamente en las células hepáticas a su metabolito primario 8-OH-efv el cual se acumula en el plasma y también se encuentra en el líquido espinal cerebral, se trató de evaluar si 8-OH -efv puede afectar la viabilidad celular y el metabolismo de la glucosa de los astrocitos.

Una acelerada glucólisis astrocítica por 8-OHefv puede afectar las funciones neuronales debido al acoplamiento metabólico cercano de los astrocitos y las neuronas y debido a las consecuencias negativas de la acidosis cerebral. Además, la presencia de 8-OH-efv y / o efavirenz también puede inhibir la respiración en las células cerebrales. Tal proceso podría perjudicar la producción de energía neuronal y puede contribuir a la lesión

de la espina dendrítica observada en cultivos de neuronas hipocampales que fueron expuestos al 8-OH-efv. (Brandmann *et al.* 2013. p. 2533)

Por lo que, 8-OH-efv estimula el flujo glucolítico e inhibe la respiración mitocondrial en astrocitos cultivados, demostrando que el metabolito primario del inhibidor antirretroviral RT efavirenz tiene efectos severos sobre el metabolismo de las células cerebrales.

Posteriormente, se procedió a realizar un estudio en cual el objetivo era determinar la penetración óptima de los agentes antirretrovirales en el sistema nervioso central el cual puede ser un equilibrio entre la provisión adecuada de medicamento para inhibir la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana mientras se evitan las concentraciones asociadas con toxicidades neuronales.

La exposición al fluido cerebroespinal (CSF) de efavirenz y los metabolitos 7-hidroxi (7OH) y 8-hidroxi (8OH) efavirenz se evaluaron después de al menos 12 semanas de terapia en sujetos infectados con VIH asignados al azar para comenzar regímenes antirretrovirales que contenían efavirenz a 400 mg o 600 mg una vez al día.

Los potenciales efectos tóxicos incluyen alteraciones del metabolismo de la glucosa, lesión en la espina dendrítica en las líneas de células neuronales y la producción de derivados de quinona-imina tóxicos durante la degradación oxidativa. Traducir modelos de laboratorio a la práctica clínica es un desafío; sin embargo, es de interés saber si las concentraciones de 8-OH-EFV que hemos observado en esta cohorte clínica están dentro de las ranuras de concentración estudiadas en modelos de laboratorio. Las concentraciones de CSF de 8OH-EFV fueron umbrales tóxicos sugeridos en 11 de 14 y 7 de 14 sujetos asignados al 400-mg y con la dosificación de 600 mg, respectivamente. (Winston *et al.* 2014. p. 1030)

Por lo tanto, se pudo observar en pacientes con un genotipo de metabolismo de efavirenz más lento, la exposición de efavirenz en plasma es mayor en comparación con

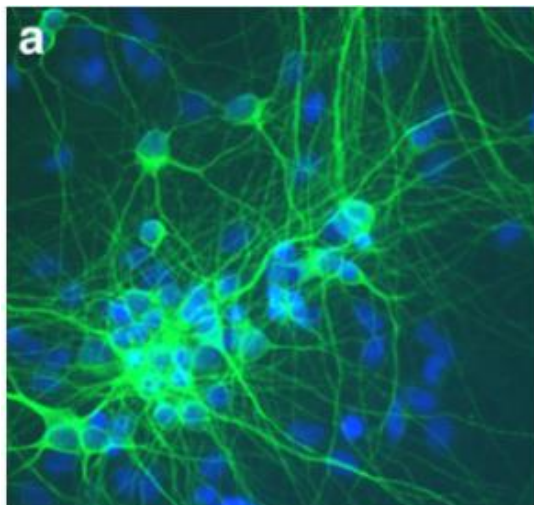
aquellos con genotipo de metabolismo de efavirenz más rápido y, como se esperaba, la exposición a CSF también es mayor. (Winston *et al.* 2014. p. 1030)

