

00977

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL POR
ANTIRETROVIRALES EN TRATAMIENTO DE PACIENTES VIH.
REPORTE DE UN CASO CLINICO**

JOHANNA PACHECO 972044

ROGER GEHIRING 001302

MARGOLY VIDARTE 992371

ALFREDO CONTRERAS 001323

FABIAN MELENDEZ 011120

DAHIANA CHACON 991241

DIANA RINCON 991261

ANDREA MARIÑO 991039

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

BOGOTA, D.C.

2003

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL POR
ANTIRETROVIRALES EN TRATAMIENTO DE PACIENTES VIH.
REPORTE DE UN CASO CLINICO.**

**JOHANNA PACHECO 972044
ROGER GEHIRING 001302
MARGOLY VIDARTE 992371
ALFREDO CONTRERAS 001323
FABIAN MELENDEZ 011120
DAHIANA CHACON 991241
DIANA RINCON 991261
ANDREA MARIÑO 991039**

Tesis para optar el título de Odontólogos

**Asesor Metodológico
DRA. ADIELA RUIZ GUTIERREZ
Odontóloga especialista en Epidemiología**

**Asesor Científico
DRA GLORIA BALEN
Odontóloga especialista en Patología**

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

BOGOTA, D.C

2003

Nota de Aceptación

**_____
Presedente del Jurado**

**_____
Jurado**

**_____
Jurado**

Bogotá, D.C 17 de octubre del 2003

*Dedicamos esta tesis a nuestro padres,
quienes con su apoyo y esfuerzo,
lograron hacer realidad nuestro sueño.*

*A Dios,
que es guía constante de sabiduría,
verdad y fortaleza*

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora **GLORIA BALEN** POR SU TIEMPO y la valiosa información suministrada, lo cual constituyo una gran herramienta para el desarrollo de esta propuesta, por su guía y apoyo incondicional

A la Doctora **ADIELA RUIZ** por su colaboración, guía y acompañamiento en la elaboración de esta tesis, sin lo cual este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo.

TABLA DE CONTENIDO

1. ASPECTOS TEORICO-CIENTIFICOS

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2 JUSTIFICACION

1.3 PROPOSITO

1.4 MARCO TEORICO

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 objetivo general

1.5.2 objetivos específicos

2. METODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

2.3 FUENTES DE INFORMACIÓN SECUNDARIA

2.4 UNIDADES TEMATICAS

2.4.1 LESIONES PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO

2.4.1.1 **Hiperpigmetacion melanica oral**

2.4.1.2 Trombocitopenia

2.4.1.2.1 Petequias y equimosis

2.4.1.3 Alteración de Glándulas Salivares

2.4.1.3.1 Xerostomía

2.4.1.4 Ulceraciones orales

2.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

2.6 PROCEDIMIENTO

2.6.1 Primera Fase

2.6.2 Segunda Fase

2.6.3 Tercera Fase

2.6.4 Descripción y Análisis de Caso Clínico

3 UNIDADES TEMATICAS

3.1 LESIONES PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO

3.1.1 Hiperpigetación melánica oral

3.1.2 Trombocitopenia

3.1.2.1 Petequias y equimosis

3.1.3 Alteración de Glándulas Salivares

3.1.3.1 Xerostomía

3.1.4 Ulceraciones orale

4.RESULTADOS

4.1 CASO CLINICO

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

1. ASPECTOS TEORICO- CIENTIFICOS

1.1PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En abril de 1984 el Doctor Roberth Gallo aisló por primera vez el agente causal del SIDA, desde entonces la epidemia que inicialmente tuvo origen en África se ha venido diseminando por todo el mundo (11) y se han reportado una serie de manifestaciones orales asociadas con esta enfermedad, que se desarrolla en mayor porcentaje en hombres homosexuales. Estas manifestaciones fueron clasificadas en un principio por el Doctor Pinborg en 1989 como de origen micótico, viral, bacteriano, neoplásico y de etiología desconocida (9), las cuales son manifestaciones que no han tenido una etiología clara y al realizar un examen histopatológico no se llega a ninguna conclusión de cómo se produjeron, es el caso de la ulceración atípica y alteraciones de glándulas salivares.

También se han descrito una serie de patologías que aparecen como resultado de los efectos secundarios producidos por los medicamentos que estos pacientes requieren, se describen como lesiones iatrogénicas (22). Las Hiperpigmentaciones y máculas en cavidad oral han sido asociadas con la administración prolongada de azitromicina (10), clofazimine o Ketoconazole (18). La neutropenia y trombocitopenia se han desarrollado al suministrar Trimetropin- Sulfametoxazol (13); en todas estas lesiones se ha observado su desaparición al suprimir la droga y su reaparición al volver a administrarla (7).

Para mejorar las condiciones de vida de estos pacientes se han descrito tratamientos con diversos medicamentos que se usan en monoterapia, o combinación de varios conocidos como cócteles, a todo esto se le denomina (terapia antirretroviral) las cuales han demostrado su eficacia en los estados intermedios de la infección pero al mismo tiempo produciendo efectos secundarios y tóxicos (3).

Todo lo anterior nos lleva a preguntarnos:

¿Cuáles son las lesiones provocadas por el tratamiento antiretroviral en pacientes HIV positivos en los últimos 5 años?

1.2 JUSTIFICACION

Se busca analizar y recopilar la información actual existente acerca de las lesiones orales provocadas por el tratamiento con antiretrovirales en pacientes HIV positivos

1.3 PROPOSITO

Servirá como aporte a los profesionales de la salud y a los estudiantes de odontología como referencia y fuente de información donde puedan actualizar sus conocimientos acerca de lesiones orales provocadas por el tratamiento en pacientes HIV positivos.

