

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



**IMPORTANCIA Y ALCANCE DE UN MANUAL PARA EL
MANEJO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH DE LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL
ROOSEVELT**

Trabajo de graduación presentado por Rolando Esteban
Hernandez Afre para optar al grado académico de Licenciado en
Química Farmacéutica

Guatemala

2015

**IMPORTANCIA Y ALCANCE DE UN MANUAL PARA EL
MANEJO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH DE LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL
ROOSEVELT**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades




**IMPORTANCIA Y ALCANCE DE UN MANUAL PARA EL
MANEJO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH DE LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL
ROOSEVELT**

Plan de investigación presentado por Rolando Esteban Hernández
Afre para optar al grado académico de Licenciado en Química
Farmacéutica

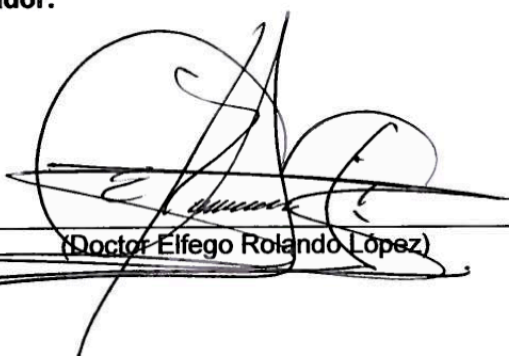
Guatemala

2015

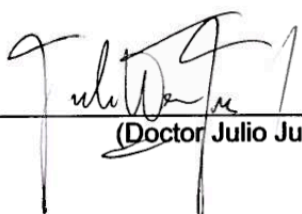
Vo.Bo.:

f) 
(Doctora Brooke Ramay)

Tribunal Examinador:

f) 
(Doctor Efigio Rolando López)

f) 
(Doctora Brooke Ramay)

f) 
(Doctor Julio Juárez)

Fecha de aprobación: Guatemala, 25 de Febrero de 2015

PREFACIO

Quiero agradecer primeramente a Dios por darme el privilegio de conocerlo a Él y por darme la sabiduría y la inteligencia para llevar a cabo con éxito cada una de las etapas para culminar el trabajo de graduación.

“El principio de la sabiduría es el temor de Jehová” (Proverbios 1:7)

Agradezco a mis padres que me han brindado su apoyo incondicional y moral, por motivarme día a día, por enseñarme que en toda ocasión hay que dar la milla extra, y por enseñarme las cosas que verdaderamente importan en la vida. Así como a mis hermanas, cuñados y sobrino por ser fuente de inspiración.

También quiero mostrar mi más sincero agradecimiento al Doctor Elfego López, por su tenacidad, compartirme sus conocimientos y constancia para guiarme durante el proceso.

Agradezco a la Doctora Brooke Ramay, quien fue la asesora del trabajo de graduación y que en todo momento me brindo su apoyo académico, me oriento y me mostró su disponibilidad durante todo el proceso. ¡Gracias Doctora Brooke!

Sin lugar a duda quiero agradecer al Hospital Roosevelt por permitirme llevar a cabo el trabajo de graduación en dicho establecimiento, así como al Doctor Julio Juárez por darme las herramientas necesarias para llevar a cabo el proyecto, por siempre mostrar su disponibilidad y apoyo incondicional el cual fue un privilegio recibir. Agradezco a la Licenciada Sucely García quien fue cordial en todo momento y por su orientación durante el proceso.

Y por último quiero agradecer a todos mis amigos por su motivación constante.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| PREFACIO..... | vi |
| LISTA DE CUADROS | ix |
| LISTA DE GRÁFICOS..... | ix |
| RESUMEN | x |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. MARCO CONCEPTUAL | 3 |
| A. ANTECEDENTES..... | 3 |
| B. JUSTIFICACIÓN..... | 5 |
| C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| D. ALCANCES Y LÍMITES | 7 |
| III. MARCO TEÓRICO | 8 |
| A. HISTORIA DEL VIH E INFECCIONES OPORTUNISTAS | 8 |
| B. INFECCIONES OPORTUNISTAS..... | 10 |
| 1. ENFERMEDADES MICÓTICAS..... | 11 |
| a. INFECCIONES POR <i>Candida spp.</i> | 11 |
| 1) Manifestaciones clínicas | 12 |
| 2) Diagnóstico | 12 |
| 3) Tratamiento..... | 12 |
| b. CRIPTOCOCOSIS..... | 13 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 13 |
| 2) Diagnóstico..... | 14 |
| 3) Tratamiento..... | 14 |
| c. HISTOPLASMOSIS..... | 15 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 15 |
| 2) Diagnóstico | 16 |
| 3) Tratamiento..... | 16 |
| d. NEUMONÍA POR <i>Pneumocystis jirovecii.</i> | 18 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 18 |
| 2) Diagnóstico..... | 19 |
| 3) Tratamiento..... | 19 |
| 2. ENFERMEDADES VÍRICAS..... | 21 |
| a. CITOMEGALOVIRUS (CMV) | 21 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 21 |
| 2) Diagnóstico..... | 22 |
| 3) Tratamiento..... | 23 |
| b. INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE..... | 24 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 24 |
| 2) Diagnóstico | 25 |
| 3) Tratamiento..... | 26 |
| 3. ENFERMEDADES BACTERIANA GRAVES Y RECURRENTES..... | 28 |
| a. NEUMONÍA..... | 28 |
| b. NEUMONÍA POR <i>Streptococcus pneumoniae.</i> | 28 |
| d. Meningococo (<i>Neisseria meningitidis</i>)..... | 29 |
| e. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (SARM)..... | 29 |
| f. OTROS PATÓGENOS | 29 |
| 1) Manifestaciones clínicas | 30 |
| 2) Diagnóstico | 30 |
| 3) Tratamiento..... | 31 |
| 4. ENFERMEDADES BACTERIANAS | 32 |
| a. ENFERMEDADES DEL COMPLEJO..... | 32 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 32 |
| 2) Diagnóstico | 33 |
| 3) Tratamiento..... | 33 |

| | |
|---|-----------|
| b. ENFERMEDADES POR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 34 |
| 1) Manifestaciones clínicas | 35 |
| 2) Diagnóstico. Infección por TB..... | 36 |
| 3) Tratamiento..... | 37 |
| 5. ENFERMEDADES PROTOZOARIAS | 38 |
| a. TOXOPLASMOSIS | 38 |
| 1) Manifestaciones clínicas..... | 39 |
| 2) Diagnóstico | 40 |
| 3) Tratamiento..... | 40 |
| IV. MARCO METODOLÓGICO | 42 |
| A. OBJETIVOS | 42 |
| 1. GENERALES..... | 42 |
| 2. ESPECÍFICOS..... | 42 |
| B. POBLACIÓN..... | 43 |
| C. MUESTRA..... | 43 |
| D. PROCEDIMIENTO..... | 43 |
| E. INSTRUMENTOS..... | 44 |
| F. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 44 |
| G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 45 |
| V. MARCO OPERATIVO | 46 |
| A. RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS..... | 46 |
| B. RECURSOS HUMANOS..... | 46 |
| C. EQUIPO Y MATERIAL DE OFICINA | 46 |
| VI. RESULTADOS..... | 47 |
| A. MANUAL..... | 47 |
| B. ESTADÍSTICA DE COSTOS DE MEDICAMENTOS | 47 |
| VII. DISCUSIÓN..... | 50 |
| A. MANUAL..... | 50 |
| B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICOS..... | 52 |
| VIII. CONCLUSIONES..... | 55 |
| IX. RECOMENDACIONES | 56 |
| X. BIBLIOGRAFÍA..... | 57 |
| XI. ANEXOS | 63 |
| A. Anexo No. 1: GLOSARIO..... | 63 |
| B. Anexo No. 2: TOXICIDADES MÁS FRECUENTES | 65 |
| C. Anexo No. 2: INTERACCIONES Y FARMACOCINÉTICA..... | 72 |
| D. Anexo No. 3: LISTA BÁSICA DE MEDICAMENTOS..... | 77 |
| E. Anexo No. 4: FORMULARIO DE FARMACIAS PRIVADAS..... | 79 |
| F. Anexo No. 5: FORMULARIO DE FARMACIAS PÚBLICAS..... | 82 |

LISTA DE CUADROS

| Cuadro | Página |
|--|---------------|
| 1. Toxicidades más frecuentes..... | 65 |
| 2. Interacciones y farmacocinética | 72 |
| 3. Lista básica de medicamentos | 78 |
| 4. Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas..... | 79 |
| 5. Formulario para la recolección de datos en farmacias públicas | 82 |

LISTA DE GRÁFICOS

| Gráfica | Página |
|---|---------------|
| 1. Comparación de costos de medicamentos ambulatorios en el sector público y privado | 48 |
| 2. Comparación de costos de un tratamiento completo de 35 días con una dosis de Fluconazol de 600 mg..... | 48 |
| 3. Porcentaje de Disponibilidad de medicamentos en los diferentes sectores según la lista básica..... | 49 |

RESUMEN

La elaboración del presente manual surge como una necesidad en el Hospital Roosevelt debido a la constante rotación de estudiantes que realizan su práctica profesional en el área de adultos y pediatría, por lo que son continuamente evaluados y necesitan fuentes de referencia de acceso rápido para consultar datos específicos como manifestaciones clínicas, diagnósticos y tratamiento farmacológico.

Para llevar a cabo dicho manual, se consultaron guías internacionales del tratamiento y prevención de infecciones oportunistas y artículos científicos recientes con el fin de plasmar información actualizada. Por ser el tratamiento farmacológico una de las características más importantes del manual, esta sección se organizó de manera que los tratamientos de elección lo conforman los medicamentos con los que el Hospital Roosevelt cuenta. Estos medicamentos se remarcaron de un color específico para diferenciarlos de los medicamentos que no se encuentran disponibles en el hospital. Al final de cada tabla de tratamiento, se hace referencia a lo antes mencionado.

Por tratarse de enfermedades que causan una carga socioeconómica al país, se analizó el costo que representa el tratamiento de estas infecciones en dos sectores, el privado lucrativo y el público. Los resultados muestran que existe una gran diferencia de costos entre medicamentos multifuente que están a la venta en farmacias públicas y en farmacias privadas, donde el costo de venta en farmacias privadas supera por más del 100% al costo de venta de farmacias públicas. Respecto al costo de los medicamentos innovadores de venta en farmacias privadas, el costo hace evidente que únicamente un porcentaje pequeño de la población tiene acceso a este medicamento debido a su alto costo, el cual puede deberse a varios factores como la recuperación de los gastos en el proceso de investigación del medicamento antes de ser comercializado por el fabricante, gastos de transporte o inspección, impuestos, tasas de importación y honorarios de dispensación, entre otros factores.

Respecto a la disponibilidad de los medicamentos, el hospital Roosevelt cuenta con un 70.5% de disponibilidad, mientras que las farmacias del sector público y privado cuentan con un 47.05%. Estos resultados se deben a que el hospital Roosevelt cuenta con medicamentos para el tratamiento de Tuberculosis y las farmacias no, ya que no es un tratamiento ambulatorio. Sin embargo, la disponibilidad de medicamentos en el hospital es irregular ya que algunos de los medicamentos de la lista básica son donaciones externas.

I. INTRODUCCIÓN

La historia del VIH inicia con casos de infecciones oportunistas que no se podían atribuir a los microorganismos conocidos en esa época y que por lo tanto no podían ser identificados por los métodos diagnósticos de aquel entonces, llamando la atención que inicialmente afectaban a la clase social de hombres que tenían relaciones sexuales con hombres (HSH) y que se creía que era el único grupo de pacientes afectados. Sin embargo, el curso natural de la enfermedad, demostró que se trataba de un virus no conocido y que tenía la capacidad de afectar a cualquier persona que se expusiera al mismo. La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana ha dado lugar a un esfuerzo científico sin precedentes en la historia de la investigación de enfermedades infecciosas. (Crandall, K. 1999)

Los pacientes infectados con VIH, se caracterizan por presentar condiciones clínicas específicas como infecciones oportunistas o neoplasias malignas que indican que la función del sistema inmune se está deteriorando de manera significativa y que el recuento de células CD4 es inferior a 200 mm³. Desde el inicio de la enfermedad, cerca de 60 millones de personas se han infectado con el virus y casi 20 millones han fallecido por las complicaciones antes mencionadas. (Libman, H. *et al.* 2007)

Desde que se conoció el sida hasta el presente año, los avances farmacológicos han permitido que el paciente pueda mejorar la calidad de vida. En los primeros diez años de la epidemia, los exámenes diagnósticos y el tratamiento de las infecciones oportunistas mejoró considerablemente introduciendo el tratamiento profiláctico para la neumonía por *Pneumocistis jiroveci*, toxoplasmosis, e infecciones bacterianas. (USPHS, 1999) Sin embargo, el 95% de las personas actualmente infectadas, viven en países en desarrollo de los cuales, aproximadamente la mitad son mujeres y más de 3 millones son niños menores de 15 años. (Libman, H. *et al.* 2007)

En Guatemala, los pacientes con VIH y los pacientes diagnosticados con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), representan la tercera población de pacientes que frecuentan los servicios hospitalarios debido a las complicaciones de la enfermedad. Dentro de esta población también se incluyen los pacientes pediátricos que han sido infectados en su mayoría, por transmisión vertical. (MSPAS, 2012)

Por lo tanto, siendo las infecciones oportunistas un padecimiento frecuente en los pacientes con inmunocompromiso, es necesario que médicos y farmacéuticos conozcan como manejar estos casos en la población pediátrica y puedan recurrir a un manual de fácil acceso en el que se plasmen los lineamientos específicos de cómo tratar cada enfermedad, basándose en guías establecidas por entes de salud pública, en el que se incluyan métodos diagnósticos y tratamiento como características principales.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. ANTECEDENTES

El primer caso de infección por VIH en Guatemala fue reportado en 1984 por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública, tres años después del descubrimiento del virus. El caso refiere a un paciente de 28 años de edad proveniente de Estados Unidos. Cuatro años después, en 1988, se reporta el caso de una paciente residente en Guatemala de 12 años infectada por vía de una transfusión sanguínea, poniendo en evidencia que el virus circulaba en el país. (Nuñez, C; *et al.* 2001) (CONASIDA, 2011)

En 1990 se reporta el caso de dos niños menores de cuatro años que presentaban antecedentes de transfusión sanguínea, y en 1993 se reportan los primeros casos de transmisión vertical. Para 1999 la cantidad de casos de niños infectados con sida se había duplicado respecto al año anterior y las notificaciones de casos de niños entre 4 y 14 años reportaban que las causas principales de infección se debían a transfusiones de sangre y abuso sexual. (Nuñez, C; *et al.* 2001)

La Clínica de Enfermedades Infecciosas comenzó en agosto de 1989 con el diagnóstico y seguimiento de personas infectadas con VIH que se empezaban a detectar esporádicamente en los servicios de encamamiento general del Departamento de Medicina. (HR, 2014)

Actualmente, en la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt se atiende un aproximado de 3,454 pacientes adultos y más de 300 niños, los cuales reciben medicamentos antirretrovirales para evitar la progresión de la enfermedad a etapa SIDA, sin embargo parte de estos pacientes son hospitalizados por su inmunodeficiencia presentando infecciones oportunistas y dentro del área de la pediatría estas enfermedades pueden representar un riesgo mayor de morbi-mortalidad, teniendo datos de que de 1 a 2 pacientes pediátricos promedio al mes son

ingresados por sospecha de infecciones oportunistas, siendo las más comunes PCP e Histoplasmosis. (HR, 2014)

En el 2009, en la Universidad de San Carlos de Guatemala, se desarrollo el proyecto de tesis titulado “Manual de introducción dirigido a los estudiantes que realizan su experiencia docente con la comunidad – EDC- hospitalario de la carrera de Química Farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt” con el objetivo de educar al estudiante respecto al tema de VIH. Dicho manual incluye aspectos generales de VIH/SIDA, atención farmacéutica en la que se describe la intervención del farmacéutico en el inicio y seguimiento de la terapia antirretroviral; así como una sección de infecciones oportunistas en las que se detallan las características de la infección, el tratamiento, interacciones medicamentosas, reacciones adversas de los medicamentos y profilaxis. La sección de pediatría refuerza conocimientos sobre las principales vías de infección pediátrica, pruebas virológicas, tratamiento antirretroviral, formulaciones y dosis, y readecuaciones. No obstante, el tratamiento de infecciones oportunistas para pacientes pediátricos no se incluye en dicho manual. (García, C. 2009)

Entre otros documentos relacionados a VIH e Infecciones Oportunistas en Guatemala, se encuentra la Guía del Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala, siendo la última edición la del año 2013. Dicha guía fue publicada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y por el Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y sida. Esta guía incluye la clasificación clínica e inmunología de pacientes con VIH, tratamiento antirretroviral, manejo de la mujer embarazada, manejo del paciente pediátrico e incluye un capítulo del tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y niños. Sin embargo, la guía se restringe al tratamiento y no incluye la descripción de la patología, las interacciones medicamentosas, ni las toxicidades de los medicamentos. De igual manera, esta guía no es considerada un manual de bolsillo y de fácil acceso. Se estima que dicha guía es publicada cada 5 años, dependiente de las actualizaciones de fármacos y diagnósticos

para el tratamiento del VIH/sida y las Infecciones oportunistas. (MSPAS, 2013)

B. JUSTIFICACIÓN

El uso de la terapia antirretroviral TARGA, ha permitido que el paciente con VIH mantenga estable el sistema inmune. Sin embargo, existen varios factores como la resistencia a medicamentos, abandono o diagnóstico tardío, que impide el mejoramiento del sistema inmune dejándolo expuesto a infecciones oportunistas.

