



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Título:

“Uso de glucocorticoides en pacientes con Virus
Inmunodeficiencia Humana en el Hospital General Isidro
Ayora Loja”

Tesis previa a la obtención del
título de Médico General

Autor: Xavier Alejandro Hidalgo Velasco

Directora: Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Esp.

Loja-Ecuador

2020

Certificación

Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Esp.,

DIRECTORA DE TESIS

Certifica:

Que el Señor estudiante **Xavier Alejandro Hidalgo Velasco**, ha culminado la elaboración de su tesis en el tema: **“USO DE GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA”**, previo a la obtención del Título de Médico General; la cual fue desarrollada, corregida y orientada cumpliendo con los requisitos de la guía para la presentación del informe de tesis otorgado por la U.N.L. Por lo tanto autorizo su presentación.

Lo certifico en honor a la verdad.

Loja, 27 de julio 2020.

SARA FELICITA
VIDAL RODRIGUEZ

Firmado digitalmente
por SARA FELICITA
VIDAL RODRIGUEZ
Fecha: 2020.07.02
08:20:13 -05'00'

Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Esp.,

DIRECTORA DE TESIS

Autoría

Yo, Xavier Alejandro Hidalgo Velasco, declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Personalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de la tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca virtual.



Xavier Alejandro Hidalgo Velasco

Cédula: 0302288154

Loja, 27 de Julio 2020

Carta de autorización

Yo, Xavier Alejandro Hidalgo Velasco declaro ser autor del trabajo de investigación: **“Uso de glucocorticoides en pacientes con Virus Inmunodeficiencia Humana en el Hospital General Isidro Ayora Loja”**; autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional: Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero. Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los veintisiete días del mes de julio de dos mil veinte, firma el autor.



Autor: Xavier Alejandro Hidalgo Velasco

Cédula: 0302288154

Teléfono: 0987221363

Correo: xahvohidalgo@gmail.com

Tutor de tesis: Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Esp.

Tribunal de grado:

Presidente: Dra. Melva Fabiola Ordóñez Salinas, Esp.

Vocales: Dra. Luz Gabriela Guzmán Chávez, Esp.

Dr. Álvaro Manuel Quinche Suquilanda, Esp.

Dedicatoria

“La vida es un constante movimiento... Si tropiezas, pisa fuerte y endereza el trazo. Si caes, levántate, remueve el polvo, sigue caminando. Si te lastimas, limpia las heridas, sacúdete, mira al frente y continua caminando”

Este trabajo va dedicado a mis padres y hermana, que me han apoyado en todo el largo camino de la vida y la carrera.

A mi esposa, que gracias a su apoyo y confianza he logrado alcanzar mis metas.

A mi pequeño niño, que alegra y motiva cada uno de mis actos.

Xavier A. Hidalgo Velasco

Agradecimiento

A mis padres y hermana, que han estado presentes en el todo momento, en los logros y en las derrotas, esta victoria es nuestra.

A mi esposa, que con su inmenso cariño ha sabido entender y comprender cada uno de las etapas que nos ha tocado vivir, por su apoyo y su fuerza.

A mi directora de tesis Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Esp., quien me ha orientado con sus capacidades y conocimientos en el desarrollo de este trabajo de tesis, guiándome y aportando importantes sugerencias para poder culminar con éxito el presente.

A la Universidad Nacional de Loja, por ser el Alma Mater de mi formación académica.

Al Hospital Isidro Ayora de Loja, por abrirme sus puertas y colaborar con la presente investigación.

Tan pocas líneas para llegar a agradecer a cada una de las personas importantes que han formado parte este proceso universitario, para todos aquello que por esa falta de espacio no pudieron ser nombrados. ¡GRACIAS TOTALES!.

Xavier A. Hidalgo Velasco

Índice

Carátula.....	i
Certificación.....	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización.....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento.....	vi
Índice.....	vii
1. Título.....	1
2. Resumen.....	2
Abstract.....	3
3 Introducción.....	4
4 Revisión de la literatura.....	7
4.1 Glucocorticoides.....	7
4.1.1 Introducción.....	7
4.1.2 Historia de los glucocorticoides.....	7
4.1.3 Estructura Química.....	7
4.1.4. Biosíntesis.....	8
4.1.4.1 <i>Regulación de la síntesis de glucocorticoides</i>	9
4.1.5 Farmacocinética.....	10
4.1.6 Mecanismo de acción.....	11
4.1.6.1 <i>Receptores de glucocorticoides</i>	12
4.1.6.2 <i>Receptores de mineralocorticoides</i>	12
4.1.6.3 <i>Especificidad de los receptores</i>	13
4.1.7 Acciones fisiológicas y farmacológicas de los corticosteroides.....	13
4.1.7.1 <i>Acciones metabólicas</i>	13
4.1.7.2 <i>Acciones sobre el equilibrio de agua y electrolitos</i>	14
4.1.7.3 <i>Acciones sobre el sistema cardiovascular</i>	15
4.1.7.4 <i>Acciones sobre el sistema nervioso (S.N.C.)</i>	16
4.1.7.5 <i>Acciones musculo-esqueléticas</i>	16
4.1.7.6 <i>Acciones sobre otras hormonas</i>	17
4.1.7.7 <i>Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras</i>	17
4.1.8 Reacciones adversas.....	18

4.1.8.1 Reacciones adversas agudas.....	18
4.1.8.2 Reacciones adversas crónicas.....	19
4.1.9 Indicaciones terapéuticas.....	20
4.1.9.1 Tratamiento de sustitución en enfermedades suprarrenales.....	21
4.1.9.1.1 Insuficiencia suprarrenal.....	21
4.1.9.1.2 Insuficiencia suprarrenal crónica.....	21
4.1.9.1.3 Insuficiencia suprarrenal aguda.....	21
4.1.9.1.4 Hiperplasia suprarrenal congénita.....	22
4.1.9.2 Tratamiento de enfermedades reumáticas.....	22
4.1.9.3 Tratamiento de enfermedades pulmonares.....	23
4.1.9.3.1 Asma bronquial.....	23
4.1.9.3.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	23
4.1.9.3.3 Tuberculosis pulmonar.....	23
4.1.9.4 Enfermedades alérgicas.....	23
4.1.9.5 Enfermedades de la piel.....	23
4.1.9.6 Enfermedades oftalmológicas.....	24
4.1.9.7 Enfermedades hematológicas.....	24
4.1.9.8 Enfermedades gastrointestinales.....	24
4.1.9.9 Trasplante de órganos.....	24
4.1.11 Contraindicaciones.....	24
4.2. VIH-SIDA.....	25
4.2.1 Definición.....	25
4.2.2 Incidencia y prevalencia.....	25
4.2.3 Clasificación.....	26
4.2.4 Propiedades.....	27
4.2.5 Replicación vírica.....	27
4.2.5.1 Adsorción y penetración.....	27
4.2.5.2 Transcripción.....	27
4.2.5.3 Productos proteicos tempranos.....	28
4.2.5.4 Productos proteicos tardíos.....	28
4.2.5.5 Proteína viral env.....	29
4.2.5.6 Proteínas virales gag y gag-pol.....	29
4.2.5.7 Elementos cis-reguladores de la replicación viral en la región 5'UTR del ARNm.....	29

4.2.5.8 Ensamblaje de VIH-1	29
4.2.5.9 Liberación.....	29
4.2.6 Historia natural de la infección.....	30
4.2.6.1 Patogenia y aspectos patológicos.....	30
4.2.6.2 Vías de transmisión.....	31
4.2.6.3 Primoinfección.....	31
4.2.6.4 Periodo de latencia clínica.....	31
4.2.6.5 Periodo final o Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA).....	32
4.2.7. Clasificación y criterios de SIDA.....	33
4.2.8 Cuadro clínico y manifestaciones clínicas de la infección.....	34
4.2.9 Enfermedades oportunistas.....	35
4.2.9.1 Candidiasis de los bronquios, la tráquea, el esófago o los pulmones.....	35
4.2.9.2 Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	35
4.2.9.3 Criptococosis.....	35
4.2.9.4 Tuberculosis.....	36
4.2.9.4.1 Infección por otras <i>Mycobacterias</i>	36
4.2.9.5 Infecciones bacterianas respiratorias.....	36
4.2.9.6 Bartonellosis.....	36
4.2.9.7 Infecciones parasitarias.....	36
4.2.9.7.1 Toxoplasmosis cerebral.....	36
4.2.9.7.2 Enfermedad de Chagas.....	37
4.2.9.8 Infección por virus herpes simple tipos 1 y 2.....	37
4.2.9.9 Herpes zoster.....	37
4.2.9.10 Citomegalovirus.....	37
4.2.9.11 Infecciones por virus herpes tipo 8 y sarcoma de Kaposi.....	37
4.2.9.12 Infecciones por virus papiloma humano.....	37
4.2.10 Diagnóstico.....	38
4.2.10.1 Método ELISA.....	38
4.2.10.2 Western Blot y la inmunofluorescencia.....	38
4.2.10.3 La técnica de PCR.....	38
4.2.10.4 La determinación de linfocitos CD4.....	39
4.2.10.5 La genotipificación.....	39
4.2.10.6 Fenotipificación.....	39

4.2.11. Tratamiento.....	39
4.2.11.1 <i>Terapia antirretroviral</i>	39
4.2.11.2 <i>Tipos de fármacos Antirretrovirales</i>	40
4.2.11.3 <i>Régimen antirretroviral</i>	40
4.3 Glucocorticoides en tratamiento de VIH-SIDA.....	41
4.3.1 Relación corticoides y el sistema nervioso en infección con VIH/SIDA.....	42
4.3.2 Síndrome de hipertensión intracraneal y terapia corticoide.....	42
4.3.2.1 <i>Encefalitis por toxoplasma</i>	42
4.3.2.2 <i>Meningitis por VIH</i>	42
4.3.3 Glucocorticoides y reposición de CD4 en infección con VIH/SIDA.....	42
4.3.4 Glucocorticoides y SIRS relacionado con VIH/SIDA.....	44
4.3.5 Bajas dosis de prednisolona reduce la pérdida de células T Cd4+ en terapia VIH- pacientes sin terapia antirretroviral.....	44
4.3.6 Glucocorticoides en tratamiento de Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en pacientes con VIH.....	44
4.3.7 VIH y Tuberculosis.....	45
5 Materiales y métodos.....	47
5.1 Tipo de estudio.....	47
5.2 Área de estudio.....	47
5.3 Población de estudio.....	47
5.4 Muestra.....	47
5.4.1 Criterios de inclusión.....	47
5.4.2 Criterios de exclusión.....	47
5.5 Métodos e instrumentos de recolección.....	47
5.5.1 Métodos.....	48
5.5.2 Instrumentos.....	48
5.5.3 Procedimientos.....	48
5.5.4 Plan de tabulación y análisis.....	49
5.6 Recursos.....	49
5.6.1 Recursos humanos.....	49
5.6.2 Recursos materiales.....	49
6. Resultados.....	51
6.1 Resultados para el primer objetivo.....	51

6.2 Resultados para el segundo objetivo.....	52
6.3 Resultados para el tercer objetivo.....	55
7. Discusión.....	57
8. Conclusiones.....	59
9. Recomendaciones.....	61
10. Bibliografía.....	62
11. Anexos.....	67
11.1 Anexo n° 1.....	67
11.2 Anexo n° 2.....	68
11.3 Anexo n° 3.....	69
11.4 Anexo n° 4.....	70
11.5 Anexo n° 5.....	71
11.6 Anexo n° 6.....	72
11.7 Anexo n° 7.....	73
11.8 Anexo n° 8.....	75

1 Título

Uso de glucocorticoides en pacientes con Virus Inmunodeficiencia Humana en el Hospital General Isidro Ayora Loja

2 Resumen

Los corticoides son fármacos que poseen una propiedad antiinflamatoria intensa en el cuerpo humano, suelen ser usados en la terapia clínica frecuentemente como en la terapia en pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El presente estudio es de nivel descriptivo, de diseño prospectivo de corte transversal; de enfoque cuantitativo. Determinó la incidencia e indicaciones de terapia glucocorticoide en 300 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Isidro Ayora Loja, identificando su incidencia de acuerdo a sexo y grupo de edad, determinando los principales causantes de infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA y describiendo el uso y tipo de glucocorticoide indicado según la patología presente en dichos pacientes. Los resultados determinaron que el sexo masculino es más afectado con VIH en 79% (n=236); con una media de edad de 36 años, con mayor incidencia en el grupo etario de 30-39 años con 37% (n=111). Las infecciones oportunistas se encontraron en un 12.52% (n=245), que se presentaron con mayor incidencia fueron las ocasionadas por virus con un 82% (n=83); finalmente el uso de glucocorticoides se indicó en un 8% (n=21), siendo la dexametasona el más utilizado en un total de 15 casos.

Palabras Clave: Corticoides, Glucocorticoides, VIH, SIDA, Tratamiento.

Abstract

Corticosteroids are steroid hormones that have an intense anti-inflammatory property on the human body, they are frequently used both in clinical therapy and on Human Immunodeficiency Virus infected patients. The present study is descriptive, with a prospective cross-sectional design; quantitative approach. This current thesis work resolved the glucocorticoid therapy incidence and indications on HIV/AIDS patients with devious infections in the Isidro Ayora Loja Hospital, identifying the incidence on HIV/AIDS patients according to sex and age group, defining the main causes of devious infections on HIV/AIDS patients and describing the glucocorticoid type specified according to the pathology existing in those patients. The results resolved that the male sex is more affected with HIV/AIDS over 79% (n=236), with an average age of 36 years and more influence on the age group between 30 and 39 years over 37%. The devious infections were found in 12.52% of patients (n=245), those with more incidence were caused by viruses over 82% (n=83), finally the glucocorticoid use was prescribed in an 8% (n=21) of patients, Dexamethasone being the most used in 15 of all the studied cases.

Key Words: Corticosteroids, glucocorticoid, HIV, AIDS, treatment.

3 Introducción

El uso mundial de terapia corticoide en la actualidad ha presentado un aumento en grandes porcentajes por las diversas especialidades médicas, en ocasiones sin tomar en consideración los conocimientos básicos de fisiopatología y las características del corticoide a emplear, su vida media en sangre, su potencia glucocorticoide y mineralocorticoide relativa o tipo de acción tisular del preparado.

Los corticoides son un grupo de fármacos muy usados en la terapia clínica frecuente, debido a sus propiedades como potentes agentes antiinflamatorios e inmunosupresores en la economía humana, los han transformado en tratamiento ampliamente extendido y con un gran rango de efectividad para un importante número de patologías. Sin embargo al mismo tiempo se ven asociados a una variedad de efectos adversos. (Sánchez García, Pecino Esquerdo, & Pérez Martínez, 2015).

Ewald & Col. han demostrado que entre los pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana adquirida (VIH) la tasa de mortalidad es del 10% al 20% durante la infección inicial lo que aumenta la necesidad de asistencia por ventilación mecánica. El uso de corticoesteroides como complemento del tratamiento estándar para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) podrían evitar la necesidad de ventilación mecánica y disminuir la mortalidad en estos pacientes. Se encontró una reducción significativa en el riesgo de muerte con corticoesteroides adyuvantes del 44% por mes y 41% a los tres o cuatro meses. El número y tamaño de los estudios que investigaron los corticoesteroides adyuvantes es reducido; pero hay que tomar en cuenta que la evidencia nos sugiere la presencia de un efecto beneficioso para los pacientes con hipoxemia. (Ewald, y otros, 2015).

Según Kasang y col. El tratamiento con prednisolona causó una reducción en la activación inmune crónica y un aumento de dos veces en la carga viral del VIH después de 12 meses. Los recuentos de CD4 aumentaron con el tratamiento con prednisolona (+39.12 células/ μ l) y la relación entre CD4/CD8 aumentó significativamente. La prednisolona atenuó la progresión al punto final primario del estudio y desarrolló significativamente menos condiciones definitivas de SIDA (4/11 pacientes). Los eventos adversos no fueron elevados con el tratamiento con prednisolona y no ocurrieron muertes durante el estudio. (Kasang, y otros, 2014).

El uso de corticosteroides, especialmente la prednisona en dosis bajas, tiende a actuar como un inhibidor del sistema inmune; este tratamiento puede ser usado como en terapia de paciente con serología VIH, reduciendo la sobreactivación de células T CD4, de este modo

disminuyendo la apoptosis de estas células y retrasando la disminución del recuento de CD4 provocado por el VIH. (Ulmer & col, 2005) .

En algunos estudios, particularmente aquellos que involucran pacientes con recuentos de células CD4 superiores a 200 células/ml que reciben terapia antirretroviral concurrente, el tratamiento con esteroides dio como resultado un aumento en el número de células CD4. Los mecanismos de este efecto parecen ser la inhibición de la apoptosis y la redistribución de las células de la periferia. En ausencia de terapia antirretroviral, es poco probable que los corticosteroides aumenten los recuentos de células CD4 o afecten la progresión a largo plazo de la enfermedad por VIH. Los posibles problemas de seguridad con respecto al sarcoma de Kaposi, la osteonecrosis y otros riesgos metabólicos reconocidos limitarán el uso terapéutico de corticosteroides en personas infectadas por el VIH en entornos distintos de las complicaciones infecciosas o inflamatorias que se sabe que son sensibles a los corticosteroides. (Wallis, 2007)

Un estudio realizado por el Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile, ha demostrado una alta frecuencia en el uso de preparados esteroidales en enfermedades de la población, tomando importancia en todas aquellas que afectan al sistema respiratorio. Sin embargo, el uso en los subgrupos de población, los cuales llegan a presentar con mayor probabilidad la indicación de terapia con corticoides es baja. Resultados que se ven avalados por la opinión de diversos especialistas, los cuales explican que el uso corticoide no está bien indicado y una causa de esto podría ser el desconocimiento de sus formas de acción. (Díaz & Undurraga, 2013)

Un estudio realizado por la Universidad Estatal de Cuenca de Ecuador, el cual es el único trabajo realizado en su tipo demostró el aumento de uso de corticoides en los médicos del entorno analizado, sin embargo, agrega que los un 12% de los profesionales de la salud no poseen un conocimiento definido sobre el uso de corticoides. Sin embargo, no existen investigaciones a nivel nacional sobre el uso de corticoides en pacientes que presentan VIH. (Moyano Contreras, Novillo Cevallos, & Otavalo Quito, 2013)

Presentado la revisión anterior y los estudios de uso de corticoides en las diferentes enfermedades y de sus indicaciones de aplicación terapéutica; se plantean las siguientes interrogantes, ¿Cuál es la prevalencia de su uso en la población con VIH?, ¿Cuáles son los principales agentes causales de patologías oportunistas que nos llevan a usar glucocorticoides en pacientes con serología VIH positivo? Presentando la principal pregunta

¿Cuál es la prevalencia e indicaciones del uso de terapia glucocorticoide en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana/SIDA?

El presente trabajo de investigación se realizará en la Clínica del VIH del Hospital Isidro Ayora de Loja. Teniendo como objetivo general:

- Determinar la incidencia de terapia glucocorticoide en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana/SIDA con infecciones oportunistas del Hospital General Isidro Ayora Loja.

Y objetivos específicos:

- Identificar la incidencia de pacientes con VIH/SIDA de acuerdo a sexo y grupo de edad del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.
- Determinar la frecuencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.
- Describir las indicaciones de glucocorticoides según la infección oportunista por parte del personal médico en pacientes con VIH/SIDA del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

La investigación puede dar lugar a nuevas plataformas para implementar protocolos para un correcto uso de la terapia corticoide a nivel del centro hospitalario. De este modo contribuiría a la elevación de la calidad de vida de pacientes que presentan VIH. Con esta investigación será posible generar un progreso en el sistema de salud local.