1.4 MARCO TEORICO

En abril de 1984 el Doctor Roberth Gallo, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, aisló por primera vez el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)(11); un retrovirus de la familia de los lentovirus que inicialmente se denominó virus humano

linfotrópico de células T, tipo III (HTLV-III), desde entonces la epidemia que inicialmente se describió en Norte América se ha diseminado a casi todos los países del mundo, afectando particularmente al África Subsahariana (sitio de origen del VIH. África posee el mayor índice con 7.5 millones de casos, se puede estimar el impacto de la epidemia de SIDA con las cifras de mortalidad. En Estados Unidos es una de las principales causas de muerte entre los varones como causa de muerte entre los varones afro norteamericanos. Según el Centro de Estados Unidos para el Control y La Prevención de Enfermedades (CDC), el SIDA afecta seis veces más afroamericanos que norteamericanos blancos, y tres veces más hispánicos que blancos. El incremento más rápido de infección por HIV, en los años noventa ha ocurrido en los países de ASIA incluyendo Tailandia, India e Indonesia. (11)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producido por un virus de la familia de RNA virus, el VIH el cual taxonómicamente pertenece al grupo de los retrovirus y a la subfamilia de los lentivirus. Los retrovirus han recibido especial atención en los últimos años destacándose como valiosos objetos de experimentación dadas las íntimas interacciones con su huésped que van desde los completamente benignos como el Visnavirus hasta los devastadores efectos ocasionados por el VIH; Su

capacidad de insertarse en el material genético del huésped y activar o inhibir genes específicos cercanos al sitio de integración; la posibilidad de alterar los genomas por mutación y recombinación en respuesta a diferentes condiciones ambientales; su habilidad para adquirir y cambiar la estructura y función de secuencias genómicas del huésped.(16)

Los retrovirus se clasifican en 3 subfamilias. (Oncovirinae, Lentivirinae y Spumovirinae), basados en sus características patogénicas y la organización del genoma.

El VIH es el principal exponente de la subfamilia Lentivirinae, del cual se conocen dos variedades (VIH-1 y VIH-2) con cerca de 140 cepas en el mundo, el VIH-1 es la causa mas frecuente de SIDA a nivel mundial y el VIH-2 en África Occidental y raro fuera de esa región(25). El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que la enfermedad que produce es menos agresiva, parece evolucionar más lentamente hacia la destrucción del sistema inmunitario.

Una partícula infecciosa del VIH consta de dos cadenas idénticas de ARN, cada una de aproximadamente 9.2 Kilobases (kb) de longitud, encerradas dentro de un core de proteínas virales y rodeadas de una doble capa de fosfolípidos derivados de la membrana celular di

huésped, pero que incluye proteínas de membrana codificadas por el virus.

La infección por el VIH se produce cuando las partículas virales de la sangre, el semen u otro líquido corporal del individuo se unen a las células de otro individuo. Dos glucoproteínas de cubierta del VIH son críticas para la infección de VIH, la gp120 y la gp41. (La nomenclatura convencional de las proteínas virales celulares asigna una "p" para la proteína, o "gp" para la glucoproteína, seguido de un número que señala el peso molecular en kilodaltons). El primer paso en la infección del VIH es la unión de alta afinidad del gp120 a la molécula CD4 de la superficie de una célula T o de un fagocito mononuclear de un primate. El VIH no se une a las moléculas CD4 de especies no primates. Las partículas de VIH liberadas de una célula infectada puede unirse a una célula no infectada. (1)

Por otra parte la gp120 que se expresa en la membrana plasmática de las células infectadas antes de que se libere el virus, puede unirse al CD4 de otra célula fusionando las membranas, con lo que el genoma del VIH puede pasar de una célula a otra directamente. Las partículas de VIH que se unen al CD4 entran en las células mediante fusión directa de la membrana viral con la membrana celular del huésped, y

este proceso lo facilitan las moléculas gp41 de la membrana viral, una vez que el Virión del VIH entra en una célula se activan las enzimas del complejo nucleoproteico y comienza el ciclo reproductor. El core nucleoproteico del virus se rompe, el genoma ARN del VIH se transcribe a ADN de doble cadena por la acción de la transcriptasa inversa viral, y el ADN viral, entra en el núcleo. La integrasa viral también entra en el núcleo y cataliza la integración de ADN viral en el genoma de la célula del huésped.

La infección del VIH da lugar finalmente a un deterioro de la función de los sistemas inmunitarios específico y natural. Una característica particular de la progresión del enfermedad inducida por el VIH es reducir el número de células T CD4 en sangre periférica, desde un recuento normal de unas 1000/mm³ a menos de 100/mm³ en el SIDA plenamente desarrollado. Debido a que las células T CD4 cooperadoras son esenciales para las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a varios microorganismos, la pérdida de estos linfocitos es la razón principal por la que los pacientes con SIDA se hacen susceptibles a muchas infecciones, sin embargo los mecanismos que subyacen a la pérdida de células T CD4 no se comprenden del todo. De hecho, la mayor parte de las células T CD4 de la sangre de

los individuos infectados por el VIH no contienen el provirus y muchas de las que si lo contiene no están produciendo de forma activa proteínas virales.