El manejo de estas infecciones en pacientes pediátricos es más complejo, por lo que la elaboración de un manual para el manejo de las infecciones oportunistas para la población pediátrica en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt que incluya información importante sobre los medicamentos a utilizar, como interacciones, efectos adversos, farmacodinamia y farmacocinética, es esencial para que médicos y farmacéuticos traten estos casos, ya que actualmente no existe un manual específico y de fácil consulta, presentándose como una necesidad debido a la constante rotación de estudiantes universitarios que realizan sus prácticas profesionales y como una referencia confiable para cualquier profesional de la salud.

De igual manera, el manejo de estas infecciones en pacientes adultos y pediátricos tiene un elevado costo, del cual el paciente no está enterado ya que es el hospital la entidad pública que proporciona gratuitamente los medicamentos a utilizar. Se considera importante conocer el costo a nivel privado de los medicamentos a utilizar en estos casos y su comparación entre las distintas entidades de distribución de medicamentos que venden el producto, para definir la importancia de la prevención de esta patología que genera una carga económica social importante.

C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Este trabajo pretendió aportar información respecto a la siguiente pregunta: ¿Cómo integrar la información que se obtenga de una revisión retrospectiva, para evidenciar la importancia y alcance que puede tener el diseño de un manual para el manejo de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con VIH?

En el Hospital Roosevelt, se presentan aproximadamente de 1 a 2 casos de infecciones oportunistas por mes en la población pediátrica y tanto estudiantes universitarios que realizan su práctica profesional, como profesionales de la salud, están encargados de establecer un diagnóstico y un tratamiento ideal para la recuperación del paciente.

El Hospital Roosevelt es considerado un hospital escuela, debido a la constante rotación de estudiantes de todas las universidades del país que realizan sus prácticas profesionales dentro de las áreas de adultos y pediatría. Esto se presenta como una necesidad para consultar referencias del diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos infectados con VIH, con el fin de un manejo adecuado de esta devastadora patología.

Por lo tanto el presente trabajo es un manual en el cual su principal objetivo es aportar información específica sobre las infecciones oportunistas más comunes asociadas a los niños infectados por el virus del VIH, que incluye información importante de la patología, el diagnóstico, el tratamiento y profilaxis (sí aplica) según las guías establecidas en la literatura actual para la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes pediátricos. Esto se llevó a cabo consultando dichas guías que han sido publicadas por entes de salud y su uso es global.

D. ALCANCES Y LÍMITES

El manual contiene los lineamientos internacionales de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos diagnosticados con inmunocompromiso por VIH.

Este será de utilidad para todo personal de salud incluyendo enfermeras, laboratoristas, médicos y farmacéuticos tanto en formación como titulados que atiendan pacientes pediátricos VIH positivos.

Este manual tiene como limitante el tiempo debido a la constante actualización sobre el tema y que, por lo tanto, necesitará actualizaciones cada cierto período de tiempo que lo dictará el avance de las mismas.

III. MARCO TEÓRICO

A. HISTORIA DEL VIH E INFECCIONES OPORTUNISTAS

La historia del VIH inicia en 1981 cuando se reporta el caso de Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) ahora atribuido a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes HSH.(Bartlett, J. 2006). El caso publicado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), describe a 5 pacientes homosexuales jóvenes con una rara infección en los pulmones, *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP), de los cuales, dos fallecieron al mismo tiempo que fue publicado el caso. (AIDSGOV, 2014)

Al igual que los casos de PCP y otras infecciones oportunistas entre HSH, el CDC recibió varios casos que reportaban un cáncer agresivo e inusual, el Sarcoma Kaposi en homosexuales de Nueva York y California. Para diciembre de 1981, un total de 270 casos de severa deficiencia inmune entre HSH fueron reportados, de los cuales 121 pacientes fallecieron. (AIDSGOV, 2014)

Las infecciones oportunistas no solo afectaban a adultos, sino también a niños e infantes. El 10 de diciembre de 1982 se reporta el caso de un infante de 20 meses de edad, al cual se le habían realizado varias transfusiones de sangre incluyendo una transfusión que provenía de un hombre infectado por VIH. (Stiehm, E. 2004) Una semana después de este caso, se reportan 22 casos de infecciones oportunistas e inmunodeficiencia inexplicable en infantes. (AIDSGOV, 2014)

El 23 de abril de 1984, la secretaria del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Margaret Heckler, anuncia que se ha descubierto la causa del SIDA, el retrovirus HTLV-III. En esa misma fecha anuncia que se había desarrollado un diagnóstico de análisis de sangre para identificar el virus, y muy tempranamente expresa que una

vacuna contra el SIDA se produciría en dos años. Un año más tarde, en 1985, por lo menos un caso de VIH había sido reportado en cada región del mundo. (AIDSGOV, 2014)

Las infecciones únicamente indicaban que el sistema inmune de los pacientes estaba débil y susceptible a ser atacado, por lo que era necesario un tratamiento farmacológico. (Bartlett, J. 2006)

Los inicios del tratamiento farmacológico para el SIDA fueron caracterizados inicialmente por fracasos y decepciones. Sin embargo, en 1985, una prueba de diagnóstico de anticuerpos fue desarrollada y los ensayos clínicos iniciaron con acción directa de Zidovudina, un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR). A pesar de las limitaciones del fármaco, en 1987 fue aprobado para pacientes con VIH avanzado. En poco tiempo, 3 INTR como la didanosina (DDI), estavudina (d4T) y zalcitabina (ddC), se incluyeron como nuevos fármacos y la terapia consistía en la administración de AZT y ddC o DDI; el resultado fue beneficioso pero no duradero. Las investigaciones continuaron y Lamivudina (3TC) fue desarrollado y utilizado como monoterapia pero fue asociado con el desarrollo de resistencias. (Vella, S; *et al.* 2012)

En 1996, el descubrimiento del primer inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa, la Nevirapina y un inhibidor de la proteasa, Indinavir, dieron lugar al tratamiento de una triple combinación de fármacos (Indinavir, AZT y 3TC) denominada HAART por sus siglas en ingles, o bien TARGA que significa Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad. (Vella, S; *et al.* 2012)

El descubrimiento del tratamiento no indicaba que se hubiera encontrado la cura, sino una terapia que permite al paciente tener una mejor calidad de vida. Sin embargo, aun existe mucho escepticismo respecto a la enfermedad y los pacientes se niegan a tomar el tratamiento o bien, no practican una buena adherencia y comprometen la vida de otra personas. Un claro ejemplo son las madres VIH+ que no toman las

medidas necesarias para evitar la transmisión vertical. Anualmente, un aproximado de 150,000 pacientes pediátricos se infecta con VIH por lactancia materna, siendo esta una vía significativa de transmisión vertical del VIH que por lo general se produce en lugares de escasos recursos. Para disminuir la prevalencia de contagio por esta vía, la Organización Mundial de la Salud recomienda que se evite la lactancia materna en casos en los que los sustitutos de lactancia sean factibles, sostenibles y seguros. (Mnyani, C. 2009)

B. INFECCIONES OPORTUNISTAS

Los pacientes con infección avanzada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, son vulnerables a las infecciones y enfermedades malignas llamadas “infecciones oportunistas” ya que se aprovechan de que el paciente presenta un sistema inmunológico debilitado. (Harvey, R; *et al.* 2007)

Los síntomas clínicos de la infección por VIH, son causados principalmente por la aparición de infecciones oportunistas y cánceres que el sistema inmunológico normalmente impediría. Estas infecciones pueden desarrollarse en diferentes etapas de la infección por VIH. Un paciente con diagnóstico temprano puede desarrollar tuberculosis, malaria, neumonía bacteriana, herpes zoster, infecciones por estafilococos en la piel y septicemia. Es importante mencionar que estas enfermedades pueden afectar a personas con el sistema inmune normal, pero van a ocurrir en una tasa elevada en pacientes con VIH. (Lindsay, D; *et al.* 2004)

Cuando el sistema inmunológico se encuentra muy debilitado por el VIH, infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y Criptococosis se pueden desarrollar. Las infecciones que se desarrollan en esta etapa pueden ser fatales por la dificultad del cuerpo a combatir las y recuperarse. (Acton, A, 2013)

Entre las infecciones oportunistas más frecuentes se encuentran: (ONUSIDA, 1999)

- Enfermedades víricas: Citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple, virus de herpes zoster, hepatitis C y virus del papiloma humano (VPH)
- Enfermedades Protozoarias: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, microsporidiosis, criptosporidiosis, isosporiasis y leishmaniasis.
- Enfermedades bacterianas: Tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis*, infecciones por el complejo *Mycobacterium avium*, neumonía bacteriana y septicemia.
- Enfermedades micóticas: Candidiasis, Criptococosis, coccidiomicosis, histoplasmosis y penicilosis.
- Neoplasias asociadas al VIH: Sarcoma Kaposi, linfoma y carcinoma de células escamosas.

Las intervenciones ante las enfermedades oportunistas requieren de tratamiento farmacológico con el fin de reducir la morbilidad y sufrimiento de los pacientes. (ONUSIDA, 1999) Se describe a continuación las infecciones oportunistas más frecuentes y el tratamiento farmacológico necesario para abordar la terapia.

1. ENFERMEDADES MICÓTICAS

a. INFECCIONES POR *Candida spp.* Estas infecciones son las más comunes en pacientes pediátricos infectados por VIH. La enfermedad localizada causada por *Candida* se caracteriza por la invasión de tejidos de piel o mucosa. La candidiasis oral y dermatitis de pañal ocurren en un 50% y el 85% de niños infectados por VIH. La candidiasis orofaríngea (OPC) continua siendo la más frecuente en niños infectados que reciben tratamiento antirretroviral. (Gona, P *et al.* 2006)

1) Manifestaciones clínicas. La candidiasis orofaríngea presenta hiperplasia pseudomembranosa (la más frecuente en pediatría) y eritematosa. La candidiasis bucal se presenta como parches blancos cremosos con mucosa inflamada y se puede encontrar en el paladar y en las amígdalas. La candidiasis esofágica presenta odinofagia, disfagia, y a diferencia de los adultos, algunos niños sufren de náuseas y vómitos y por consecuencia el paciente puede presentar deshidratación y pérdida de peso. (Volberding, P. 2008)

2) Diagnóstico. El diagnóstico de la candidiasis es usualmente clínico. El diagnóstico de COF puede ser confirmado al examinar una preparación de portaobjetos de hidróxido de potasio al 10% de un raspado de una lesión activa. Para pacientes que responden pobremente a COF, se debe realizar un cultivo para identificar si existe resistencia a ciertos azoles a alguna cepa como *C. krusei* o *C. glabrata*. (Volberding, P. 2008)

3) Tratamiento. La profilaxis primaria y secundaria no son recomendadas. Sin embargo se puede dar profilaxis secundaria para eventos recurrentes frecuentes y graves. (Siberry, G. 2013)

a) Profilaxis secundaria:

- 3-6 mg/kg de Fluconazol una vez al día, o 2.5 mg/kg de suspensión oral de Itraconazol dos veces al día.

b) candidiasis orofaríngea:

- 4-5 mL de Nistatina en suspensión oral, 4 veces al día, o pastillas de 1-2, 200,000 U de 4 a 5 veces al día.
- Pacientes que no responden a Nistatina: 6-12 mg/kg de Fluconazol una vez al día (dosis máxima de 400 mg)
- Duración del tratamiento: 7 a 14 días

c) Enfermedad del esófago

- 6-12 mg de Fluconazol una vez al día (dosis máxima de 400 mg)

- 2.5 mg/kg de Itraconazol en suspensión oral dos veces al día
- Duración del tratamiento: de 2 a 3 semanas según indicación del especialista.

b. CRIPTOCOCOSIS. La mayoría de los casos de Criptococosis en pacientes inmunocomprometidos se debe a *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. La infección se presenta con menos frecuencia en niños que en adultos. Durante la era en la que no estaba establecido el tratamiento TARGA, la mayoría de los casos de Criptococosis se daba en niños de 6 a 12 años y en niños que tenían inmunosupresión severa. Luego de tener acceso al tratamiento antirretroviral, la tasa de infección disminuyó y ha permanecido <0.1 por 100 años-niño. (Abadi, J. *et al.* 1999)

1) Manifestaciones clínicas. La Criptococosis se presenta con fiebre y cefalea. El diagnóstico temprano se requiere para pacientes sintomáticos con inmunosupresión grave. En adultos y niños la meningoencefalitis es la manifestación inicial más frecuente de la infección. La Criptococosis evoluciona con fiebre y dolores de cabeza así como rigidez de nuca, fotofobia y signos neurológicos focales. (Abadi, J. *et al.* 1999)

La Criptococosis diseminada puede estar relacionada a lesiones cutáneas que incluyen pápulas translúcidas umbilicadas, nódulos, úlceras y placas que se asemejan a la celulitis. La Criptococosis pulmonar no diseminada es inusual en niños y presenta fiebre inexplicable, tos con escasa expectoración, linfadenopatía intratorácica y focal. La infección puede ser asintomática, únicamente presentando nódulos pulmonares.

2) Diagnóstico. Para un diagnóstico rápido de la infección, se debe detectar el antígeno del criptococo en suero, líquido cefalorraquídeo u otros fluidos corporales. La punción lumbar se debe hacer en pacientes con sospecha de meningitis criptocócica. Aproximadamente, en un 90% de los pacientes con meningitis criptocócica, el antígeno se puede detectar en LCR o en el suero por pruebas de aglutinación de látex. *Cryptococcus neoformans* también puede ser detectado en cultivos del LCR, esputo y sangre. (Pfaller, M.A. *et al.* 2005)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria: No recomendada

b) Profilaxis secundaria:

- 6 mg/kg de Fluconazol cada 24 horas. Dosis máxima: 200 mg
- Alternativa: 5 mg/kg de solución oral de Itraconazol cada 24 horas

La profilaxis secundaria se discontinúa a pacientes mayores de 6 años y que se presenten asintomáticos en más de 12 meses de la profilaxis secundaria. El conteo de CD4 debe ser mayor o igual a 100 células/mm³ con carga viral indetectable por 3 meses.

c. Enfermedad del SNC:

- 6 mg/kg de anfotericina B liposomal IV cada 24 horas por dos semanas junto con Flucitocina (Actualmente no disponible)
- Alternativa: anfotericina b deoxicolato.
- Terapia de consolidación: 12 mg/kg de Fluconazol el primer día y luego 10-12 mg/kg IV. Dosis máxima: 800 mg.
- Duración de la terapia de consolidación: 8 semanas

- d. Enfermedad localizada incluyendo enfermedad pulmonar:
 - 12 mg/kg de Fluconazol el primer día y luego 6-12 mg/kg oral o IV cada 24 horas.

- e. Enfermedad diseminada o severa, enfermedad pulmonar
 - 0.7-1.0 mg/kg de anfotericina B IV cada 24 horas
 - Alternativa: 12 mg/kg de Fluconazol el primer día y luego 6-12 mg/kg IV o por vía oral cada 24 horas. Dosis máxima: 600 mg
 - Duración del tratamiento: Depende del sitio, la severidad de la infección y la respuesta clínica.

c. HISTOPLASMOSIS. La histoplasmosis es causada por la inhalación de microconidios que produce el hongo *Histoplasma capsulatum*. Varios casos han sido reportados en todos los continentes con la excepción de la Antártica. Los factores de riesgo que predisponen a la infección son la exposición a las actividades que alteran los lugares contaminados y que el conteo de CD4 del paciente sea inferior a 150 células/mm³. (Whitt, S. 2004)

Antes de que existiera la terapia antirretroviral combinada, la histoplasmosis fue una enfermedad definitoria de SIDA en el 25% de los pacientes adultos y el 8% en pacientes pediátricos. La incidencia global de histoplasmosis en niños no ha sido examinada de manera sistemática pero aparenta ser baja. (Dankner, 2001)

1) Manifestaciones clínicas. En pacientes pediátricos que no están infectados por VIH, las manifestaciones pulmonares agudas son comunes. Debido a una mayor flexibilidad de las vías respiratorias en los niños, la obstrucción de las vías es más común. La meningitis a veces va acompañada de infección diseminada progresiva.