La ejecución de este proyecto se enmarca dentro de la tercera línea de investigación de la Facultad de la Salud Humana, denominada: Salud y Enfermedad del adulto y el adulto mayor. Los resultados obtenidos, y la información recolectada de estos serán difundidos mediante la entrega de una copia de los mismos al Director de la Institución. Los beneficiarios de la presente serán los pacientes identificados con Virus de Inmunodeficiencia Humana y sus complicaciones, desarrollando una pauta terapéutica con fármacos corticoides.

4. Revisión de la literatura

4.1 Glucocorticoides.

4.1.1 Introducción. Los glucocorticoides presentan una acción antiinflamatoria, antialérgica e inmunosupresora; son compuestos que se derivan del cortisol o hidrocortisona, hormona que tiene su producción en la corteza de la glándula suprarrenal. Su uso para terapia fuera de la endocrinología se observa desde la investigación realizada por el reumatólogo Philip Hench quien, inyectó compuestos de cortisona en pacientes que presentaban artritis reumatoide, suponiendo que los pacientes presentan un déficit adrenal. Desde ese momento hasta la actualidad los diferentes compuestos derivados de la cortisona han sido utilizados y estudiados en diferentes tipos de patologías, y su uso a nivel intrahospitalario como extra-hospitalario ha ido en aumento. (Serra, Roganovich, & Rizzo, 2012)

4.1.2 Historia de los glucocorticoides. La historia de los corticoides se origina con la descripción que Thomas Addison (1793-1860) realizó sobre la melanodermia; las alteraciones que se presentaban en las glándulas suprarrenales después de su estudio en autopsias, hizo pensar a Addison que debería existir alguna sustancia de producción en dicha glándula que sería la responsable de esa condición. (Pizarro, 2014)

A partir del siglo XX, se comienza a aislar compuestos propios de la cortisona, en 1945 Reichstein logra sintetizar la corticosterona. En 1946 un proyecto que se lleva a mando del Edward Calvin Kendall (1886-1972) que, junto con su equipo en la Clínica Mayo, logra preparar un compuesto cristalino, a partir de los extractos de suprarrenales, dicho compuesto estaba formado por unas 30 sustancias. A medida que los compuestos se purificaban se los iba denominando como A, B, C, D, E, etc. Probando los distintos compuestos se llegó a fabricar por primera vez en 1947 el compuesto E, al que se decidió denominar cortisona, ya que origen derivaba de la corteza suprarrenal. Y el compuesto F que se lo denominó hidrocortisona. El compuesto E logra aliviar las dolencias de pacientes con artritis reumatoide. (Martinez & Col., 2010).

En Latinoamérica, los pioneros en el uso de terapia corticoide fueron los chilenos Rodolfo Armas-Cruz, Joaquín Harnecker y Esteban Parrochia, quienes iniciaron el estudio de pacientes con lupus en 1944. En 1951 comenzaron la terapia con cortisona en 25 pacientes. (Armas-Cruz, Harnecker, & Parrochia, 1952).

4.1.3 Estructura Química. Los esteroides son compuestos orgánicos de 21 átomos que se encuentran estructurados por un núcleo de cinco anillos el ciclo-pentano-perhidrofenantreno. Todas las hormonas esteroides se sintetizan en el organismo a partir del

colesterol, y poseen una estructura de cuatro anillos interconectados (A, B, C y D). Los tres primeros anillos tienen 6 átomos de carbono cada uno y el cuarto anillo solo posee cinco. Los glucocorticoides endógenos poseen grupos cetona en el carbono tres y en el veinte, presentan doble ligadura entre el 4to y el 5to en el anillo A y poseen una cadena lateral 17- β -CO-CH₂OH. Los grupos 11- β -hidroxilo y 17- α -hidroxilo son fundamentales para la expresión de la actividad hormonal; de ellos, el 11- β -hidroxilo parece ser necesario para la unión al receptor celular. (Bruno, 2015)

El cortisol (Hidrocortisona) es el principal glucocorticoide que es producido por la corteza adrenal que se encuentra circulante por el torrente sanguíneo. Un cambio mínimo en la estructura de los glucocorticoides se ve reflejado en grandes diferencias ya sea en su potencia o duración de acción, esta es una de las características más sorprendentes que presentan estos compuestos. La cortisona como la prednisona son 11-ceto-compuestos que se encuentran desprovistos de acción biológica por sí solos; sin embargo, al ser transformados en 11-hidroxicompuestos como cortisol y prednisolona, poseen capacidad de acción. Al momento de agregar una doble ligadura entre los carbonos 1 y 2 del anillo A del cortisol este se convierte en prednisolona que a su vez posee hasta cuatro veces más actividad glucocorticoide que el cortisol. La fluoración incrementa significativamente la potencia glucocorticoide y al mismo efecto disminuye la acción mineralocorticoide. La dexametasona es aún más potente y se emplea como tal o como fosfato sódico o acetato. La betametasona se diferencia del anterior compuesto por la orientación del grupo metilo en posición dieciséis, que se encuentra en posición beta en lugar de alfa. La doble fluoración de la prednisolona en posiciones seis y nueve origina compuestos empleados en terapia dermatológica como la flumetasona, halcinonida y clobetasol, para procesos bronquiales se emplea la beclometasona en aerosol (Bruno, 2015).

4.1.4. Biosíntesis. Todas las hormonas glucocorticoides poseen un anillo básico en común, el cual es el ciclopentanoperhidrofenantreno; sin embargo, variaciones muy pequeñas en los sustituyentes (grupos hidroxilos u otros) afectan profundamente su potencia como el tipo de actividad fisiológica (Lorenzo Fernández, y otros, 2018).

Los corticosteroides son sintetizados a partir del colesterol, por medio de la acción de seis enzimas, que se encuentran localizadas en la mitocondria o en el retículo endoplásmico, pertenecientes a la familia del citocromo P-450 (CYP). El colesterol que se encuentra almacenado en vacuolas lipídicas del interior de las células y, para la esteroidogénesis, debe ser transportado a la membrana interna de la mitocondria, donde se convierte en

pregnenolona mediada por la acción de la enzima 20,22-desmolasa (CYP11A1), la cual provoca una hidroxilación en los carbonos 20 y 22 y la posterior escisión de la molécula entre estos dos carbonos, llegando a formar pregnenolona. Ésta es la reacción limitante de la síntesis y tanto la angiotensina II como la ACTH aumentan los niveles de esta enzima. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Formada la pregnenolona pasará nuevamente desde la mitocondria al retículo endoplásmico, donde puede tener dos transformaciones. La primera en progesterona, mediado por la enzima 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β -HED). En la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, la progesterona se transforma en 11-desoxicorticosterona mediante la acción enzimática de la 21 β -hidroxilasa (CYP21), la cual introduce un hidroxilo en el carbono 21. Mediante la acción de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) se forja la corticosterona y, de la cual por acción de la aldosterona-sintetasa (CYP11B2) se forma la aldosterona. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

En las zonas reticular y fasciculada de la corteza suprarrenal, la pregnenolona puede transformarse también por hidroxilación en el carbono 17 mediante la enzima 17 β -hidroxilasa (CYP17) en 17-hidroxipregnenolona. La 3 β -HED transforma la 17-hidroxipregnenolona en 17-hidroxiprogesterona. Las sucesivas hidroxilaciones en los carbonos 21 y 11 mediante la 21 β -hidroxilasa (CYP21) y la 11-hidroxilasa (CYP11B1) dan lugar al 11-desoxi-cortisol y al principal glucocorticoide, el cortisol. En la zona reticular se sintetizan los andrógenos androstenediona y deshidroepiandrosterona a partir de la 17-hidroxipregnenolona y de la 17-hidroxiprogesterona. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.4.1 Regulación de la síntesis de glucocorticoides. Las neuronas ubicadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo secretan la hormona liberadora de ACTH (CEH) a la eminencia media, que estimulará la síntesis y secreción de ACTH en las células corticotropas de la adenohipófisis. En las zonas reticular y fasciculada de la corteza suprarrenal, la ACTH estimula la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales. La unión de la ACTH y su receptor aumenta los niveles de AMPc, lo cual establece un aumento de la entrada del colesterol circulante en las células suprarrenales. Asimismo, la ACTH incrementa la actividad y la síntesis de las proteínas que transportan el colesterol a la mitocondria y de las enzimas CYP11A1, CYP17, CYP21A1 y CYP11B1. La concentración plasmática de cortisol regula a su vez, por retroacción negativa, la secreción de la ACTH y CRH, cerrándose así el circuito. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

La secreción de las hormonas no es constante a lo largo del día, sino que varía dependiente del ritmo circadiano. La secreción aumenta en las horas previas al despertar y está su máxima por la mañana al levantarse, antes del desayuno, y posee otro pico de secreción después de las comidas; sin embargo, es mínima durante las primeras horas del sueño nocturno. Pero el estrés es un estímulo potente para la secreción de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, independientemente de la concentración plasmática de cortisol y del momento del día en que se produzca. (Chéry Aristil, 2013)

4.1.5 Farmacocinética. El cortisol posee una amplia gama de efectos fisiológicos, entre los cuales tenemos la regulación del metabolismo intermedio, la función cardiovascular, el crecimiento y la inmunidad. Su síntesis y secreción se encuentran reguladas de modo estrecho por el sistema nervioso central, que es bastante sensible a la retroalimentación negativa del cortisol circulante y los glucocorticoides exógenos (sintéticos). En el adulto promedio se secretan en ausencia de estrés de 10 a 20 mg de cortisol al día. La tasa de secreción sigue un ritmo circadiano. (Katzung & Trevor, 2016)

En el plasma, el cortisol se encuentra unido a las proteínas circulantes. La globulina transportadora de corticoesteroides (CBG), capta aproximadamente el 90% de la hormona circulante en circunstancias normales. El resto se va a encontrar libre (5-10%) o unida a la albúmina mediante una unión laxa (5%) y se encuentra disponible para ejercer su efecto sobre células efectoras. Cuando la concentración de cortisol plasmático se encuentra en valores mayores de 20 a 30µg/dl., la CBG se satura y la concentración de cortisol libre aumenta rápidamente. La CBG se eleva con la administración de estrógenos y durante el embarazo, así como en el hipertiroidismo; disminuye ante estados de déficit de proteínas, en el hipotiroidismo, y en presencia de defectos de síntesis de carácter genéticos. (Katzung & Trevor, 2016)

La semivida del cortisol en condiciones normales es de 60 a 90 minutos en la circulación y puede aumentar al momento de administrar hidrocortisona en grandes cantidades o durante situaciones de estrés, hipotiroidismo o hepatopatía. Sólo 1% del cortisol se excreta como cortisol libre en la orina; casi 20% se convierte en cortisona por acción del 11-hidroxiesteroide en el riñón y otros tejidos con receptores de mineralocorticoides antes de llegar al hígado. El cortisol en su mayoría se fragmentará en el hígado. Casi un tercio del cortisol que se produce durante el día será excretado como metabolitos dihidroxicetónicos en la orina. Muchos metabolitos del cortisol se conjugan con ácido glucurónico y sulfato en

los hidroxilos de C3 y C21, respectivamente, en el hígado; después se pierde en la orina. (Katzung & Trevor, 2016)

4.1.6 Mecanismo de acción. Los esteroides suprarrenales actúan uniéndose a receptores intracelulares, la mayor parte de sus efectos conocidos son mediados por sus receptores, que se encuentran ampliamente distribuidos. Estas proteínas forman parte de una superfamilia de receptores nucleares que incluye a los esteroides, esteroides (vitamina D), hormonas tiroideas, ácido retinoico y muchos otros receptores con ligandos desconocidos o inexistentes (receptores huérfanos). Por medio de estos receptores, los esteroides modifican la transcripción génica, alterando la síntesis de proteínas lentamente, así sus efectos tardan en manifestarse, pero poseen una larga duración. Los esteroides pueden actuar también de modo no genómico, activando diferentes receptores de membrana celular, dando una respuesta fisiológica rápida, como cambios en el potencial de acción de membrana o en la activación de los canales de calcio. (Katzung & Trevor, 2016)

Se han identificado dos genes receptores de corticosteroides, uno encargado de codificar al receptor de glucocorticoides regular (GR) y otro que codificará al de mineralocorticoides (MR). Ambos receptores son los que mediarán las distintas acciones de las hormonas. Poseen una estructura muy similar en más de un 90% y ambos se unen al cortisol como a la aldosterona. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.6.1 Receptores de glucocorticoides. En ausencia de esteroides, existen receptores que están asociados a un complejo proteico conformado por diversas chaperonas, estas proteínas mantienen el receptor en una conformación inactiva para adherirse al ADN, pero con afinidad por los esteroides. Estas proteínas son las proteínas de choque térmico o heat shock proteins (hsp) y una inmunofilina. Las inmunofilinas se unen a los inmunosupresores ciclosporina y tacrólimo. (Goodman & Gilman, 2015)

La unión de los corticoides a sus receptores provoca la disociación de estos del complejo proteico y su translocación del citoplasma al núcleo celular, donde se encargarán de modificar la expresión génica. En el núcleo, los receptores se unen en forma de homodímeros a zonas del ADN promotoras o reguladoras de genes denominados Elementos de Respuesta a los Glucocorticoides (GRE). Cuando se activan los receptores GR y se unen a los GRE, aumentan la expresión de activación trans, que da como resultado final el aumento de la síntesis de proteínas. Los genes regulados de esta manera son por ejemplo los de la anexina 1, la lipocortina, el factor inhibidor del factor nuclear kappa B (IKB) y la interleucina 10 (IL - 10). Si los homodímeros de los receptores GR se unen a zonas denominadas GRE negativos

(nGRE), disminuyen la expresión del gen o también denominada represión cis. Dando como resultado el aumento o disminución de la traducción de los ARNm y de las proteínas que ellos codifican, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la proopiomelanocortina (POMC), la osteocalcina, la IL-1 y la IL-2. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Los receptores GR activados también pueden reprimir la transcripción de otros genes uniéndose o interfiriendo en la acción de otros factores de transcripción (represión trans), antagonizando la acción de los factores de transcripción proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear kappa B (NF-KB). De esta manera los glucocorticoides inhiben la síntesis de colagenasa, enzima que tiene la capacidad de intervenir en la destrucción del colágeno en la artritis reumatoide. Esta represión se realiza por el dominio N-terminal de los receptores GR, que no puede llevarse a cabo por los receptores MR que poseen estructura es diferente El otro factor de transcripción proinmunitario y proinflamatorio es el representado por el NF-KB. Al igual que la AP-1. El NF-KB es inducido por atocinas y activa la transcripción de varios genes, involucrados en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y el asma (óxido nítrico-sintasa inducible [iNOS], ciclooxigenasas de tipo 2 [COX-2], etc.). (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Las acciones no genómicas de los glucocorticoides se producen de manera muy rápida, en cuestión de pocos minutos. Ejemplo, el efecto inhibitorio de los corticoides sobre la fagocitosis en los macrófagos se produce en no más de 30 minutos y sin la necesidad de requerir síntesis proteica. Todavía estos mecanismos no son muy bien conocidos, pero parece que se encuentran mediados por receptores localizados en la membrana plasmática, como se ha observado en monocitos y linfocitos B. Los glucocorticoides actúan también de una manera rápida en el sistema nervioso por medio de mecanismos no genómicos. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.6.2 Receptores de mineralocorticoides. Los receptores MR son bastante parecidos a los receptores GR. Lo que hace que ambos tipos de hormonas, sea mineralocorticoides o glucocorticoides, se unan y activen a ambos. Los receptores MR también se encuentran en el citoplasma unidos a proteínas, formando así un complejo multiprotéico. La unión de su ligando deshace el complejo, y el receptor se traslada al núcleo celular, donde se une a zonas similares a las GRE. La aldosterona, actúa en pequeños tipos celulares; sus células diana están representados por epitelios como los de la superficie del colon distal, los de la parte distal de la nefrona, y los conductos de las glándulas salivales y sudoríparas. Se han

encontrado también receptores MR en células no epiteliales, como neuronas del sistema nervioso central (SNC), miocitos cardíacos, células endoteliales y del músculo liso vascular de los grandes vasos. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.6.3 Especificidad de los receptores. Un valor de importancia de los receptores GR y MR es que no poseen especificidad para sus ligando naturales, principalmente los receptores MR, que tienen la misma afinidad tanto por el cortisol como por la aldosterona. Si tomamos en cuenta que las concentraciones séricas del cortisol se encuentran entre 10 y 1.000 veces superiores a las de la aldosterona, el cortisol se uniría saturando a los receptores MR siempre, y las variaciones de la aldosterona sérica no poseerían ninguna repercusión sobre el metabolismo hidroelectrolítico. Esto no ocurre debido, a que en las células en las cuales la aldosterona ejerce su efecto existen una enzima que inactiva los glucocorticoides. Esta enzima llamada lip-HED transforma de modo reversible el cortisol a su forma inactiva o cortisona, con poca afinidad por los receptores MR. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.7 Acciones fisiológicas y farmacológicas de los corticosteroides. Los esteroides están divididos por lo general en glucocorticoides y mineralocorticoides, esta separación poco real, debida a que gran parte de los glucocorticoides poseen acciones y propiedades idénticas a las de los mineralocorticoides. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Los glucocorticoides poseen una amplia gama de efectos debido a que influyen en la función de casi todas las células del organismo humano. Las principales consecuencias metabólicas de la secreción o administración de glucocorticoides se deben a acciones hormonales ejercidas directamente en las células. Sin embargo, algunos efectos importantes son producto de reacciones homeostáticas por la insulina y el glucagón. Aunque algunos de los efectos mediados por glucocorticoides tienen relación con la dosis y se magnifican cuando se administran grandes cantidades con fines terapéuticos, también existen otros efectos conocidos como efectos permisivos, sin estos efectos muchas funciones normales se tornan deficientes. Por ejemplo, la respuesta del músculo liso vascular y bronquial a las catecolaminas disminuye en ausencia de cortisol y se restablece con cantidades fisiológicas de estos glucocorticoides. De manera similar, las respuestas lipolíticas de las células grasas a las catecolaminas, ACTH y hormona de crecimiento disminuyen en ausencia de glucocorticoides. (Katzung & Trevor, 2016)

4.1.7.1 Acciones metabólicas. Las acciones más importantes en el metabolismo de los glúcidos mediadas por los glucocorticoides el incremento de la síntesis a nivel hepático de glucógeno y de glucosa, por medio de la activación de enzimas que participan en la

glucogenogénesis y glucogenólisis, respectivamente, produciendo de esta manera hiperglucemia. Movilizan los sustratos disponibles para la síntesis de glucosa, activando así la lipólisis y liberando glicerol de los tejidos grasos, también aumentando el catabolismo proteico seguido de la liberación de aminoácidos libres a la sangre proveniente del músculo esquelético. Producen también la acción permisiva de otras hormonas, entre estas el glucagón que contribuye con la acción gluconeogénica, y las catecolaminas que producirán lipólisis. A nivel de tejidos periféricos los glucocorticoides reducen la captación de la glucosa por las células del tejido muscular, la piel, el tejido graso y el tejido conjuntivo, para proteger a los tejidos dependientes de la glucosa como fuente de energía que son el cerebro y el corazón. Estas acciones que afectan el metabolismo de la glucosa pueden llegar a empeorar el control de la glucemia en pacientes que presentan diabetes mellitus. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018) (Goodman & Gilman, 2015).