Por tanto, es probable que hallan mecanismos directos e indirectos responsables de la eliminación de células T CD4 en los individuos infectados por el VIH. Además, incluso las células no infectadas o la que tiene una infección latente pero no producen el virus, no funciona de forma eficaz en los pacientes con SIDA, lo que implica que la inmunosuficiencia es en parte el resultado de trastornos funcionales del sistema inmunitario independiente a la citólisis de los linfocitos T por el VIH, los efectos inmunosupresores del VIH pueden relacionarse en parte con los efectos del virus sobre otras células diferentes a las T CD4; los macrófagos a pesar de su resistencia a la citólisis por el VIH su función puede estar deteriorada en los pacientes infectados, los ganglios linfáticos son los lugares de continua replicación del VIH y de progresión de la enfermedad, incluso durante los largos periodos silentes a nivel clínico tras la infección aguda.(1)

Existen factores que parecen influir en la progresión de la enfermedad incluyendo el modo de transmisión; el tamaño del inculo viral, la

respuesta inmunológica del huésped y la capacidad de supresión de la replicación del VIH por factores celulares o por otras patogénesis (19)

Debido a la compleja biología del VIH, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables, pues el paciente desarrolla un grupo de signos y síntomas que pueden persistir durante algún tiempo: dolores de cabeza, sudoración nocturna, pérdida de peso, diarrea, alteraciones inflamatorias de la piel, linfadenopatía generalizada y empiezan a aparecer una serie de manifestaciones orales inicialmente clasificadas por el Doctor Pinborg en el año de 1989 como lesiones de origen micótico, viral, bacteriano y neoplásico (9). Por esta razón el examen de la boca en los pacientes con SIDA es muy importante pues podrían representar el primer signo de esta enfermedad (24) y detectar lesiones micóticas y bacterianas producidas por *Candida*, dentro del primer grupo o por mico bacterias dentro del segundo grupo; la *Candida* se presenta en sus formas membranosas y pseudomembranosas esta tiene incidencia tanto en la lengua como en el paladar; se encuentran también lesiones virales dentro de las que se observan con mayor frecuencia las llamadas lengua vellosa o leucoplasia vellosa oral, que se caracteriza por lengua gruesa homogénea y con una gran placa blanquecina que presenta bordes que crecen de manera acelerada. También lesiones tumorales asociadas con el sarcoma de Kaposi, aftas,

ulceraciones, pulpitis, periodontitis y lesiones en glándulas salivales (14); otras de estas manifestaciones no han tenido una etiología clara, y no se ubican en las clasificaciones ya descritas, pues al realizar un examen histopatológico teniendo también en cuenta las características clínicas no se llega a ninguna conclusión de cómo se produjeron, es el caso de las úlceras atípicas, que se diferencian de las úlceras orales asociadas con infecciones micóticas, bacterianas o virales, en que su apariencia y tamaño clínico es mayor, progresan rápidamente y son resistentes a la terapia (22).

Se han reportado una serie de patologías descritas como lesiones iatrogénicas que aparecen como el resultado de los efectos secundarios producidos por los medicamentos que estos pacientes requieren.

Uno de estos medicamentos es Foscarnet, el cual es un inhibidor de las polimerasas virales en el RNA Y DNA, se ha venido usando para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos, los efectos secundarios incluyen deterioro de la función renal, homeostasis del calcio, erosiones genitales y orales, e hiperpigmentaciones orales, las cuales se presentan en los estados mas avanzados de la enfermedad, se manifiestan con un oscurecimiento

marrón tanto en sitios expuestos y no expuestos del cuerpo que desaparecen al suprimir la droga y reaparecen al volver administrarla, adicionalmente con esta hiperpigmentación se presentan otros signos de deficiencia adenocortical. (7).

El trimetropim-Sulfametoxasole y el Pentamidine-isetionate son las únicas drogas usadas extensamente para tratar infección neumónica; la administración de este medicamento en pacientes HIV positivos tiene como efecto secundario neutropenia o trombocitopenia, esta manifestación se caracteriza histológicamente por el depósito de complejos inmunes sobre las plaquetas con la consiguiente destrucción de estas por fagocitosis o por la acción directa del VIH sobre los megacariositos; Clínicamente en la cavidad oral afectan cualquier superficie, con mas frecuencia el paladar donde se pueden encontrar como petequias o equimosis(2).

La Xerostomía es la queja más frecuente en el grupo de personas que viven con la enfermedad VIH. Los factores significativos en la presentación de xerostomía incluyen la Enfermedad de Glándulas Salivales, el uso de medicamentos para el manejo de VIH, y otras condiciones como el fumar y una carga viral de $>100.000/\text{mm}^3$ (29)

Otra de las manifestaciones orales son las ulceraciones orales que frecuentemente se han reportado por la administración de Foscarnet, Interferon y Zalcitabina, se caracterizan por ser lesiones induradas, rodeadas por un halo eritematoso y dolorosas se pueden ubicar en paladar, mucosa labial y vestibular, el piso de boca, la superficie ventral de la lengua, la orofaringe posterior y el vestíbulo maxilar y mandibular. Cuando el SIDA apareció por primera vez no había disponibles medicinas para combatir la deficiencia inmunitaria subyacente y había pocos tratamientos para las enfermedades oportunistas resultantes. Pero en los últimos años los investigadores han desarrollado tratamientos para combatir tanto la infección con el VIH, como las infecciones y cánceres asociados con ellas, se trata de los antiretrovirales que han logrado cambiar drásticamente el curso clínico de la infección por VIH a tal punto de transformar una enfermedad mortal en una enfermedad infecciosa crónica tratable, con disminución importante de la mortalidad. En los actuales momentos contamos con un poco más de 17 fármacos y nuevas drogas en fase clínica, las cuales están aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) (6)

El primer grupo de fármacos que se usaron, llamados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos (ITIAN), interrumpen una etapa temprana de duplicación del virus, pueden retardar la propagación del VIH en el cuerpo y demorar la aparición de infecciones oportunistas. Dentro de este grupo están:

La Zidovudina ZDV o AZT (Retrovir) se desarrolló en un comienzo como un fármaco anticanceroso en 1.964, demostrándose en 1.985 que poseía actividad antiretroviral frente al VIH a concentraciones 100 veces menores que las tóxicas para las células del medio. Fue el primer antiretroviral para el tratamiento de la infección VIH/SIDA aprobado por la FDA (Food And Drugs Administration) en marzo de 1987.