La manifestación clínica más frecuente de histoplasmosis en niños infectados por el VIH es PDH (histoplasmosis Progresiva Diseminada), que

puede ser fatal si no se trata a tiempo. Han sido publicados pocos informes que indiquen signos y síntomas en niños con PDH. Sin embargo, la mayoría son similares. Estos incluyen esplenomegalia, tos, dificultad respiratoria, hepatomegalia, aspecto séptico, linfadenopatía generalizada, neumonitis intersticial, citopenia, coagulopatía, ulceraciones gastrointestinales y lesiones eritematosas. (AIDSinfo. 2013)

2) Diagnóstico. El aislamiento del hongo por cultivo requiere invasivos procedimientos, es insensible y puede tardar de 10 a 30 días para que crezca. La centrifugación-lisis facilita el crecimiento de *H. capsulatum* y una sonda de ADN permite la identificación de los aislados. Demostración histopatológica de las formas típicas de levadura en muestras de tejido, médula ósea o sangre periférica se puede realizar, y el resultado positivo se infiere que la infección se encuentra activa. Sin embargo, los resultados son positivos solo en 12% a 43% de adultos con histoplasmosis progresiva diseminada. (Baker, C. 2009)

Un inmunoensayo ligado a enzimas (EIA) identifica rápidamente y cuantifica el antígeno de Histoplasma en los fluidos corporales. EIA es adecuado para la evaluación de pacientes con grandes cargas de hongos. El EIA puede detectar el antígeno en el suero, lavado broncoalveolar y en muestra del LCR. La sensibilidad de este inmunoensayo es superior al 92% en niños y en bebés se acerca al 100%. (Fojtasek, M. 1994)

3) Tratamiento

a) Profilaxis secundaria:

- 5-10 mg/kg de solución oral de Itraconazol cada 24 horas.
Dosis máxima: 200 mg
- Alternativa: 3-6 mg/kg de Fluconazol cada 24 horas. Dosis máxima 200 mg

- b) Histoplasmosis pulmonar:
- 2-5 mg/kg de solución oral de Itraconazol cada 8 horas por los primeros tres días de terapia. Seguido de 2-5 mg/kg cada 12 horas durante 12 meses.
 - Alternativa: 3-6 mg/kg de Fluconazol cada 24 horas. Dosis máxima: 200 mg.
- c) Enfermedad diseminada leve:
- 2-5 mg/kg de solución oral de Itraconazol cada 8 horas por los primeros tres días de terapia. Seguido de 2-5 mg/kg cada 12 horas durante 12 meses.
- d) Enfermedad diseminada moderadamente grave a grave:
Terapia aguda (mínimo 2 semanas de inducción, seguida de la terapia de consolidación)
- 3-5 mg/kg de anfotericina B liposomal cada 24 horas
 - Anfotericina B deoxicolato 1 mg/kg
 - Terapia de consolidación: (seguida por la terapia de supresión crónica) 2-5 mg/kg de solución oral de Itraconazol cada 8 horas por los primero tres días de terapia Seguido de 2-5 mg/kg cada 12 horas durante 12 meses.
- e) Infección en el SNC: Terapia aguda (de 4 a 6 semanas, seguida de la terapia de consolidación)
- 5 mg/kg de anfotericina B liposomal cada 24 horas.
 - Terapia de consolidación (seguida de la terapia de supresión crónica) 2-5 mg/ kg de solución oral de Itraconazol cada 8 horas por los primeros tres días de terapia, seguido de 2-5 mg/kg cada 24 horas durante 12 meses y hasta que el antígeno de Histoplasma no sea detectado en el LCR.

d. NEUMONÍA POR *Pneumocystis jirovecii*. La mayoría de los humanos se infectan con este hongo a temprana edad, en donde el 80% de los niños en la mayoría de los países han adquirido anticuerpos para *Pneumocystis*. Los lactantes inmunocompetentes con la infección son asintomáticos o tienen síntomas respiratorios leves. Esta infección se produce en mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. (Vargas, S. 2001)

La neumonía por *P. jirovecii* sigue siendo una enfermedad indicadora de sida entre niños infectados por el VIH. En el primer año de vida es que se encuentra la mayor incidencia de PCP, con casos alcanzando un máximo de 3 y 6 meses. (Simonds, R. 1993) Esta enfermedad continua siendo una de las principales causas de muerte entre los bebés y niños infectados por el VIH en los países en desarrollo. El modo de transmisión de la enfermedad entre los infectados por el VIH a bebés, niños y adultos no está establecida, pero existe la posibilidad que la transmisión sea de persona a persona. (AIDSinfo, 2013) (Shabir, M; 2002)

El factor más importante es el estado de la inmunidad mediada por células del huésped. Una marcada disminución en los linfocitos T CD4, es un compromiso grave y de alto riesgo para el paciente. (AIDSinfo, 2013)

1) Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de PCP en niños infectados por VIH son fiebre, taquipnea, disnea y tos. El inicio sintomático puede ser abrupto como tos leve, disnea, falta de apetito, diarrea y pérdida de peso. En los niños infectados por el VIH con neumonía, cuatro variables clínicas se asocian de forma independiente con PCP:

- Menor de 6 meses de edad
- Frecuencia respiratoria mayor a 59 rpm
- Porcentaje de saturación arterial de hemoglobina menor o igual a 92% y ausencia de vomito. (Fatti, G. 2006)

Organismos extrapulmonares de *Pneumocystis*, a menudo asociados con una reacción inflamatoria localizada, se encuentran en menos del 2.5% de los adultos y niños infectados con VIH. Estos pueden estar ubicados en varios sitios como los oídos, los ojos, la tiroides, el bazo, el tracto gastrointestinal, el peritoneo, el duodeno, el intestino delgado el hígado, el páncreas y con menor frecuencia en las glándulas suprarrenales, musculo, médula ósea, corazón, riñón, uréter, meninges y la corteza cerebral. (AIDSinfo, 2013)

2) Diagnóstico. Un diagnóstico definitivo de PCP requiere la demostración del organismo en los tejidos pulmonares o fluidos en la presencia de neumonitis. Los procedimientos de diagnóstico son las mismas que para adultos con sospecha de PCP. Los estudios por diversos métodos indican las siguientes sensibilidades de diagnóstico relativos: esputo inducido <50% a >90% (la sensibilidad dependerá de la carga de patógenos y la muestra, mientras que la especificidad depende de la experiencia del microbiólogo o patólogo), broncoscopia de 90% a 99%, biopsia transbronquial de 95% a 100% y la biopsia pulmonar a cielo abierto del 95% al 100%. (AIDSinfo, 2013)

El método con PCR, es un método para el diagnóstico emergente. La sensibilidad del PCR para el lavado bronco alveolar es alta pero la especificidad para establecer el diagnóstico es problemático. El tratamiento se puede iniciar antes de hacer un diagnóstico definitivo porque los organismos persisten en muestras clínicas durante días o semanas después de la terapia. (Roger, P. 1998)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria:

- 2.5 a 5 mg/kg de TMP-SMX cada 12 horas. La dosis debe basarse en el Trimetoprim
- La dosis total no debe exceder de 320 mg de TMP y 1600 mg de SMX. Algunos esquemas han resultado beneficiosos y se mencionan a continuación:

- i. Dado cada 3 días por semana en días consecutivos o alternos
 - ii. Dado cada 2 días por semana en días consecutivos o alternos.
 - iii. Dado todos los días con una dosis total de 5-10 mg/kg de TMP cada 24 horas.
- Alternativa: para niños mayores de 1 mes. 2 mg/kg de Dapsona cada 24 horas o 4 mg/kg una vez a la semana.
- b) Profilaxis secundaria:
- Igual que profilaxis primaria
- c) Tratamiento inicial:
- 3.75-5 mg/kg de TMP-SMX basándose en TMP, cada 6 horas por IV o vía oral durante 21 días, seguido por profilaxis secundaria.
 - Si el paciente es intolerante al TMP-SMX o hay fallo clínico después de 5-7 días. Administrar Pentamidina: 4 mg/kg una vez al día.

2. ENFERMEDADES VÍRICAS

a. CITOMEGALOVIRUS (CMV). La infección por Citomegalovirus es común y puede ser adquirida en el útero, durante la infancia o la adolescencia. La transmisión puede ser vertical de una madre infectada o de manera horizontal por contacto con leche materna, saliva, orina, fluidos sexuales, transfusión de sangre o por trasplante de órganos. Entre adolescentes, la principal vía de transmisión es la sexual. Cuando las tasas de seropositividad materna son altas y la lactancia materna es común, más de la mitad de los bebés se infectan con CMV durante el primer año. (Stagno, S *et al.* 1980)

1) Manifestaciones clínicas. Se estima que del 40% al 58% de los recién nacidos con enfermedad sintomática que sobreviven tienen complicaciones que se manifiestan a largo plazo, como la pérdida sustancial de audición, retraso mental, coriorretinitis, atrofia óptica, convulsiones o dificultades de aprendizaje. Neonatos prematuros que se infectan con CMV después del nacimiento pueden ser asintomáticos o pueden presentar signos de la enfermedad como hepatitis, trombocitopenia o neumonitis. (Stagno, S. *et al.* 1986)

La retinitis es la manifestación más frecuente de la enfermedad en niños infectados por VIH cuando ocurre una reactivación. La retinitis por CMV entre jóvenes infectados con VIH es generalmente asintomática y en niños mayores se presenta de forma similar que en los adultos con pérdida de la visión periférica o reducción de la visión central. El diagnóstico de retinitis por CMV se basa en el aspecto clínico con infiltrados blancos y amarillos en las retinas y también hemorragias. (Kitchen, BJ. 1997)

La enfermedad pulmonar por CMV en niños es difícil de evaluar, ya que se puede aislar con otros microorganismos como *Pneumocystis jirovecii*. La neumonía por CMV tiene un inicio gradual con dificultad para respirar y tos seca no productiva. (AIDSinfo, 2013)

Las manifestaciones del CMV en el SNC incluyen encefalopatía y mielitis. La encefalopatía subaguda o crónica puede ser difícil de diferenciar de la demencia por VIH, con síntomas de confusión y desorientación. Sin embargo, un 20% de los niños con afecciones en el SNC por CMV tienen índices de LCR normales. Es importante mencionar que el CMV puede causar una enfermedad rápidamente progresiva y mortal. (AIDSinfo, 2013)

El VIH parece progresar más rápidamente en niños infectados con CMV que en aquellos que no padecen la enfermedad, así como presentar problemas en el sistema nervioso central. (Kitchen, BJ. 1997)

2) Diagnóstico. Por la transferencia placentaria de anticuerpos de la madre al hijo, es difícil distinguir la infección por CMV. Un ensayo de anticuerpos positivo de inmunoglobulina G (IgG) en un niño menor de 12 meses, puede indicar que existe infección en la madre y no necesariamente en el lactante. En un niño mayor de 12 meses, el ensayo positivo indica que existe infección pero es posible que la enfermedad no esté activa. (AIDSinfo, 2013)

El CMV puede aislarse en cultivo celular de leucocitos de la sangre periférica y fluidos corporales como la orina y la saliva. Un resultado positivo en la muestra de sangre, indica la infección por CMV. La tinción del cultivo con anticuerpos monoclonales o inmunotinción de tejidos para antígenos de CMV puede permitir un diagnóstico precoz. La inmunotinción también se puede realizar en células obtenidas de un lavado broncoalveolar. (AIDSinfo, 2013)

Varios métodos han sido utilizados para detectar el antígeno, estos métodos incluyen la detección de antigenemia pp65, PCR cualitativa y cuantitativa y la hibridación de ADN. Los ensayos de ADN son más sensibles que los cultivos de la capa leucocitaria o la orina para la detección de CMV y es utilizable en pacientes con mayor riesgo de enfermedad clínicamente reconocible. (Haynes, R. 2012)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria:

- Para niños que pueden recibir dosis de adultos, se debe administrar 900 mg de Valganciclovir cada 24 horas con alimentos.
- Para niños de 4 meses a 16 años, administrar 50 mg/ml de solución oral de Valganciclovir cada 24 horas con alimentos.

b) Profilaxis secundaria:

- 5 mg/kg de Ganciclovir cada 24 horas

c) Infección congénita sintomática con afección neurológica

- 6 mg/kg de Ganciclovir cada 12 horas.
- Duración del tratamiento: 6 semanas.

d) Enfermedad diseminada y retinitis por reactivación (Terapia de inducción seguido de terapia de supresión crónica)

- 5 mg/kg de Ganciclovir IV cada 12 horas durante 14 a 21 días. Se debe incrementar a 7.5 mg/kg por dosis IV cada 12 horas. Luego 5 mg/kg cada 24 horas por 5 a 7 días para supresión crónica
- Alternativa: 60 mg/kg de Foscarnet c/8 horas o 90 mg/kg IV c/12 horas durante 14 a 21 días
- Para supresión crónica: 90-120 mg/kg IV c/24

e) Enfermedad del sistema nervioso central (Seguido de terapia de supresión crónica).

- 5 mg/kg de Ganciclovir cada 12 horas más 60 mg/kg de Foscarnet IV cada 8 horas. Continúo hasta la mejoría sintomática, seguido de la supresión crónica.

b. INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE. El virus del Herpes simple tipo 1 (HSV-1) y tipo 2 (HSV-2) puede causar enfermedad a cualquier edad. El tipo 1 se transmite principalmente a través del contacto con secreciones orales infectadas y pueden infectarse los niños pequeños por las secreciones de las personas que los cuidan. (Krone, M. 2000) El tipo 2, por contacto con secreciones genitales infectados. La seroprevalencia del VHS-1 en niños aumenta 30% en las edades de 6 a 13 años y el 39% en la adolescencia y es mayor en niños que viven por debajo del nivel de pobreza. La seroprevalencia en niños es mayor en negros no Hispanos y en niños nacidos en México. (Fujie, Xu. 2006)

Entre algunas poblaciones de adolescentes mayores y los adultos jóvenes, el HSV-1 es en gran parte, la principal causa de los primeros episodios de la infección genital por HSV. Estos datos epidemiológicos indican que los niños están en riesgo significativo de una infección primaria o una reactivación de HSV durante la infancia y la adolescencia. La seroprevalencia de los dos tipos de HSV por edades es superior en varios países en desarrollo. (AIDSinfo, 2013)

La infección por el VHS puede ser adquirido como una infección neonatal, principalmente a través de la exposición de los fluidos maternos durante el parto vaginal, o con menor frecuencia puede ser un infección producida en el útero. (Corey, L. 2009)

1) Manifestaciones clínicas. Por lo general, en pacientes competentes inmunológicamente, la infección HSV causa signos y síntomas mínimos y no se reconoce como una enfermedad distinta. Un tercio de los niños pueden desarrollar un síndrome orolabial que usualmente está asociado con la infección por HSV-1 y presenta fiebre, irritabilidad, linfadenopatía submandibular y úlceras en la encía y mucosa oral y área peribucal que causan dolor. En muy raras ocasiones, se presenta HSV diseminada con afección visceral y lesiones cutáneas generalizadas. (Harel, L. 2004)

La esofagitis por HSV y las infecciones cutáneas prolongadas por HSV, son enfermedades poco comunes en la era de la terapia antirretroviral combinada, con una tasa de incidencia de 0.14 por cada 100 niños-año. (Gona, P. 2006). La infección genital es la manifestación más común de la infección por HSV-2 en adolescentes. La mayoría son infecciones primarias y el paciente se presenta asintomático o subclínico. Sin embargo, cuando se presentan síntomas, estos pueden ser por lesiones dolorosas, úlceras en el perineo, el pene y la mucosa vaginal y uretral. (Corey, L. 1983)

La infección neonatal en recién nacidos de madres que están infectadas por HSV y VIH, es similar a la infecciones de lactantes infectados. La infección neonatal puede aparecer como enfermedad multi-orgánica diseminada, localizada en el SNC, o enfermedad localizada en la piel, ojos y boca. Esto ocurre en el 60% de los lactantes con enfermedad diseminada en el SNC. (Kimberlin, D. 2007) (AIDSinfo, 2013)

2) Diagnóstico. El diagnóstico clínico se basa en la aparición de vesículas y úlceras. El virus se aísla fácilmente en cultivo de tejidos. La precisión se maximiza con el método vial, que combina la centrifugación y tinción con anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína para detectar la síntesis de proteínas tempranas de HSV. Este método proporciona un diagnóstico etiológico después de 24 horas. (AIDSinfo, 2013)

El método de preferencia es por PCR, en el que se detecta ADN de HSV. Este método puede ser especialmente útil en la evaluación de lesiones en la piel que se evalúan tiempo después de su aparición. La inmunofluorescencia directa es otro método utilizado para detectar el antígeno HSV y se puede realizar en células desprendidas de la piel o lesiones de la mucosa. La sensibilidad de este método es de 75% y es difícil obtener muestras evaluables. (Slomka M. 1998)

3) Tratamiento

- a) Profilaxis primaria: No indicada

- b) Profilaxis secundaria: Enfermedad mucocutanea
 - 20 mg/kg de Aciclovir cada 12 horas. Dosis máxima: 800 mg
 - Alternativa: 500 mg de Valaciclovir cada 12 horas.

- c) Profilaxis secundaria: Terapia de supresión después de la enfermedad en la piel del neonato, ojos, boca o SNC.
 - 300 mg/m² de Aciclovir tres veces al día durante 6 meses.

- d) Tratamiento para enfermedad diseminada o en SNC del neonato:
 - 20 mg/kg de Aciclovir IV tres veces al día durante 21 días.

- e) Tratamiento para enfermedad en la piel, ojos o boca del neonato:
 - 20 mg/kg de Aciclovir IV tres veces al día durante 14 días.

- f) Enfermedad diseminada o del SNC en niños. Fuera del periodo neonatal:
 - 10 mg/kg de Aciclovir (hasta 20 mg/kg en niños menores de 12 años) IV tres veces al día durante 21 días.