En el metabolismo lipídico, los glucocorticoides producen dos efectos importantes: tienen una valiosa acción lipolítica, y producen una redistribución de la grasa corporal en situaciones de hipercortisonismo crónico o síndrome de Cushing, promoviendo el depósito de grasa en partes específicas del organismo como son el tronco, la zona supraclavicular y la cara, y disminuyendo en las extremidades. Razón por la cual se presencia una obesidad de tipo troncular, cara de luna llena, joroba grasa o cuello de búfalo y también un borramiento de las fosas supraclaviculares. Este efecto se derivaría de la acción hiperglucemiante de los glucocorticoides, que aumentaría la secreción de insulina facilitando el depósito de grasa característico en estas zonas. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018).

Finalmente, las acciones ejercidas sobre el metabolismo de las proteínas son fundamentalmente de tipo catabólico, inhibiendo la síntesis de proteínas y aumentando su degradación, con la posterior liberación de ácidos grasos libres a la sangre, estos a su vez tras un proceso de desanimación, servirán para posterior formación de glucosa en el hígado. Durante un tratamiento prolongado con glucocorticoides sus efectos catabólicos sobre las proteínas podrían evolucionar en una atrofia muscular, osteoporosis causada por la disminución de la matriz proteica ósea, balance negativo de nitrógeno por aumento de la excreción de urea urinaria, como atrofia de la piel. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.7.2 Acciones sobre el equilibrio de agua y electrolitos. Las acciones sobre el balance hidroelectrolítico son ejercidas en su mayoría por los mineralocorticoides, sin embargo, la mayor parte de los glucocorticoides también poseen este tipo de acciones. La aldosterona es el corticosteroide más potente en cuanto al control del equilibrio hidroelectrolítico. Los

mineralocorticoides actúan a nivel de los túbulos distales y los túbulos colectores del riñón para intensificar la reabsorción de sodio del líquido tubular; también incrementan la excreción de potasio e hidrógeno por la orina. Tales acciones en el transporte de electrólitos en el riñón y otros tejidos como el colon, las glándulas salivales y las sudoríparas explican las actividades fisiológicas y farmacológicas que son características de los mineralocorticoides. Por ende, los signos primarios del hiperaldosteronismo son caracterizados como una positividad en el equilibrio de sodio, con siguiente expansión del volumen extracelular, aumentos leves o grado normal de la concentración sodio plasmático, y una cantidad normal o baja de potasio en plasma, y alcalosis, ocasionando a largo plazo hipertensión. Al contrario, la deficiencia en la cantidad de mineralocorticoides ocasiona una abundante pérdida de sodio y contracción del volumen extracelular, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis, produciendo así hipotensión y colapso de origen vascular. (Goodman & Gilman, 2015) (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Los glucocorticoides actúan también en el equilibrio hidroelectrolítico, en la acción de los efectos permisivos de la función tubular y en acciones que conservan la filtración glomerular. Estos compuestos intervienen en la excreción de agua por riñones en forma de factores permisivos. La incapacidad de las personas que prestan una deficiencia de glucocorticoides para excretar agua libre se da como resultado de una mayor secreción de arginina-vasopresina (AVP), que estimula a su vez la reabsorción de agua por medio del sistema renal. Los glucocorticoides también ejercen varios efectos en el metabolismo calcio. Los corticoesteroides disminuyen la captación de calcio por medio de los intestinos e intensifican la excreción de este ion a través de los riñones, efectos que finalmente se resuelven en la disminución de las reservas de totales de calcio en el organismo. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.7.3 Acciones sobre el sistema cardiovascular. Los efectos de mayor notoriedad de los corticoesteroides en el aparato cardiovascular son a consecuencia de los cambios inducidos por mineralocorticoides en el sodio renal. La activación de los MR ejerce de manera directa acciones en el tejido cardiaco y en las paredes vasculares. La fibrosis del corazón se da como resultado al parecer de los efectos directos de los mineralocorticoides en el corazón, mas no por la hipertensión debido a que el tratamiento con espironolactona (antagonista del MR), bloquea la génesis y la evolución de la fibrosis sin presentar alteración en la presión arterial. La segunda acción importante mediada por corticoesteroides en el sistema cardiovascular consiste en aumentar la reactividad de los vasos a diferentes

sustancias vasoactivas. El hipoadrenalismo se ve acompañado por una menor reactividad a los vasoconstrictores (norepinefrina y angiotensina II), posiblemente por una disminución en la expresión de receptores adrenérgicos presentes en la pared vascular. Al contrario de lo que se observa en la hipertensión presente en personas en quienes existe una excesiva secreción de glucocorticoides, como son casi todos los individuos que presentan síndrome de Cushing. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.7.4 Acciones sobre el sistema nervioso (S.N.C.). Las acciones de los glucocorticoides sobre el SNC son complejas y variadas, pudiendo modular diversas funciones, como los patrones del sueño, el estado de ánimo, la conducta, el conocimiento y la excitabilidad cerebral. Se ha observado que, en abundantes pacientes con síndrome de Cushing, sea este de tipo espontáneo o iatrogénico, sufren trastornos psiquiátricos de algún tipo, principalmente estados depresivos, neurosis y psicosis, patologías que mejoran al administrar fármacos inhibidores de la síntesis de glucocorticoides. Se han descrito también trastornos psiquiátricos, como depresión, apatía e irritabilidad, en pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal, que al momento de instaurar un tratamiento hormonal de restitución esta sintomatología mejora o desaparece. La administración de glucocorticoides puede producir cambios conductuales, como euforia, inquietud e insomnio, y aumento de la actividad motora. Son desconocidos los mecanismos mediante los cuales lo glucocorticoides influyen la actividad neuronal, aunque se conoce la existencia de receptores específicos en varias zonas del SNC. Estudios recientes sugieren una producción local cerebral de esteroides (neuroesteroides) que podrían tener un papel en la regulación de la excitabilidad neuronal. La administración de glucocorticoides reduce el edema cerebral, por las acciones sobre la permeabilidad vascular, además de ejercer diferentes efectos indirectos por medio de factores como presión arterial, glucemia y concentraciones de electrolitos. (Goodman & Gilman, 2015) (Lorenzo Fernández, y otros, 2018) (Sánchez García, Pecino Esquerdo, & Pérez Martínez, 2015)

4.1.7.5 Acciones musculo-esqueléticas. Una administración crónica de glucocorticoides aumenta el catabolismo proteico en el tejido muscular, debido a que éstos inhiben la captación y utilización de glucosa, inhiben la síntesis de proteínas y estimulan su degradación. Por lo tanto, en este tejido se produce una disminución en su masa, con la posterior aparición de debilidad muscular y fatiga. Se produce también una disminución en la perfusión vascular muscular lo que favorece a una menor nutrición y desarrollo. Este efecto catabólico ejercido sobre los músculos explica la miopatía que suele aparecer en

ciertos casos de hipercortisolismo. En la insuficiencia suprarrenal los glucocorticoides y los mineralocorticoides disminuyen, produciéndose así alteraciones electrolíticas, del volumen extracelular y de la glucemia, lo que conlleva a una posterior debilidad muscular. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Los glucocorticoides afectan además al metabolismo óseo. Su administración en dosis superiores a las fisiológicas causa osteopenia, debido a que disminuyen la formación de hueso al inhibir la proliferación y función de los osteoblastos. Inhiben también la reabsorción intestinal de calcio y aumentan su excreción por vía renal, provocando un incremento de la actividad paratiroidea con un aumento en los niveles séricos de parathormona y, un incremento en la actividad osteoclástica. Se produce también un aumento en el catabolismo de las proteínas óseas. Todas estas acciones en conjunto colaboran con la resorción ósea y la osteoporosis. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.7.6 Acciones sobre otras hormonas. La administración de glucocorticoides en altas dosis durante la niñez y adolescencia impide la acción de diversos estímulos sobre la hormona de crecimiento (GH), ejerciendo además una acción inhibitoria directa sobre los cartílagos de crecimiento. Dando como resultado que el crecimiento se detenga. Inhibe también la secreción de tirotrópina (TSH), gonadotropina y prolactina por la hipófisis. Puede ayudar en la síntesis de adrenalina a partir de noradrenalina y reducir la formación de triyodotironina (T3) a partir de tiroxina (T4). (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

4.1.7.7 Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. La modulación de la respuesta inflamatoria, sin importar la causa de la inflamación, sea: infecciosa, inmunológica, química o física, es la aplicación más valiosa tanto clínicamente y terapéuticamente que poseen de los glucocorticoides. Razón por la cual son muy utilizados en el esquema de tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y en el trasplante de órganos o tejidos. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018)

Los glucocorticoides poseen efectos profundos en la distribución, concentración y función de los leucocitos periféricos, afectando de manera notoria sobre las manifestaciones de la inflamación, afectando también a aquellos encargados de la supresión de las citocinas y quimiocinas inflamatorias, así como de diferentes mediadores de la inflamación. (Katzung & Trevor, 2016)

Cualquiera que sea el agente causal de la inflamación se va a caracterizar por la extravasación de leucocitos e infiltración de los tejidos que se encuentren afectados. Esta cascada de reacciones se encuentra mediadas por una serie compleja de interacciones de

moléculas de adhesión de leucocitos con moléculas que se localizan en las superficies endoteliales, que serán inhibidas por los glucocorticoides. (Goodman & Gilman, 2015)

Después de tan solo una sola dosis glucocorticoide de acción breve, la concentración de las concentraciones de linfocitos T y B, monocitos, eosinófilos y basófilos disminuyen en la circulación, mientras que la concentración de neutrófilos se ve aumenta. Los cambios se van reflejados con mayor importancia a las seis horas y disminuye a las 24 horas. (Lorenzo Fernández, y otros, 2018) (Katzung & Trevor, 2016)

El incremento de los valores de neutrófilos se debe a un mayor paso de estos desde la médula ósea hacia la sangre y por una disminución en la migración desde los vasos sanguíneos, lo que posteriormente da resultado a una disminución del número de células en el sector donde se encuentra la inflamación. La reducción de los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes se da como resultado, del desplazamiento de estos desde el lecho vascular hasta el tejido linfoide. (Katzung & Trevor, 2016)

Los glucocorticoides inhiben también la función de los macrófagos hísticos y diversas células presentadoras de antígenos. El efecto sobre los macrófagos es muy notorio y limita la capacidad de fagocitosis y eliminación de microorganismos, tanto como la producción de TNF, IL-1, metaloproteinasas y activador del plasminógeno. Los macrófagos tanto como los linfocitos producen menos interleucina 12 e interferón e importantes inductores de la actividad de las células TH1 y de la inmunidad celular. Los glucocorticoides median de igual manera en la respuesta inflamatoria inhibiendo la fosfolipasa A2, reduciendo de esta manera la síntesis de ácido araquidónico, el cual es precursor de prostaglandinas y leucotrienos y del factor activador plaquetario. (Katzung & Trevor, 2016)

Finalmente, los glucocorticoides actúan reduciendo la excreción de la ciclooxigenasa-2, que a su vez disminuye la cantidad de enzima que se encontrara disponible para la producción de prostaglandinas. (Katzung & Trevor, 2016)

4.1.8 Reacciones adversas. Tiene como causa común la iatrogenia debido a la dosis mal empleada, que resulta ser un factor de riesgo fuerte para su aparición. Los corticoides poseen acciones en casi todo el organismo, por lo tanto, sus reacciones adversas en especial después de una terapia sistémica son múltiples y variadas, desde aquellas que poseen una complicación no seria, pero que causa sensación poco placentera a otras que llegan a poner en riesgo la vida. Sin embargo, varios de estos efectos son manejables. (Bruno, 2015)

4.1.8.1 Reacciones adversas agudas. Una reacción de relevancia es la estimulación del SNC que conduce a producir cuadros de psicosis, fenómeno no se encuentra aún bien

comprendido y presenta un componente fuertemente idiosincrático. Otra reacción de relevancia es la insuficiencia adrenal aguda causada por la supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que se puede convertir en mortal debido ya que provoca un desbalance autonómico. Una forma leve del síndrome de deprivación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa descamación dérmica y eritema nodoso. (Serra, Roganovich, & Rizzo, 2012)

4.1.8.2 Reacciones adversas crónicas. Se refieren al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrollará a partir de la terapia crónica, situación que se ve reflejada por la supresión del eje HPA. Se presentara el aspecto cushingoide con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones virales y oportunistas, osteoporosis u osteonecrosis, una pérdida en la masa muscular cuyo grado puede llegar al extremo conocido como la miopatía esteroidea; se presentaran episodios de depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados; edemas por retención de sodio y agua pudiendo presentar riesgo a hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca; alteraciones cutáneas como acné, estrías, hirsutismo, equimosis. Estos fármacos pueden llegar a producir hipokalemia, trastornos reproductivos: amenorrea, infertilidad; cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna. Algunos pacientes que presentan enfermedades crónicas tales como asma o reumatismo se hacen dependientes a corticoides, circunstancia que dificulta la sustitución por otro esquema terapéutico. El consumo pediátrico prolongado puede tener como consecuencia un retardo en el crecimiento del niño que se verá reflejado en la talla. (Serra, Roganovich, & Rizzo, 2012)

Los corticoides inhalados presentan efectos adversos a nivel local, tales como disfonía en aproximadamente el 50% de los pacientes y candidiasis oral en casi el 5% de los pacientes; sin embargo, los pacientes que reciben dosis diarias en gran proporción también presentan efectos sistémicos que se comparan a los ocasionado por el consumo de corticoides orales, especialmente presentaran trastornos del HPA. Los corticoides tópicos de los cuales su uso se ve prolongado generan atrofia dérmica y aparición de infecciones locales. (Ricciardolo, 2007)

Los glucocorticoides se consideran drogas de elevado riesgo fetal. Pero las evidencias actuales no muestran algún tipo de riesgo de teratogenia, pero su uso en el embarazo será indicado y recomendado sólo si el beneficio supera al riesgo, ya que la exposición a un

tratamiento continuado durante la etapa de embarazo puede llegar a suprimir el eje HPA del recién nacido y además de que se desconoce el riesgo potencial por una exposición crónica sobre el SNC del feto. Si se requiere, de preferencia se debería administrar en una mujer embarazada hidrocortisona pues se metaboliza ampliamente por la placenta. (Tomlinson, Walker, Bujalska, & Col., 2004).

4.1.9 Indicaciones terapéuticas. Son utilizados en gran medida en la actualidad, ya que empíricamente se ha demostrado que gran cantidad de procesos inmunológicos mejoran sus procesos. Principalmente son usados por sus gran actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Se debe tomar en cuenta de manera especial los procesos de riesgo-beneficio, debido a que presentan una gran variedad de efectos adversos. Los fármacos relacionados con los mineralocorticoides tienen un espectro terapéutico más bajo, siendo usados para casos extremos de hipotensiones posturales y terapias de restauración hormonales. (Chávez Hernandez, 2014)

Tomando en cuenta parámetros tales como potencia, duración de acción y actividad de los corticoides se debe aplicar un correcto tratamiento. La potencia varía dependiendo del corticoide donde encontramos que la betametasona tiene una actividad 30 veces mayor a la hidrocortisona por lo que pueden calcularse dosis entre ellos sin variar la potencia. Sin embargo un factor que tiene una gran importancia es la duración de acción donde es de preferencia usar fármacos de acción corta o intermedia (hidrocortisona, prednisona), debido a que en los casos que se presentan como emergencia o agudos van a responder de mejor manera que a los de una duración más prolongada, debido a que en caso de presentarse una dosis alta en al ser usada en una sola dosis no presentara efectos adversos. En los tratamientos de sustitución o restauración es preferible usar este tipo de compuestos teniendo una correcta relación entre las pautas de dosificación y la secreción natural, siendo utilizada comúnmente en días alternos, con fármacos que presenten un efecto terapéutico de 48 horas, pero que a su vez no presenten una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por más de 24 a 36 horas, siendo la prednisona o metilprednisolona los fármacos de preferencia para este tipo de esquema terapéutico. (Goodman & Gilman, 2015)

Para enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal donde se requieren administración diaria de corticoterapia se requerirán compuestos de acción prolongada (dexametasona, betametasona), al igual que en patologías donde se requiere un efecto inmunosupresor. (Chávez Hernandez, 2014)

En aquellos procesos patológicos donde se desea que el compuesto actúe como antiinflamatorio o como inmunoregulador se debe usar de preferencia un elemento que posea una baja actividad mineralocorticoide; sin embargo, los compuestos como hidrocortisona o cortisona pueden ser usados en terapias antiinflamatorias de corta duración siempre que los pacientes no presenten patologías como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva o cualquier otro tipo de riesgo cardiovascular. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.1 Tratamiento de sustitución en enfermedades suprarrenales

4.1.9.1.1 Insuficiencia suprarrenal. Esta patología podemos dividirla en dos grupos, los cuales estarán representados por: la insuficiencia renal primaria la cual representa una incapacidad de la glándula suprarrenal para la producción normal de hormona; y, la insuficiencia renal secundaria causada por una escasa liberación por parte la hipófisis de hormona ACTH. La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es una patología poco común, en la que encontramos una destrucción de las glándulas suprarrenales de manera progresiva lo que finalmente producirá un déficit de ambos tipos de hormonas corticoides; sin embargo, para que se presente la enfermedad el parénquima de la glándula debe presentar una destrucción del superior al 90%. La insuficiencia suprarrenal secundaria tiene su origen iatrogénico y es mucho más común, debido al amplio uso de terapia corticoide de uso crónico o a casos extirpación quirúrgica de la glándula. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.1.2 Insuficiencia suprarrenal crónica. La terapia corticoide debe corregir la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoide, los compuestos utilizados con mayor frecuencia son la hidrocortisona y el cortisol; siempre ajustando las dosis a masa corporal del paciente, por lo general las dosis que se usan son de 20-30mg/día, con un protocolo de administración que dividida dos tercios de la dosis total en una toma por la mañana y el resto al finalizar la tarde, teniendo esta terapia como objetivo calcar el ritmo circadiano de secreción diaria; debido a que la administración de cortisol no llega a cubrir las demandas de mineralocorticoide se requiere la utilización de un mineralocorticoide en este caso la fludrocortisona en dosis de 0.05-0.1 mg/día por vía oral a la que se le añade una abundante ingesta de sal. (Chávez Hernandez, 2014)

