



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**POSGRADO EN PSIQUIATRÍA
TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA**

**EL IMPACTO DEL EFAVIRENZ EN LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA DE
PACIENTES VIH POSITIVOS QUE FUERON ATENDIDOS EN LA CONSULTA
EXTERNA DEL HOSPITAL MÉXICO DURANTE EL PERÍODO DEL 1º DE ENERO
2010 AL 31 DE DICIEMBRE 2010**

INVESTIGADOR: DR. JORGE MARIO LEÓN SALAS

TUTOR: DR ERIC HIRSCH RODRÍGUEZ

SAN JOSÉ, OCTUBRE 2012



PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

El Posgrado en Psiquiatría y este Tribunal que lo representa, hace constar que el Dr. Jorge Mario León Salas, cédula 1-1120-0589, estudiante de este Posgrado, ha cumplido, satisfactoriamente, con la realización y presentación del Trabajo Final de Graduación: “El impacto del efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del Hospital México durante el período del 1º de enero 2010 al 31 de diciembre 2010”, el cual se da por aprobado.

Se extiende la presente, a los 29 días del mes de octubre del año 2012, en la Ciudad de San José, Costa Rica.

Dr. Rodolfo Salazar Fonseca

Presidente del Tribunal

Dr. Eric Hirsch Rodríguez

Miembro del Tribunal (tutor)

Dr. Jorge Brizuela Lizano

Miembro del Tribunal (lector)

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de investigación a todos los pacientes diagnosticados con la infección del virus de inmunodeficiencia humana, los cuales han sido estigmatizados y etiquetados por la sociedad y por el mismo cuerpo médico.

La infección por VIH es de gran complejidad y requiere mayores esfuerzos en su entendimiento; sin embargo, la salud mental se ha dejado de lado. Estos pacientes merecen calidad de vida que involucre no solo el tratamiento de la enfermedad; sino también una optimización del estado de ánimo.

AGRADECIMIENTO

Primeramente agradezco a mi familia por todo el apoyo incondicional y las enseñanzas recibidas a través de los años, pues han contribuido a los logros alcanzados.

Les doy las gracias a todos los funcionarios del Departamento de Inmunología y Registros Médicos del Hospital México quienes, en todo momento estuvieron anuentes a colaborar conmigo y con la investigación. También me gustaría reconocer el aporte brindado por la Licda. Mayra Cartín, ya que sus recomendaciones y guía fueron invaluable para mi persona.

Agradezco a todos los profesores del posgrado de psiquiatría quienes, de una forma o de otra, son partícipes de la finalización de este proyecto de investigación. En especial, al Dr. Eric Hirsch Rodríguez por todos sus consejos y aportes en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDOS

Carta del Jurado.....	II
Dedicatoria.....	III
Agradecimiento.....	IV
Índice General.....	VI
Índice de Tablas.....	VIII

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	4
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	7
DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION	10
OBJETIVOS	10
MARCO TEÓRICO.....	12
GENERALIDADES VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	12
RETROVIRUS HUMANO.....	12
ENFERMEDAD POR EL VIH: SIDA Y PROCESOS ASOCIADOS	14
DEPRESIÓN EN VIH.....	29
PREVALENCIA	30
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	31
TRATAMIENTO.....	38
EFAVIRENZ Y DEPRESIÓN	39
DISEÑO METODOLÓGICO	44
TIPO DE ESTUDIO	44
ÁREA DE ESTUDIO.....	44
UNIDADES DE ANÁLISIS Y OBJETO DE ESTUDIO	45
UNIVERSO.....	45
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA	45
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	45
PRIMARIAS.....	45
SECUNDARIAS.....	45
IDENTIFICACIÓN, DESCRIPCIÓN Y RELACIÓN DE LAS VARIABLES	46
IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN	46