Además, en un estudio realizado se observó que las concentraciones de efavirenz y 8-OH-efv en el líquido cefalorraquídeo de sujetos infectados con VIH que tomaban efavirenz se encontraban dentro del rango que dañaba las neuronas en cultivo. Estos hallazgos demuestran que el metabolito 8-OH-efv es una potente neurotoxina y resaltan la importancia de determinar directamente los efectos de los fármacos antirretrovirales y los metabolitos de las drogas sobre las neuronas y otras células cerebrales. (Tovar-y-Romo *et al.* 2012. p. 696)

La evidencia que relaciona efavirenz con la neurocognición es significativa; usualmente preferimos no usar el medicamento en pacientes con HAND. Se debe estudiar el uso de regímenes menos "neurotóxicos" y se está llevando a cabo un ensayo clínico piloto. (Calcagno, Barco, Trunfio y Bonora. 2018)

En un estudio posterior se evaluaron los tipos de daños observados y medidos en cultivos neuronales tratados durante 1 semana con efavirenz o atazanavir. Las neuronas se tiñeron para MAP-2 (verde) y se contra tiñeron con la tinción nuclear, bisbenzimidida (azul). Las imágenes ilustran los tipos de daños que contribuyen a la toxicidad pero que no se correspondían con la densidad de las neuronas y no reflejan necesariamente el grado promedio de daño para los compuestos ilustrados ya que las culturas a menudo contenían una mezcla de cada tipo de daño.

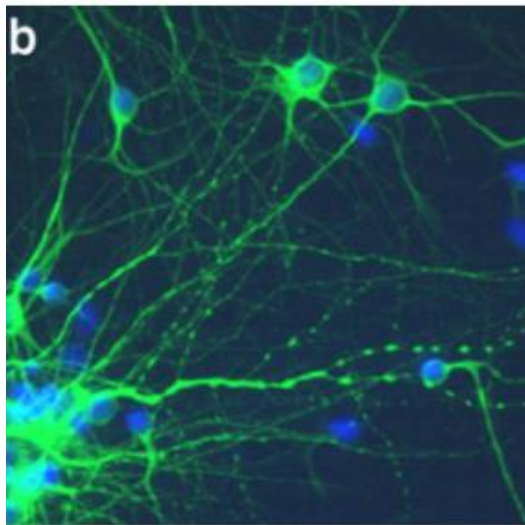
Figura 15. Los cultivos no tratados contenían neuronas sanas con gran extensión de procesos



Nota: Obtenida de Robertson, K.; Liner, J y Meeker, R. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. Estados Unidos.
DOI 10.1007/s13365-012-0120-3

Figura 16. Tratamiento de 7 días con Efavirenz.

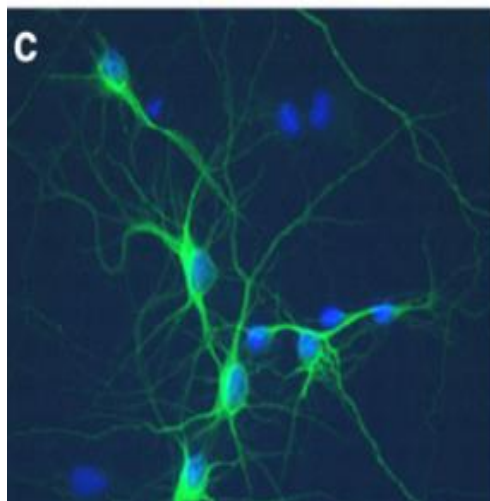
El deterioro de las dendritas fue una señal temprana de daño y, a menudo, apareció junto a otras neuronas de aspecto normal.



Nota: Obtenida de Robertson, K.; Liner, J y Meeker, R. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. Estados Unidos.
DOI 10.1007/s13365-012-0120-3

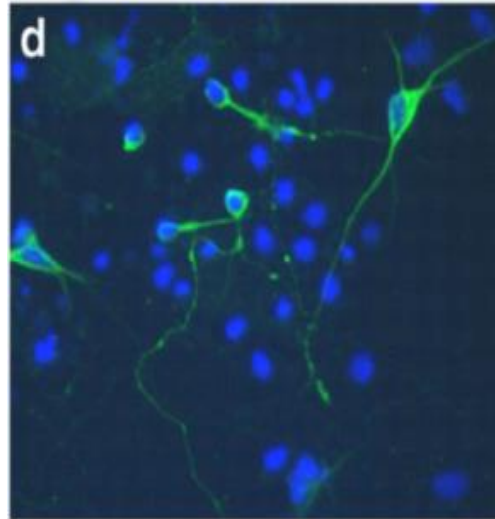
Figura 17. Tratamiento de 7 días con Atazanavir.