4.1.9.1.3 Insuficiencia suprarrenal aguda. Esta patología puede ser desatada por una crisis suprarrenal debida a una intensificación de la insuficiencia suprarrenal crónica; sin embargo, se da en mayor porcentaje por una brusca interrupción de una prolongada corticoterapia. El tratamiento debe tener como base la reposición de glucocorticoides y a su vez corregir la pérdida de agua y sodio, se utiliza de manera muy acertada un bolo de

reposición de 100mg de hidrocortisona con un tratamiento de mantenimiento a 10mg/hora, lo que corrige los nivel de cortisol en sangre; además, es correcto administrar líquidos isotónicos con glucosa al 5% corrigiendo de esta manera la hiperpotasemia, hiponatremia y la deshidratación; es necesario la utilización de un mineralocorticoide de manera coadyuvante debido a que las altas dosis de glucocorticoides aumenta el efecto mineralocorticoide. Una vez que se haya corregido la crisis la dosis de corticoides debe ser retirada de manera paulatina hasta lograr una dosis de mantenimiento oral. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.1.4 Hiperplasia suprarrenal congénita. Patología caracterizada por mutaciones recesivas que causan un defecto hormonal en la síntesis de corticoides en especial del cortisol, este defecto se puede ver acompañado con defectos en la producción de aldosterona. La deficiencia de cortisol provoca una hiperplasia suprarrenal por secreción aumentada de ACTH. El trastorno de la CYP21A2 es el más frecuente. Para su tratamiento se instala una terapia glucocorticoide que inhiba la secreción de ACTH, de preferencia suele utilizarse la prednisona en dosis única durante la noche, en niños el fármaco de elección es la hidrocortisona. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.2 Tratamiento de enfermedades reumáticas. Debido al efecto antiinflamatorio y a la capacidad inmunoreguladora de los corticoides se convierten en fármacos ampliamente usados en este tipo de enfermedades. Su amplio espectro de administración nos permite usarla de manera oral, intramuscular que posee una baja biodisponibilidad, intravenosa, cutánea, así como en infiltraciones intraarticulares y periarticulares. En afecciones como la gota y brotes de artritis reumatoide son utilizados principalmente glucocorticoides como la dexametasona que poseen una acción prolongada; en patologías como le lupus eritematoso sistémico o las vasculitis los bolos intravenosos prednisona o metilprednisolona están indicados. Para evitar el efecto supresor del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mientras se requiere un tratamiento sistémico se recomienda el uso de fármacos que posean un espectro intermedio de acción como lo son la prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort. Siempre el tratamiento corticoide debe verse adaptado al tipo de afección, gravedad, respuesta y la tolerancia que presente el paciente. En casos de artritis reumatoide el uso de glucocorticoide se adapta desde las dosis más bajas hasta llegar a la dosis mínima eficaz, de esta manera para casos de exacerbaciones la poliartritis crónica o manifestaciones sistémicas graves queda reservadas las dosis altas que alcanzan una dosis de 1mg/kg/día. También pueden utilizarse tratamientos intraarticulares con betametasona en pacientes que

presenten brotes agudos de afectación de una o pocas articulaciones siempre teniendo en cuenta que las infiltraciones deben tener un tiempo prolongado entre administraciones para conservar la funcionalidad de la articulación. (Bruno, 2015) (Gallardo, Molina, López, & González., 2005)

4.1.9.3 Tratamiento de enfermedades pulmonares.

4.1.9.3.1 Asma bronquial. Siendo una patología que provoca una inflamación de tipo reversible a nivel de las vías respiratorias, el uso de terapia corticoide se encuentra dentro del tratamiento por su acción antiinflamatoria. Actualmente se utilizan la budesonida o fluticazona con dosis de 200-500mg/día en el asma leve y de 200-1000mg/día en el asma moderado, por lo general se aplican por medio de inhaladores de polvo seco. Para casos de agudizaciones asmáticas graves que no responden a beta-bloqueantes es recomendado el uso intravenoso de la metilprednisolona a dosis de 80-120mg cada 6 horas terapia que debe ir disminuyendo conforme los signos de agudización van cediendo. (Chávez Hernandez, 2014)

4.1.9.3.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento de elección de esta patología son broncodilatadores, pero con controversia se puede usar glucocorticoides. Sin embargo, en las exacerbaciones del EPOC se encuentra demostrada la eficacia de la corticoterapia que deben ser usados en dosis de 30mg cada 6 horas por 3 días e iniciar una reducción gradual posterior. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.3.3 Tuberculosis pulmonar. La terapia corticoide no posee gran actividad ni beneficio en esta patología; sin embargo, en aquellos pacientes donde la función pulmonar tiene un gran deterioro, encontramos hipoxemia grave o derrame pleural, esta terapia mejora los síntomas y apoya en la reabsorción del exudado pleural. (Chéry Aristil, 2013)

4.1.9.4 Enfermedades alérgicas. La terapia con corticoides se utiliza en casos de reacciones alérgicas agudas o graves, con administración intravenosa de 125mg de metilprednisolona cada 6 horas hasta que los síntomas desaparezcan. Se pueden usar glucocorticoides orales en terapias cortas y descendentes en patologías como la urticaria o alergias de contacto. Una combinación entre glucocorticoides y antihistamínicos pueden ser utilizados de manera tópica nasal en las rinitis alérgicas. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.5 Enfermedades de la piel. La terapia de corticoides por administración tópica se puede usar en un gran tipo de dermatosis de tipo inflamatorias, pero la absorción del fármaco se va a ver definida por el tipo de presentación ya sea crema, pomada o ungüento; el tratamiento siempre debe ser conservado hasta que la curación de la patología, teniendo siempre en cuenta la potencia, el grado de absorción sistémica, ya que podremos llegar a

producir efectos secundarios no deseados. En algunas patologías que se agudizan el uso de glucocorticoides está recomendado de manera sistémica. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.6 Enfermedades oftalmológicas. Los glucocorticoides se utilizan en procesos como conjuntivitis, blefaritis, queratitis aplicados de manera externa en los párpados o en la cámara del ojo, de este modo pueden alcanzar concentraciones idénticas a las sistémicas pero sin presentar efectos secundarios. En casos de transparente corneal o uveítis el uso sistémico del corticoide está indicado ya que posee una mejor acción antiinflamatoria que los AINES. En casos de rechazo a trasplante, compresión de nervio óptico o reacciones alérgicas graves se debe utilizar de manera intravenosa la terapia corticoide. Teniendo en cuenta que la presión ocular se ve aumentada por la aplicación local de corticoide hay que proveer su uso solo en afecciones graves. (Díaz & Undurraga, 2013)

4.1.9.7 Enfermedades hematológicas. Se utiliza por lo general terapia sistémica de glucocorticoides, en especial el uso de prednisolona en varias patologías entre las cuales se presentan las anemias aplásica y hemolítica autoinmune, la neutropenia autoinmune, leucemia, linfomas y en especial en los trasplantes de medula. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.9.8 Enfermedades gastrointestinales. El empleo de glucocorticoide constituye la terapia de elección para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en aquellos casos que presenta brotes moderados a graves, utilizando dosis de prednisona de 0.75-1mg/kg/día con pautas de descenso tras la mejoría (Chávez Hernandez, 2014)

4.1.9.9 Trasplante de órganos. La terapia corticoide es la base fundamental de un correcto trasplante, su uso se realiza antes y después de este; antes de que el paciente sea intervenido se realiza una terapia con dosis elevadas de corticoides para causar inmunosupresión por lo general se utiliza prednisona y ciclosporina; después de la intervención se realiza una terapia inmunosupresora de mantenimiento para evitar de esta forma el rechazo del trasplante utilizando dosis bajas de corticoides. (Goodman & Gilman, 2015)

4.1.11 Contraindicaciones. En pacientes en los cuales se presente: epilepsia, psicosis, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial grave, tromboembolismo reciente, infecciones sistémicas como tuberculosis, herpes o micosis sin tratamiento, glaucoma, miastenia gravis, diabetes mellitus descompensada o complicada el tratamiento con terapia corticoide se encuentra contraindicado. Son contraindicaciones relativas la presencia de úlcera péptica, osteoporosis, embarazo y lactancia. (Chéry Aristil, 2013)

4.2. VIH-SIDA.

4.2.1 Definición. El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente etiológico de la patología conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida; el cual fue definido por primera vez en el año 1980 por parte de médicos de California y New York; al inicio del estudio del virus se detectaba que este virus afectaba en su mayoría a la población homosexual por lo que se lo denominó GRID (Inmunodeficiencia relacionada con homosexuales); se logra aislar el VIH-1 en el año 1983 por parte de médicos franceses. (Córdoba, 2016) (Carroll, y otros, 2016).

El VIH pertenece al género *Lentivirus*, familia *Retroviridae*; es un virus esférico, compuesto por una envoltura lipídica, nucleocápside, nucleoide y proteínas de matriz; con un diámetro de 80-100nm y con espículas de 8nm de largo. Un estudio del genoma humano llega a calcular que en un 8% de este se encuentran secuencias de retrovirus, los cuales son denominados retrovirus humanos endógenos (Córdoba, 2016)

La infección causada por el VIH se encarga de destruir el sistema inmunitario de una manera progresiva y gradual, misma razón por la que el organismo del paciente infectado no pueda combatir fácilmente infecciones, haciéndose blanco de agentes oportunistas. (Lopez, 2018)

4.2.2 Incidencia y prevalencia. Según la OMS la prevalencia de VIH/SIDA a nivel mundial ha aumentado notablemente, considerando a esta enfermedad como un gran problema en salud pública en los últimos años, siendo una infección prevenible con las debidas medidas de seguridad y cumpliendo con protocolos establecidos por la misma entidad para frenar o aplanar la curva de contagios. Se han notificado 78 millones de personas que se han infectado con VIH en los últimos 35 años desde que fueron informados los primeros casos, de los cuales 35 millones han muerto por enfermedades relacionadas con el SIDA. (ONUSIDA, 2019)

La GHO (Global Health Observatory data repository) junto con la OMS realizan seguimiento continuo de las cifras de múltiples patologías a nivel mundial, teniendo como objetivo proporcionar un acceso fácil y oportuno a los datos y las estadísticas de los países centrados en estimaciones comparables y a los análisis de la OMS para monitorizar la situación y las tendencias mundiales, regionales y nacionales. (World Health Organization, 2019)

Dentro de los datos estadísticos globales se encuentra una incidencia de 37'900.000 personas de todas las edades que viven con VIH, encontrando al continente africano con el

mayor número de contagios cuyas regiones Sur África, Mozambique y Nigeria se encuentran en los primeros 3 puestos con 7'700.000; 2'200.000 y 1'900.000 respectivamente. (World Health Organization., 2019)

Según estadísticas mundiales analizada, el VIH/SIDA se observan un número aproximado de 770.000 defunciones en el año 2018, observado que existe un predominio en el número de defunciones mundiales en el grupo etario mayor a 15 años, siendo también el género masculino el más afectado; de acuerdo a la cantidad de contagios que se presentan anualmente se puede observar un marcado descenso en la mortalidad en los últimos años. (World Health Organization., 2019)

Respecto a los datos recopilados a nivel nacional dados por la Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública, en conjunto con el MSP y el INEC realizan seguimiento a esta patología publicando constantemente artículos prevalencia e incidencia de esta patología. Donde podemos observar que la evolución de la epidemia de VIH muestra una tendencia creciente, sin embargo hasta el año 2019 se presentaba un crecimiento constante y a partir de aquí los datos nos reflejan una disminución de casos hasta el año 2014 donde adquiere la infección un patrón constante y oscilante. El mayor número de casos diagnosticados en el Ecuador corresponde al año 2009 con 5336 casos, mientras que en el 2018 se notificaron 4.077 casos nuevos de VIH. (INEC, 2018)

A nivel nacional existen en su totalidad 33.473 personas diagnosticadas hasta el año 2018 y desglosando por provincias, la provincia de Guayas presenta mayor número de casos con 10.412 personas viviendo con VIH. Loja se ubica en el puesto 11 con 347 casos con el género masculino siendo el más afectado. (Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública., 2018)

En cuanto a la tasa de mortalidad por SIDA, el MSP y el INEC publicaron estudios que muestran que en el grupo de edad de hombres de 15 a 50 años el SIDA es una causa importante de mortalidad ubicándose en el 4to puesto con el 5,6% del total de defunciones. Mientras que la tasa por cada 100.000 habitantes oscila presentando un ascenso progresivo en los últimos 3 años, presentando en el 2017 5.02 defunciones por 100.00 habitantes. (Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública., 2018) (INEC, 2018)

4.2.3 Clasificación. Se ha logrado determinar dos tipos de agentes causantes de SIDA, clasificándolos en VIH-1 y VIH-2; quienes tiene similitud tan solo en un 40% y que se encuentran diferenciados por las características de organización en su genoma y sus relaciones filogenéticas evolutivas. Así a su vez subclasificándose el VIH-1 por su proteína ENV en grupos virales M, N y O. Siendo el grupo M los responsables de los casos de la

pandemia en su mayoría, este grupo a su vez se divide en A, B, C, D, F, G, H, J y K. (Carroll, y otros, 2016)

De manera idéntica se han podido determinar una subdivisión en el tipo VIH-2 los cuales se clasifican en A, B, C, D y E. (Carroll, y otros, 2016)

4.2.4 Propiedades. El virus se encuentra formado por tres capas concéntricas, la primera una envoltura glicoproteína la cual contiene glicoproteínas virales, seguida de una matriz proteica y en el interior una cápsula densa la cual contiene material genético y enzimas que ayudan a completar el ciclo replicativo. (Lopez, 2018)

4.2.5 Replicación vírica

4.2.5.1 Adsorción y penetración. Las glicoproteínas “env” o de envoltura viral median el reconocimiento, fusión y entrada de VIH a las células susceptibles. El VIH utiliza como principal receptor celular a la molécula CD4, la cual podemos encontrarla principalmente en los Linfocitos T CD4, en monocitos y en macrófagos. (Lopez, 2018)

A nivel celular, la infección inicia al momento que las glicoproteínas virales gp120 entran en contacto con el receptor CD4 celular; posteriormente con ayuda de gp41 y un correceptor, se produce una fusión entre membranas celular y viral, lo que permite que la cápsula viral ingrese en la célula. El VIH-1 utilizan dos receptores especiales uno de ellos es el receptor de B-quimioquina CCR5, el que se encarga de determinar el tropismo viral por macrófagos o el receptor-4 de quimioquinas del tipo CXCR4 conocida como fusina, el cual determina el tropismo por las células T. (Lopez, 2018)

La mayoría de las infecciones primarias por VIH-1, no destruye las células, de modo que constituye una especie de reservorio celular. La segunda etapa de la infección por VIH es mucho más agresiva y se asocia a la destrucción de los linfocitos infectados. Una vez que el VIH ha ingresado y se encuentra en el citoplasma celular, el ARN genómico viral (ARNg) es transcrito en forma inversa una molécula lineal de ADN de doble cadena por acción de la enzima viral TR (transcriptasa reversa) (Lopez, 2018)

El nuevo ADN de doble hebra viral, junto con proteínas virales y celulares, forma el denominado complejo de preintegración (CPI) en el citoplasma celular, que migra hacia la membrana nuclear utilizando la red de microtúbulos celulares. El sitio de integración del ADN viral al cromosoma del hospedero es aleatorio; sin embargo, el proceso se favorece en sitios de la cromatina que presentan una alta tasa de transcripción (genes activos)

4.2.5.2 Transcripción. El ADN viral ahora denominado provirus, en el cual la región codificante del virus es flanqueada por secuencias repetidas denominadas repeticiones

terminales largas (LTR) incluyendo el promotor viral en el extremo 5' del provirus. El proceso de transcripción utiliza la ARN polimerasa II. El transcrito viral contiene diversos sitios para su procesamiento generando más de treinta ARNm. (Lopez, 2018)

Los ARNm virales se pueden agrupar en tres poblaciones: ARNm no procesados, ARNm parcialmente procesados y ARNm procesados. Donde los transcritos parcialmente procesados y no procesados son exportados desde el núcleo con la asistencia de la proteína viral rev, que interactúa con un elemento estructural presente en el ARN viral, denominado elemento de respuesta a rev, (RRE). Los transcritos parcialmente procesados dan origen a las proteínas env, vpu, vif, y vpr. El transcrito no procesado o completo codifica para las poliproteínas virales gag y gag-pol. (Lopez, 2018)

4.2.5.3 Productos proteicos tempranos. Tat (trans-activador of transcripción) es un regulador positivo que incrementa la síntesis de los ARNm virales. Su función es dependiente de una secuencia específica de reconocimiento. (Lopez, 2018)

Nef (negative factor) disminuye la expresión del receptor viral CD4 y de otras proteínas asociadas a la respuesta inmunitaria, como CD, y del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I) en la superficie de las células infectadas, interfiriendo de esta manera con los procesos celulares de señalización, siendo por tanto un factor positivo para la progresión del virus. (Lopez, 2018)

Rev (regulator of viral expression) participa en el proceso de maduración de los ARNm virales y es responsable de la exportación hacia el citoplasma de los ARNm virales no procesados y parcialmente procesados. (Lopez, 2018)

4.2.5.4 Productos proteicos tardíos. Vpu (viral protein, unknown) aumenta la eficiencia del ensamblaje y la liberación de las partículas virales de la membrana plasmática. Además, participa en la degradación del receptor CD4 en el retículo endoplasmático (ER). (Lopez, 2018)

La proteína viral vif (virion infectivity factor) facilita el desensamble y otros eventos tempranos de la infección. Además contrarresta el efecto antiviral de la proteína celular APOBEC3G (apolipoprotein BmRNA-editing catalytic polypeptide) (Lopez, 2018)

La proteína Vpx, (proteína viral X), sólo presente en los VIH-2, permite la infección de los macrófagos y la diseminación viral. (Lopez, 2018)

Vpr (viral protein regulatory) participa en múltiples etapas del ciclo replicativo, se encuentra en el virión, en las células infectadas y en suero y fluido cerebroespinal. (Lopez, 2018)

4.2.5.5 Proteína viral env. Es una glicoproteína precursora, participan en la unión a los receptores celulares y en la penetración del virus a la célula blanco. (Lopez, 2018)

4.2.5.6 Proteínas virales gag y gag-pol. La poliproteína gag (antígeno grupo específico) se acumula en la membrana plasmática. Durante el proceso de maduración viral, gag es procesada por la proteasa viral, originando los componentes estructurales del virus: la proteína de la matriz (MA/p17), la proteína de la cápsula (CA/p24), la proteína de la nucleocápsula (NCp7) y la proteína p6. La MA se asocia a la membrana viral interior dando origen a la matriz viral; NC recubre el genoma viral formando la nucleocápsula viral; CA forma una cápsula cónica alrededor de la nucleocápsula viral y de las enzimas transcriptasa reversa e integrasa incluidas en la partícula viral. La p6 ayuda a que vpr sea incorporada en la partícula viral. La poliproteína gag-pol se genera a partir de un evento de desplazamiento del marco de lectura abierto en un nucleótido. (Lopez, 2018)

La transcriptasa reversa (TR) sintetiza ADN a partir de un molde de ARN. Esta no tiene actividad de corrección de lectura. Por lo que esta variabilidad permite escapar al virus de la respuesta inmune y generar cepas resistentes a los antivirales. (Lopez, 2018)

4.2.5.7 Elementos cis-reguladores de la replicación viral en la región 5'UTR del ARNm. Su característica es presentar estructuras secundarias de ARN las cuales participan en los diferentes procesos de transcripción. (Lopez, 2018)

4.2.5.8 Ensamblaje de VIH-1. En la membrana plasmática principalmente las partículas virales se ensamblan. El extremo N-terminal de la proteína viral gag interactúa con la sección de la membrana plasmática, la cual posteriormente se convertirá en la capa interna de la membrana viral, la proteína viral gag interactúa también con el ARN viral, el que será el posteriormente el genoma de nuevas partículas virales. (Lopez, 2018)

El ARN genómico (ARNg) es reconocido de manera específica, ya que posee la señal de encapsidación, el segmento de ARN que contiene los principales determinantes de la señal de encapsidación se ubica en la región 5'UTR del ARNm viral y se remueve durante el proceso de maduración de los ARN virales (splicing). (Lopez, 2018)

4.2.5.9 Liberación. Las partículas virales nuevas que han sido sintetizadas son liberadas por yemación por medio de la membrana plasmática, por medio de este proceso el virus obtiene su envoltura. Las partículas virales se liberan en un estado inmaduro por lo que no son infecciosas. Después de culminado el proceso de yemación, la proteína viral PR se autoprocresa y continúa con el procesamiento de las poliproteínas gag y gag-pol, este proceso

se denomina maduración. Al final del proceso de maduración la partícula viral se convierte en infecciosa y puede empezar un nuevo ciclo. (Lopez, 2018)