Presentación y dosis: Caps 250 mg, Caps 100 mg, Sol 10 mg/ml. La dosis usual es de 250 mg cada 12 h Se recomienda administrar en ayunas es decir 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Efectos secundarios; Hematológicos como Anemia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, confusión, miopatía, alteraciones hepáticas (cambio graso y niveles sanguíneos aumentados de bilirrubina y enzimas hepáticos).pues se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal, hiperpigmentaciones melanicas.

Estavudina (d4t), es uno de los fármacos con menos resistencias a largo plazo.

Presentación y dosis: Caps 40 mg, con dosis comunes de de 30- 40 mg cada 12 horas se debe tener en cuenta el peso

Efectos secundarios

Neuropatía periférica, pancreatitis, en caso de antecedentes. Entre otros efectos se encuentran: cefalea, escalofríos, fiebre, malestar, diarrea, estreñimiento, dispepsia, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, neumonía, mialgia, artralgia, insomnio, ansiedad, síndrome gripal, sudoración, mareos, disnea, rash, prurito, neoplasias cutáneas benignas, linfadenopatía.(28)

Didadosina (ddl), combinada con d4t parece producir poca resistencias víricas.

La presentación y dosis de este medicamento es comp. 100 mg, comp. 50 mg, comp. 25mg, sol 10mg/ml; su dosificación es 200 mg/12h

Efectos secundarios como pancreatitis. Su aparición obliga a suspender el tratamiento, neuropatía periférica. Generalmente entumecimiento, hormigueo y dolor distal bilateral y simétrico en pies y

con menos frecuencia en manos, síntomas gastrointestinales: diarrea, náuseas/vómitos; otros efectos secundarios como: escalofríos/fiebre, cefalea, dolor, rash/prurito. Con menos frecuencia, entre: Astenia, convulsiones, neumonía, infección, confusión, insomnio. También se ha descrito hiperuricemia.

Zalcitabina (ddC), difícil de combinar con otros ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos);

Presentación y dosis: comp. 0,75 mg; dosis usual: 0,75 mg/8h

Efectos secundarios como Neuropatía periférica. Es el efecto adverso más frecuente, es limitante de la dosis y puede obligar a suspender el tratamiento o ajustar dosis; también pancreatitis, estomatitis, úlceras bucales; en piel se presenta prurito, erupciones y otros como Cefalea, fiebre, mialgias.(28)

Lamivudina (3TC), esta puede causar resistencia por eso se asocia con fármacos más potentes

Presentación y dosis: Comp 150 mg Sol 10 mg/ml dosis frecuente de 150 mg/12h

Efectos secundarios: Aunque es un fármaco bien tolerado los efectos secundarios más frecuentes son los trastornos gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor o calambres abdominales, también cefalea, malestar, fatiga, insomnio y otros como tos, síntomas nasales y dolor musculoesquelético.

El **abacavir** es uno de los últimos ITIAN es también de los más potentes su dosis es de 300 mg cada 12 horas (27)

Recientemente se han aprobado una segunda clase de fármaco para tratar la infección con el VIH llamados Inhibidores de la proteasa, estos interrumpen la duplicación del virus en una etapa posterior a su ciclo vital. Se incluyen los siguientes: ritonavir (Norvir). Saquinivir (Invitase), indinavir (Crixivan), y nelfinavir (Viracept).

Ritonavir (Norvir)

Presentación y Dosis Caps 100 mg y jarabe 80 mg/ml) Dosis usual 600 mg cada 12 h (7,5 ml de Norvir solución oral cada 12 horas). Novir solución oral no debe refrigerarse. cada ml de Norvir solución oral contiene 80 mg de Ritonavir.

Efectos secundarios Trastornos gastrointestinales muy frecuentes náuseas, diarrea, vómitos, sobre todo al inicio del tratamiento, después el fármaco se tolera relativamente bien.

Interacciones : Ritonavir es un inhibidor enzimático, que produce una disminución en la eliminación de otros fármacos que se metabolizan en el hígado. El metabolismo del Ritonavir también puede ser alterado por dichos fármacos. Por ello Ritonavir interacciona con un elevado número de fármacos (la mayor parte de los que se eliminan del organismo vía hepática).

Este fármaco está contraindicado en interacción con:

Antiarrítmicos como Amiodarona Encainida Propafenona Quinidina; analgésicos como Petidina Propoxifeno Antimigrañosos; con antihistamínicos como el Astemizol Terfenadina; antiinfecciosos como Rifabutina; también como antiinflamatorios como el Piroxicam; los hipnótico-sedantes Alprazolam Bupropion Clorazepato Diazepam Flurazepam Midazolam Triazolam Zolpidem Estazolam.(28)

SAQUINAVIR (Invirase)

Presentación y Dosis Caps 200 mg y Dosis usual 600 mg cada 8 horas

Efectos secundarios: Gastrointestinales: Diarrea, molestias abdominales, ulceración de la mucosa bucal, náuseas, Cefalea, neuropatía periférica.