Algunas neuronas mostraron cuerpos celulares normales pero tuvieron una elaboración menos extensa de dendritas en comparación con cultivos no tratados emparejados.



Nota: Obtenida de Robertson, K.; Liner, J y Meeker, R. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. Estados Unidos.
DOI 10.1007/s13365-012-0120-3

Figura 18. El daño más severo, se observó solo a las concentraciones más altas de algunos fármacos (efavarenc a 30 µg / ml).



Nota: Obtenida de Robertson, K.; Liner, J y Meeker, R. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. Estados Unidos.
DOI 10.1007/s13365-012-0120-3

Opciones alternas de tratamiento antirretroviral que permitan disminuir la carga viral y producir menos toxicidad a nivel neuronal.

ABC, DDI, 3TC, EFV, ETR, NVP, APV y ATV tienen un riesgo relativamente alto de efectos neurotóxicos suponiendo que se lograron niveles plasmáticos en el SNC. TDF, AZT, DRV y RTV tienen un menor riesgo de toxicidad y se podría predecir que ddC, FTC y MVC no tendrían efectos tóxicos significativos (Robertson *et al.* 2012. p. 394)

El tratamiento antirretroviral basado en estavudina también se asocia con una morbilidad neurológica medible. En nuestro estudio en Uganda entre pacientes con VIH sin neuropatía periférica al inicio del estudio, 31% a 38% de los pacientes desarrollaron síntomas o signos de neuropatía durante el estudio. (Sacktor *et al.* 2009. p. 169)

En otro estudio realizado, astrocitos previamente cultivados fueron expuestos a indinavir y nelfinavir para investigar los efectos de estos inhibidores de proteasa antirretroviral sobre la viabilidad celular y el metabolismo de GSH. La falta de toxicidad de indinavir es consistente con los datos de la literatura, mientras se ha informado que el indinavir es tóxico para una línea celular de macrófagos de ratón; la toxicidad de indinavir puede ser un fenómeno específico de la especie. En contraste, la exposición a nelfinavir durante varias horas comprometió fuertemente la viabilidad de los astrocitos cultivados, lo que confirma los datos de la literatura para otros tipos de células. (Brandmann, Tulpele, Schmidt y Dringen. 2011. p. 85)

Por lo que se puede afirmar, que los fármacos tenefovir, zidovudina, darunavir y ritonavir, zalcitabina, emitracitabina y maraviroc e indinavir son seguros en cuanto a toxicidad neuronal se refiere.

Además de esto, en un estudio clínico, se analizaron diferentes antirretrovirales para comprobar su nivel de toxicidad. Los resultados se desglosan en el siguiente cuadro.

Tabla 6. Resumen de la evidencia disponible para la neurotoxicidad del sistema nervioso central antirretroviral.

Antirretroviral	Evidencia in-vitro	Evidencia Animal	Evidencia de Imágenes	Evidencia clínica
Tenofovir	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes	Presenta alguna evidencia de toxicidad_a dosis clínicas;	-----	-----

conflictivos				
Abacavir	Presenta toxicidad probable a dosis clínicas / evidencia razonable de toxicidad	-----	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos	-----
Emitricitabina	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos	-----	-----	-----
Lamivudina	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas	Presenta alguna evidencia de toxicidad_a dosis clínicas;	Presenta toxicidad significativa improbable a dosis clínicas / sin evidencia de toxicidad	-----

	o informes conflictivos			
Zidovudina	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos	-----
Estavudina	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----
Didanosina	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	-----

	dosis clínicas;	dosis clínicas;	dosis clínicas;	
Zalcitabina	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos;	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----	-----
Efavirenz	Presenta toxicidad probable a dosis clínicas / evidencia razonable de toxicidad.	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos;	Presenta toxicidad probable a dosis clínicas / evidencia razonable de toxicidad.
Nevirapina	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	-----	-----

	dosis clínicas;	dosis clínicas;		
Etravirina	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----	-----	-----
Darunavir	Presenta toxicidad significativa improbable a dosis clínicas / sin evidencia de toxicidad	-----	-----	-----
Atazanavir	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos;	-----