- g) Gingivostomatitis moderada a severa:
 - 5-10 mg/kg de Aciclovir IV tres veces al día.
 - Los pacientes pueden cambiar a la terapia por vía oral cuando las lesiones han mejorado y debe continuar hasta que las lesiones hayan sido completamente sanadas.

h) Gingivostomatitis leve sintomática:

- 20 mg/kg de Aciclovir cuatro veces al día por 7-10 días.
Dosis máxima de 400 mg.

i) Tratamiento para primer episodio de Herpes genital (adultos y adolescentes):

- 20 mg/kg de Aciclovir tres veces al día durante 7-10 días.
Dosis máxima: 400 mg.

j) Tratamiento para Herpes genital recurrente (adultos y adolescentes)

- 20 mg/kg de Aciclovir cuatro veces al día durante 5 días.
Dosis máxima: 400 mg.

3. ENFERMEDADES BACTERIANA GRAVES Y RECURRENTES

a. NEUMONÍA. La neumonía aguda diagnosticada en niños, se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo en los niños infectados por el VIH en un estudio en la era pre-TARGA. Es más probable que pacientes pediátricos con VIH que no reciben tratamiento TARGA se presenten con neumonía más parecida a bacteriemia y que mueran mientras que pacientes no infectados con VIH sobrevivan con neumonía. Los niños con enfermedad pulmonar crónica, incluyendo bronquiectasias, son más susceptibles a las exacerbaciones infecciosas causadas por bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas spp.* (AIDSinfo, 2013)

b. NEUMONÍA POR *Streptococcus pneumoniae*. El patógeno *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano invasivo con mayor presencia en niños infectados por el VIH, tanto en Estados Unidos como en todo el mundo, representando más del 50% de las infecciones sanguíneas bacterianas en niños infectados por el VIH. La tasa de hospitalización por la enfermedad neumocócica invasiva en niños y jóvenes infectado por VIH se redujo en un 80% desde el uso rutinario del TARGA y la vacuna neumocócica invasiva. La enfermedad invasiva causada por el neumococo no susceptible a la penicilina se asoció con mayor duración de la fiebre y tiempo de hospitalización, pero no con un mayor riesgo de complicaciones en niños no infectados por el VIH; Sin embargo, la enfermedad neumocócica invasiva en la mayoría de los niños infectados no es causada por neumococos no susceptible. (Danker, WM. 2001).

c. *Haemophilus influenzae* TIPO B. Los niños infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de contraer influenza tipo B (Hib). Un estudio de niños sudafricanos que no habían recibido la vacuna conjugada para Hib, se estimó que la tasa anual relativa de la enfermedad invasiva en niños de menos de 1 año fue de 5.9 veces mayor en los que estaban infectados por VIH que en los que no estaban infectados. Hib es poco frecuente en niños infectados por el VIH porque la inmunización confiere protección directa a los niños infectados por el VIH. (Rongkavilit, C. 2000)

d. Meningococo (*Neisseria meningitidis*). La infección por VIH se asocia con mayor riesgo de tener enfermedad meningocócica. No hay estudios de riesgo de enfermedad meningocócica en niños infectados por el VIH en Estados Unidos. Sin embargo, en un estudio de vigilancia poblacional en Sudáfrica, la infección por el VIH aumentó el riesgo de bacteriemia meningocócica, que se asoció a un mayor riesgo de muerte en todas las edades, especialmente en niños. (Cohen, C. 2010)

e. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

Pacientes adultos infectados por el VIH parecen tener mayor riesgo de infectarse con SARM, pero los resultados son contradictorios respecto de la contribución relativa de la inmunosupresión vs factores de riesgo psicosocial concomitantes a este incremento de riesgo. Los datos sugieren que los niños infectados por el VIH, al igual que los no infectados, experimentan predominantemente infección no invasiva, de la piel y tejidos blandos como resultado de las cepas de MRSA asociado con la comunidad y la inmunosupresión no confiere mayor riesgo de SARM. (Srinivasan, A; 2009)

f. OTROS PATÓGENOS. Patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y microorganismos entéricos, causan infecciones en niños con VIH, especialmente en aquellos que tienen catéteres vasculares permanentes, aquellos que tienen inmunosupresión avanzada o que no están en tratamiento TARGA. Los patógenos más frecuentemente aislados en niños con VIH son similares en niños VIH negativos con catéteres permanentes, incluyendo los estafilococos coagulasa negativa, *S. aureus*, *enterococos*, *P. aeruginosa*, bacilos entéricos gran negativos, *Bacillus cereus*, y *Candida spp.* (Roilides, E. 1991)

1) Manifestaciones clínicas. La presentación clínica depende particularmente del tipo de infección bacteriana. Pacientes VIH positivos con infección bacteriana invasiva tienen una presentación similar a los niños VIH negativos.

Los signos clásicos, síntomas y anomalías en las pruebas de laboratorio suelen indicar una infección bacteriana invasiva (ej: fiebre y recuento elevado de glóbulos blancos). La tercera parte de los niños infectados por el VIH que tienen neumonía aguda y que no reciben TARGA, tienen episodios recurrentes. Bronquiectasia y otros daños pulmonares que se manifiestan antes de la iniciación del TARGA, pueden predisponer a las infecciones pulmonares recurrentes incluso en presencia del TARGA. (Zar, H. 2008)

Las infecciones bacterianas respiratorias en niños con neumonitis intersticial linfocítica, son el resultado de las mismas bacterias patógenas que causan infecciones respiratorias en los niños VIH positivos sin neumonitis intersticial linfocítica y se manifiesta como fiebre, aumento de la producción de esputo y dificultad respiratoria superpuesta en síntomas pulmonares crónicos y anomalías radiológicas. (Sharland, M. 1997)

2) Diagnóstico. El aislamiento de un organismo patógeno de sitios normalmente estériles como la sangre, líquido cefalorraquídeo o líquido pleural, se recomienda como identificación. Las pruebas de resistencia a los antimicrobianos guiarán a un tratamiento eficaz. (AIDSinfo, 2013)

Debido a las dificultades para obtener muestras apropiadas de esputo, la neumonía bacteriana es generalmente un diagnóstico presuntivo en niños con fiebre, síntomas pulmonares y radiografía de tórax anormal, a menos que exista una bacteriemia. *Mycobacterium tuberculosis* (TB) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) deben considerarse siempre en niños infectados por VIH con neumonía. Los niños con LIP tienen episodios de infección respiratoria bacteriana superpuesta sobre sibilancias crónicas. La inducción del esputo obtenido mediante nebulización con solución salina (5%) se evaluó para el diagnóstico de neumonía en 210 recién nacidos y niños sudafricanos, de los cuales el 66% eran VIH positivos. El procedimiento fue bien tolerado, e identificó una etiología en el 63% de los niños con neumonía (identificación de bacterias en 101, TB en 19 y PCP en 12 niños). La sangre y el fluido de efusión pleural deben ser cultivados. (McIntosh, K. 2002) (Zar, H. 2003)

Además de las radiografías de tórax de rutina, otras evaluaciones radiológicas de diagnóstico puede ser necesario en los niños infectados por VIH con sistemas inmunes comprometidos para identificar focos menos aparentes de infección (bronquiectasias, abscesos de órganos internos). Los ensayos para la detección de antígenos bacterianos o pruebas mediante técnicas de biología molecular son importantes para la evaluación diagnóstica de los niños infectados por el VIH en los que los agentes patógenos inusuales pueden estar implicados o difíciles de identificar o de cultivo con técnicas estándar. Por ejemplo, la detección de *Bordetella pertussis* y *Chlamydomphila* (anteriormente Chlamydia) *pneumoniae* con ensayos de reacción en cadena de la polimerasa de secreciones nasofaríngeas puede ayudar en el diagnóstico de estas infecciones. (McIntosh, K. 2002)

3) Tratamiento

- a) Profilaxis 1ra: *S. pneumoniae* y otras bacterias invasivas
 - Vacunas para: neumococo, meningococo y Hib.
 - 400 mg/kg inmunoglobulina intravenosa cada 2 a 4 semanas.
 - Alternativa: 75/375 mg/m² de TMP-SMX por vía oral c/12 horas.

- b) Profilaxis 2ra: *S. pneumoniae* y otras bacterias invasivas
 - 75/375 mg/m² de TMP-SMX por vía oral c/12 horas.
 - Alternativa: 400 mg/kg inmunoglobulina intravenosa cada 2 a 4 semanas

- c) Tratamiento: Neumonía bacteriana; *S. pneumoniae*, ocasionalmente *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*.
 - 50-100 mg/kg de Ceftriaxona cada 24 horas ó 25-50 mg/kg c/12 horas IV o IM. Dosis máxima: 4 g/día.
 - 40-50 mg/kg de cefotaxima c/6 horas ó 50-65 mg/kg c/8 horas. IV. Dosis máxima: 8-10 g/día.
 - Alternativa: 35-50 mg/kg de cefuroxima cada 8 horas. IV. Dosis máxima: 4-6 g/día.

4. ENFERMEDADES BACTERIANAS

a. ENFERMEDADES DEL COMPLEJO *Mycobacterium avium*.

El complejo *Mycobacterium avium* se refiere a múltiples especies de micobacterias tuberculosas (*Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium paratuberculosis*) que se encuentran en el ambiente. (Cassidy, P. 2009). Antes de la terapia antirretroviral combinada, MAC fue la segunda infección oportunista más común en niños infectados por el VIH después de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. (Gona, P. 2006)

MAC se encuentra en el medio ambiente y se adquiere a través de la inhalación, ingestión o inoculación. Esta infección diseminada en pediatría rara vez ocurre durante el primer año de vida; su frecuencia aumenta con la edad y la disminución de CD4, pero puede ocurrir en recuentos de CD4 mayores en niños infectados por el VIH. (Perez, M. 2002)

1) Manifestaciones clínicas. Los primeros síntomas pueden ser mínimos y puede aparecer varias semanas después del contagio. Los síntomas más comunes asociados con la infección diseminada por MAC en niños incluye fiebre persistente o recurrente, pérdida de peso o falta de aumento de peso, sudoración, fatiga, diarrea persistente y dolor abdominal persistente o recurrente. Síntomas gastrointestinales pueden aparecer solo o en combinación con los hallazgos sistémicos. Las anormalidades de laboratorio incluyen anemia, leucopenia y trombocitopenia; aunque la bioquímica sérica suele ser normal, algunos niños pueden presentar la fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa elevada. Estos síntomas también son relativamente comunes en la ausencia de MAC diseminada infectados por el VIH. (AIDSinfo, 2013)

2) Diagnóstico. El procedimiento para diagnosticar la infección por MAC en niños, es la misma que se utiliza en adultos. La infección se diagnostica por el aislamiento del organismo por medio de la sangre o por muestras de biopsia de sitios estériles por ejemplo médula ósea. La histología positiva muestra bacilos ácido-alcohol resistente que contienen macrófagos. (Kaplan, J. 2009)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria:

- 7.5 mg/kg de Claritromicina cada 12 horas ó 20 mg/kg de Azitromicina una vez por semana. Dosis máxima de claritromicina: 500 mg. Dosis máxima de Azitromicina: 1200 mg.

b) Profilaxis secundaria:

- 7.5 mg/kg de Claritromicina cada 12 horas más 15-25 mg/kg de Etambutol cada 24 horas con o sin alimentos.
- Niños menores de 5 años que han recibido Rifabutina como parte del tratamiento inicial: 5 mg/kg de Rifabutina cada 24 horas con alimentos.

c) Tratamiento inicial

- 7.5 mg/kg de Claritromicina cada 12 horas más 15-25 mg/kg de Etambutol cada 24 horas seguido de terapia de supresión crónica.
- Si la enfermedad es severa, se debe agregar: 10-20 mg de Rifabutina cada 24 horas.
- Si no puede ser administrado Rifabutina: 10-15 mg/kg de Ciprofloxacina cada 12 horas o 500 mg de Levofloxacina cada 24 horas o 15-30 mg/kg de Amikacina IV en 1 o 2 dosis.

b. ENFERMEDADES POR *Mycobacterium tuberculosis*. Varios estudios documentan el aumento de adquirir Tuberculosis (TB) en adultos infectados con VIH. Estudios alrededor del mundo han documentando un aumento similar del riesgo de adquirir TB en niños infectados con VIH. (Shah, S. 2005) A diferencia de otras infecciones oportunistas relacionadas con el sida, una disminución de CD4 no es necesaria para haya mayor riesgo de que los niños se infecten con TB. (AIDSinfo, 2013)

Los niños con TB han sido infectados por un adulto y su enfermedad representa la progresión de la infección primaria en lugar de la reactivación de la enfermedad. La evaluación de los miembros expuestos en la familia es importante para detener la transmisión y para diagnosticar a los individuos de alto riesgo con la infección por *M. Tuberculosis* latente que pueden beneficiarse con tratamiento preventivo. (Marais, B. 2009)

La enfermedad causada por *Mycobacterium bovis* es menos frecuente que la causada por *M. tuberculosis*. Sin embargo, 11,860 casos entre 1995 y 2005 fueron reportados en niños y únicamente 165 casos tenían información de genotipo, entre los cuales 12 casos representaban a pacientes de 0 a 4 años y 19 casos de niños entre 5 y 14 años. Los factores de riesgo incluyen la etnia hispana, edad de menos de 15 años y la infección por tuberculosis extrapulmonar (TBE). La distinción entre *M. tuberculosis* y *M. bovis* es importante, ya que las cepas de *M. bovis* son resistentes a la pirazinamida y las intervenciones de salud pública son diferentes. (Hlavsa, M; 2005)

Respecto a la resistencia de cualquier medicamento de primera línea a *M. tuberculosis*, se encontró que un 17% de los niños y adolescentes, son positivos y han sido reportados al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). De ese 17% un 2% es resistente a Isoniacida y Rifampicina. (CDC, 2010)

Surgió a nivel mundial como una nueva amenaza que ciertos pacientes son extremadamente fármaco resistentes (XDR-TB) que se define como la

resistencia a la Isoniacida y la Rifampicina, con resistencia adicional a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de segunda línea (Capreomicina, Kanamicina y Amikacina). De los 49 casos de XDR-TB reportados en Estados Unidos entre 1993 a 2006, uno de ellos se trata de un niño de menos de 15 años; sin embargo, este número subestima la carga en niños ya que la mayoría no presentan cultivos positivos. (CDC, 2007) (WHO, 2010)

1) Manifestaciones clínicas. Las características de los pacientes infectados con VIH y los que no están infectados son similares, con signos como retraso en el desarrollo, tos y fiebre intermitente, afecciones pulmonares como hiliares y/o adenopatía mediastinal que puede causar la compresión de la vía aérea. (AIDSinfo, 2013)

Se proporciona a continuación las pautas generales que caracterizan a la tuberculosis infantil: (Marais, B. 2004) (AIDSinfo, 2013)

a) Menores de 1 año: mayor riesgo de progresión de la enfermedad y las manifestaciones de la enfermedad reflejan TB, meningitis tuberculosa (TBM) y una extensa infiltración neumónica.

b) De 1 a 4 años: el riesgo es persistente, pero hay disminución de las formas diseminadas.

c) Menores de 5 años: están en mayor riesgo de presentar complicaciones derivadas de la compresión de la vía aérea, debido las pequeñas vías respiratorias del paciente.

d) De 5 a 9 años: periodo de menor riesgo para niños inmunocompetentes. En este rango de edad se observan manifestaciones de la enfermedad que incluyen los patrones de enfermedad en niños y adultos. Las manifestaciones de tipo adulto son la infiltración del lóbulo superior,

cavitación y producción de esputo que se observa comúnmente a la edad de 8 años.

e) Mayores de 10 años: la enfermedad de tipo adulto es más común. Los niños de este grupo son más propensos a resultar positivos a las bacterias Ácido-alcohol resistentes (BAAR) y deben considerarse como una fuente infecciosa potente.

2) Diagnóstico. Infección por TB: la infección de TB latente se puede diagnosticar mediante la prueba de la tuberculina (TST), que se realiza por método de Mantoux. Un resultado negativo no puede considerarse como excluyente para la infección por *M. tuberculosis*, ya sea latente o activa, especialmente en el contexto de la infección por VIH. (AIDSinfo, 2013).

Ya que los niños infectados con VIH tienen riesgo de TB, se recomienda que se hagan pruebas a partir de los 3 a 12 meses y posteriormente cada año para los que resultaron negativos en el pasado. (AAP, 2009) Es importante mencionar que la sensibilidad a la tuberculina se reduce por la desnutrición severa y algunas infecciones virales como el sarampión. El efecto de la infección por VIH no se ha determinado en estas circunstancias. (AIDSinfo. 2013)

a) Enfermedad de la Tuberculosis: el diagnóstico más riguroso requiere confirmación por cultivo. Sin embargo, en la práctica clínica, el diagnóstico de TB en niños depende frecuentemente de una combinación de exposición a la TB o a la infección junto con los síntomas y signos clínicos con hallazgos sugestivos de enfermedad activa donde se sospecha TBE. La radiografía de tórax se debe incluir y se debe repetir en 1 o 2 semanas. (AIDSinfo. 2013)

Los métodos directos para la detección de *Micobacterium tuberculosis* incluyen la microscopía AFB, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AEAC) y el cultivo. El frotis de esputo es positivo en AFB en un 50% a 70% en adultos. Sin embargo, los niños con VIH frecuentemente presentan la

enfermedad con baja carga bacteriana, lo cual resulta en un menor rendimiento. El frotis de TB es sugestivo pero no diferencia de otras especies de micobacterias. Las muestras de niños para AEAC deben ser recogidas por aspirados gástricos de madrugada o por la inducción de esputo. (Marais, B. 2011)

Debido a los retos respecto al diagnóstico en niños, los factores de riesgo epidemiológicos y antecedentes de exposición a la tuberculosis son indispensables para realizar un diagnóstico. (Marais, B. 2006)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria:

- 10-15 mg/kg de Isoniazida cada 24 horas durante 9 meses. Dosis máxima: 300 mg al día.
- En caso de resistencia a la Isoniazida: acudir a un experto y autoridades de salud pública.

b) Tratamiento de enfermedad Intratorácica. Fase intensiva;

- 10-15 mg/kg de Isoniazida cada 24 horas (Dosis máxima: 300 mg) Más 10-20 mg/kg de Rifampicina cada 24 horas (Dosis máxima: 600 mg) Más 30-40 mg/kg de Pirazonamida cada 24 horas (Dosis máxima: 2 gramos) más 15-25 mg/kg de Etambutol cada 24 horas (Dosis máxima: 2.5 gramos).
- Fase de continuación: 10-15 mg/kg de Isoniazida cada 24 horas (Dosis máxima: 300 mg) Más 10-20 mg/kg de Rifampicina cada 24 horas (Dosis máxima: 600 mg).
- Duración del tratamiento: la fase intensiva es por 2 meses y la fase de continuación es durante 7 meses.

c) Tuberculosis meningitis

- Como alternativa de Etambutol o Estreptomina, 20-40 mg/kg IM cada 24 horas. Durante la fase intensiva, considerar

Etionamida con dosis de 15-20 mg/kg dividida en dos dosis hasta ser bien tolerada. (Dosis máxima de Etionamida: 1 gramo al día).