4.2.6 Historia natural de la infección. La infección por VIH no tratada puede extenderse asintomática a lo largo de 10 años, tiempo en el que por lo general se comienza a reconocer la clínica patológica. Se describe que luego de la infección primaria entre la mucosa y la viremia inicial existe un lapso de 8 a 11 días, siendo detectable el virus durante la semana 8 o 12 posterior a la infección, durante este periodo el virus se ha diseminado por todo el organismo, llegando principalmente a los órganos linfoides. Se ha calculado que el virus tiene una capacidad de replicación diaria de 10 mil millones de partículas que son destruidas y producidas, con un promedio de vida en plasma de 6 horas y con un promedio de duración de ciclo de 2.6 días. Ante la excesiva reproducción del virus y la poca efectividad de corrección de la transcriptasa inversa, se ha calculado que el virus presenta mutaciones dentro del organismo todos los días. (Carroll, y otros, 2016)

El signo principal de infección por VIH es el agotamiento del número de linfocitos T, se ha indicado también que una cura completa de la infección se vería imposible, si existieran un millón de células anamnésicas dentro del organismo tardarían aproximadamente 70 años en deteriorarse y morir, ya que estas células que representan una fracción de linfocitos CD4 infectados de manera productiva con una pequeña carga viral que le permite ser un reservorio y permitir la infección latente. (Carroll, y otros, 2016)

Se encuentra demostrado también que una mayor actividad de linfocitos CD8 citotóxicos, una correcta función de los CD4 y una respuesta mejorada de los anticuerpos producen mecanismos que modulan el riesgo de transmisión viral, y se cree que dichos mecanismos juegan una parte importante en los pacientes expuestos por VIH que permanecen seronegativos o que presentan un desarrollo lento de la enfermedad. (Córdoba, 2016)

4.2.6.1 Patogenia y aspectos patológicos. Existen dos grupos de células que intervienen de manera decisiva en la patogenia del virus. Uno de estos pertenece a un grupo de monocitos que expresan células CD4 en sus superficies, mismos que son los principales tipos de células infectadas a nivel de cerebro. Otro grupo son los macrófagos, los cuales pueden presentar la infección en localidades tanto cerebrales como pulmonares, y además son fuente de infección de virus M-trópicos y T-Trópicos. A diferencia de los linfocitos CD4 los monocitos presentan resistencia a los efectos citopáticos del VIH, lo que permite al virus sobrevivir dentro de la célula y con ello proceden a llevar al virus a diferentes destinos a

nivel del organismo, en especial a pulmones y cerebro. En los macrófagos el VIH puede permanecer replicándose por largo tiempo. (Carroll, y otros, 2016)

4.2.6.2 Vías de transmisión. Existen diversos métodos de transmisión del VIH, de la cual la más frecuente y más reconocida en la transmisión por medio de relaciones sexuales, existen también transmisión vertical y por medio de sangre siendo esta principalmente por transfusiones sanguíneas o en el caso de pacientes con enfermedad de drogadicción al momento de compartir las agujas. (Wolff, 2018)

La transmisión sexual que presenta mayor eficacia es la que realiza de manera genitoanal, que ocurre por lo general en pacientes homosexuales; sin embargo, el mayor número de casos de infecciones se presentan en parejas heterosexuales. (Wolff, 2018)

La transmisión vertical o de madre a hijo durante el parto presenta un porcentaje de infección del 25%, durante la lactancia se presente otro riesgo adicional del 15%, en muy pocas ocasiones ocurre transmisión durante el embarazo. (Wolff, 2018)

El riesgo que presenta la transmisión posterior a la penetración en la piel de instrumentos médicos contaminados representa 1 de 300 casos en personas sin tratamiento oportuno y de 1 en 1500 en pacientes con administración inmediata de antiretrovirales; sin embargo, el riesgo aumenta cuando se produce una herida profunda o si bien el contenido sanguíneo es inoculado (Porter & Kaplan, 2014)

4.2.6.3 Primoinfección. En su mayoría de casos la primoinfección puede permanecer subclínica en un 30%; sin embargo, en algunos casos pueden existir casos conocidos como síndrome de primoinfección caracterizado por fiebre, acompañado de un síndrome mononucleósido o una meningitis de tipo viral, pudiendo presentarse exantemas o úlceras orales, este cuadro suele aparecer a las dos o seis semanas posterior a la infección. (Wolff, 2018)

En escasos días el virus habrá infectado los órganos linfoides secundarios como son el hígado, bazo y ganglios periféricos; especialmente ya habrán atacado a los linfocitos CD4 de memoria. Es por esa razón de durante la primoinfección se pueden detectar valores muy altos de viriones. (Gatell Artigas, Miró Meda, Pumarola Suñé, & Cahn, 2016)

4.2.6.4 Periodo de latencia clínica. Se encuentra caracterizada por la ausencia de manifestaciones clínicas, generalmente dura de 5 a 8 años, en esta etapa es posible detectar y cuantificar la carga viral, los pacientes pueden presentar anomalías como adenopatías o trombocitopenia así como trastornos neurológicos periféricos o centrales. (Wolff, 2018) (Gatell Artigas, Miró Meda, Pumarola Suñé, & Cahn, 2016)

El tiempo de desarrollo de las presentaciones clínicas varía dependiendo de los factores asociados al hospedero y al virus, siendo así que pacientes pueden presentar una evolución rápida de la patología presentando un deterioro rápido del sistema inmune, este grupo se lo denomina “progresores rápidos” que representa el 5% de la población. Existe otra población de pacientes infectados que después de presentar la infección por más de 10 años no llegan a presentar ninguna sintomatología clínica de la enfermedad causada por el VIH, los cuales son denominados “progresores lentos”. Finalmente encontramos otro grupo de paciente en cuyos casos las cargas virales se mantienen indetectables durante un largo periodo de tiempo, los cuales son denominados “pacientes elites”. (Wolff, 2018) (Córdoba, 2016)

La evolución del estadio en el que se encuentra el paciente infectado dependerá de la capacidad de multiplicación del virus y de respuesta por parte del sistema inmune, se establecerá por el número de replicar virales que se pueden encontrar en el plasma y de los niveles detectables de linfocitos T CD4. Al principio de la infección el sistema inmunológico posee una capacidad de reemplazo permanente de las células CD4, frente a la replicación masiva y latente del virus, lo que se puede ver reflejado como la ausencia de complicaciones infecciosas y equilibrio inmunológico; sin embargo, durante la infección las reservas inmunológicas comienzan a agotarse y la replicación vírica comienza a incontrolable, con un posterior deterioro de la inmunidad tanto cuantitativamente como cualitativamente, este proceso da paso a la etapa final de la infección. (Córdoba, 2016) (Wolff, 2018)

4.2.6.5 Periodo final o Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA). Posterior a la acción destructiva ocasionada por el VIH en los linfocitos T CD4 que coincide clínicamente con la aparición de una intensa alteración del estado general de salud acompañada con presencia de infecciones oportunistas e incluso con tipos de neoplasias y trastornos neurológicos. (Gatell Artigas, Miró Meda, Pumarola Suñé, & Cahn, 2016)

En esta etapa de infección podemos encontrar conteos celulares CD4 menores a 200 linfocitos μ L. la probabilidad de supervivencia en este tipo de pacientes se encuentra en los 2 años es del 30-50%, y dentro de los 3 años es del 10%. El tratamiento antirretroviral ha presentado una gran ayuda en pacientes que presentan SIDA reduciendo las infecciones oportunistas y la mortalidad causado por el mismo en aproximadamente un 90%; sin embargo, el promedio de vida de estos pacientes comparados con pacientes sanos de la misma edad y sexo todavía refleja un rango de diferencia leve. (Gatell Artigas, Miró Meda, Pumarola Suñé, & Cahn, 2016).

4.2.7. Clasificación y criterios de SIDA. Existen múltiples clasificaciones de los estadios del VIH tomando en cuenta que el SIDA es la última fase de la enfermedad, sin embargo calificaremos a la enfermedad de acuerdo al deterioro inmunológico (descenso progresivo de los recuentos de CD4) y aumento de la carga viral que permite la aparición de diversas infecciones denominadas oportunistas y tumores, llegando a las etapas B y C (SIDA) y a la muerte en un tiempo variable de no mediar tratamiento. (Franco Díez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, & Suarez Barrientos, 2018)

Tabla 1. Clasificación de enfermedad de VIH/SIDA de acuerdo a la clínica

Tipo A	Tipo B	Tipo C
Una o más de las condiciones listadas en un adolescente mayor de 13 años o adulto con infección documentada. Infección VIH asintomática Linfadenopatía generalizada persistente Infección aguda primaria VIH sintomática o historia previa de infección aguda VIH	Pacientes sintomáticos con condiciones no incluidas en la categoría C y con uno de los criterios: Atribuible a la infección VIH o ser indicativas de inmunodeficiencia celular Su curso clínico y tratamiento son dificultados por la infección por VIH Angiomatosis bacilar Candidiasis oro-faríngea Candidiasis vulvo-vaginal persistente, frecuente o mala respuesta al tratamiento Displasia cervical moderada o severa Carcinoma cervical in situ Síntomas constitucionales como fiebre mayor de	Condiciones que definen sida Candidiasis de pulmones, bronquios, o tráquea Candidiasis de esófago Cáncer de cérvix invasivo Coccidioidomicosis extrapulmonar o diseminada Criptococosis extrapulmonar Criptosporidiosis intestinal crónica mayor a 1 mes Citomegalovirus excepto del hígado, bazo o ganglios Retinitis por CMV con pérdida de visión Encefalopatía por VIH

	<p>38.5°C o diarrea de más de un mes</p> <p>Leucoplasia vellosa oral</p> <p>Herpes zóster al menos 2 episodios o más de un dermatomo</p> <p>Púrpura trombocitopénica idiopática</p> <p>Listeriosis</p> <p>EIP (complicada con absceso tubo-ovárico)</p> <p>Neuropatía periférica</p>	<p>Herpes simple: úlceras crónicas mayores a 1 mes</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Linfoma tipo Burkitt o inmunoblástico</p> <p>Linfoma primario del cerebro</p> <p>M. tuberculosis pulmonar y extrapulmonar</p> <p>M. avium complex(cuadro diseminado o extrapulmonar)</p> <p>Neumonías recurrentes</p> <p>Neumonía por Pneumocystis jiroveci</p> <p>Leucoencefalopatíamulti focal progresiva</p> <p>Salmonella (septicemia recurrente)</p> <p>Toxoplasmosis cerebral</p> <p>Wasting syndrome</p>
--	---	--

Fuente: Manual AMIR infecciosas y Microbiología 11th

4.2.8 Cuadro clínico y manifestaciones clínicas de la infección. Los síntomas de la primoinfección suelen aparecer por las 2 semanas posteriores al contagio y pueden detectarse en el 40%-90% de los pacientes, en su mayoría son compatibles con un síndrome mononucleósico, duran 1-2 semanas y suelen presentarse con fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias. En ocasiones se acompañan de una meningoencefalitis aguda, también suele presentarse con adenopatías generalizadas. (Porter & Kaplan, 2014)

Los síntomas se van agravando a medida que van apareciendo las enfermedades oportunistas características del SIDA, las mismas que se categorizaron anteriormente en A,

B y C; todos estos síntomas están de acuerdo a un descenso de los Linfocitos CD4 por debajo de 200 μ L. (Porter & Kaplan, 2014)

4.2.9 Enfermedades oportunistas. Debido a que la infección por VIH/SIDA con el tiempo causa una disminución de las defensas del huésped (linfocitos T CD4) muchas enfermedades denominadas “oportunistas” aprovechan la debilidad del organismo para atacar, su etiología es diversa, desde agentes infecciosos como bacterias, virus, hongos, parásitos, hasta neoplasias malignas; la enfermedad más conocida y a la que se le atribuye su contagio en personas jóvenes es la tuberculosis. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019)

Entre las principales patologías oportunistas tenemos las siguientes:

4.2.9.1 Candidiasis de los bronquios, la tráquea, el esófago o los pulmones. Causada por un hongo llamado *Cándida Albicans* (en menor proporción por *C. glabrata* o *C. krusei*) que puede afectar la piel, las uñas y las membranas mucosas (especialmente la boca y vagina en la población en general), considerada oportunista únicamente cuando infecta el esófago y las vías respiratorias. El tratamiento consiste en fluconazol por 7 a 14 días y anfotericina B, voriconazol o caspofungina en casos refractarios. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.2 Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Es una infección fúngica pulmonar que puede ser asintomática o presentar fiebre, tos seca, dificultad respiratoria subaguda, en los RX de tórax se puede observar un patrón característico: infiltraciones en “alas de mariposa” pero también se pueden encontrar bulas, nódulos, etc.; mientras en el la TAC se observan imágenes en vidrio esmerilado; como tratamiento se debe iniciar terapia TARV más Trimetropin/sulfametoxazol, (primaquina y clindamicina en caso de alergia) y en casos graves se ha visto una buena respuesta con el inicio de corticoesteroides en pacientes con falla respiratoria (PaO₂ < 70 mmHg). (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.3 Criptococosis. Causante de meningitis y meningo-encefalitis, cursa con cefalea, fiebre y mal estado general, en comparación con la de etiología bacteriana presenta menor grado de fotofobia, rigidez de nuca y deterioro neurológico. El tratamiento consiste en anfotericina B IV seguida de fluconazol oral, en caso de contraindicación a la primera se recomienda dosis altas e fluconazol. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.4 Tuberculosis. Infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* o también llamada “bacilo de Koch”, es una bacteria oportunista que ataca a personas inmunosuprimidas, el 1/3 de pacientes con VIH diagnosticados de TB representan una primoinfección, en cambio 2/3 corresponden a TB reactivada; en la mayoría de los casos ataca a los pulmones, pero puede encontrarse de manera extrapulmonar como la pleura, ganglios linfáticos, riñones, columna, peritoneo, etc. Clínicamente con mayor frecuencia existe tos con expectoración, diaforesis nocturna, pérdida de peso, fiebre. Las imágenes radiográficas muestran infiltrados nodulares apicales, cavitaciones, patrones miliares entre otros menos frecuentes. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.4.1 Infección por otras Mycobacterias: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* o *Mycobacterium kansasii*. Atacan a organismo severamente dañados, se propagan de manera generalizada en el cuerpo y son potencialmente mortales. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.5 Infecciones bacterianas respiratorias. En comparación con las neumonías en personas sin VIH, los agentes causales son los mismos pero a diferencia, las personas con VIH presentan mayor bacteremia, las principales bacterias son: *Streptococcus pneumoniae* es más frecuente; *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* y por último la *Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia* que son agentes atípicos, el tratamiento debe ser aplicado de acuerdo a la bacteria, y a la sensibilidad del cultivo realizado. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.6 Bartonellosis. Infección que afecta de manera extraganglionar como peliosis hepática y endocarditis, causada por *Bartonella Quintana* (indigentes, adictos, con pediculosis) o *B. Henselae* (“arañazo de gato”). El tratamiento consiste en Doxiciclina y eritromicina y en casos graves Doxicilina IV o Ceftriaxona IV. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.7 Infecciones parasitarias.

4.2.9.7.1 Toxoplasmosis cerebral. Pacientes con intensa inmunodepresión, causada por *Toxoplasma gondii* con tratamiento a base de pirimetamina y sulfadiazina más ácido fólico o Trimetoprim Sulfametoxazol. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.7.2 Enfermedad de Chagas. Causa meningoencefalitis o masas cerebrales indistinguibles de la TC y/o miocarditis, el agente etiológico es el *Tripanosoma Cruzi* cuyo vector es el chinchorro, el tratamiento consiste en Benznidazol o Nifurtimos, el TARV se debe iniciar cuando el paciente se estabilice. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.8 Infección por virus herpes simple tipos 1 y 2. En especial en la cavidad oral (VHS-1) y región genital (VHS-2), el fármaco de elección es aciclovir, y en caso de resistencia: foscarnet. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.9 Herpes zoster. Reactivación de una primoinfección (varicela) latente por virus varicela-zoster, la neumonía asociada a herpes zoster es una complicación que se puede ver en el paciente con infección por VIH, se puede asociar a diseminación al SNC con vasculitis, ventriculitis, leucoencefalitis multifocal, mieloradiculitis, mielitis y neuritis óptica entre otras complicaciones; el aciclovir es el tratamiento antirretroviral de elección y valaciclovir una buena alternativa. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.10 Citomegalovirus. En pacientes VIH intensamente inmunosuprimidos, la retinitis es su más importante manifestación clínica, es unilateral en 2/3 y bilateral en 1/3 en personas sin tratamiento y la colitis en el 5 a 10% de pacientes con complicaciones como úlceras y perforación intestinal, llevando a la ceguera total en 10 a 21 días. El antiviral de elección es ganciclovir. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.11 Infecciones por virus herpes tipo 8 y sarcoma de Kaposi. Causado por el virus del herpes humano 8 (HHV-8) o virus del herpes del sarcoma de Kaposi (KSHV), causa el crecimiento anormal de los capilares, se presenta como petequias o púrpura en la piel y pueden ser protuberantes o planos. Las ubicaciones en la región inguinal, pulmón, boca, pies y tubo digestivo se asocian a un peor pronóstico. El tratamiento consiste únicamente en el TARV y quimioterapia en afectación mucocutánea. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.9.12 Infecciones por virus papiloma humano. Causa cancer de cuello uterino el tratamiento consiste en podofilina e imiquimod, conización o histerectomía. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2019) (Lasso B, 2011)

4.2.10 Diagnóstico. En el Ecuador se recomienda realizar exámenes (tamizaje) rápidos para VIH a toda persona en grupo de edades entre 13 y 64 años previamente con asesoría, consentimiento informado por parte del paciente y confidencialidad. Uno de los métodos diagnósticos indicado en las guías del MSP del Ecuador menciona el auto testeo para VIH en el que la persona se realiza el examen al recolectar su saliva o sangre (dependiendo del tipo de test) e interpreta por si sola los resultados en los 30 minutos posteriores con sensibilidad del 99,5% (en caso de ser positivo debe acudir a una casa de salud para corroborar los resultados con una prueba confirmatoria en sangre); no se deben realizar en personas que ya presentan VIH y reciben tratamiento TARV. El periodo de tres meses después de adquirir el virus en el que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos antiHIV detectables por el examen se denomina también “Periodo de Ventana” que corresponde al tiempo transcurrido desde que una persona adquiere VIH hasta que el huésped crea anticuerpos suficientes para ser revelados por el examen. (Ministerio de Salud Pública, 2019)

Se puede lograr sus diagnósticos por medio de varios métodos. Se pueden llegar a detectar anticuerpos anti-VIH tanto del virus en sangre o en los fluidos biológicos por ampliación génica cualitativa (PCR) o cuantitativa (carga viral). (Aguilera Guirao, Álvarez Estévez, Reina González, & Rodríguez Martín, 2014)

4.2.10.1 Método ELISA. Es una prueba de alta sensibilidad y especificidad pero aun así requiere confirmación con métodos más precisos en el cual se descartan los raros casos de falsos positivos o para establecer si hay o no infección en caso de que la técnica ELISA muestre un resultado indeterminado. (Wolff, 2018)