Amprenavir	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----	-----	-----
Ritonavir	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos;	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----	-----
Saquinavir	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	Presenta alguna evidencia de toxicidad a dosis clínicas;	-----	-----
Indinavir	Presenta alguna evidencia de toxicidad a	-----	-----	-----

dosis clínicas			
Maraviroc	Presenta toxicidad significativa improbable a dosis clínicas / sin evidencia de toxicidad	-----	-----
Raltegravir	-----	-----	Presenta posible evidencia de toxicidad, pero probablemente no significativa a dosis clínicas o informes conflictivos.

Nota: Obtenido de Underwood, J.; Roberston, K. y Winston, A. (2015). Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease?

En el cuadro, se habla sobre la información encontrada en diferentes estados: evidencia in-vitro, evidencia animal, evidencia en imágenes y evidencia clínica. En varios fármacos se encontró evidencia in-vitro acerca de la toxicidad neuronal que este podría causar, pero no en evidencia clínica, los autores mencionan esto como un incentivo para seguir investigando ya que es muy difícil garantizar que la información obtenida in-vitro sea la misma que se va a observar a nivel clínico.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentan las conclusiones obtenidas después de realizar la investigación. Posteriormente, se hace referencia a las recomendaciones que se consideran generarán beneficios a los futuros profesionales en ciencias de la salud y la población en general.

Conclusiones

Los síntomas de toxicidad neural en un paciente son: desorientación, alteraciones del estado de ánimo, ralentización psicomotora, disminución de la atención, problemas de la memoria y la coordinación visoconstructiva, una disminución de los movimientos repetitivos o problemas de equilibrio y hasta dificultades para aprender nueva información.

El grupo de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa se destacan por agrupar la mayoría de fármacos que puedan causar un daño en la neurona. Los fármacos abacavir, didanosina, estaduvina y zalcitabina, pertenecientes a esta familia, presentan toxicidad neuronal por sus efectos de lesión mitocondrial en la neurona, sin embargo, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina no presentan alteración alguna por el momento.

Los Inhibidores no nucleosídidos de la transcriptasa reversa tiene cuatro fármacos: Etravirina , Delavirdina, neviraparina y el efavirenz. Los dos primeros no tienen efecto severo sobre la neurona, por el contrario, los dos últimos son tóxicos a nivel neuronal al causar alteraciones del metabolismo de la glucosa y lesión mitocondrial.

El metabolito de Efavirenz, 8-OH-efv es el causante de la toxicidad debido a sus efectos de lesión en la espina dendrítica en las líneas de células neuronales y la producción de derivados tóxicos de quinona-imina durante la degradación oxidativa, fármaco utilizado como tratamiento de primera de línea, razón por la que debería considerarse la eliminación del mismo.

Por otra parte, en los Inhibidores de la Proteasa existen nueve fármacos: Saquinavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Fosamprenavir, Darunavir y Tipranavir. Atazanavir, Nelfinavir, Amprenavir. Los últimos tres producen algún tipo de déficit en la neurona al causar una lesión mitocondrial, los restantes no, de hecho, el Ritonavir es uno de los fármacos más seguros a nivel neuronal.

El fármaco Enfuvirtida de la familia Inhibidores de la fusión, conocidos como los inhibidores de la penetración celular, ha presentado no tener efecto a nivel neuronal.

El Maraviroc, familia de los Antagonistas, de los correceptores CCR5, ha presentado ser muy seguro a nivel neuronal y es un fármaco de última generación. El fármaco Viroc que también pertenece a este grupo, sigue en su fase de estudio.

El Raltegravir, perteneciente a los inhibidores de Inhibidores de la Integrasa, según estudios clínicos, es seguro a nivel cerebral.