- Considerar extender la fase de continuación por 10 meses para un total de 12 meses de terapia.
- Ambas alternativas se deben discutir con un especialista.

d) TB fármaco resistente

- MDR-TB: la terapia debe basarse en el patrón de resistencia del niño.
- Duración del tratamiento: 18 a 24 meses después del diagnóstico bacteriológico.
- Consultar con un especialista.

5. ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

a. TOXOPLASMOSIS. La toxoplasmosis es causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*. El modo principal de transmisión de la infección a los lactantes y niños pequeños es congénita y ocurre en recién nacidos de las mujeres que sufren la infección primaria durante el embarazo. Los niños mayores, adolescentes y adultos suelen infectarse por el consumo de carne mal cocida que contiene quistes de los parásitos. En los Estados Unidos, comer mariscos crudos como ostras, almejas y mejillones, fue identificado como factor de riesgo. (Jones, J. 2009)

El riesgo de infección congénita es bajo entre bebés nacidos de mujeres que se infectan durante el primer trimestre, pero aumenta a partir de esa etapa con un riesgo alto de 81%. La infección del feto en la gestación temprana por lo general resulta en la enfermedad más grave. (Dunn, D. 1999)

La tasa global de transmisión de madre a hijo (TMH) de Toxoplasmosis en mujeres embarazadas infectadas por VIH es desconocida. (AIDSinfo, 2013) Sin embargo, algunos casos de transmisión vertical se han reportado. Las

mujeres infectadas por VIH están en mayor riesgo de infectar al feto, por lo que se deben realizar pruebas serológicas a todas las mujeres embarazadas. (Vogel, N. 1996)

La infección de Toxoplasmosis en el SNC, fue reportado como una condición indicatoria de sida en menos del 1% de casos pediátricos antes de la terapia TARGA. Desde entonces, la infección en el SNC por *T. gondii* es rara vez es encontrada. (Vogel, N. 1996)

1) Manifestaciones clínicas. En los estudios realizados de los niños no inmunocomprometidos con Toxoplasmosis, la mayoría son asintomáticos al nacer, pero desarrollan secuelas tardías como retinitis, deficiencia visual y deterioro intelectual. La Toxoplasma Encefalitis (TE) debe ser considerada en todos los niños infectados por VIH, especialmente aquellos con inmunosupresión severa. La enfermedad se refleja en el SNC con síntomas como fiebre, disminución de alerta y convulsiones. (AIDSinfo, 2013)

Los síntomas en los recién nacidos toman cualquiera de las dos presentaciones: enfermedad generalizada o enfermedad predominantemente neurológica. Los síntomas pueden incluir: erupción maculopapular; linfadenopatía generalizada; hepatoesplenomegalia; ictericia; alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia y neutropenia; y la enfermedad sustancial del SNC que incluye hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, coriorretinitis y convulsiones. (McAuley, J. 1994)

La toxoplasmosis ocular es rara en niños inmunocomprometidos y se produce en asociación con la infección en el SNC. La Toxoplasmosis menos frecuente en niños infectados con VIH es la toxoplasmosis sistémica, neumonitis, hepatitis, y miocardiopatía. (Medlock, M. 1990)

2) Diagnóstico. La toxoplasmosis congénita se puede diagnosticar mediante inmunoensayo ligado a enzimas o específico para detectar inmunoglobulina M (IgM), IgA o IgE en suero neonatal en los primeros 6 meses de vida o si el anticuerpo G persiste más allá de los 12 meses de edad. (Pinon, J. 2001)

Las pruebas serológicas son el principal método de diagnóstico, a pesar de que la interpretación de los ensayos es confusa. La serología, el aislamiento del organismo y PCR pueden ser de ayuda para interpretar los resultados. (AIDSinfo, 2013). Los métodos adicionales que se pueden utilizar pueden ser el aislamiento del parásito *T. gondii* por inoculación del ratón o la inoculación en cultivos del CSF, orina, tejido placentario, líquido amniótico y sangre.

La siguiente evaluación debe llevarse a cabo para todos los recién nacidos en los que se sospecha un diagnóstico de Toxoplasmosis: oftalmológica, auditiva, exámenes neurológicos y punción lumbar, TAC o resonancia magnética. (AIDSinfo, 2013)

La toxoplasmosis del SNC se diagnostica por los síntomas clínicos, la evidencia serológica y la presencia de una lesión en el cerebro. La serología negativa no excluye definitivamente el diagnóstico. La resonancia magnética es más sensible y confirmará las lesiones de los ganglios basales en la mayoría de los pacientes. (Offiah, C. 2006)

3) Tratamiento

a) Profilaxis primaria:

- TMP-SMX 150/750 mg/m² cada 24 horas
- Alternativa:
 - i. Para niños menores de 1 mes, administrar 2 mg/kg o 15 mg/m² de Dapsona. Cada 24 horas
Dosis máxima: 25 mg más 1 mg/kg Pirimetamina cada 24, más 5 mg de ácido folínico cada 3 días.

- ii. Para niños de 1 a 3 meses y mayores de 24 meses, administrar 30 mg/kg de Atavacuona cada 24 horas o 150/750 mg/m²TMP-SMX cada 24 horas
- iii. Para niños de 4 a 24 meses, administrar 45 mg/kg de Atavacuona cada 24 horas con o sin 1 mg/kg de Pirimetamina cada 24 horas. La Atavacuona se debe administrar con 5 mg de ácido folínico cada 3 días.

b) Tratamiento para toxoplasmosis congénita

- 2 mg/kg de Pirimetamina cada 24 hora por 2 días, luego 1 mg/kg cada 24 horas durante 2-6 meses, y luego 1 mg/kg tres veces a la semana. La Pirimetamina se debe administrar junto con 10 mg de Ácido folínico más 50 mg/kg de Sulfadoxina cada 12 horas.
- Duración del tratamiento: 12 meses

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. OBJETIVOS

1. GENERALES

a. Diseñar y plantear de manera escrita un manual de abordaje rápido, que explique los lineamientos que la literatura actual los describe como eficaces para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con VIH, con el propósito de difundir la importancia que tiene esta patología en la actualidad.

2. ESPECÍFICOS

a. Elaborar una herramienta de referencia que permita al profesional de la salud y al estudiante universitario que realiza prácticas profesionales, una búsqueda fácil y confiable de datos respecto al tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con VIH/sida.

b. Determinar las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones oportunistas para realizar rápidamente un diagnóstico presuntivo previo al diagnóstico definitivo.

c. Determinar el costo del tratamiento de las infecciones oportunistas por medio del análisis de la lista básica de medicamentos en los sectores, público y privado lucrativo.

a. Incentivar en los estudiantes universitarios que realizan su práctica profesional, la elaboración de manuales médicos que contengan material de diagnóstico y tratamiento de acceso rápido.

POBLACIÓN

Para llevar a cabo la comparación de costos, la población estuvo integrada por el sector privado lucrativo y ventas sociales del PROAM en la ciudad de Guatemala.

B. MUESTRA

1. **Medicamentos.** Para obtener una comparación entre los costos de los medicamentos, se selecciono una lista básica de los medicamentos que conformaban el tratamiento de las infecciones oportunistas más comunes.

2. **Establecimientos.** La muestra seleccionada por sector público y privado fue de 4 establecimiento en la ciudad de Guatemala. Los establecimientos del sector público fueron seleccionados al azar utilizando la lista de ventas sociales del Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) y las farmacias privadas fueron seleccionadas respecto a la cercanía de los establecimientos del sector público seleccionados. Por lo tanto, 8 establecimientos fueron los consultados.

C. PROCEDIMIENTO

1. Etapas de la investigación

- a. Revisión bibliográfica y obtención de guías de lineamientos de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas.
- b. Diseño del manual respecto a cada enfermedad y la información que se proporcionara de la misma.
- c. Diseño de la portada del manual.
- d. Revisión bibliográfica y obtención de información de campo respecto a costos de medicamentos en Guatemala.
- e. Planteamiento del problema.
- f. Planificación y preparación de la lista básica de medicamentos.

- g. Identificación de los sectores necesarios para realizar la comparación de precios y estimar el costo del tratamiento con medicamentos innovadores y multifuente.
- h. Preparación del formulario para obtención de datos en farmacias públicas y privadas
- i. Recolección de datos de costos de medicamentos.
- j. Tratamiento y análisis de los datos para posterior interpretación
- k. Presentación de los resultados.
- l. Elaboración del manual con la literatura actualizada y confiable respecto a las infecciones oportunistas más comunes en la población pediátrica
- m. Presentación del manual.

D. INSTRUMENTOS

1. Lista básica de medicamentos utilizados para el tratamiento de las infecciones oportunistas más comunes y seleccionados para el posterior análisis en el presente estudio.
2. Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas y ventas sociales del PROAM para determinar el precio de cada medicamento.

E. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se obtuvo información para cada medicamento de la lista básica, incluyendo el medicamento innovador y el medicamento multifuente en el formulario de las farmacias privadas. En el caso del formulario de las ventas sociales del PROAM, no se obtuvo información de medicamentos innovadores, ya que únicamente se manejan multifuente. La información que se recolectó fue la siguiente:

- Nombre comercial
- Tamaño de envase disponible
- Cantidad de comprimidos o ml en el envase

- Costo del envase
- Costo unitario (únicamente para formas farmacéuticas sólidas)
- Observaciones

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para llevar a cabo el análisis de los datos recolectados con los formularios de la lista básica de medicamentos utilizados en infecciones oportunistas, se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el programa de cálculo EXCEL®. Los siguientes métodos serán utilizados:

- Métodos tabulares
- Métodos gráficos

Se obtuvo un resumen de datos cualitativos por medio de gráficas de barras y diagramas, para representar los datos que resultan de la distribución de frecuencia de los datos a comparar.

V. MARCO OPERATIVO

A. RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS

1. **Recolección.** La recolección de los datos se realizó por medio de la obtención de precios de la lista básica de medicamentos utilizando los formularios antes mencionados. La recolección se llevó a cabo en el sector público y en el sector privado.

2. **Tratamiento.** Los resultados fueron tabulados y presentados en forma de tablas y gráficos elaborados en el programa de cálculo EXCEL®.

B. RECURSOS HUMANOS

1. Autor: Esteban Hernández Afre
2. Asesora: Dra Brooke Ramay, Universidad del Valle de Guatemala
3. Asesor: Dr Julio Juárez, Unidad de pediatría del Hospital Roosevelt
4. Asesora: Licda Sucely García, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

C. EQUIPO Y MATERIAL DE OFICINA

1. Computadora
2. Papelería y útiles de escritorio
3. Impresora con tinta

VI. RESULTADOS

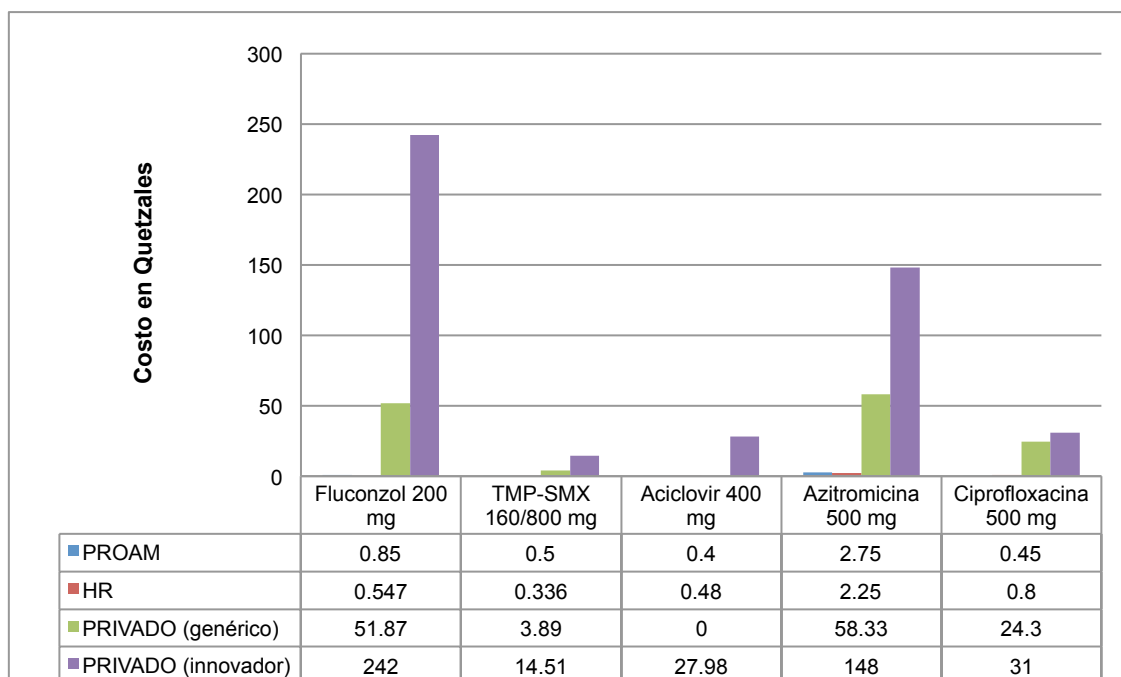
A. MANUAL

Como principal resultado de este, se presenta el manual del manejo de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con VIH, el cual contiene información importante de la enfermedad, manifestaciones clínicas, diagnóstico que incluye el más utilizado en el hospital Roosevelt y el tratamiento según las guías internacionales de tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos. De igual manera, en el manual se incluyen las interacciones medicamentosas, efectos adversos y una lista básica de medicamentos para el tratamiento de infecciones oportunistas que detalla la disponibilidad de cada uno de estos en el hospital Roosevelt. Ver Manual al finalizar el presente documento.