4.2.10.2 Western Blot y la inmunofluorescencia. La confirmación se puede hacer por estos diferentes métodos. Debido al casi nulo efecto protector de la inmunidad humoral, la presencia de anticuerpos nos indicará la presencia de infección activa, exceptuando a los recién nacidos en quienes este positivo puede deberse al origen materno y no a infección. Un resultado no reactivo o indeterminado puede corresponder a infección precoz, dentro del período de ventana, debido a que existe un periodo entre la infección y la aparición de los anticuerpos que oscila el mes con los métodos actuales. (Wolff, 2018)

4.2.10.3 La técnica de PCR. Es compleja y se emplea para estudiar la presencia de infección en recién nacidos, en casos indeterminados por técnica de ELISA o para confirmación y diagnóstico de infección reciente, antes de la aparición de anticuerpos. Determinará la carga viral y no ayudara a establecer riesgo de progresión o transmisibilidad

y a su vez monitorizará la efectividad del tratamiento antirretroviral, cuya logro principal es disminuir la replicación viral lo máximo posible siendo una respuesta adecuada la presencia de una carga viral indetectable en sangre. (Aguilera Guirao, Álvarez Estévez, Reina González, & Rodríguez Martín, 2014)

4.2.10.4 La determinación de linfocitos CD4. Es un marcador indirecto del estado inmune. El recuento normal es de 700 células/mL a 1.100 células/mL; la inmunodepresión comienza cuando los recuentos presentan valores inferiores a 500 μ l y se hace crítica bajo 200 μ l. Esta técnica es empleada para definir la etapa de la enfermedad, y definir la necesidad de tratamiento y evaluar la oportuna respuesta inmunológica del paciente. (Aguilera Guirao, Álvarez Estévez, Reina González, & Rodríguez Martín, 2014)

4.2.10.5 La genotipificación. Permite identificar cambios en el genoma del virus y así encontrar una serie de mutaciones predefinidas en la población viral infectante; estas mutaciones tienen su relación con la resistencia a las drogas antirretrovirales. Este método se puede emplear antes del inicio de la terapia evitando así el uso de drogas antirretrovirales que presentarían una resistencia primaria por parte del VIH. Sin embargo su uso más frecuentemente se da luego del fracaso de una terapia antiviral para seleccionar nuevamente una terapia adecuada. (Wolff, 2018)

4.2.10.6 Fenotipificación. Puede determinar no ya una correlación entre mutación y resistencia, sino el efecto directo sobre la replicación viral directa en presencia de un determinado antirretroviral. (Wolff, 2018)

4.2.11. Tratamiento. Es importante de manera primordial la determinación del estado inmune y la cuantificación de la carga viral. Si el paciente se encuentra sintomático, se debe proceder al diagnóstico y tratamiento de la condición responsable los síntomas. La quimioprofilaxis puede prevenir la reactivación de infecciones. (Carroll, y otros, 2016)

4.2.11.1 Terapia antirretroviral. Los principios básicos que presentan la terapia antirretroviral se representa con el tratamiento combinado con varias drogas que por lo general son tres; un tratamiento permanente, y una gran de adherencia o cumplimiento mayor al 95% sin interrupciones en la dosis y horario del tratamiento. (Wolff, 2018)

Los objetivos del tratamiento ARV son los de reducir la morbilidad y prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes, restaurar y preservar la función inmunológica, llegar a suprimir la reproducción viral al máximo y por el mayor tiempo posible y finalmente es evitar la transmisión materno infantil. (Ministerio de Salud Pública, 2019)

4.2.11.2 Tipos de fármacos Antirretrovirales. Actualmente hay seis familias de antirretrovirales aprobados y con uso clínico:

- Inhibidores de fusión a la membrana celular: enfuvirtide
- Inhibidores de la integrasa: raltegravir
- Inhibidores de los correceptores: maraviroc y vicriviroc
- Inhibidores de proteasa (IP): ritonavir, lopinavir y atazanavir
- Inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (INTR): zidovudina, lamivudina, tenofovir
- Inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (INNTR): efavirenz y nevirapina

Clasificación de fármacos antirretrovirales en Ecuador:

- ITRN: Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC)
- ITRNN: Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV)
- IP: Lopinavir + Ritonavir (LPV/RTV) Saquinavir (SQV) Atazanavir (ATZ) Darunavir (DRV)
- Inhibidor de Integrasa: Raltegravir (RLV)

4.2.11.3 Régimen antirretroviral. La recomendación más consensuada indica que el tratamiento se debe iniciar justo el momento anterior a que empiecen las principales complicaciones oportunistas con un conteo de CD4 de alrededor de alrededor de 200 células por mL y así evitar la exposición de los pacientes a efectos adversos de los antirretrovirales de una manera anticipada. (Wolff, 2018)

En una mayoría de estudios se ha llegado a determinar que un inicio retardado en el tratamiento antirretroviral se ve asociado a mayores complicaciones, sean estos dados por progresión de la enfermedad debido a una lenta respuesta de recuperación inmunitaria que a veces llega a ser incompleta, partiendo con mayor inmunodepresión basal; también por complicaciones principalmente metabólicas y cardiovasculares, que se creen asociadas a un estado de activación inflamatoria persistente inducida por la replicación viral constante, que no fue debidamente contrarrestada con medicamentos. Por esta razón la tendencia actual es encontrar un inicio temprano de la terapia antirretroviral, con un umbral mínimo de linfocitos CD4 a nivel de 350 células por mL, permitir que estos bajen de ese rango. (Wolff, 2018)

Le protocolo en Ecuador nos refiere que la adopción de un régimen combinado de tres fármacos en un comprimido de una toma diaria, es el de preferencia y a su vez es la forma

la forma más simple de optimizar el TARGA. En el Ecuador están disponibles las siguientes ARV en dosis fija combinada: AZT+ 3TC, ABC+ 3TC, TDF+ FTC y TDF+FTC+EFV. (Ministerio de Salud Pública, 2019)

El MSP nos presenta el esquema de tratamiento basado en el uso de:

- Nucleosidos TDF en dosis de 300mg/día más FTC en dosis de 200mg/día más un no nucleosido como el EFV a dosis de 600 mg/día como el esquema preferido de tratamiento. (Ministerio de Salud Pública, 2019)
- Y un tratamiento alternativo a base del uso de nucleosidos ABC a dosis de 600/día más 3TC en dosis de 300 mg/día o AZT en una dosis de 300 mg/BID más 3TC en una dosis de 150 mg/BID unido al uso de un no nucleosido como el ATV a 300 mg/día o NVP a dosis de 200 mg/BID. (Ministerio de Salud Pública, 2019)

4.3 Glucocorticoides en tratamiento de VIH-SIDA

Los glucocorticoides y el sistema inmune se encuentran estrechamente relacionados, siendo importante que recordemos brevemente algunas de sus interacciones.

Existen 2 tipos distintos de linfocitos T cooperadores: cooperadores T1 (Th1) y cooperadores T2 (Th2). Los linfocitos Th1 secretan IFN γ e IL-2 (citocinas de tipo 1) encargadas de promover la inmunidad celular. Los linfocitos Th2 secretan IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 (citocinas de tipo 2) que estimulan la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. La activación de la respuesta Th1 inhibe la respuesta Th2 y viceversa. Esta reciprocidad está mediada por la secreción cruzada de citocinas reguladoras. Así, el IFN γ suprime a los linfocitos Th2, mientras que las IL-4 e IL-10 suprimen a los Th1. De esta forma, el sistema inmune regula su respuesta en función del tipo de agentes agresores, ya que la respuesta tipo 1 se activa ante patógenos asociados con células y parásitos, mientras que la respuesta tipo 2 se activa con patógenos no celulares y toxinas. (Abbas, 2018)

Un desequilibrio en la producción de las citocinas tipo 1 y 2 se ha encontrado en la infección por el VIH, llegando a ser las últimas predominantes en los estadios avanzados de la enfermedad. Los glucocorticoides inhiben la producción de IL-1 (actúa como coestimulador de la activación de los linfocitos T) y de las citocinas proinflamatorias IL-2 e IFN γ . También se ha demostrado que favorecen la producción de citocinas tipo 2 y que son sinérgicas con la IL-4 en diferenciar los linfocitos T en células plasmáticas productoras de IgE, la cual está aumentada en la infección VIH. Es importante destacar, que las condiciones que incrementan la producción de los glucocorticoides, están haciendo disminuir la síntesis

de los andrógenos y que la DHEA tiene un efecto antiglucocorticoide y estimula la síntesis de las citocinas tipo 1. (Abbas, 2018)

4.3.1 Relación corticoides y el sistema nervioso en infección con VIH/SIDA. La dexametasona entre 4 a 8 mg IV cada hora o prednisona 1 gramo/kg/día. Estudios recomiendan que estos medicamentos deben ser usados solo ante la inminencia de un síndrome de herniación cerebral producido por el edema citotóxico perilesional. Los glucocorticoides pueden disminuir la penetración de los medicamentos antiretrovirales y de las sulfas al SNC y además pueden modificar el aspecto histológico de las lesiones en el caso donde el diagnóstico diferencial lo constituya un linfoma primario del SNC. (Bernal-Cano, 2008)

4.3.2 Síndrome de hipertensión intracraneal y terapia corticoide. Existen cuatro patologías que de forma común llegan a cursar con síndrome de hipertensión intracraneal en el paciente con VIH/SIDA. La hipertensión intracraneal en su cuadro clínico presentara cefalea global de carácter progresivo acompañado de deterioro del estado de conciencia, náusea, vómito, papiledema, compromiso de pares craneales y síndromes de herniación cerebral. (Bernal-Cano, 2008)

4.3.2.1 Encefalitis por toxoplasma. Es la causa más común de síndrome focal cerebral en un paciente con VIH. El uso de terapia corticoide debe ser dada de efecto de masa importante que condicione herniación inminente o deterioro neurológico importante en caso contrario el uso de esta terapia se encuentra no recomendada, en caso de ser necesitada se recomienda la Dexametasona 4-8mg IV cada 6 horas. (Valle Murillo & Amparo Carrillo, 2018)

4.3.2.2 Meningitis por VIH. Es un proceso patológico usualmente que se presenta por lo general mientras se cursa el primer estadio de la infección por VIH o también denominado periodo de conversión o síndrome retroviral agudo, también se puede encontrar en las instancias en que se suspenden el tratamiento antirretroviral. La terapia glucocorticoide puede ser usada en este tipo de patología en los casos que se presenten con hipertensión intracraneal debido a su función antiinflamatoria, siendo usada la dexametasona a dosis de 8 mg cada 6-8 horas por 5 días o prednisona 1 mg/kg/día por 7 días. (Bernal-Cano, 2008)

4.3.3 Glucocorticoides y reposición de CD4 en infección con VIH/SIDA. Los hallazgos de anteriores estudios sobre los corticoesteroides en personas que viven con VIH han sido contradictorios. En algunos estudios estos fármacos no han mostrado ningún beneficio, mientras que en otros han ayudado a los pacientes a mantener unos recuentos

elevados de CD4 bien antes de iniciar tratamiento antirretroviral bien durante las interrupciones estructuradas de tratamiento. (Tomlinson, Walker, Bujalska, & Col., 2004)

Los investigadores del último estudio administraron dosis diarias de 5 o 7,5mg de prednisolona a 65 pacientes VIH positivos por un periodo de entre seis meses y doce años. Ningún paciente había tomado nunca Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Los investigadores compararon los resultados de estos pacientes con los del grupo control que lo conformaban 136 pacientes que no habían recibido el medicamento. Todos los pacientes que entraron en el ensayo presentaban recuentos de CD4 por encima de 300 células/mm³ y ninguno estaba coinfectado con hepatitis B. (Peláez Gil, Villalobos Mora, & Mora Hernández, 2017)

Después de tres años los recuentos de células CD4 de pacientes que tomaban prednisolona se incrementaron en una media de 50 células/mm³. Contrariamente, los pacientes del grupo control vieron como el recuento medio de sus células disminuía en 186 células/mm³ ($p=0,002$). Se apreció una tendencia similar cuando se analizaron los porcentajes de CD4. Los investigadores notaron también que las personas con cargas virales más bajas al inicio del estudio tendían a presentar una mejor respuesta a la prednisolona. En los primeros tres años y medio, pocos de los pacientes con cargas virales por debajo de 30.000 copias/ml tuvieron que iniciar TARGA o interrumpir el tratamiento con prednisolona comparado con aquellos con cargas virales más altas (11% frente a 52%; $p<0,001$). (Ulmer & col, 2005)

El uso de antiinflamatorios y especialmente corticosteroides, debe ser contrapesado con el riesgo potencial y los efectos adversos. Cuando se elige utilizar corticosteroides, se inicia con prednisona 1 mg/kg/día (dosis máxima 60 a 80 mg). Un rápido descenso de la dosis en un período de 10 a 14 días, mientras se monitorea la recurrencia de los síntomas clínicos, mientras se monitorea la recurrencia de los síntomas clínicos es recomendable las semanas y meses siguientes. Puede darse también en lugar de prednisona, dexametasona 8 a 16 mg/día dividida en dos dosis diarias. (Ulmer & col, 2005)

4.3.4 Glucocorticoides y SIRS relacionado con VIH/SIDA. De la misma forma en que en muchos casos es difícil definir un caso de SIRS, y debido a que las manifestaciones del mismo pueden ser muy variadas, las opciones de tratamiento son múltiples. Sin embargo, la O.M.S. nos presenta pautas de tratamiento que nos indica una continuación de la terapia antirretroviral, tratara su vez las infecciones oportunistas que aquejan al pacientes, tener en cuenta que la mayoría de los síntomas del SIRS se resolverán de manera mediante la patóloga

va avanzando su evolución a través de las semanas, finalmente emplear prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 10 días. (Peláez Gil, Villalobos Mora, & Mora Hernández, 2017)

Además de la prednisona, se ha empleado metilprednisolona (40 mg/12 horas por vía intravenosa hasta por 5 a 12 semanas), o antiinflamatorios no esteroideos si la gravedad del SIRS lo amerita. (Peláez Gil, Villalobos Mora, & Mora Hernández, 2017)

4.3.5 Bajas dosis de prednisolona reduce la pérdida de células T Cd4+ en terapia VIH-pacientes sin terapia antirretroviral. La discusión sobre un posible beneficio de la prednisolona en pacientes con VIH es controvertido. Los datos de los estudios in vitro así como las consideraciones teóricas aún no dieron como resultado una imagen consistente. (Wallis, 2007)

Sin embargo, se publicó que los procesos autoinmunes tales como la apoptosis mediada por células T son de particular importancia para la pérdida de células T CD4 +, que teóricamente pueden inhibirse mediante inmunosupresión con corticosteroides. El uso de corticosteroides en enfermedades relacionadas con el VIH ha demostrado ser beneficioso en varios estudios. Para interferir con la infección del VIH en sí, hasta la fecha solo se realizaron estudios con dosis más altas, lo cual es problemático debido a los efectos secundarios esteroideos. (Kasang, y otros, 2014)

En un estudio realizado por Kasang y Col. con un número total de 326 pacientes infectados por el VIH no tratados con un recuento de CD4 + ≥ 300 célula/mm³, fueron asignados al azar a 5 mg de prednisolona por día o placebo durante 2 años. Después de dos años, el aumento en el recuento de CD4 + en comparación con el valor inicial en pacientes que recibieron corticoesteroides fue significativamente mayor que el grupo de control, presentando un aumento de 77.4 células/mm³ versus una disminución de 37.4 células/mm³. Planteándose la hipótesis de que los corticoesteroides inhiben la activación inmunitaria que se encuentra relacionada con el VIH, así convirtiendo el proceso de destrucción acelerado de CD4+ en un proceso más lento. (Kasang, y otros, 2014) (van Welzen, de Vries, Arends, Mudrikova, & Hoepelman, 2019)

4.3.6 Glucocorticoides en tratamiento de Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH. La neumonía por Pneumocystis jirovecii se mantiene como una de las infecciones oportunistas que se mantiene con mayor frecuencia en pacientes con VIH/SIDA, sobre todo en países con bajo ingreso económico donde el acceso a una terapia antirretroviral se encuentra disminuida; la patología se presenta de una forma con un período de 2 a 4 semanas. Aspecto que favorece en algunos casos a que se desarrolle una insuficiencia

respiratoria rápidamente progresiva la cual requerirá de apoyo de ventilación mecánica y manejo en la unidad de cuidados intensivos. La administración de glucocorticoides al inicio del tratamiento presenta una disminución en la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o grave. En la actualidad, valores de oxigenación de PaO₂ menor a 70 mmHg y gradiente alveolo arterial de oxígeno mayor a 35 son valores de referencia para el inicio del tratamiento corticoide. Cabe destacar que no se ha observado un beneficio del tratamiento con corticoesteroides en casos con alteraciones en el intercambio gaseoso menos grave o en aquellos pacientes que comienzan el tratamiento antiinflamatorio en un plazo mayor a 72 horas de haber iniciado el tratamiento anti-PJP. El esquema que se recomienda para los pacientes que reúnen los criterios es prednisona 40 mg dos veces por día durante 5 días, luego 40 mg por día en los días 6 a 11, finalmente 20 mg por día en los días 12 a 21 y suspender. (Cortés-Télles, Juárez Hernández, & Peña Mirabal, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH, 2011) (Cerón, y otros, 2014)

4.3.7 VIH y Tuberculosis. La importancia de un inicio precoz de tratamiento anti tuberculoso es fundamental para disminuir la mortalidad, dado que un retraso en su inicio la aumenta. En pacientes que se presenten severamente inmunodeprimidos y con clínica compatible grave, debe considerarse el inicio del tratamiento empírico anti-TB, sin esperar el resultado de los estudios en estos casos deberán ser exhaustivos. El tratamiento comparte los mismos protocolos en base a principios, fármacos, y forma de administración que el tratamiento de la TB en las personas no infectadas por VIH. Existe evidencia que recomienda uso de corticoides en pacientes con TB pulmonar e infección por VIH que presentan SRI. En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, el uso de prednisona a dosis de 1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, acompañado de una dosis de 0,75 mg/kg/día otras 2 semanas se asoció a una reducción de la hospitalización de los pacientes y a una reducción de la necesidad de procedimientos invasivos. (Torralba, 2018) (Cabrera, 2017)

Un ensayo clínico en el que se realizó el uso de corticoides donde se incluyeron 545 pacientes con TB meníngea no encontró ventajas con su uso en relación con la supervivencia del subgrupo de 98 pacientes con infección por VIH. Sin embargo, debida a la gran morbimortalidad de la TB meníngea y hasta no disponer de estudios que aporten mayor evidencia científica, es recomendación el uso de terapia glucocorticoide de manera concomitante en todos aquellos pacientes con infección por VIH con este diagnóstico oportunista. (Machuca, 2018)

En cuanto al uso de terapia corticoide en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pericárdica en pacientes con VIH/SIDA existen muy pocas evidencias científicas; sin embargo, un estudio aleatorizado que incluyó a 58 pacientes infectados por VIH/SIDA con sospecha de TB pericárdica, los pacientes que recibieron prednisona durante 6 semanas junto al tratamiento antituberculoso presentaron una menor tasa de mortalidad. Otro ensayo clínico sobre el mismo tema en pacientes VIH positivos: se incluyeron un total de 1400 adultos con pericarditis tuberculosa, de los cuales dos tercios tenían una infección concomitante por HIV, la administración conjunta de terapia glucocorticoide no demostró un efecto significativo sobre la mortalidad. (Machuca, 2018)

5 Materiales y métodos

5.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de nivel descriptivo, de diseño prospectivo de corte transversal; de enfoque cuantitativo.

5.2 Área de estudio

El estudio se realizará en el Hospital General Isidro Ayora de la Ciudad de Loja, durante el periodo enero – diciembre 2018.