Otros estudios científicos sobre fármacos seguros a dicho nivel neuronal, presentan un grado de toxicidad en evidencia in- vitro, como por ejemplo: Neviparina y Saquinavir, sin embargo, los resultados señalan que es muy difícil garantizar los mismos en el campo de la evidencia clínica.

En síntesis, con base en la información analizada se debe indicar que existen varias alternativas de terapia antirretroviral, no obstante, la misma debería ajustarse a cada paciente. Son muchas las incógnitas con respecto a la toxicidad neuronal causada por antiretrovirales y las combinaciones de los mismos, la certeza de la toxicidad de algunos fármacos aún está en etapa de investigación.

Recomendaciones

A los pacientes

Es importante informar a los pacientes, como sus familiares y amigos cercanos, sobre los trastornos neurodegenerativos y sus síntomas para así ayudar con un diagnóstico temprano y por lo tanto una terapia antirretroviral adecuada.

A los profesionales en salud

Educar sobre la posible toxicidad neuronal a raíz del uso de antirretrovirales tanto a médicos como farmacéuticos.

Los profesionales de salud, especialmente los farmacéuticos, deben estar en constante estudio acerca de las interacciones y efectos secundarios de los antirretrovirales y los nuevos mecanismos de acción para poder ofrecer una atención de calidad

Médicos y farmacéuticos, deben trabajar en equipo para determinar cuál terapia antirretroviral encaja mejor con el paciente ya que si se trata de un paciente que no tiene una carga viral alta, lo ideal sería no tratarlo con antirretrovirales de alta penetración en el sistema nervioso central.

A las Instituciones Educativas

En cuanto al sistema educativo, es importante reforzar las clases de farmacología de los antirretrovirales, además de esto, fomentar siempre la investigación en los estudiantes ya que nueva información es descubierta cada día y por ende puede beneficiar a los pacientes con VIH.

A la Caja Costarricense del Seguro Social

Se recomienda a la caja del seguro social, tomar en cuenta los nuevos estudios sobre los antiretrovirales y tomar en cuenta la sintomatología de los pacientes, ya que según el

protocolo de la CCSS, el efavirenz se encuentra como tratamiento de primera línea y en pacientes que todavía no han presentado síntomas de deficiencia neuronal no es recomendable el uso de este medicamento.

REFERENCIAS

- Alfaha, T. y Naft, A. (2013) Update on HIV-associated Neurocognitive Disorders. doi:10.1007/s11910-013-0387-7.
- Antela A. (2004) Historia natural y clasificación de la infección por VIH. Manual de capacitación para el manejo integral de personas adultas que viven con el VIH/SIDA para equipo de atención primaria y comunitaria en Latinoamérica y el Caribe. Washington, DC.
- Arend, C.; Brandmann, M. y Dringen, R. (2013) The Antiretroviral Protease Inhibitor Ritonavir Accelerates Glutathione Export from Cultured Primary Astrocytes. Bremen, Alemania. DOI 10.1007/s11064-013-0971-
- Avery, B; VanAusdall, J; Hendrix, C. y Bumpus, N. (2012) Compartmentalization and Antiviral Effect of Efavirenz Metabolites in Blood Plasma, Seminal Plasma, and Cerebrospinal Fluid. Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.
- Brandmann, M.; Nehls, U. y Dringen, R. (2013) 8-Hydroxy-efavirenz, the Primary Metabolite of the Antiretroviral Drug Efavirenz, Stimulates the Glycolytic Flux in Cultured Rat Astrocytes. Bremen, Alemania. DOI 10.1007/s11064-013-1165-2
- Brandmann, M.; Tulpule, K.; Schmidt, M. y Dringen, R. (2012) The antiretroviral protease inhibitors Indinavir and Nelfinavir stimulate Mrp1- mediated GSH export from cultured brain astrocytes. Bremen, Alemania. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07544.x
- Brunton, L.; Chabner, B., Knollman, B. (2012) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a Edición.
- Calcagno, A.; Barco, A.; Trunfio, M. y Bonora, S. (2018) CNS-Targeted Antiretroviral Strategies: When Are They Needed and What to Choose. doi.org/10.1007/s11904-018-0375-2