B. ESTADÍSTICA DE COSTOS DE MEDICAMENTOS

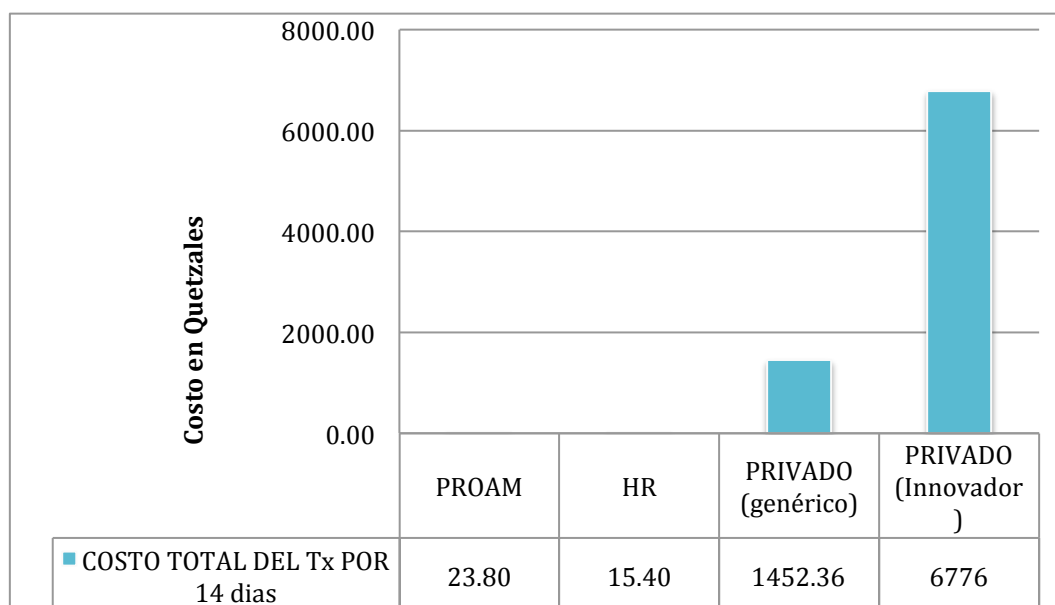
Como parte del trabajo también se obtuvieron resultados de los costos de los medicamentos multifuente e innovadores de una lista básica de medicamentos (Ver Anexo No. 5) en tres sectores, siendo estos; el sector privado lucrativo constituido por farmacias privadas; el sector publico constituido por las farmacias del PROAM, las cuales son un programa del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS); y la farmacia del Hospital Roosevelt, la cual provee el medicamento gratuitamente a los pacientes hospitalizados. La información de los medicamentos multifuente se obtuvo en los tres sectores antes mencionados, y la información de los medicamentos innovadores únicamente fue obtenida en farmacias privadas ya que son los únicos distribuidores. La siguiente gráfica muestra la comparación de costos de cinco medicamentos ambulatorios de la lista básica de medicamentos de este trabajo:

Gráfica No. 1: comparación de costos de medicamentos ambulatorios en el sector público y privado



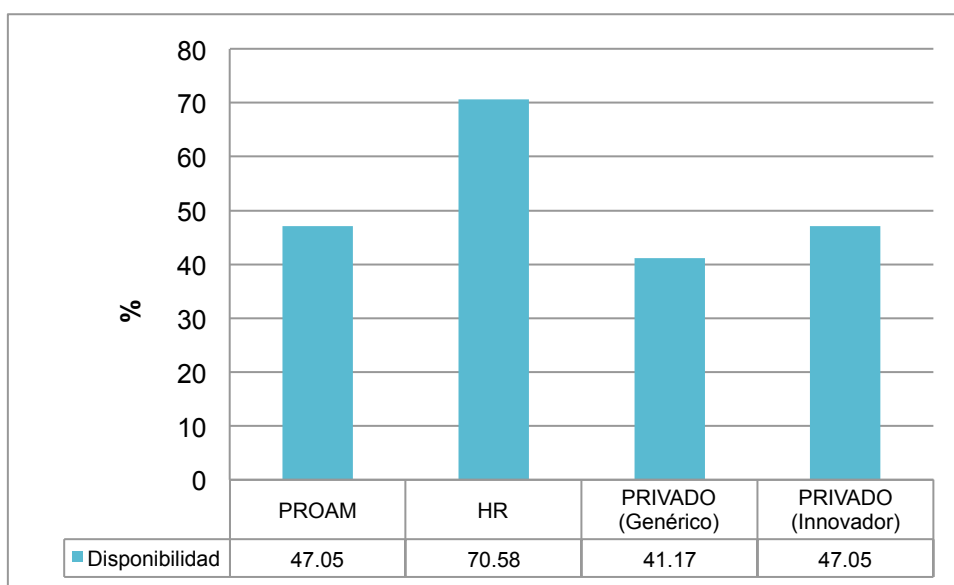
En la siguiente gráfica se muestra la comparación de costos de un tratamiento completo de catorce días en un paciente con Candidiasis Esofágica al cual se le administra la dosis máxima de Fluconazol, siendo esta de 400 mg.

Gráfica No. 2: comparación de costos de un tratamiento completo de 14 días con una dosis de Fluconazol de 400 mg al día.



En la siguiente gráfica se muestra el porcentaje de disponibilidad de los medicamentos de la lista básica. El resultado muestra que el Hospital Roosevelt se encuentra con mayor abastecimiento de medicamentos que las farmacias del PROAM y las farmacias privadas. Se debe tomar en cuenta que ese porcentaje se debe a que el hospital si maneja medicamentos para el tratamiento de Tuberculosis, mientras que las farmacias manejan medicamentos ambulatorios únicamente.

Gráfica No. 3: Porcentaje de disponibilidad de medicamentos en los diferentes sectores según la lista básica.



VII. DISCUSIÓN

A. MANUAL

La organización eficiente de información del manejo y tratamiento para diferentes padecimientos constituye una base eficaz de referencia para consultas de las principales manifestaciones clínicas, diagnósticos disponibles, tratamiento farmacológico y descripciones importantes.

La elaboración de un manual para la pediatría surge de la necesidad en el hospital Roosevelt, siendo este considerado un hospital escuela debido a la constante rotación de estudiantes universitarios de todo el país que realizan su práctica profesional en el área de adultos y pediatría, por lo que la implementación de este manual es relevante ya que sirve como documento de referencia para que el profesional o el estudiante confirme datos de diagnóstico o tratamiento farmacológico de las diferentes enfermedades oportunistas.

Para el desarrollo del mismo, se elaboró un esquema de la información que cada enfermedad proporcionaría resultando de la siguiente manera:

1. Información importante de la enfermedad en la que se incluye:
 - a. El patógeno causante de la enfermedad
 - b. Principales vías de transmisión
 - c. Si es o no una enfermedad indicatoria de inmunocompromiso por VIH
 - d. Que pacientes presentan mayor riesgo de infección
 - e. Y en algunas enfermedades se incluyen información de resistencia a medicamentos por diferentes factores

2. Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad y los diferentes sitios anatómicos en donde el patógeno puede proliferar.

3. Los diagnósticos clínicos utilizados en el hospital Roosevelt y diferentes

diagnósticos utilizados a nivel mundial que la literatura actual los refiere como eficaces. Es de importancia mencionar que no todos los métodos son aplicables al hospital ya que no se cuenta con los equipos e instrumentos necesarios. Sin embargo, a lo largo de la búsqueda de la información, la constante consulta con asesores y las correcciones, se logró observar que el hospital cuenta con un equipo profesional altamente capacitado y con los métodos diagnósticos más importantes que han sido implementados en los últimos años.

4. El tratamiento farmacológico el cual fue consultado en guías internacionales para el tratamiento de infecciones oportunistas y artículos científicos recientes. Esta sección del manual está organizada de manera que los tratamientos de elección son los medicamentos existentes en el hospital Roosevelt, seguido de alternativas de medicamentos que pueden ser utilizados en dado caso no se tuviera el tratamiento de elección. En las tablas del tratamiento se remarcan algunos medicamentos y se les hace referencia a que no están disponibles en el hospital con el fin de que el profesional sepa con que medicamentos cuenta y con qué medicamentos no. Para facilitar la información de cada medicamento al profesional o estudiante, se organizó la información de la siguiente manera:

- a. Medicamento
- b. Dosis
- c. Dosis máxima
- d. Dosis de carga (cuando aplica)
- e. Vía de administración
- f. Duración del tratamiento

Para las profilaxis la información de la duración del tratamiento se describió en las recomendaciones, ya que la duración de la profilaxis depende del conteo de CD4 y en algunos casos si se ha cumplido con cierto periodo de tiempo con tratamiento TARGA y adherencia óptima.

Por tratarse de un manual que incluye tratamiento farmacológico, era necesario que este contara con tablas en las que se informara sobre las posibles interacciones entre medicamentos y los efectos adversos más comunes.

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Al estar relacionado con pacientes que padecen inmunocompromiso por el VIH, se logra observar la gran implicación que significa esta epidemia silenciosa, ya que el paciente se infecta y en la mayoría de los casos, los síntomas aparecen a los 7 o 10 años después de que la persona fue contagiada por el virus. Este periodo de tiempo en el que el paciente desconoce su diagnóstico, la transmisión del virus permanece activa y cualquier persona se encuentra en riesgo. Tal es el caso de mujeres embarazadas con inmunocompromiso que no toman las medidas necesarias de prevención para evitar que el recién nacido se contagie.

Esta enfermedad, implica una carga socioeconómica ya que el tratamiento farmacológico es sumamente costoso y algunos no tienen la oportunidad de tratarse. Es por ello que se realizó un análisis estadístico de costos de medicamentos y la disponibilidad de los mismos.

Para obtener datos con respecto a los precios y accesibilidad a los medicamentos en los diferentes sectores, se recolectó información para una lista básica de medicamentos utilizados en el tratamiento de infecciones oportunistas incluyendo los medicamentos multifuente y los medicamentos innovadores. La Gráfica No. 1 muestra una comparación de costos de cinco medicamentos ambulatorios y se pueden observar las diferencias abismales de costos entre el sector público y el sector privado. Es de esperarse que el medicamento innovador tenga un elevado costo ya que el laboratorio que lo descubrió, hizo una inversión económicamente alta en todas las fases necesarias para la comercialización del medicamento resultando accesible para un pequeño porcentaje de la población. Sin embargo, la diferencia de

costos entre medicamentos multifuente de ambos sectores sigue siendo alta y pone en evidencia que estos medicamentos que se venden en el sector privado, siguen siendo inaccesibles para un porcentaje significativo de la población y personas de escasos recursos se ven obligadas a acudir al sector público.

Generalmente en el sector privado se ofrece como primera elección el medicamento innovador pasando por desapercibido el medicamento multifuente por obvias razones. Sin embargo, el paciente prefiere el medicamento innovador ya que aun existen ciertas dudas respecto a los medicamentos multifuente y a su efectividad respecto a la respuesta terapéutica.

Se recomienda analizar el porqué de los elevados costos de los precios profundizando en ciertos componentes como los gastos de transporte o inspección, impuestos, tasas de importación y honorarios de dispensación, entre otros factores con el fin de aclarar si la diferencia de costos se debe únicamente al alto costo que impone el fabricante o a impuestos.

En la Gráfica No. 2 se muestra un análisis comparativo del costo total del tratamiento a un paciente con Candidiasis esofágica que debe permanecer con medicamento durante catorce días. Se plantea el caso de un paciente con un peso en kg que requiere de la dosis máxima del medicamento (400 kg). El caso del paciente se realizó de esta manera, ya que era la única manera de evidenciar o dar un conocer un precio aproximado del tratamiento, debido a que las dosis pediátricas se manejan por mg/kg de peso, por lo que la cantidad de medicamento necesario es muy variable.

Por lo tanto, si el paciente acude a las farmacias del PROAM, el tratamiento completo con Fluconazol genérico, tendrá un costo de Q.23.80 lo cual es sumamente considerable para una persona de escasos recursos. Se incluyó el precio del tratamiento en el hospital Roosevelt para demostrar el costo que le representa ese paciente al hospital, hablando únicamente del tratamiento farmacológico. De igual manera, el costo es considerable y

accesible. Ahora bien, si el paciente acude a una farmacia privada tendrá dos opciones, que son el medicamento multifuente y el innovador y es evidente que el costo que debe pagar no es comparable con el costo en el sector privado.

El objetivo de este análisis comparativo, era demostrar el alto costo que representa al paciente el tratamiento y por ende la importancia de promover métodos que disminuyen el riesgo de infección y la constante realización de pruebas de VIH para evitar contagiar a terceras personas.

Por último, en la Gráfica No. 3 se muestra la disponibilidad de medicamentos respecto a lista básica. Se observa que el mayor porcentaje lo posee el hospital Roosevelt, pero es importante mencionar que en el hospital se dispone de medicamento para tratar la Tuberculosis y en las farmacias tanto del sector público como el sector privado no se puede obtener. Este tratamiento por lo general no es ambulatorio, sin embargo en algunos centros de salud, si está disponible.

Los resultados de este trabajo, evidencian la diferencia de costos de los medicamentos en el sector público y en el sector privado. Afortunadamente existen programas del ministerio de salud como el PROAM que permite a personas de escasos recursos y comunidades marginadas de la ciudad de Guatemala, acceder al tratamiento que les corresponde y tratar sus afecciones ya que de otra manera no tendrían acceso a este.

VIII. CONCLUSIONES

1. El manual realizado es de acceso rápido para el manejo de infecciones oportunistas en pacientes pediátricos con VIH que incluye: información importante de la enfermedad, manifestaciones clínicas, diagnósticos, tratamiento farmacológico, toxicidades más frecuentes e interacciones medicamentosas.
2. Se determinaron cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones oportunistas junto con el diagnóstico más utilizado en el hospital Roosevelt.
3. Se determinó el costo del tratamiento de las infecciones oportunistas más comunes por medio del análisis de una lista básica de medicamentos en dos sectores, el público y el privado lucrativo.
4. Las personas de escasos recursos y zonas marginadas de la ciudad del Guatemala, están restringidas a las farmacias públicas y a los medicamentos multifuente debido al alto costo de los medicamentos innovadores.
5. La disponibilidad de medicamentos en el sector público y en el sector privado fue similar. Tanto el sector público como el sector privado tuvieron un 47.05% de disponibilidad tomando en cuenta que hay mayor disponibilidad de medicamentos innovadores en farmacias privadas que medicamentos multifuente.
6. Las farmacias privadas cuentan con 41.17% de disponibilidad de medicamentos multifuente según la lista básica de medicamentos de este trabajo.
7. Los precios de los medicamentos son significativamente superiores en el sector privado que en el sector público haciendo evidente que personas con bajos recursos no tienen acceso a un tratamiento completo con medicamentos innovadores.

IX. RECOMENDACIONES

1. Elaborar de una encuesta para evaluar el nivel de aceptación de manuales o guías entre los profesionales de salud, residentes y estudiantes que realizan su práctica profesional.
2. Los residentes y estudiantes que realizan su práctica profesional, deben ser evaluados elaborando una prueba diagnóstica pre y post entrega del manual para cuantificar el nivel de entendimiento y comprensión de la información plasmada.
3. Es fundamental que se implementen programas de educación sobre infecciones oportunistas tanto en pacientes pediátricos como adultos para los estudiantes que realizan su práctica profesional.
4. Implementar mecanismos que motiven la investigación en estudiantes que realizan su práctica profesional para la prevención de transmisión de enfermedades.
5. Es prioritario generar información de uso médico por medio de manuales o guías que contengan material de diagnóstico y tratamiento farmacológico, así como constante actualización.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Crandall, K. 1999. *The evolution of HIV*. The Johns Hopkins University Press. UnitedStates.
2. USPHS. 1999. *1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. MMWR 48:RR-10
3. Libman, H; Makadon, H. 2007. *HIV*. Tercera edición. ACP Press. UnitedStates.
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 2012. *Manual de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala*. 1ra edición.
5. Bartlett, J. 2006. *Ten Years of HAART: Foundation for the future*. [Documento en línea] Revisado en: <<http://www.medscape.org/viewarticle/523119>> [Consultado el 17 de agosto de 2014]
6. AIDSGov, 2014. *A timeline of AIDS*. [Documento en línea] Disponible en: <<http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>> [Consultado el 5 de septiembre de 2014]
7. Stiehm, E. 2004. *Inmunologic Disorders in Infants and Children*. 5ta edición. W.B. Saunders.
8. Vella, S; Schwartländer, B; Papa, S; Eholie, S; Murphy, R. 2012. *The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world*. AIDS 2012, 26:1231-1241.
9. Mnyani, C. 2009. *Intervenciones para prevenir la transmisión vertical postnatal tardía del VIH*. Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS. [Documento en línea] disponible en :<http://apps.who.int/rhl/hiv_aids/Cd006734_Mnyanicom/es/> [Consultado el 18 de agosto de 2014]
10. Nuñez, C; Aguilar, S; Fernandez, V. 2001. *Exclusión Social y VIH-SIDA en Guatemala*. Cuadernos de Desarrollo Humano. No. 2001-10
11. Hospital Roosevelt de Guatemala, Guatemala. 2014. Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría.
12. Harvey, R; Champe, P; Fisher, B. 2007. *Microbiology*. 2da edición. Lippincott Williams & Wilkins. UnitedStates.
13. Lindsay, D; Weiss, L. 2004. *Opportunistic Infections: toxoplasma, sarcocystis, and microsporidia*. WorldClass Parasites: volume 9. KluwerAcademicPublishers. UnitedStates.
14. Acton, A. 2013. *Opportunistic infections: new insights for the healthcare professional*. ScholarlyBrief. Atlanta, Georgia.
15. ONUSIDA, 1999. *Enfermedades oportunistas relacionadas con el VIH*. [Documento en línea] Disponible en: <http://data.unaids.org/publications/IRC-pub05/opportu_es.pdf> [Consultado el 20 de agosto de 2014]

16. Gona, P; Van Dyke, R; Williams, P; Dnaker, W; Chernoff, M; Nachman, S; Seage III, G. 2006. *Incidence of opportunistic and other infections in HIV-Infected children in the HAART era*. Volume 296. No. 3. Journal of the American Medical Association (JAMA)
17. Volberding, P. 2008. *Global HIV/AIDS Medicine*. 1era edición. Elsevier. China.
18. Siberry, G; Abzug, M; Nachman, S; Brady, M; Dominguez, K; Handelsman, E; Mofenson, L; Nesheim, S. 2013. *Guidelines for the prevention and treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children*. AIDSinfo.
19. Abadi, J; Nachman, S; Kressel, A; Pirofski, L. 1999. *Cryptococcosis in children with AIDS*. InfectiousDiseasesSociety of America.
20. Pfaller, M.A; Messer, S.A; Boyken, L; Rice, C; Tendolkar, S; Hollis, R.J; Doern, G.V; Diekema, D.J. 2005. *Global Trends in the Antifungal Susceptibility of Cryptococcus neoformans (1990 to 2004)* Journal of Clinical Microbiology. 43(5):2163.
21. Stagno, S; Reynolds, D; Pass, R; Alford, C. 1980. *Breast milk and the risk of Cytomegalovirus infection*. The New England Journal of Medicine. 302:1073-1078
22. Stagno, S; Pass, R; Cloud, G. *Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and clinical outcome*. Journal of the American Medical Association. 1986;256(14):1904-1908.
23. Kitchen, BJ; Engler, H; Gill, V; Marshall, D; Steinberg, S; Pizzo, P; Mueller, B. 1997. *Cytomegalovirus infection in children with human immunodeficiency virus infection*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 16(4):358-363.
24. Haynes, R; Kline, M; Toman, B; Scott, C; Wallace, P; Butler, J; Holden, M. 2012. *Standard Reference Material 2366 for Measurement of Human Cytomegalovirus DNA*. The Journal of Molecular Diagnostics. Vol 15. No. 2.
25. Whitt, S; Koch, G; Fender, B; Ratnasamy, N; Everett, E. 2004. *Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission*. JAMA Internal Medicine. 164(4):454-458
26. Dankner, W; Lindsay, J; Levin, M. 2001. *Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 20(1):40-48
27. Baker, C. 2009. *Red book atlas de enfermedades infecciosas en pediatría*. Editorial medica Panamericana. Argentina.
28. Fojtasek, M; Kleiman, M; Connolly, P; Blair, R; Wheat, L. *The histoplasma capsulatum antigen assay in disseminated histoplasmosis in children*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 13(9):801-805.
29. Cassidy, P; Hedberg, K; Saulson, A; McNelly, E; Winthrop, K. 2009. *Non-tuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 49(12):124-129.
30. Perez, M; Van Dyke, R. 2002 *Pulmonary infections in children with HIV infection*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 17(1):33-46