Interacciones:

Ketoconazol aumenta 1,5 veces el nivel Saquinavir, otros inhibidores enzimáticos (Fluconazol, Itraconazol, Miconazol) podrían también dar lugar a aumentos de los niveles de Saquinavir.

Rifampicina disminuye un 80 % los niveles de Saquinavir. No emplear conjuntamente. La administración de Carbamacepina, Dexametasona, Fenobarbital, Fenitoina, Rifabutina pueden producir niveles subterapéuticos de Saquinavir, y puede ser necesario reajustar dosis o dar tratamientos alternativos.

No hay estudios de administración conjunta de Saquinavir con Terfenadina, Astemizol o Cisaprida. Otros sustratos del CYP3A4 (Triazolam, Midazolam, Bloqueantes del Calcio) pueden producir concentraciones elevadas si se administran junto a Saquinavir (28)

INDINAVIR (Crixivan)

Presentación y Dosis Cápsulas de 200 y 400 mg caja de 180, Dosis usual 800 mg (2 cápsulas de 400 mg) cada 8 horas.

Efectos secundarios

Gastrointestinales: Nauseas, diarrea, alteraciones del gusto, Cefalea

Las Interacciones de este medicamento como Indinavir y didanosina deben administrarse al menos con una hora de diferencia con el estómago vacío.

Los fármacos que no deben tomarse junto a Indinavir: Cisapride, Terfenadina, Astemizol (Menos efecto con Loratidina), Rifampicina.

Fármacos con estudios que muestran ausencia de interacción clínica: cotrimoxazol, fluconazol, isoniazida, claritromicina, quinidina, cimetidina, anticonceptivos orales.

NELFINAVIR (Viracept)

Presentacion y Dosis Comp 250 mg, polvo pediátrico 50 mg/g Caja de 270 y fco de 144g La dosis es de 750 mg tres veces por día. Se recomienda administrar con alimentos.

Efectos Secundarios: diarreas, flatulencia, nauseas, erupciones cutáneas.

Debe evitarse la asociación con: rifampicina, fenobarbital, fenitoina y carbamacepina.

No hay interacción clínica con Ketoconazol, ni con los Inhibidores de la Transcriptasa inversa. Con los demás inhibidores de la proteasa existe riesgo de interacción pero no ha sido bien estudiado (28).

Debido a que el VIH puede adquirir resistencia a ambas clases de fármacos, para suprimirlo efectivamente se necesita un tratamiento de combinación que use dos medicamentos. A finales de 1997 la FDA aprobó la primera combinación de antiretrovirales en un mismo preparado comercial, su finalidad es, manteniendo las dosis recomendadas para cada uno por separado, facilitar que el paciente no deba tomar tantas pastillas diariamente, pero los efectos secundarios son los mismos que se atribuyen a las drogas por separado (26).

Están disponibles también varias medicinas para ayudar a tratar las infecciones oportunistas a las que son especialmente propensos los individuos infectados por el VIH. Estas medicinas incluyen el Foscarnet y ganciclovir o Aciclovir, que se usa para tratar infecciones con cytomegalovirus, fluconazole para tratar micosis y otras infecciones debidas a hongos, y trimetropim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) o pentamidina para tratar la neumonía neumocística Carinii (NNC).

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 GENERAL

Determinar las lesiones más frecuentes provocadas por el tratamiento con antiretrovirales en pacientes HIV positivos.

1.5.2 ESPECIFICOS

- **Reportar las lesiones orales provocadas por el tratamiento en pacientes HIV positivos**
- **Describir las lesiones orales provocadas por el tratamiento en un caso clínico**

2.METODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO: Revisión bibliográfica. Ilustrado con un caso clínico

2.2 OBJETO DE ESTUDIO: Lesiones orales provocadas por el tratamiento con antiretrovirales en pacientes con SIDA

2.3. FUENTES DE INFORMACION SECUNDARIA

Constituida por la ficha bibliográfica, obtenida a partir de artículos científicos, revistas internacionales, libros y direcciones electrónicas.

2.4. UNIDADES TEMATICAS

2.4.1 LESIONES ORALES PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO

2.4.1.1 **Hiperpigmentación melánica oral**

2.4.1.2 **Trombocitopenia por VIH**

2.4.1.2.1 *Petequias y Equimosis*

2.4.1.3 **Alteraciones De Las Glándulas Salivares**

2.4.1.3.1 *Xerostomia*

2.4.1.4. **Ulceraciones**

2.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se utilizó una ficha bibliográfica obtenida a partir del análisis de cada artículo. Historia Clínica.

2.6 PROCEDIMIENTO

Inicialmente se organizó el grupo determinando día, lugar y hora para llevar a cabo las reuniones donde se delegaron funciones a cada integrante. Se dio inicio a la recolección de artículos y posteriormente se tradujeron los más relevantes de manera escrita. En cada reunión se hizo la revisión de cada uno de ellos, su correspondiente análisis y ficha bibliográfica.