5.3 Población de estudio

Los 300 pacientes que han sido identificados con serología positiva a VIH y se encuentran en tratamiento en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo enero – diciembre 2018.

5.4 Muestra

Se trabajará, con el total de 300 pacientes, que han sido identificados con serología positiva a VIH y se encuentran en tratamiento en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja y que cumplen con criterios de inclusión, durante el periodo enero – diciembre 2018, por lo cual no se realizaron técnicas de muestro.

5.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de edades entre 20 y 65 años de edad, del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo enero – diciembre 2018.
- Pacientes masculinos y femeninos con serología positiva a VIH, del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo enero – diciembre 2018.
- Pacientes que presenten VIH con infección oportunista diagnosticada en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, en los servicios de medicina interna y clínica de VIH durante el periodo enero – diciembre 2018.
- Pacientes que se encuentran en tratamiento para VIH en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, en los servicios de medicina interna y clínica de VIH durante el periodo enero – diciembre 2018.

5.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con serología positiva a VIH que no se encuentren con la historia clínica completa en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, en los servicios de medicina interna y clínica de VIH durante el periodo enero – diciembre 2018.

- Pacientes de edades menores de 20 años y mayores de 65 años de edad, del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo enero – diciembre 2018.

5.5 Métodos e instrumentos de recolección

5.5.1 Métodos. Para cumplir con el objetivo de conocer el uso de terapia corticoide en pacientes con serología VIH positiva en el Hospital General Isidro Ayora, se recolectarán datos mediante el empleo del instrumento elaborado por el responsable para determinar las características de uso e indicaciones de terapia glucocorticoide en pacientes con infección oportunista en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

5.5.2 Instrumentos. El presente proyecto de investigación se llevará a cabo mediante el diseño de una hoja de recolección de datos basada en un registro elaborado por el investigador (Anexo 7). La misma que consta con el logotipo de la Universidad Nacional de Loja y la leyenda de la Facultad de Salud Humana. Y de espacios en blanco en la parte superior para colocar los datos de historia clínica y de identificación correspondiente a cada paciente y relevantes para la investigación, como número de historia clínica, número de cédula, sexo y edad; seguido se ubica una tabla nominal en donde se clasificará a los pacientes según presencia de infección oportunista.

El instrumento de recolección documental (encuesta sociodemográfica), fue trabajada en conjunto con la directora de la tesis, y reestructurada continuamente, con el objetivo de que al final, obtener los datos que nos planteamos en los objetivos.

Luego se clasificarán según el tipo de infección oportunista siendo estas: Infecciones por parásitos; Infecciones por hongos; Infecciones por virus; Infecciones por micobacterias; Infecciones por bacterias. El siguiente ítem evaluará la presencia de uso de terapia glucocorticoide en los respectivos pacientes, presentado las opciones de Sí y No. Posteriormente se clasificarán según el tipo de glucocorticoide usado para el respectivo tratamiento siendo estos: Betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona y/u Otros (especifique).

5.5.3 Procedimientos. Posterior a la aprobación del tema, aceptada su pertinencia. Una vez asignado el director, se harán los trámites necesarios dirigidos al director del hospital general Isidro Ayora para obtener la autorización de recolección de la información acerca de uso de terapia glucocorticoide en pacientes con serología VIH positivo.

Una vez obtenida la autorización por parte de la autoridad del hospital general Isidro Ayora para la investigación, se procederá a la aplicación del formulario de recolección de datos.

Luego de obtenidos los datos se procederá al ingreso de la información en la base de datos que permite el registro de sobre el uso de corticoides en pacientes con serología positiva a VIH, y, se aplicará los criterios de inclusión y exclusión, para seleccionar el personal motivo de estudio. Luego de realizado el registro de datos y una vez elegida la población a estudiarse. De acuerdo a los datos obtenidos de la recolección.

Finalmente, los datos recolectados a través de todos los instrumentos serán ingresados a la base de datos para su posterior análisis y así, obtener los resultados esperados en el presente trabajo. Los datos se registrarán en un formulario de recolección de datos y se los trasladará a una base de datos diseñada en el programa estadístico Microsoft Office Excel.

5.5.4 Plan de tabulación y análisis. Luego de la recolección de información con el instrumento, se procesarán y almacenarán los datos obtenidos en el programa estadístico Microsoft Office Excel, después de lo cual se representarán gráficamente los resultados obtenidos en tablas de frecuencia, porcentajes y mediante cuadros de barras. Se culminará con el análisis e interpretación de cada variable estudiada.

5.6 Recursos.

5.6.1 Recursos humanos.

Muestra: Pacientes que se encuentran en tratamiento para VIH en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

Autoridades: de la Universidad Nacional de Loja (UNL), específicamente decano de la Facultad de la Salud humana (FSH), y directora de la carrera de Medicina. Además del director del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja y personal de salud encargado de las áreas a estudiar.

Tesista: Xavier Alejandro Hidalgo Velasco

Directora de tesis: Doctora Sara Vidal

5.6.2 Recursos materiales.

EQUIPOS, SUMINISTROS, REACTIVOS E INSTALACIONES	DISPONIBILIDAD
EQUIPOS: Instrumento de recolección de datos a base de historias clínicas	Propio

SUMINISTROS: Computadora Impresora Material de escritorio Textos	Propio Propio Propio Universidad
INSTALACIONES: Instalaciones del Hospital General Isidro Ayora	Hospital

6. Resultados

En la Clínica de VIH del Hospital Isidro Ayora en la ciudad de Loja (HIAL) se atendió un total de 300 pacientes lo cuáles se encontraban dentro de los parámetros y criterios de inclusión y exclusión para el presente estudio; posterior a la recolección de datos para determinar resultados se les agrupará por sexo y edad, se seleccionará las infecciones oportunistas y el uso glucocorticoides en las atenciones de cada uno de ellos durante el periodo enero – diciembre 2018 que dieron un total de 1957 atenciones.

6.1 Resultados para el primer objetivo

Tabla 2. Categorización de la población de estudio de pacientes con VIH/SIDA de acuerdo a sexo y rango de edad en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja periodo Enero - Diciembre 2018

Rango de edad	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	f	%	f	%	f	%
20-29	71	23,67	6	2,00	77	25,67
30-39	83	27,67	28	9,33	111	37,00
40-49	51	17,00	23	7,67	74	24,67
50-59	25	8,33	5	1,67	30	10,00
≥60	6	2,00	2	0,67	8	2,67
Total	236	78,67	64	21,33	300	100,00

Fuente: Clínica VIH - Hospital Isidro Ayora

Elaborado por: Xavier A. Hidalgo Velasco

La tabla 2 presenta los pacientes atendidos en la clínica de VIH, del total de 300 pacientes atendidos el sexo masculino presenta una mayor cantidad de pacientes infectados por VIH con 236 casos que representan el 78.67%, mientras que el sexo femenino presenta 64 casos que representan a un 21.33% del total de casos. De los 300 paciente examinados se observa una media de edad de 36 años, se llega a determinar que el grupo etario que comprende las edades de 30-39 es el más afectado con un 37% (n=111) de los casos, seguido por el grupo etario de 20-29 años con un 25.67% (n=77) de los casos. Realizando un análisis comparativo entre los diferentes grupos afectados por la patología con el sexo de dichos pacientes, en todos los grupos etarios encontramos una prevalencia superior en el sexo masculino sobre el femenino; en el sexo masculino el grupo etario más afectado es el que abarca las edades de 30-39 años con un 27.67% (n=83) de los casos totales, seguido por el grupo de 20-29 con un 23.67% (n=71), mientras que en el sexo femenino el grupo que mayor frecuencia presento es el que agrupa las edades de 30-39 años con un 9.33% (n=28) de los casos totales, seguido del grupo etario 40-49 años presenta un 7.67% (n=23) de los casos.

6.2 Resultados para el segundo objetivo

Tabla 3. Categorización de la presencia de infecciones oportunistas y su clasificación en pacientes con VIH/SIDA del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja periodo Enero - Diciembre 2018

Variable	f	%
Presencia de infección	245	12,52
Sin presencia de infección	1712	87,48
Tipo de infección oportunista		
Vírica	83	33,88
Bacteriana	82	33,47
Fúngica	25	10,20
Mycobacteria	33	13,47
Parasito	22	8,98
Agentes patógenos comunes que causan infección oportunista		
Vírica		
Rhinovirus	52	62,65
Virus del Herpes Zoster	14	16,87
Virus del Papiloma Humano	10	12,05
Bacteriana		
Streptococcus Spp	24	29,27
Salmonella Typhi	21	25,61
Gardnella vaginalis	10	12,20
Srrophylococcus Spp	10	12,20
Mycobacterias		
Mycobacterium tuberculosis Pulmonar	27	81,82
Fúngica		
Cándida albicans	14	56,00

Tinea corporis	4	16,00
Parasitarios		
Ascaris lumbricoides	11	50,00
Toxoplasma gondii	4	18,18

Fuente: Clínica VIH - Hospital Isidro Ayora

Elaborado por: Xavier A. Hidalgo Velasco

Posterior a la recolección de datos y la revisión de las historias clínicas de los 300 pacientes atendidos durante el período enero-diciembre 2018 en la clínica del VIH del HIAL se encontraron una totalidad de 1957 consultas realizadas a los pacientes anteriores durante el periodo de investigación. Las cuales se encuentran desglosadas en la tabla 3 y nos presentan que del total de 1957 consultas 245 historias clínicas se encontraron infecciones oportunistas lo que representan un 12.52% del total, contra 1712 historias clínicas sin patología que representa un 87.48% del total.

La tabla 3 también presenta los casos de infecciones oportunistas dependiente del tipo de agente productor de la infección, donde encontramos que tanto las infecciones causadas por virus se encuentran en un porcentaje del 33.88% (n=83) de casos contra un 33.47% (n=82) de la afecciones bacterianas del total de casos de atenciones con patologías oportunistas; las infecciones causadas por micobacterias son las terceras patologías más frecuentes con un total de 13.47% (n=33) de los casos; las infecciones causadas por hongos se presentan en un porcentaje del 10.20% (n=25) de casos; finalmente las infecciones causadas por parásitos son menos frecuentes con un porcentaje 8.98% (n=22) del total de los casos.

Del total de atenciones con patologías infecciosas víricas, el virus que con mayor frecuencia afecta a los pacientes atendidos en la clínica de VIH del HIAL durante el periodo enero-diciembre 2018 es el Rhinovirus agente causal el resfriado común con un 62.65% (n=52) del total de casos víricos, siendo incluso la infección más recurrente en los pacientes con VIH; el siguiente agente causal es el virus del Herpes Zoster con un 16.87% (n=14) de atenciones con patología vírica.

De las infecciones oportunistas causadas por agentes bacterianos en los pacientes de la clínica de VIH del HIAL, en el cual podemos observar que del total de 82 atenciones con infección encontramos que el agente posee una mayor cantidad de contagios es el Streptococcus Spp con 29.27% (n=24) casos, acompañado por la Salmonella Typhi que presenta 25.61% (n=21).

La *Mycobacterium tuberculosis* presenta como órgano más afectado el pulmón con un 81.82% (n=27) de los casos por micobacterias. Dentro de los agentes fúngicos tenemos a la *Cándida albicans* es el patógeno que más casos presentó con un 56% (n=14). La principal parasitosis dentro de este grupo de pacientes es la causada por *Ascaris lumbricoides* con un total de casos de 11 que representa el 50% de los casos de este tipo de infección; el *Toxoplasma gondii* presente un total de 4 casos durante el periodo estudiado siendo la segunda patología con un 18.18%.

6.3 Resultados para el tercer objetivo.

Tabla 4. Uso de glucocorticoides en infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja periodo Enero - Diciembre 2018

Variable	f	%
Se utiliza	21	8,17
No se utiliza	236	91,83
Tipo de glucocorticoide utilizado		
Betametasona	2	9,52
Dexametasona	15	71,43
Metilprednisolona	0	0,00
Prednisolona	2	9,52
Prednisona	2	9,52
Hidrocortisona	0	0,00
Patologías en que fueron utilizados		
Dexametasona		
Conjuntivitis (Colirio oftálmico)	7	33,33
TB meníngea (IV)	3	14,29
TB pulmonar (IV)	1	4,76
Toxoplasmosis (IV)	1	4,76
Neumocitosis (IV)	1	4,76
Neumonía bacteriana (IV)	1	4,76
Blefaritis (Colirio oftálmico)	1	4,76
Betametasona		
Sífilis (Tópico)	2	9,52
Prednisona		
Neumocitosis (Oral)	2	9,52
Prednisolona		
Conjuntivitis (Ungüento Oftálmico)	2	9,52

Fuente: Clínica VIH - Hospital Isidro Ayora

Elaborado por: Xavier A. Hidalgo Velasco

La tabla 4 nos presenta el uso de corticoides en pacientes con infecciones oportunista atendidos en la clínica de VIH del HIAL en el periodo Enero – Diciembre 2018, de las 245 atenciones que presentaron patología infecciosa, en el 8.17% (n=21) de los casos se encontró el uso de glucocorticoide, mientras que en el 91.83% (n=236) de casos restantes no se usaron glucocorticoides durante el tratamiento de estas infecciones oportunistas. Podemos observar que el agente más usado fue la Dexametasona ya sea en su presentación intravenosa u oftálmica con un 71.43% (n=15), el siguiente glucocorticoide fue la Betametasona con un 9.52% (n=2) de casos esta fue usada en su presentación cutánea (crema), observamos que se usó Prednisona por vía oral en un 9.52% (n=2) y finalmente Prednisolona fue usada en un 9.52% (n=2) en su presentación de gotero oftálmico. Además podemos describir que la dexametasona fue usada en 8 ocasiones como colirio oftálmico en patologías como la conjuntivitis (7) y la blefaritis (1); la misma dexametasona en su presentación intravenosa fue requerida en 7 ocasiones en patologías como tuberculosis meníngea (3), Neumonía bacteriana (1), Neumocitosis (1), tuberculosis pulmonar (1) y toxoplasmosis (1). La betametasona fue usada en 2 ocasiones en su totalidad en su presentación tópica en patologías como la sífilis. La prednisona se utilizó en 2 ocasiones en su presentación oral en la Neumocitosis. Finalmente la Prednisolona en su presentación de ungüento oftálmico fue usada en 2 ocasiones para Conjuntivitis.

7. Discusión

Este trabajo se dedica a determinar la incidencia del uso de tratamiento glucocorticoide en pacientes con VIH/SIDA que presentaron infección oportunista, mediante la investigación de pacientes atendidos durante el periodo Enero-Diciembre del año 2018 en el departamento “clínica de VIH” del Hospital General Isidro Ayora Loja. Donde se pudo corroborar que el uso de terapia glucocorticoide en los pacientes que presentaron infección oportunista fue muy bajo, teniendo un porcentaje del 8%.

Considerando que no se han realizado este tipo de investigaciones anteriormente en la región, no se puede realizar un oportuno proceso de comparación con datos anteriores, sin embargo, diferentes fuentes bibliográficas indican el uso de este tratamiento en enfermedades relacionadas con patologías sistémicas, infecciosas pulmonares y neurológicas entre las principales.

El VIH/SIDA hasta finales del año 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH a nivel mundial, mientras que este año se produjeron 1,8 millones de infecciones nuevas. A nivel nacional se indican que para finales del año 2017 existieron 36.544 personas infectadas con VIH, que se encuentran el grupo de edad entre 15 a 49 años, presentándose el mayor número de casos en pacientes de sexo masculinos. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), 2018) (O.M.S., 2018)

Los resultados basados en sexo y grupo de edad, se encuentran dentro de los rangos mundiales y nacionales, teniendo como resultado que el sexo más afectado es el masculino con un porcentaje del 79% (n=236) y el femenino se representa con un 21% (n=64). Mientras que en los rangos de edad estudiados la presencia de infección con VIH se encuentra dentro de los rangos de edad 30-39 años, siendo estos el 37% (n=111) de la representación. Cabe recalcar que estos datos estadísticos se basan en pacientes que fueron atendidos por Clínica de VIH del HIAL.

La terapia glucocorticoide en pacientes con VIH/SIDA se encuentra en un porcentaje bastante disminuido, siendo usado mayoritariamente como antiinflamatorio específico para las patologías mencionadas, debido a que la presencia de terapia corticoides en los pacientes con VIH se da en aquellos que tiene que ser hospitalizados por una complicación en sus afecciones anteriores, pero no encontramos el uso de ellos como un inmuno-modulador.

El glucocorticoide más usado por parte del ministerio de salud, que se ve representado por el Hospital General Isidro Ayora y su departamento de “clínica de VIH” donde el glucocorticoide más usado es la dexametasona en un total de 15 casos, debido a su mejor

eficacia en efectos sistémicos; sin embargo, en una investigación anterior, se prefirió usar dosis bajas de prednisona para reducir el daño sistémico ocasionado por el VIH. (Wallis, 2007). Por lo tanto, existe una diferencia en la elección del fármaco elegido para la terapia, pero sí se da el uso de glucocorticoides.

La terapia glucocorticoide se usa en pacientes que presentan por lo general infecciones y enfermedades del sistema nervioso central y pulmonar. Estudios presentan que se recomienda que estos medicamentos deben ser usados solo ante patologías que provoquen un aumento en la presión intracraneal. (Valle Murillo & Amparo Carrillo, 2018). En pacientes con afecciones respiratorias La administración de corticosteroides al inicio del tratamiento de PJP disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o grave. (Cortés-Télles & Juárez Hernández, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH, 2011). En el presente estudio el uso de glucocorticoides se encuentra en relación con el uso de esta terapia a nivel mundial, se ve representado en el tratamiento de enfermedades pulmonares en un total de 5 casos, en infecciones que afectan el SNC se utilizó corticoterapia en 4 ocasiones; en la patología donde se vio un uso recurrente fue en la conjuntivitis donde se usaron en un total de 15 ocasiones.

Revisando los resultados del estudio y comparando con los estudios realizados a nivel internacional, el estudio tiene una representación idéntica en cuanto a datos a valores porcentuales. El estudio actual también informa de una manera indirecta el correcto y oportuno tratamiento a los pacientes con VIH/SIDA, debido a que se encuentra una baja cantidad de pacientes complicados que necesiten de tratamientos u hospitalización.

8. Conclusiones

Terminada la recolección de datos y la interpretación de cada una de las tablas encontramos las siguientes conclusiones, las cuales basadas en los diferentes objetivos, las incógnitas y los vacíos han sido resueltos en su totalidad. Recalcando que lo que se intentaba demostrar con el actual trabajo de investigación es el uso de terapia glucocorticoide en los pacientes con VIH, dependiendo del tipo de patología oportunista que los pacientes hayan presentado en sus consultas médicas mientras duraba el tiempo de la investigación.