31. Kaplan, J; Benson, C; Holmes, K. 2009. *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV- infected adults and adolescents*. MMWR Recommendations and Reports. [documento en línea] Revisado en: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm>> [Consultado el 1 de octubre de 2014] 58(RR-4):1-207.
32. Jones, J; Dargelas, V; Roberts, J; Press, C; Remington, J; Montoya, J. 2009. *Risk Factors for Toxoplasma gondii infection in the United States*. Oxford Journals: Clinical Infection Diseases. 49(6):878-884.
33. Dunn, D; Wallon, M; Peyron, F; Petersen, E; Peckman, C; Gilbert, R. *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling*. 353(9176):1829-1833.
34. Vogel, n; Kirisits, M; Michael, E; Bach, H; Hostetter, M; Boyer, K; Simpson, R; Holfels, E; Hopkins, J; Mack, D; Mets, M; Swisher, C; Patel, D; Roizen, N; Stein, L; Stein, M; Withers, S; Mui, E; Egwuagu, C; Remington, J; Dorfman, R; McLeod, R. 1999. *Congenital Toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception*. Oxford Journals: Clinical Infection Diseases. 23(5):1055-1060.
35. McAuley, J; Boyer, KM; Patel, D; Mets, M; Swisher, C; Roizen, N; Wolters, C; Stein, L; Stein, M; Schey, W1994. *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis*. Oxford Journals: Clinical Infection Diseases. Vol 18. 38-72
36. McAuley, JB; Boyer, KM. 2009. Toxoplasmosis. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier. 6ta edición. Ámsterdam, Alemania.
37. Medlock, M; Tilleli, J; Pearl, G. *Congenital cardiac toxoplasmosis in a newborn with acquired immunodeficiency syndorme*. 1990. Journal of Pediatric Infected Diseases. 9(2):129-132.
38. Pinon, J; Dumon, H; Chemla, C; Franck, J; Petersen, E; Lebech, M; Zufferey, J; Bessieres, M; Marty, P; Holliman, R; Johnson, j; Luyasu, V; Lecolier, B; Guy, E; Joynson, D; Decoster, A; Enders, G; Pelloux, H; Cnadolfi, E. *Strategy for Diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A Antibodies*. Journal of Clinical Microbiology. Vol 39. No.6.
39. Offiah, C; Turnbull, I. *The imaging apearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients*.
40. Shah, S; Tullus, M; Kamat, J. 2005. *Clinical profile of pediatric HIV infection from India*. Archives of Medical Research Journals. 36(1):24-31.
41. American Academy of Pediatrics. 2009. *Report of the committee on infectious diseases*. 28va edición.

42. Marais, B; Ayles, H; Graham, S; Godfrey-Faussett, P. 2010. *Screening and preventive therapy for tuberculosis*. Clinics in Chest Medicine Journals. 30(4):827-846
43. Hlavsa, M; Moonan, P; Cowan, S. 2005. *Human tuberculosis due to Mycobacterium bovis in the United States, 1995-2005*. Clinical Infectious Diseases, Oxford Journals. 47(2):168-175.
44. CDC, 2010. *Decrease in Reported Tuberculosis Cases*. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 59(10):289-294.
45. CDC, 2007. *Extensively drug resistant tuberculosis, United States 1993-2006*. MMWR 56(11):250-253
46. World Health Organization. 2010. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)*. Global report insurveillance and response. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.who.int/tb/features_archive/m_xdrtb_facts/en/> [Consultado el 5 de Octubre de 2014] Geneva Switzerland.
47. Marais, B; Gie, R; Schaaf, H. 2004. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Vol 8. No. 4
48. Marais, B; Pai, M. 2007. *New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis*. Pediatric Respiratory Reviews Journals. 8(2):124-133
49. Marais, B; Gie, R; Schaaf, H; Hesselning, A; Enarson, D; Beyers, N. *The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area*. The international Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Vol 10. No. 7.
50. Fujie, Xu; Stenberg, R; Kottiri, B; McQuilian, G; Lee, F; Nahmias, A; Berman, S; Markowitz, L. 2006. *Trends in Herpes Simplex Virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States*. Journal of American Medical Association JAMA. Vol 296. No.8.
51. Krone, M; Wald, A; Tabet, S; Paradise, M; Corey, L; Celum, C. 2000. *Herpes Simplex Virus type 2 shedding in Human Immunodeficiency Virus-negative men who have sex with men: frequency, patterns, and risk factors*. Journal of Clinical Infectious Diseases. 30:261-7.
52. Corey, L; Wald, A. 2009. *Maternal and neonatal herpes simplex virus infections*. New England Journal of Medicine. 361(14): 1376-1385.
53. Harel, L; Smetana, Z; Prais, D; Alkin, M; Supaev, E; Mendelson, E; Amir, J. 2004. *Presence of viremia in patients with primary herpetic Gingivostomatitis*. Journal of Clinical Infectious Diseases. 39 (5): 636-640.
54. Gona, P; Van Dyke, R; Williams, P. Dankner, W; Chernoff, M; Nachman, S; Seage, G. 2006. *Incidence of oportunistc and other infections in HIV-infected children in the HAART era*. JAMA. 296 (3):292-300

55. Corey, L; Adams, H; Brown, Z; Holmes, K. 1983. *Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications*. Annals of Internal Medicine. 98 (6): 958-972.
56. Kimberlin, D. 2007. *Herpes simplex virus infections of the newborn*. Seminars in perinatology. 31 (1):19-25
57. Slomka, M; Emery, L; Munday, P; Moulds, M; Brown, D. 1998. *A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes*. Journal of Medical Virology. 55 (2): 177-183.
58. Danker, WM; Lindsey, JC; Levin, MJ. 2001. *Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy*. Journal of Pediatric Infectious Diseases.
59. Rongkavilit, C; Rodríguez, Z; Gómez-Marin, O; Scott, G; Hutto, C; Rivera-Hernandez, D; Mitchell, D. 2000. *Gram-negative bacillary bacteremia in human immunodeficiency virus type 1-infected children*. Journal of Pediatric Infectious Diseases.
60. Cohen, C; Singh, E; Wu, H; Martin, S; de Gouveia, L; Klugman, K; Meiring, S; Govender, N; von Gottberg, A. 2010. *Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa*. Vol 24. No. 9.
61. Srinivasan, A; Seifried, S; Zhu, L; Bitar, W; Srivastava, D; Shenep, J; Bankowski, M; Flynn, P; Hayden, R. 2009. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children and Young adults infected with HIV*. Journal of AIDS research and human retroviruses. Vol. 25. No. 12
62. Roilides, E; Marshall, D; Venzon, D; Butler, K; Husson, R; Pizzo, P. 1991. *Bacterial infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children: the impact of central venous catheters and antiretroviral agents*. Journal of pediatric infectious Diseases. Vol. 10. No. 11.
63. Zar, H. 2008. *Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children*. Global Pediatric Pulmonology Issues. Vol. 43.
64. Sharland, M; Gibb, d; Holland, F. 1997. *Respiratory morbidity from lymphocytic interstitial pneumonitis in vertically acquired HIV infection*. Archives of Disease in Childhood. Vol. 76. Issue 4.
65. McIntosh, K. 2002. *Community-acquired pneumonia in children*. New England Journal of Medicine. Vol. 346. No. 6.
66. Zar, H; Tannenbaum, E; Hanslo, D; Hussey, G. *Sputum induction as a diagnostic tool for community-acquired pneumonia in infants and Young children from a high HIV prevalence area*. Global Pediatric Pulmonology issues. Vol. 36. No. 1.
67. Vargas, S; Hughes, W; Santolaya, M; Ulloa, A; Ponce, C; Cabrera, C; Cumsille, F; Gigliotti, F. 2001. *Search for primary infection by Pneumocystis carinii in a Cohort of normal, healthy infants*. Clinical of Infectious Diseases: Oxford Journals. 32 (6): 855-861.

68. Simons, R; Oxtoby, M; Caldwell, M; Gwinn, M; Rogers, M. 1993. *Pneumocystis carinii pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection*. JAMA. 270 (4):470-473
69. Shabir, M; Cutland, C; Ismail, K; O'Reilly, C; Mancha, A; Klugman, K. 2002. *Ineffectiveness of Trimethoptim-Sulfamethoxazole prophylaxis and the importance of bacterial and viral coinfections in African Children with Pneumocystis carinii pneumonia*. Journal of Clinical Infectious Diseases. 35 (9): 1120-1126
70. Fatti, G; Zar, H; Swingler, G. 2006. *Clinical indicators of Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus*. ELSEVIER. International Journal of Infectious Diseases.
71. Roger, P; Vandenbos, F; Pugliese, P. 1998. *Persistence of Pneumocystis carinii after affective treatment of P. carinii pneumonia is no related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus*. Clinical Infectious Diseases Journal. 26 (2): 509-510.
72. Tuset, M. *Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos*. 1999. Revista Española de Sanidad Penitenciaria. Vol 1. No. 4.

XI. ANEXOS

A. Anexo No. 1: GLOSARIO

Glosario de siglas según el orden de aparición

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

PCP: Pneumocystis Pneumonia (por sus siglas en inglés) referido en español como Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (por sus siglas en inglés) referido en español como Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

INRT: Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa

DDI: Didanosina

d4T: Estavudina

ddC: Zalcitabina

3TC: Lamivudina

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

OMS: Organización Mundial de la Salud

HR: Hospital Roosevelt

CMV: Citomegalovirus

VPH: Virus del Papiloma Humano

COF: Candidiasis Orofaringea

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

SNC: Sistema nervioso Central

PDH: Progressive Disseminated Histoplasmosis (por sus siglas en inglés) referido en español como Histoplasmosis Progresiva Diseminada

EIA: Enzyme Immunoassay (por sus siglas en inglés) referido en español como Inmunoensayo ligado a enzimas

TMP-SMX: Trimetoprin Sulfametoxazol

PCR: Polymerase Chain Reaction (por sus siglas en inglés) referido en español como Reacción en Cadena de la Polimerasa

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IgE: Inmunoglobulina E

IgA: inmunoglobulina A

MAC: *Mycobacterium avium* Complex (por sus siglas en inglés)

TB: Tuberculosis

TBE: Tuberculosis Extrapulmonar

XDR-TB: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (por sus siglas en inglés) referido en español como Tuberculosis Resistente a la Isoniacida y Rifampicina.

TBM: Tuberculosis Meníngea

BAAR: Bacterias Alcohol-Ácido Resistentes

IGRA: Interferon-Gamma Release Assays (por sus siglas en inglés)

AFB: Acid-Fast Bacillus Testing (por sus siglas en inglés)

TMH: Toxoplasmosis por Transmisión Madre-Hijo

TAC: Tomografía Axial Computarizado

B. Anexo No. 2: TOXICIDADES MÁS FRECUENTES

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|-----------------------------|--|--|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Aciclovir | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Flebitis (En el sitio de inyección) <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia renal aguda (uso parenteral, más común con la infusión rápida) <p>Formas Orales y parenterales:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sarpullido Anafilaxis Convulsiones Transaminasas elevadas Fiebre Leucopenia Anormalidades en la visión Linfadenopatía | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Problemas gastrointestinales como anorexia, diarrea, náusea y vómitos <p>Menos frecuentes: más comunes en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> Alopecia Mareos Somnolencia Mialgia Agitación | <ul style="list-style-type: none"> Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Evitar otro tipo de medicamentos nefrotóxicos Administrar IV por lo menos durante una hora. La concentración de la infusión no debe exceder los 7mg/mL. Esta recomendación es para evitar daño relacionado con cristaluria. Importante mantenerse hidratado. |
| Anfotericina B desoxicolato | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Náusea Vómitos Hipotensión Anafilaxis Anemia Hipocalemia Deterioro de la función renal Tromboflebitis en el lugar de inyección <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Visión borrosa Arritmias Sarpullido Leucopenia Polineuropatía Convulsiones Trombocitopenia. | <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal Dolor de cabeza | <ul style="list-style-type: none"> Importante: El paciente debe recibir acetaminofén y difenhidramina Monitorear niveles de BUN, Cr, Conteo completo de sangre, electrolitos. Administrar por 1 o 2 horas En pacientes con azotemia, hipercalemia, o con dosis > a 1mg/kg administrarlo durante 3 a 6 horas. Requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal Evitar medicamentos nefrotóxicos En caso de Nefrotoxicidad, hidratar con solución salina IV durante 30 minutos antes de la Anfotericina B. |

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|-------------------------|---|--|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Amikacina | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoxicidad • Neurotoxicidad • Ototoxicidad <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad como sarpullido, enrojecimiento o hinchazón. <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo neuromuscular | | <ul style="list-style-type: none"> • Debe ser administrado durante 30 a 60 minutos para evitar bloqueo neuromuscular. • Requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal • Se debe de monitorear la función renal y la audición periódicamente en niños con terapia prolongada. |
| Anfotericina B lipídica | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Náusea • Vómitos <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Leucopenia • Estrés respiratorio • Trombocitopenia • Deterioro de la función renal | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal | <ul style="list-style-type: none"> • Monitorear niveles de BUN, Cr, Conteo completo de sangre, electrolitos. • Administrar solución diluida a una velocidad de 2.5mg/kg/hora • Requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal • Evitar medicamentos nefrotóxicos o depresores de la medula ósea |
| Atavacuona | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Salpullido | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náusea • Vómitos • Diarrea • Cefalea • Tos • Insomnio | Debe ser administrado con alimento para aumentar la absorción. La biodisponibilidad aumenta 3 veces cuando es administrado con alimentos grasos. |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|----------------|--|--|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Azitromicina | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tromboflebitis (en la forma IV) <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nefritis intersticial aguda Disnea Salpullido | <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal Mareos Cefalea | <ul style="list-style-type: none"> Administrar 1 hora o 2 horas después del alimento. No administrar junto con antiácidos que contengan magnesio La infusión de IV debe ser de 1 mg/mL durante un periodo de 3 horas, o 2 mg/mL durante un periodo de 1 hora Usar con precaución en pacientes con función hepática alterada Revisar interacciones con otros medicamentos |
| Ciprofloxacina | <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fototoxicidad <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimulación en el SNC Hepatotoxicidad Salpullido Pruritos Disnea Nefritis intersticial Flebitis en el lugar de inyección Colitis Pseudomembranosa Tendinitis Intervalo QT prolongado | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal SNC: mareos, cefalea, insomnio <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios en el gusto Fotosensibilidad | <ul style="list-style-type: none"> Posibles reacciones de Fototoxicidad con exposición al sol. La infusión IV debe ser por más de 1 hora. No masticar ni triturar las tabletas de liberación prolongada |
| Claritromicina | <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatotoxicidad Reacciones de hipersensibilidad: salpullido, pruritos, disnea Colitis Pseudomembranosa Trombocitopenia Intervalo QT prolongado | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensación anormal en el gusto Cefalea Salpullido | <ul style="list-style-type: none"> Requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal Se puede administrar independientemente del alimento La suspensión reconstituida no se debe refrigerar Revisar Interacciones |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|------------|---|---|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Etambutol | <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis gotosa aguda • Dolor abdominal • Anorexia • Anafilaxis • Confusión • Fiebre <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica • Disminución de la agudeza visual • Pérdida de la diferenciación de rojo-verde • Supresor de la médula ósea • Pruebas de función hepática anormales • Hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal • Desorientación • Confusión • Cefalea | <ul style="list-style-type: none"> • Requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal • Administrar con comida para disminuir la irritación gástrica • Monitoreo visual • Monitoreo renal, hepático y sangre • Evitar fármacos neurotóxicos. |
| Fluconazol | <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad: fiebre, salpullido <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis, eosinofilia • Leucopenia • Trombocitopenia • Trastornos de la piel • Hepatotoxicidad • Prolongación del intervalo QT | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal <p>Menos frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mareos • Cefalea • Alopecia | <ul style="list-style-type: none"> • Se puede administrar independientemente del alimento • Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal • IV debe ser administrado durante 1 o 2 horas a una velocidad menor o igual a 200 mg/hora • La dosis diaria es igual por vía oral e IV • Revisar interacciones • Monitorear periódicamente función renal |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|-------------|---|---|--|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Ganciclovir | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulocitopenia • Trombocitopenia <p>Menos frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Confusión • Cefalea • Fiebre • Transaminasas elevadas • Incremento en la creatinina, BUN • Flebitis en el sitio de inyección <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis • Hipertensión • Dolor de pecho | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal • Salpullido | <ul style="list-style-type: none"> • Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal • Evitar fármacos nefrotóxicos • Infusión IV debe durar por lo menos 1 hora • Administrar dosis oral con comida para incrementar la absorción • No triturar ni abrir las cápsulas • Monitorear función renal y conteo sanguíneo completo • Exámenes con el oftalmólogo |
| Isoniazida | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Neuritis periférica • Anorexia • Debilitamiento • Vómitos <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discrasias sanguíneas • Hipersensibilidad: fiebre, salpullido, dolor de articulaciones • Neurotoxicidad, convulsiones • Neuritis óptica | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal • Transaminasas hepáticas elevadas • Deficiencia de Piridoxina | <ul style="list-style-type: none"> • Administrar con alimentos para minimizar irritación gástrica • Tomar una hora después de antiácidos con aluminio • Hepatitis es menos común en niños • Piridoxina debe ser administrada a todos los pacientes con VIH • Usar con precaución en pacientes con función hepática deficiente, fallo renal severo, o historial de convulsiones |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|--------------|---|--|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Itraconazol | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Salpullido • Hipocalcemia (puede estar asociado a arritmias) <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad • Trombocitopenia • Leucopenia | <p>Más frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal • Constipación <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SNC: mareos, cefalea • Salpullido | <ul style="list-style-type: none"> • La solución oral debe ser administrada cuando el estomago está vacío por aumento de absorción • Las capsulas deben administrarse después de una comida completa • Solución oral tiene un 60% más de biodisponibilidad que las capsulas. La solución y las capsulas no deben ser intercambiables • Infusión IV durante 1 hora • Revisar interacciones • Monitorear niveles de potasio |
| Pirazonamida | <p>Más frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia <p>Menos frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad (depende de la dosis) <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis gotoso aguda secundaria a la hiperuricemia • Trombocitopenia • Anemia • Nefritis intersticial • Porfiria | <ul style="list-style-type: none"> • Salpullido • Prurito • Fotosensibilidad • Malaria • Náusea • Vómitos • Artralgia • Hiperuricemia | <ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con deficiencia hepática severa • Reducir dosis en pacientes con fallo renal o hepático • Monitorear ácido úrico |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