Para tal fin el procedimiento se realizó en tres fases:

2.6.1 Primera fase: Recolección de documentos

2.6.2 Segunda fase: Traducción

2.6.3 Tercera fase: Revisión y análisis de la documentación encontrada

2.6.4 Descripción y análisis de un caso clínico

3 UNIDADES TEMATICAS

3.1. LESIONES PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO

3.1.1 Hiperpigmentación melánica oral

Uno de estos medicamentos es Foscarnet, el cual es un inhibidor de las polimerasas virales en el RNA Y DNA, se ha venido usando para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos, los efectos secundarios incluyen deterioro de la función renal, homeostasis del calcio, erosiones genitales y orales, e hipermelanosis marrón difusa de la piel, las cuales se presentan en los estados mas avanzados de la enfermedad, se manifiestan con un oscurecimiento marrón tanto en sitios expuestos y no expuestos del cuerpo que desaparecen al suprimir la droga y reaparecen al volver administrarla, adicionalmente con esta hiperpigmentación se presentan otros signos de deficiencia adenocortical. (7).

El clofazimine se usa como tratamiento primario en pacientes con VIH por su efecto antiinflamatorio para tratar, lupus eritematoso y para combatir la micobacteria atípica, el uso prolongado de este medicamento a reportado oscurecimiento progresivo de la piel, y además pigmentación de la mucosa oral, Se describe también, que la administración de Ketoconazol, Zidovudine, Ciclofosfamine y clofasimine contribuyen a la aparición de estas mismas Hiperpigmentaciones ya que causan disturbios en la síntesis de la hormona de la corteza suprarrenal, dando como efecto secundario enfermedad de Addison y así mismo hiperpigmentaciones y máculas en cavidad oral... (19). Estas pigmentaciones se caracterizan histológicamente por un pigmento melanico el cual se puede observar en la capa basal y dentro de los macrófagos del tejido conjuntivo (6). Clínicamente se encuentran como manchas de color marrón en la mucosa oral, las cuales pueden aparecer en carrillos, mucosa de los labios ,el dorso y bordes de la lengua; pueden ser puntiformes con pequeñas áreas pigmentadas separadas por mucosa sana y a sido reportada con mayor frecuencia en hombres comprobando que al suspender el medicamento desaparecen, en algunos pacientes la causa es desconocida (10), máculas orales pueden desarrollarse durante el curso de la infección del VIH y tener una conducta clínica

diferente. Se observa una rápida progresión en la pigmentación y tendencia a ocurrir de manera excepcional. Es por lo tanto probable que en estos pacientes haya un factor fundamental que altera la función de los melanocitos teniendo como resultado una producción aumentada de melanina (10).

3.1.2 Trombocitopenia por VIH

3.1.2.1 *Petequias y Equimosis*

El trimetropim-Sulfametoxasole y el Pentamidine-isetionate son las únicas drogas usadas extensamente para tratar infección neumónica; el Pentamidine se viene usando hace 20 años y a pesar de su gran efectividad presenta reacciones adversas en casi el 50 % de los pacientes, el Trimetropim tiene la misma efectividad, también es tóxico. En cuanto a los efectos secundarios se observó que al suministrar Trimetropim- Sulfametoxasole en pacientes HIV positivos desarrollan neutropenia o trombocitopenia esta manifestación se caracteriza histológicamente por el depósito de complejos inmunes sobre las plaquetas con la consiguiente destrucción de estas por fagocitosis o por la acción directa del VIH sobre los megacariositos (2); Clínicamente en la cavidad oral afectan cualquier superficie, con mas frecuencia el

paladar donde se pueden encontrar como petequias o equimosis. El conocimiento de esta patología es importante pues cualquier acto quirúrgico bucal debe manejarse con precaución. Las causas más frecuentes de esta lesión es la administración de Trimetropim-Sulfametoxazole y una vez suprimido el medicamento la desaparición de esta. (9)

Siendo este un medicamento altamente tóxico se sugiere reemplazarlo por Pentamidine (13).

3.1.3 Alteraciones de las glándulas salivares

3.1.3.1 Xerostomia

Se han descrito alteraciones en las glándulas salivares presentando una serie de infiltrados inflamatorios dentro de ellos una proliferación vascular pareciendo ser causa de xerostomia. (23) Esta lesión es un síntoma frecuente en los pacientes con SIDA donde su origen puede estar relacionado con proceso de infecciones virales o bacterianas, stress, anemia, drogas, radioterapia.

Aumento del tamaño asintomático de las glándulas parótidas ha sido asociado como causa de malnutrición, diabetes mellitus, anorexia,

bulimia, intoxicaciones por plomo y mercurio y una dieta pobre en proteínas y rica en carbohidratos. El virus del VIH ha sido aislado en la saliva de pacientes infectados, sin embargo se tiene que seguir investigando para definir si el agrandamiento de las glándulas salivares que se presenta en pacientes VIH positivos, esta asociada a la enfermedad pues se ha visto que estas lesiones se han agudizado durante el curso de la enfermedad por VIH(5), y se han manifestado en hombres homosexuales de los 30 a los 40 años que constituye el grupo de mayor riesgo; clínicamente estas alteraciones presiden durante meses a las manifestaciones severas del síndrome de Inmundeficiencia adquirida y en algunos casos al examen clínico y físico no se reporta ninguna anormalidad, pero en hombres homosexuales que se encuentran en alto riesgo de contraer SIDA se puede involucrar varios grupos de ganglios linfáticos periféricos; su alteración puede ser benigna o maligna y sus condiciones están asociadas con tal síndrome (23). El linfoma es una de las complicaciones más frecuentes del SIDA en Europa y USA; esta complicación en África todavía no se conoce (5).