- El sexo masculino presenta una mayor incidencia de infección por VIH en el HIAL, reflejándose en un valor superior a los 2/3 de los pacientes estudiados; sin embargo, no podemos dejar de lado que la cantidad de casos que se presentan dentro del sexo femenino se puede ver opacado por la falta de diagnóstico de la enfermedad.
- El grupo de edad más afectado en pacientes con VIH/SIDA en el HIAL se ve representado por el rango entre 30-39 años, lo que nos indica que los adultos jóvenes son los más propensos a presentar la infección por VIH, presentado de igual manera una mayor representación en el sexo masculino. Teniendo en cuenta el tiempo de incubación del virus podemos determinar que nuestros pacientes que se encontraban en este rango de edad tuvieron contacto con el agente patógeno al inicio de su vida sexual, lo que va relacionado con los datos presentados por la OPS y estudios de casos realizados en Ecuador donde nos indican que la edad de inicio de la vida sexual fluctúa entre los 15 años para las mujeres y los 13 – 14 años en los hombres.
- Pese a que el VIH/SIDA es una patología que causa inmunocompromiso en el paciente, encontramos 8 casos en edades de 60 años en adelante lo cual no indica que el promedio de vida del infectado es bastante amplio siempre y cuando el paciente y el personal médico se comprometan en el uso y aplicación correcto del tratamiento antirretroviral, este dato también nos hace llegar a la conclusión que los pacientes de la Clínica de VIH del HIAL están llevando un tratamiento de manera adecuada y que el personal sanitario encargado de velar por la salud de estos pacientes realiza un trabajo de manera eficiente con ayuda de los pacientes.
- Los pacientes con VIH/SIDA en el HIAL que presentaron una patología oportunista durante el tiempo que se realizó el trabajo de investigación, se

concluyó que una décima parte de las atenciones presentaron dicha afección, lo que nuevamente nos indica un correcto manejo TARGA por parte del HIAL.

- Las infecciones oportunistas que encontramos en los pacientes con VIH/SIDA de la clínica del VIH del HIAL se encuentran representadas por infecciones del tipo viral y bacteriana.
- El uso de glucocorticoides en pacientes con VIH/SIDA en el HIAL se realiza para minimizar las complicaciones de las patologías oportunistas, mas no es usado como un inmuno-modulador en la respuesta inmune del organismo contra el VIH.
- El uso de glucocorticoides sistémicos se presentó en muy escasos pacientes con VIH/SIDA en el HIAL que necesitaron de hospitalización, que presentaron infecciones tales como TB, toxoplasmosis y neumonía por P. Jirovecii en quienes se administró terapia glucocorticoide sistémica durante su hospitalización, conllevando así una recuperación gradual de sus afecciones; sin embargo no se registraron uso de corticoides en estos pacientes durante su alta.

9. Recomendaciones.

- Se recomienda que mediante el estudio de casos y relación costo/beneficio realizar un protocolo para el correcto uso de terapia glucocorticoide en casos graves de patologías oportunistas en pacientes con VIH/SIDA.
- Se recomienda la creación de un sistema de valoración de casos leves, moderados y graves en pacientes con VIH/SIDA y enfermedad oportunista, para de este modo valorar el uso de terapia corticoide sistémica como terapia adyuvante a su patología.
- Se recomienda determinar el valor de beneficio del corticoide usado como inmunomodulador como terapia coadyuvante al tratamiento antirretroviral, realizando a su vez un protocolo de uso de glucocorticoides en terapia de apoyo al TARGA.
- Se recomienda aplicar de manera un poco más estricta por parte del personal sanitario la prevención de enfermedades de transmisión sexual entre ellas las causadas por VIH.
- Se recomienda educar a la población sobre la importancia del oportuno diagnóstico de la infección por VIH, para el inicio temprano de su tratamiento además de la educación para una adecuada vida sexual posterior al diagnóstico de la enfermedad.
- El VIH es una infección que no solo afecta a la calidad de vida del paciente, sino que también a la de su familia, se recomienda seguir con la correcta educación a los jóvenes y adolescentes sobre las consecuencias que puede acarrear una enfermedad de transmisión sexual.

10 Bibliografía

- Abbas, A. K. (2018). *Inmunología celular y molecular Ed.9º*. Madrid: ELSEVIER.
- Aguilera Guirao, A., Álvarez Estévez, M., Reina González, G., & Rodríguez Martín, C. (2014). *Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH*. Madrid: SEIMC.
- Armas-Cruz, R., Harnecker, & Parrochia. (1952). Cortisona en el lupus eritematoso generalizado. *Revista Medica de Chile*, 442-449.
- Bernal-Cano, F. (2008). El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb*, 124-141.
- Bruno, O. (2015). Corticoideoterapia. *Rev. Univeridad de Buenos Aires*.
- Cabrera, S. (2017). Tuberculosis y VIH. En C. H. PREVALENTES, *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales* (págs. 63-79). Montevideo: Ministerio de Salud.
- Carroll, K. C., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., . . . Sakanari, J. A. (2016). SIDA y Lentivirus. En K. C. Carroll, J. A. Hobden, S. Miller, S. A. Morse, T. A. Mietzner, B. Detrick, . . . J. A. Sakanari, *Microbiología médica de Jawetz, Melnick & Adelberg, 27ed* (págs. 609-623). México D.F.: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (26 de 10 de 2019). *VIH*. Obtenido de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
- Cerón, I., Rabagliati, R., Langhaus, J., Silva, F., Guzmán, A. M., & Lagos, M. (2014). aracterísticas clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e. *Rev Chilena Infectol* , 417-424.
- Chávez Hernandez, A. (2014). *Farmacología General: Una guía de estudio*. México D. F.: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.
- Chéry Aristil, P. M. (2013). *Manual de farmacología básica y clínica*. México D.F.: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES,.
- Consejo de Salubridad General. (2016). *CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS*. México D.F.
- Córdoba, M. A. (2016). Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y SIDA. En M. A. Córdoba Vargas, *Virología Médica* (págs. 967-1053). Bogotá: El Manual Moderno Colombia.

Cortés-Télles, A., & Juárez Hernández, F. (2011). *Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH*. Mexico: Neumol Cir Torax.

Cortés-Télles, A., Juárez Hernández, F., & Peña Mirabal, E. S. (2011). Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumol Cir Torax*, 165-171.

Díaz, P., & Undurraga, A. (2013). Uso y abuso de los corticoides en las enfermedades. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*.

Ewald, H., Raatz, H., Boscacci, R., Furrer, H., Bucher, H., & Briel, M. (2015). Corticosteroides adyuvantes para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con infección por VIH. *Cochrane HIV/AIDS Group*.

Fauci, A. S., & Lane, H. C. (2016). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. En D. L. Kasper, *Harrison: Principios de Medicina Interna* (págs. 1215-1285). Madrid: MC GRAW HILL CASTELLANO.

Franco Díez, E., Ruiz Mateos, B., Campos Pavón, J., & Suarez Barrientos, A. (2018). VIH - SIDA. En E. Franco Díez, B. Ruiz Mateos, J. Campos Pavón, & A. Suarez Barrientos, *Manual AMIR infecciosas y Microbiología 11th ed.* (págs. 113-131). Madrid: AMIR.

Gallardo, A., Molina, A., López, B., & González, J. (2005). Evaluación de las infiltraciones locales. *Atención Primaria*. Vol. 25. Núm. 5.

Gatell Artigas, J. M., Miró Meda, J. M., Pumarola Suñé, T., & Cahn, P. (2016). INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPOS 1 Y 2. En C. Rozman Borstnar, *Farreras Rozman. Medicina Interna Ed.18* (págs. 2371-2384). Madrid: ELSEVIER.

Goodman, & Gilman. (2015). *MANUAL DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA*. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.

INEC. (2018). *Estadísticas Vitales, Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018*. Quito : Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC. .

Kasang, C., Kalluvya, S., Majinge, C., Kongola, G., Mllewa, Massawe, . . . Ulmer. (2014). Effects of Prednisolone on CD4 Counts and HIV Disease Progression: A Two-Year Clinical Trial. *University of Wuerzburg*.

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2016). *Farmacología básica y clínica*. México D.F.: GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.

Lasso B, M. (2011). Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Revista chilena de infectología*, 40-46.

Lopez, M. (2018). Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En L. F. Avendaño, M. Ferres, & E. Spencer, *Virología Clínica* (págs. 243-248). Buenos Aires: Mediterraneo.

Lorenzo Fernández, P., Moreno González, A., Leza Cerro, J. C., Lizasoain Hernández, I., Moro Sánchez, M. Á., & Portolés Pérez, A. (2018). *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. México D.F.: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

Machuca, I. (2018). TRATAMIENTO DE LA TB SENSIBLE A FÁRMACOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH. En GeSIDA-SEIMC, *RECOMENDACIONES DE GeSIDA SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA* (págs. 10-14). GeSIDA-SEIMC.

Martínez, H., & Col. (2010). Historia de los Glucocorticoides. *Revista Colombiana de Reumatología*, 147-171.

Ministerio de Salud Pública. (2019). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos. *Guía de Práctica Clínica*. , 30-31.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). (2018). *VIH*. Quito: MSP.

Moyano Contreras, L. M., Novillo Cevallos, J. F., & Otavalo Quito, J. V. (2013). *Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el uso de corticoides en médicos rurales de la Dirección Provincial de Salud del Azuay, Cuenca 2011-2012*. Cuenca: Universidad de Cuenca.

O.M.S. (2018). *VIH/sida*. Obtenido de VIH/sida: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

OMS. (2018). *VIH/sida*. Ginebra: OMS.

ONUSIDA. (Enero de 2019). *Poner fin a la epidemia de sida para 2030*. Obtenido de <https://www.unaids.org/es/whoweare/about>

Peláez Gil, M.-C., Villalobos Mora, C., & Mora Hernández, G. (2017). Síndrome de reconstitución inmune. *Medicina Legal de Costa Rica* 34, 248-253.

Pilon, S. (2016). *Medicamentos Esenciales*. Paris: Médecins Sans Frontières.

Pizarro, F. (2014). Historia de los Corticoides. *Rev. Med. Clin. Condes*, 858-860.

Porter, R. S., & Kaplan, J. L. (2014). Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En R. S. Porter, & J. L. Kaplan, *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento* (págs. 1784-1802). Madrid: Panamericana.

Ricciardolo, F. (2007). The treatment of asthma in children: inhaled corticosteroids. . *Pulm Pharmacol Ther* , 473-82.

Sánchez García, M. D., Pecino Esquerdo, B., & Pérez Martínez, E. (2015). Manía inducida por el tratamiento con corticoesteroides. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*, 323-340.

Serra, H. A., Roganovich, J. M., & Rizzo, L. (2012). GLUCOCORTICOIDES: PARADIGMA DE MEDICINA TRASLACIONAL. *REv. Med. Arg.*, 158-170.

Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. (2018). *Boletín Anual VIH/sida y Expuestos perinatales* . Quito: MSP - Ministerio de Salud Pública. .

Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., & Col. (2004). 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev*, 831-66.

Torralba, M. (2018). TRATAMIENTO DE LA TB SENSIBLE A FÁRMACOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH. En GeSIDA-SEIMC, *RECOMENDACIONES DE GeSIDA SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA* (págs. 17-21). GeSIDA-SEIMC.

Ulmer, A., & col. (2005). La dosis baja de prednisolona reduce la pérdida de células T CD4 + en pacientes con VIH sin terapia previa sin terapia antirretroviral. *Eur J Med Res*.

Valle Murillo, M. A., & Amparo Carrillo, M. E. (2018). Infecciones del Sistema Nervioso Central, parte 2: Neuroinfecciones en pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 87-97.

van Welzen, B. J., de Vries, T. I., Arends, J. E., Mudrikova, T., & Hoepelman, A. (2019). The use of corticosteroids does not influence CD4+ lymphocyte recovery in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency. *AIDS care*, 32, 701–704.

Wallis, R. S. (2007). Corticosteroids and HIV infection: a review of experience. *Curr Opin HIV AIDS* 2, 213–218.

Wolff, M. (2018). VIH: Aspectos Clínicos y epidemiológicos. En L. F. Avendaño, M. Ferres, & E. Spencer, *Virología Clínica* (págs. 248-256). Buenos Aires: Mediterraneo.

World Health Organization. (2019). *GHO - Global Health Observatory data repository*. . Obtenido de Number of people (all ages) living with HIV Estimates by country. : https://apps.who.int/gho/athena/data/GHO/HIV_0000000001?filter=COUNTRY:*;REGION:*&fo

World Health Organization. (02 de 08 de 2019). *GHO - Global Health Observatory data repository*. . Obtenido de Number of people (all ages) living with HIV Estimates by WHO region: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>

World Health Organization. (2019). *Datos y estadísticas de la OMS Datos y análisis para los Objetivos de Desarrollo Sostenible relativos a la salud*. Obtenido de <https://www.who.int/gho/es/>

11. Anexos

11.1 Anexo n° 1

Aprobación del proyecto de Tesis



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro.0246 CCM-FSH-UNL

PARA: Xavier Alejandro Hidalgo Velasco
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 05 de Junio de 2018

ASUNTO: APROBACIÓN DE TEMA DE PROYECTO DE TESIS

En atención al tema de tesis presentado por usted, denominado "USO DE GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA"; luego de su revisión respectiva se procede a **aprobarlo**, por lo que puede proceder a realizar el perfil del proyecto.

Con aprecio y consideración.

Atentamente,

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán.
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL**
C.c.- Archiv.
B.castillo



11.2 Anexo n° 2

Pertinencia del proyecto de tesis


UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro. 545 CCM-ASH-UNL

PARA: Sr. Xavier Alejandro Hidalgo Velasco
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 13 de julio de 2018

ASUNTO: **INFORME DE PERTINENCIA**

Mediante el presente expreso un cordial saludo, a la vez que me permito informarle sobre el proyecto de investigación, **"USO DE GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA"**, de su autoría, de acuerdo a la comunicación suscrita por la **Dra. Sara Vidal** Docente de la Carrera, luego de haber revisado me permito emitir el siguiente criterio: Una vez revisado el proyecto mencionado, el mismo que consta de coherencia y organización, cumple con los requisitos establecidos por lo que, **su tema es favorable y pertinente**, para que pueda continuar con el trámite respectivo.

Atentamente,


Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA.
C.c.- Archivo
Bcastillo



11.4 Anexo n° 4

Oficio y autorización para recolección de datos



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro. 573 CCM-FSH-UNL

PARA: Ing. Byron Guerrero
GERENTE GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA.

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 20 de Julio de 2018

ASUNTO: SOLICITAR AUTORIZACIÓN PARA DESARROLLO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseando le éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones.

Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa, se digne conceder su autorización para que el Sr. **Xavier Alejandro Hidalgo Velasco**, estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, pueda tener acceso: Al archivo; historias clínicas; exámenes de laboratorio, planes de tratamientos de los pacientes en el área de Clínica y Clínica VIH en el período abril 2013-Abril 2018, y, que cumplan con los criterios de inclusión del proyecto, información que le servirá para la realización de la tesis: "**USO DE GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA**", trabajo que lo realizará bajo la supervisión de la **Dra. Sara Vidal**, Catedrático de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán.
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL**
C.c.- Archivo



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA
GESTIÓN GOBIERNAL
FECHA... 25-07-2018.....
HORA: 11:45 ANEXOS: 002.....
Maira Robles Caceres
RESPONSABLE

Bcastillo

11.5 Anexo n° 5

Autorización para recolección de datos por parte del Hospital General Isidro Ayora Loja.




MINISTERIO DE SALUD

Hospital General Isidro Ayora
Docencia e Investigación

Memorando Nro. MSP-CZ7-HIAL-DI-2018-0277-M

Loja, 27 de julio de 2018

PARA: Sr. Dr. Carlos Ivan Orellana Ochoa
Director Asistencial del Hospital General "Isidro Ayora"

Sra. Dra Elvia Raquel Ruiz Bustan

ASUNTO: Autorización desarrollo de trabajo de Investigación al Sr. Xavier Alejandro Hidalgo Velasco.

De mi consideración:

Dando respuesta a lo solicitado por la Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán, Directora de la Carrera de Medicina de la Facultad de la Salud Humana-UNL, SE AUTORIZA el desarrollo del trabajo de Investigación al Sr. Xavier Alejandro Hidalgo Velasco de la tesis, para lo cual debe coordinar con el Sr. José Picoita, responsable (E) de Admisiones.

Sírvase verificar pertinencia y dar trámite que corresponda.

En respuesta al Documento No. MSP-CZ7-HIAL-UAU-2018-0877-E

Adjunto Oficio N° 573-CCM-FSH-UNL suscrito por la Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán, Directora de la Carrera de Medicina de la Facultad de la Salud Humana-UNL, solicitando autorización para el desarrollo del trabajo de Investigación al Sr. Xavier Alejandro Hidalgo Velasco de la tesis "USO DE GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA"

Con sentimientos de distinguida consideración.

HOSPITAL GENERAL
"ISIDRO AYORA"
 COORDINACIÓN DE DOCENCIA
 E INVESTIGACIÓN

Atentamente,


 Dra. Lilibeth Dora Ruilova Davila
RESPONSABLE DEL PROCESO DE GESTIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Av. Manuel Agustín Aguirre y Juan José Samaniego
 Loja – Ecuador • Código Postal: 110103 • Teléfono: 593 (07) 2570-540 • www.salud.gob.ec

* Documento generado por Guipuz

1/2

11.6 Anexo n° 6

Autorización para recolección de datos en la “Clínica de VIH” por parte del Hospital General Isidro Ayora Loja.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  

 Ministerio de Salud Pública

HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA

Loja, 23 de enero del 2019

Doctor
Jorge Yaruqui
Responsable de la Clínica del VIH

Ciudad

Por medio del presente me dirijo a usted, con la finalidad de poner en su conocimiento que con fecha 27 de julio se aprobó el trabajo de tesis al Sr. Xavier Alejandro Hidalgo Velasco, titulado “USO DE GLUCORTICOIDES EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA”, solicito comedidamente brindar las facilidades para que pueda acceder a las historias clínicas de los pacientes.

Atentamente


Dra. Dora Ruilova Dávila
ANALISTA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL GENERAL
“ISIDRO AYORA”**
COORDINACIÓN DE DOCENCIA
E INVESTIGACIÓN

Zona 9 SALUD - Av. Juan León Mera N26-38 y Santa María • Teléfono: 593 (02)3931-020 ext.: 401
Quito – Ecuador • www.instituciones.msp.gob.ec/cz9/

11.7 Anexo n° 7

Instrumento de recolección de datos.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE SALUD HUMANA

Hoja de recolección de datos

Historia clínica: _____

Número de hoja de recolección: _____

Edad: _____ Sexo: M () F ()

 Presencia de infección oportunista: Si () No ()

Tipo de infección oportunista:

- *Infecciones por parásitos* ()
 - Especifique:
 - *Infecciones por hongos* ()
 - Especifique:
 - *Infecciones por virus* ()
 - Especifique:
 - *Infecciones por micobacterias* ()
 - Especifique:
 - *Infecciones por bacterias* ()
 - Especifique:
 - *Otras (especifique):*.....
-

 Uso de glucocorticoide: Si () No ()

Tipo de glucocorticoide indicado:

- Betametasona ()
- Dexametasona ()
- Metilprednisolona ()
- Prednisolona ()

- Prednisona ()
- Hidrocortisona ()
- Otros (especifique).....

11.8 Anexo N° 8

Certificación de resumen en idioma inglés.

Ing. Juan Fernando Lloret Molina



Certifico:

Que he realizado la traducción de español a inglés del resumen derivado de la tesis denominada: “Uso de glucocorticoides en pacientes con Virus Inmunodeficiencia Humana en el Hospital General Isidro Ayora Loja”, de autoría del Sr. Xavier A. Hidalgo Velasco, portador de número de cédula 0302288154, egresado de la carrera de Medicina de la Facultad de la Salud Humana, la misma que se encuentra bajo la dirección de la Dra. Sara Vidal Rodríguez, previo a la obtención de título de Médico General.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, facultando al interesado hacer uso de la presente en lo que creyere conveniente.

Ing. Juan Fernando Lloret Molina

CI: 0302093406

Sírvase encontrar adjunto la titulación en el idioma inglés otorgada por Golden Bridge Corporation S.A.