Cuadro No. 1: Toxicidades más frecuentes (continuación)

| Fármaco | Toxicidad | | Recomendaciones |
|----------------------------|---|--|---|
| | Requiere atención médica | Persistente y requiere atención médica | |
| Rifampicina | <p>Menos frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Función hepática elevada • Síndrome gripal <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discrasias de sangre • Síndrome prodrómico hepatitis • Anorexia • Náusea • Vómitos • Debilidad • Hepatitis • Nefritis intersticial | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal • Fatiga, insomnio, depresión • Salpullido • Descoloración de fluidos corporales • Cambios visuales • Transaminasas elevadas | <ul style="list-style-type: none"> • Preferentemente con el estomago vacío, pero puede ser administrado con comida en pacientes con intolerancia GI, tomarlo con un vaso entero de agua • Coloración rojiza en orina, heces, saliva, piel, lagrimas. • Revisar interacciones • Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática <p>Monitorear conteo sanguíneo</p> |
| Trimetoprin-Sulfametoxazol | <p>Más frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salpullido <p>Menos frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Hipersensibilidad: salpullido • Toxicidad hematológica: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Toxicidad renal: cristaluria, nefritis, necrosis tubular • Neurotóxico • Colitis pseudomembranosa | <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Náusea • Vómitos • Diarrea • Fotosensibilidad • Salpullido | <ul style="list-style-type: none"> • Requiere ajuste de dosis en pacientes con fallo renal • Tomar abundante agua para prevenir cristaluria o formación de piedras • Monitorear función renal • Fotosensibilidad en la piel al exponerse al sol • La infusión debe durar de 60 a 90 minutos. |

(AIDSinfo, 2013) (Medscape, 2015)

C. Anexo No. 2: INTERACCIONES Y FARMACOCINÉTICA

Cuadro No. 2: Interacciones y farmacocinética.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Interacciones y farmacocinética |
|----------------|--|--|
| Aciclovir | Requiere de tres pasos para la fosforilación convirtiéndose en trifosfato de Aciclovir el cual inhibe la síntesis de DNA vírico por medio de dos mecanismos: 1. competencia con dexosiGTP por la polimerasa de DNA vírico con unión resultante a la plantilla de DNA como un complejo irreversible y 2. Terminación de la cadena después de la incorporación del DNA vírico. | Farmacocinética: filtración glomerular y secreción tubular Vida media: 2.5 a 3 horas en pacientes con función renal normal y 20 horas en pacientes con anuria. Interacciones: no administrarse con fármacos nefrotóxicos, la hipopotasemia provocada por la Anfotericina B puede empeorar con el uso de corticosteroides. Potencia la acción de la flucitosina. |
| Anfotericina B | Altera la permeabilidad de la membrana al unirse a los esteroides de la pared celular de hongos. | Farmacocinética: eliminación lenta por vía renal Vida media: 24 horas Interacciones: no administrarse con fármacos nefrotóxicos, la hipopotasemia provocada por la Anfotericina B puede empeorar con el uso de corticosteroides. Potencia la acción de la flucitosina. |
| Amikacina | Previene la síntesis de proteínas por unión a la subunidad 30s del ribosoma. | Farmacocinética: eliminación por vía renal Vida media: 2.5 horas Interacciones: la mezcla de aminoglucosidos con beta-lactámicos puede resultar en inactivación de ambos fármacos. El uso concomitante de fármacos nefrotóxicos como cisplatino, anfotericina B, cedaloridina, paromicina, vancomicina u otros aminoglucósidos se debe evitar. No administrar junto con agentes diuréticos ya que se puede incrementar la ototoxicidad. |
| Azitromicina | Impide la síntesis de proteínas bacterianas por la unión a la subunidad de 50s del ribosoma | Farmacocinética: eliminación por vía hepática Vida media: 68 horas Interacciones: A comparación de otros macrolidos, la Azitromicina no inhibe a las enzimas del citocromo p450. No administrar de manera simultánea los antiácidos y la Azitromicina. No administrar con ciclosporina ya que puede aumentar las concentraciones de ciclosporina. |

(AIDSinfo, 2013) (CDC, 2011)

Cuadro No. 2: Interacciones y farmacocinética.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Interacciones y farmacocinética |
|----------------|---|---|
| Ciprofloxacina | Inhibe la replicación de DNA por unión a la girasa de DNA y la topoisomerasa IV | <p>Farmacocinética: eliminación mixta Vida media: 4 horas Interacciones: No se debe administrar con alimentos por reducción de biodisponibilidad del fármaco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos: disminución de los niveles plasmáticos de Ciprofloxacina. Espaciar administración 2 ó 3 horas. • Anticoagulantes: (warfarina) riesgo de hemorragia por posible inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante. • AINES: (ácido mefanámico, indometacina, naproxeno) aumento de la toxicidad de la Ciprofloxacina con Neurotoxicidad y convulsiones. • Antineoplásicos: (ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, doxorubicina, mitoxantrona, vincristina) disminución de Ciprofloxacina en un 50% por reducción de la absorción por reducción de absorción citotóxico sobre el epitelio digestivo. • Ciclosporina: aumento de toxicidad por inhibición del metabolismo hepático de la Ciprofloxacina. • Foscarnet: convulsiones • Metoprolol: aumento de las concentraciones de metoprolol • Piridostigmina: agravamiento en pacientes con miastenia gravis por antagonismo a nivel del bloqueo neuromuscular. • Sales de hierro: formación de quelatos no solubles. • Sucralfato: formación de complejos no absorbibles. Espaciar administración 2 ó 3 horas. |
| Claritromicina | Impide la síntesis de proteínas bacterianas por la unión a la subunidad de 50s del ribosoma | <p>Farmacocinética: eliminación por vía hepática Vida media: 4 horas Interacciones: Claritromicina aumenta niveles séricos de teofilina, carbamazepina y digoxina por lo que se debe monitorear. Interfiere con la absorción de Zidovudina por que se recomienda espaciar la administración de ambos fármacos.</p> |

(AIDSinfo, 2013) (CDC, 2011)

Cuadro No. 2: Interacciones y farmacocinética.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Interacciones y farmacocinética |
|----------------|--|--|
| Etambutol | Inhibe las transferasas de arabinosilo micobacterianas que participan en la reacción de polimerización del arabinoglucano, el cual es un componente esencial de la pared celular de las micobacterias. | Farmacocinética: depuración mixta Vida media: 4 horas Interacciones: Antiácidos que contienen hidróxido de aluminio disminuyen la absorción |
| Fluconazol | Bloquea a las enzima P450 de los hongos e interfiere con la síntesis de ergosterol. | Farmacocinética: eliminación hepática Vida media: 30 horas aprox. Interacciones: inhibe el metabolismo hepático de fármacos liposolubles como la ciclosporina, fenitoína, sulfonilureas, teofilina o warfarina. La Rifampicina acelera el aclaramiento del Fluconazol. Se debe evitar la administración de Fluconazol con terfenadina ya que se ha asociado a arritmias graves. |
| Ganciclovir | Requiere de trifosforilación para inhibir de manera competitiva a la polimerasa del DNA vírico y causa terminación de la elongación vírica del DNA. | Farmacocinética: depuración renal Vida media: 16 a 24 horas Interacciones: Administración concomitante de Zidovudina y otros fármacos mielosupresores se ha asociado a anormalidades hematológicas. La didanosina disminuye significativamente la absorción del ganciclovir. |
| Isoniazida | Inhibe la síntesis de ácidos micólicos, los cuales son componentes esenciales de la pared celular de las micobacterias | Farmacocinética: depuración hepática Vida media: 1 hora Interacciones: Disminuye las concentraciones plasmáticas de fenitoína y carbamazepina, inhibiendo el metabolismo en el hígado. El hidróxido de aluminio impide la absorción de Isoniazida. |

(AIDSinfo, 2013) (CDC, 2011)

Cuadro No. 2: Interacciones y farmacocinética.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Interacciones y farmacocinética |
|----------------|--|--|
| Itraconazol | Bloquea a la enzima P450 de los hongos e interfiere con la síntesis de ergosterol. | Farmacocinética: eliminación hepática Vida media: 30 horas Interacciones: inhibe el metabolismo hepático de fármacos liposolubles como la ciclosporina, fenitoína, sulfonilureas, teofilina o warfarina. |
| Pirazinamida | La pirazinamida se convierte en ácido pirazinoico por acción del bacilo tuberculoso. Se desconoce el punto exacto en que actúa este fármaco. | Farmacocinética: eliminación hepática y los metabolitos se eliminan por vía renal Vida media: 9 horas |
| Rifampicina | Inhibe la polimerasa de RNA dependiente de DNA obstaculizando la producción de RNA | Farmacocinética: eliminación hepática Vida media: 3.5 horas Interacciones: potente inductor del citocromo p450. Puede aumentar las necesidades de otros fármacos que se metabolizan en el hígado como diversos corticosteroides, anticonceptivos esteroideos, hipoglucemiantes orales, anticoagulantes orales, fenitoína, cimetidina, quinidina, ciclosporina y glucósidos de la digital. Interacciones con antirretrovirales: El Efavirenz reduce la concentración sérica de la Rifampicina en un 35% por su acción inductora de enzimas, por lo que la dosis debe incrementarse si ambos fármacos son administrados. La didanosina reduce la absorción de Rifampicina y es necesario administrarlo con 2 horas de diferencia. En el caso de los IP, la Rifampicina es un inductor del metabolismo de los inhibidores de proteasa que resulta en niveles subterapéuticos y los IP retardan el metabolismo de la Rifampicina aumentando su toxicidad. En el cuadro No. 3 se muestra el grado de interacción de fármacos antituberculosos y antirretrovirales. |

Cuadro No. 2: Interacciones y farmacocinética.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Interacciones y farmacocinética |
|----------------------------|--|---|
| Trimetoprin-Sulfametoxazol | El TMP-SMX es una combinación sinérgica de antagonistas de folato que bloquean la producción de purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. | <p>Farmacocinética: eliminación renal Vida media: 8 horas Interacciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digoxina: aumento de niveles en sangre de la digoxina cuando se administra concomitante con TMP-SMX. • Anticoagulantes warfarinicos: puede aumentar el efecto hipotrómbico • Anticoagulantes derivados de cumarina o de la indandiona, anticonvulsivos del grupo hidantoína, hipoglucemiantes orales y metotrexato: ajustar la dosis durante y después del tratamiento con sulfamidas, ya que éstas pueden desplazar a estos fármacos de su lugar de unión a proteínas y pueden inhibir su metabolismo, dando lugar a efectos mayores o prolongados o efectos tóxicos. • Anticonceptivos orales con estrógenos: menor fiabilidad del anticonceptivo • Hemolíticos: aumento de efectos secundarios • Hepatotóxicos: hepatotoxicidad • Fenilbutazona: aumento del efecto de las pirazonas • Vitamina K: aumenta la necesidad de vitamina K en pacientes que reciben sulfamidas |

(AIDSinfo, 2013) (CDC, 2011)

Cuadro No. 3 Interacciones de fármacos antituberculosos con antirretrovirales.

| Antimicobacterianos | Antirretrovirales | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ITIANs | | | | | ITIANt | | | ITINN* | | IP* | | | | |
| | AZT | ddI | ddC | 3TC | D4T | ABC | ADV | DLV | NVP | EFV | RTV | IDV | SQV | NFV | APV |
| estreptomina | | | | | | | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| etambutol | | | | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| etionamida | | | | | | | | 2 | | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| isoniacida | | 2 | 2 | | 2 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| pirazinamida | | | | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| rifabutina | 2 | 1 | | | | 2 | | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| rifampicina | 2 | 2 | | | | 2 | | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 |

(Tuset, M. 1999)

Tipo de interacción: 1. Interacción sin relevancia clínica, 2. Potencial interacción que puede justificar un cambio en la dosis, 3. Asociación contraindicada o no recomendada. Nota: los espacios en blanco hacen referencia a que no existe información disponible. (Tuset, M. 1999)

D. Anexo No. 3: LISTA BÁSICA DE MEDICAMENTOS

Cuadro No. 4: Listado básico de medicamentos

| No. | Denominación común | Concentración | Forma Farmacéutica | Grupo Terapéutico |
|------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1 | Fluconazol | | | |
| 2 | Itraconazol | | | |
| 3 | Itraconazol (suspensión oral) | | | |
| 4 | Nistatina | | | |
| 5 | Anfotericina B deoxicolato | | | |
| 6 | Trimetoprin-Sulfametoxazol | | | |
| 7 | Ganciclovir | | | |
| 8 | Aciclovir | | | |
| 9 | Clarithromicina | | | |
| 10 | Azitromicina | | | |
| 11 | Etambutol | | | |
| 12 | Ciprofloxacina | | | |
| 13 | Amikacina | | | |
| 14 | Isoniazida | | | |
| 15 | Rifampicina | | | |
| 16 | Pirazonamida | | | |

E. Anexo No. 4: FORMULARIO DE FARMACIAS PRIVADAS

Cuadro No. 5: Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas.

| Nombre genérico | Nombre(s) comercial(es) | Casa Farmacéutica | Tamaño de envase | Costo del envase | Costo unitario | Duración del tratamiento | Costo aprox. del tratamiento |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Fluconazol | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Itraconazol | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Itraconazol (suspensión oral) | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Nistatina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Anfotericina B deoxicolato | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Trimetoprin-Sulfametoxazol | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |

Anexo No. 4: Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas.

Cuadro No. 5: Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas

| Nombre genérico | Nombre(s) comercial(es) | Casa Farmacéutica | Tamaño de envase | Costo del envase | Costo unitario | Duración del tratamiento | Costo aprox. del tratamiento |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Ganciclovir | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Aciclovir | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Claritromicina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Azitromicina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Etambutol | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Ciprofloxacina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |

Anexo No. 4: Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas.
Cuadro No. 5: Formulario para la recolección de datos en farmacias privadas

| Nombre genérico | Nombre(s) comercial(es) | Casa Farmacéutica | Tamaño de envase | Costo del envase | Costo unitario | Duración del tratamiento | Costo aprox. del tratamiento |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Amikacina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Isoniazida | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Rifampicina | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |
| Pirazonamida | | | | | | | |
| Equivalente genérico | | | | | | | |

F. Anexo No. 5: FORMULARIO DE FARMACIAS PÚBLICAS

Cuadro No. 6: Formulario para la recolección de datos en farmacias públicas

| Nombre genérico | Tamaño de envase | Costo del envase | Costo Unitario | Duración del tratamiento | Costo aprox. del tratamiento |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Fluconazol | | | | | |
| Itraconazol | | | | | |
| Itraconazol (suspensión oral) | | | | | |
| Nistatina | | | | | |
| Anfotericina B deoxicolato | | | | | |
| Trimetoprin-Sulfametoxazol | | | | | |
| Ganciclovir | | | | | |
| Aciclovir | | | | | |
| Claritromicina | | | | | |
| Azitromicina | | | | | |
| Etambutol | | | | | |
| Ciprofloxacina | | | | | |
| Amikacina | | | | | |
| Isoniazida | | | | | |
| Rifampicina | | | | | |
| Pirazonamida | | | | | |