- Clifford, D. *et al* (2005) Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals. Estados Unidos. *Annals of Internal Medicine*.
- Decloedt, E.; Rosenkranz, B.; Maartens, G. y Joska, J. (2015) Central Nervous System Penetration of Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Consideration. Suiza. DOI 10.1007/s40262-015-0257-3
- Esmaeili, P.; Boissier, N.; y Valcour, V (2015) Trastorno neurocognitivo asociado con el VIH. Family Caregiver Alliance. Estados Unidos.
- Fernández, A. y Fellows, L. (2017) The electrophysiology of neuroHIV: A systematic review of EEG and MEG studies in people with HIV infection since the advent of highly-active antiretroviral therapy. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.035>
- Florez, J; Armillo, J. y Mediavilla, A. (2008). *Farmacología Humana*. 3ª Edición. Elsevier España, S.
- Guevara-Silva, E. (2014) Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana. Perú. DOI 10.15381/anales.v75i2.8387
- Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH (ARV). (2013). Recuperado de http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guía_ARV_2014V8.pdf.
- Guía InfoSida. Recuperado de <http://www.infosida.es/>
- Haines, D. (2014) *Principios de Neurociencia*. 4a Edición. Elsevier Saunders.
- Heaton, G. *et al*. (2010) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. Estados Unidos.
- Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (2016). Bethesda, Maryland. Recuperado de <https://espanol.ninds.nih.gov/indice.htm>

- Katzung, B.; Masters, S. y Trevor, A. (2013) Farmacología Básica y Clínica. 11ª Edición.
- Kumar, V.; Abbas, A. y Aster, J. (2013) Patología Humana. Novena Edición.
- Lamotte, J. (2014). Infección por VIH/sida en el mundo actual. Cuba.
- Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lizasoain, I.; Leza, J.; Moro, M. y Portolés, A. (2008) Farmacología Básica y Clínica. 18ª Edición.
- Martini, F.; Timmons, M.; y Tallitsch, R. (2009) Anatomía Humana. España. Páginas 342-344. Sexta Edición.
- Mollan, K. et al. (2014) Association between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk of Suicidal Ideation, Attempted, or Completed Suicide. Estados Unidos. DOI:10.7326/M14-0293
- Montoya, C., Moeno, M., Rugeles, M. (2006). Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1.
- Robertson, K. et al (2010) Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. Estados Unidos.
- Robertson, K.; Liner, J y Meeker, R. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. Estados Unidos. DOI 10.1007/s13365-012-0120-3
- Sacktor, N. et al (2009) Benefits and risks of stavudine therapy for HIV-associated neurologic complications in Uganda. Kampala, Uganda.
- Salas León, J. (2012) El impacto del Efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del Hospital México durante el periodo 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010. San José, Costa Rica.

- Serrano, J. (2011) Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Elsevier Doyma. España.
- Solano, A.; León, M.; Messino, A.; Vargas, C.; Boza, R. y Porras, O. (2012) Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. Costa Rica.
- Suárez, E.; Suárez, F.; Suárez, S. (2006) Manual de Farmacología Médica. Argentina
- Thomas, J.; Brier, M.; Snyder, A.; Vaida, F y Ances, B. (2013) Pathways to neurodegeneration: Effects of HIV and aging on resting-state functional connectivity. *Neurology*.
- Torruco, U. (2016) Infección por Sida y VIH, dos mundos que se apartan. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*.
- Tovar-y-Romo, L. et al (2012) Dendritic Spine Injury Induced by the 8-Hydroxy Metabolite of Efavirenz. *Estados Unidos*.
- Underwood, J.; Roberston, K. y Winston, A. (2015). Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease?.
- Vanegas, D., Acevedo, L., Díaz, F., Velilla, P. (2014) Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Rev CES Med*; 28(1): 91-106.
- Villasís, A. (2004) A 20 años del descubrimiento del VIH. *México*.
- Winston, A. et al (2014) Cerebrospinal Fluid Exposure of Efavirenz and Its Major Metabolites When Dosed at 400 mg and 600 mg Once Daily: A Randomized Controlled Trial. DOI:10.1093/cid/ciu976