Los síntomas de boca seca se pueden aliviar temporalmente chupando dulces duros que no contengan azúcar, masticando chicles sin azúcar, y utilizando algunos humectantes orales. El cambio en la cantidad y

calidad de la saliva puede conducir a un incremento en la caries dental; de manera que se debe solicitar al paciente que tenga una higiene oral meticulosa además de utilizar preparaciones de flúor tópico formuladas por el profesional

3.1.4 Ulceraciones

El uso de Foscarnet junto con el Interferón y la Zalcitabina, han reportado también la aparición de úlceras orales descritas como enfermedad iatrogénica (22) que se manifiestan como Lesiones induradas, cubiertas por una membrana, rodeada o no por un alo eritematoso suelen ser superficiales o profundas, redondeadas o alargadas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes y siempre con variable intensidad de dolor (16)

Las Ulceraciones orales son muy comunes, en la mayoría de casos reportados por la población de Estados Unidos que ha padecido al menos un episodio en un período de 12 meses (20). Estas lesiones pueden presentar sobre tejidos no queratinizados y no fijos como la mucosa labial y vestibular, el piso de boca, la superficie ventral de la lengua, la orofaringe posterior y el vestíbulo maxilar y mandibular y normalmente desaparecen entre 7 y 14 días. pueden ser más duraderas

y más dolorosas en individuos con compromiso inmune. El dolor se incrementa notablemente al comer o tomar alimentos salados, picantes o ácidos; y también debido a trauma cuando se consumen alimentos duros o ásperos.

El dolor producido por estas ulceraciones es típicamente manejado por el uso tópico de anestésicos o analgésicos sistémicos. Aunque estos anestésicos locales producen un alivio del dolor producido por estas lesiones, este alivio generalmente es de corta duración. Una consecuencia del uso de anestésicos locales o de enjuagues orales que contienen algún anestésico es el efecto de entorpecimiento en la percepción del sabor de los alimentos, lo cual resulta en una disminución de los deseos de comer. La disminución en la ingesta de nutrientes puede impactar negativamente la salud general del paciente. Los analgésicos sistémicos son en alguna medida efectivos, pero no son específicos para el dolor localizado producido por la enfermedad oral ulcerativa. (17)

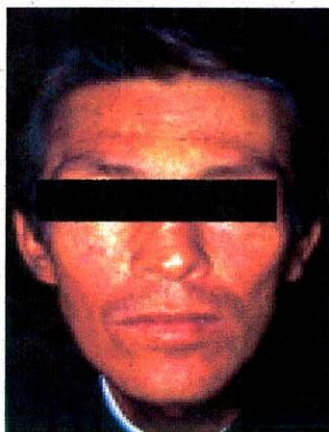
4. RESULTADOS

4.1 CASO CLINICO

Acudió al servicio de dermatología de un hospital de Bogotá un paciente masculino de 38 años por presentar desde hace 8 días unas lesiones vesiculares en mejilla derecha que se extiendan hasta labio inferior y mentón; al examen intraoral se observaron lesiones ulcerosas a nivel de paladar duro de 2 mm de diámetro rodeadas por un halo eritematoso y cubiertas por una pseudomembrana amarillenta (diagnostico presuntivo de herpes zoster) , en el interrogatorio el paciente refirió cuadros de fiebre perdida de peso de 8 kilos en los últimos 6 meses. Además informa que dos años atrás tuvo relaciones homosexuales ocasionalmente sin protección.

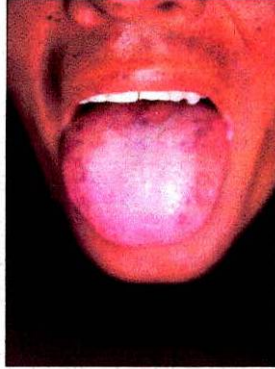
Como medio de diagnostico se utilizó la prueba de Elisa, y la confirmatoria de Western blot, se tomo biopsia y se medico con Aciclovir tabletas de 200 mg cada 4 horas por 7 días, se cito para control en 8 días. Regreso a control por los resultados donde la biopsia determino el herpes zoster y se confirmo que el paciente es VIH +

(Western blot) ; se inicio tratamiento con AZT recibiendo 300 mg diarios y 3TC 150 mg dos veces al día , después de tres meses de tratamiento sus niveles de CD4 $102\text{cel}/\text{m}^3$ y CD8 de $609\text{ cel}/\text{m}^3$ con una carga viral (PCR,RNA VIH) de 254.915 copias RNA/m; lo único que el paciente manifiesto fue su aspecto “bronceado”



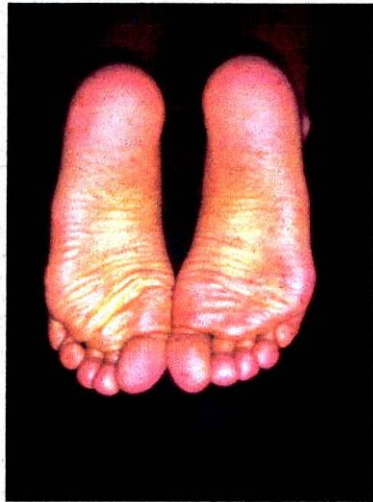
se examino y se observo intraoralmente unas pigmentaciones de color Marrón en bordes laterales de lengua y en carrillos





las uñas se encontraron pigmentadas lo mismo que palmas de las manos y plantas de los pies





se determino suspender el AZT y se continuo con 3TC (Lamibudina) se continuo con control mensual. Al mes siguiente de la suspensión del AZT las pigmentaciones disminuyeron notablemente y tres meses después de la suspensión del tratamiento las pigmentaciones habían desaparecido en su totalidad.

CONCLUSIONES

- Se ha demostrado que la terapia antiretroviral reduce la duplicación del virus aumentando la posibilidad de supervivencia, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la progresión del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, esta terapia se sugiere iniciarla teniendo en cuenta el estado de la enfermedad de cada paciente, pues todos los tratamientos antiretrovirales están asociados con efectos tóxicos siendo el de mas relevancia la Ziduvudina mostrando prevalencia en la aparición de hiperpigmentaciones melanicas orales.
- Las lesiones orales provocadas por el tratamiento con antiretrovirales en pacientes HIV positivos mas frecuentes son las hiperpigmentaciones melanicas orales 28%, estas se producen con más frecuencia en hombres mayores de 40 años.

- Las alteraciones de las glándulas salivares se caracterizan por su inflamación uni o bilateral desencadenando en su mayoría Xerostomia. Sin embargo se tienen que seguir realizando estudios que demuestren una etiología mas clara.
- La trombocitopenia se enmarco dentro de las lesiones provocadas por el tratamiento, causadas al suministrar Trimetropi-Sulfametoxasol el cual es un medicamento altamente toxico

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas Abul K.; Lichtman Jordan s. (1995). *Inmunologia Celular, Molecular*. Interamericana. Mc Graw Hill. 2ª Edición (pp472-480)
2. Bach. Michael. (1988). Odynophagia From Aphthous Ulcers of the Pharynx and Esophagus in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Annals Of Internal Medicine*, Vol. 338-339
3. Carperter Charles. Fischl Margaret. (1996). Antirretroviral. Therapy For HIV Infection In 1996. *JAMA* Vol 276, 2, 146-154.
4. Cockerell C.(1991).*Noninfectious inflammatory Skin Diseases in VIH - infected*
5. Colebunders Robert, MD; Francis Henry, MD et al.(1988). Parotid Swelling During Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* vol. 114 330-332.

6. Dr. Rosales Anselmo. (1999). Tratamiento Para Adultos Y Adolescentes Infeccionados Por VIH. *JAMA*. Vol 4,45-48
7. Esposito Roberto MD. (1986). Hiperpigmentation Of Skin In Patients With AIDS *British Medical Journal*. Volumen 294, 28.
8. Estrada Jhon Harold.MD. (1998). *Atención al Paciente con VIH- Guías de Protocolo Basadas en la Evidencia*, 1ª Edición, Seguro Social
9. Fircara Giuseppe. (1992). Oral Lesions Of Iatrogenic And Undefined Etiology And Neurologic Disorders Associated With Hiv Infection. *Oral surg, Oral med. Oral Pathol.*. Vol 73,201-211.
10. Ficara Giuseppe MD, Shillitoe Edward J, Bds Y Otros.(1990). Oral Melanotic Macules In Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, Vol. 70, 748-755.
11. Gallo Robert. (1997). *Medicina interna*, volumen II, pag 674-675

12. Gilquin J. (1989). Genital And Oral Erosions Induced By Foscarnet, *The Lancet*. Vol. 335,287.

13. Gordin Fred M, Gwynn L. And Mills John. (1984). Adverse Reactions To Trimethoprim-Sulfamethoxazole In Patients With The Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Annals Of Internal Medicine*. Vol 100, 495-499.

14. Greenspan D, Greenspan J. (1991). *Oral Manifestation of HIV Infection*. *Dermatologic Clinics*; Vol 9,3, 517-522

15. Hogg, Robert S. (1998). Improved Survival Among Hiv- Infected Individuals following Initiation Of Antirretroviral Therapy. *JAMA*. Vol 279,6,450- 454

16. Kumar Cotrans Robbins, (1999). *patología general*. Editorial Interamericana.

17. Kutcher MJ, Ludlow JB, Samuelson AD, Campbell T, Pusek SN. 2001. Evaluation of a bioadhesive device for the management of oral ulcers. *JADA* 132:383-376.

18. Langford Orh-D Phole. . (1987). Oral Hyperpigmentation In HIV - Infected Patients. *Oral Surg. Oral Med . Oral Pathology* Vol 67, 3, 301-307

19. Miles S. (1996). Pathogenesis of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Evidence Of A Viral Etiology.* Vol 15, 17-18

20. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, National Center for Health Statistics (NCHS) of the Centers for Disease Control (CDC), 1996.

21. Prada Guillermo,Prada. (1992). SIDA Complicaciones Infecciosas Y Tumorales. *Acta Medica Colombiana.*(pp 109-112).Colombia.

22. Reichart, Peter A. *oral ulceration and iatrogenic disease in hiv infection.*

23. Ryan John (1985). Acquired Immune Deficiency Síndrome Related Lymphadenopatias Presenting In Salivary Gland Lymphadenopatoides. *Arch Otolaryngol.* Vol. 111, 554-556

24. Tobar Vilma y Colaboradores. (2002 / 2002). Manifestaciones Bucales e Infecciones Oportunistas mas frecuentes encontradas en 208 Pacientes con Infeccion por VIH /SIDA . Ediciones electronicas publicadas vol 40 No 3.

25. www.aids.sida.org.tract.html

26. www.Etv.es/USERS/f.Pardo/vihitazt

27. www.swwilde.tripod.com/matirretra.htm

28. www.usuarios.lycos.es/farhsd/protinformacionpractsida.htm

29. Younai FS, Marcus M, Freed JR, Coutler ID, Cunningham W, Der-Martirosian C, Guzman-Bercerra N, Shapiro M. Self-reported oral dryness and HIV disease in a national sample of patients receiving

medical care. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001

Dec;92(6):629-36.