RELACIÓN DE LAS VARIABLES	48
PROCESO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	48
PROBLEMA.....	48
OBJETIVO GENERAL	49
SELECCIÓN DE TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	53
PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	54
RESULTADOS ESPERADOS.....	55
LIMITACIONES	56
CRONOGRAMA.....	57
RESULTADOS, ANÁLISIS DE DATOS Y VARIABLES	58
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN	58
ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y EL USO DE EFAVIRENZ	65
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	71
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN	71
ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y EL USO DE EFAVIRENZ.....	74
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	77
CONCLUSIONES.....	77
RECOMENDACIONES.....	79
ANEXOS	80
ANEXO 1: HOJA DE EVALUACIÓN PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE VIH....	80
ANEXO 2: CARTA DEL FILÓLOGO.....	81
BIBLIOGRAFÍA	82

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Casos de VIH/SIDA en países latinoamericanos por sexo y edad.....	16
Tabla 2: Clasificación de la CDC de 1993	23
Tabla 3: Recomendaciones para el inicio de terapia antirretroviral.....	27
Tabla 4: Criterios diagnósticos para Episodio Depresivo Mayor	33
Tabla 5: Relación entre las variables independientes y dependientes.....	48
Tabla 6: Operacionalización de las variables.....	49
Tabla 7: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según edad. Departamento de Inmunología del Hospital México.	58
Tabla 8: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según sexo. Departamento de Inmunología del Hospital México.	59
Tabla 9: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia esquema antirretroviral en el 2010 según estado civil. Departamento de Inmunología del Hospital México.	59
Tabla 10: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según escolaridad. Departamento de Inmunología del Hospital México.	60
Tabla 11: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el conteo linfocitario. Departamento de Inmunología del Hospital México.	61
Tabla 12: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según carga viral inicial. Departamento de Inmunología del Hospital México.	62
Tabla13: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.	63

Tabla 14: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el número de consultas médicas. Departamento de Inmunología del Hospital México.....	63
Tabla 15: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el diagnóstico de depresión. Departamento de Inmunología del Hospital México.	64
Tabla 16: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el uso de fluoxetina. Departamento de Inmunología del Hospital México.	64
Tabla 17: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el sexo en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.....	65
Tabla 18: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el estado civil en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.	66
Tabla 19: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según la escolaridad en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.	67
Tabla 20: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el número de consultas en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.....	68
Tabla 21: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el diagnóstico de depresión en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.....	69
Tabla 22: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el uso de fluoxetina en relación con el efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.	69
Tabla 23: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el diagnóstico de depresión en relación con el uso de fluoxetina. Departamento de Inmunología del Hospital México.	70
Tabla 24: Distribución porcentual para la comparación de variables numéricas de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010. Departamento de Inmunología del Hospital México.....	70

INTRODUCCIÓN

Históricamente, las enfermedades psiquiátricas han sido parte de la evolución del ser humano. En el Antiguo Testamento se describe un síndrome depresivo en el rey Saúl y en *La Ilíada* de Homero se relata un suicidio. Así mismo, grandes personajes de los imperios griego y romano, como Hipócrates y Celso, aportaron terminología y caracterizaciones clínicas de gran valor (Saddock et al, 2009). Hoy en día, los avances en la investigación han permitido sustentar, con mayor solidez, los conceptos inicialmente planteados.

Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de afecciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de sentido de control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar. A menudo, resulta tentador considerar estas fluctuaciones en el estado de ánimo como un continuo de las variaciones normales del humor. No obstante, las investigaciones realizadas en el campo de la salud mental, demuestran una caracterización patológica (Peset, 2003).

Los trastornos depresivos son entidades clínicas caracterizadas, según criterios diagnósticos, por medio de la descripción de síntomas. Las tres grandes categorías son la depresión unipolar, la depresión bipolar y la distimia. Recientemente, se ha planteado la posibilidad de que el trastorno bipolar sea realmente la forma de expresión más grave de la depresión mayor. En opinión de muchos autores, existe una continuidad considerable entre los trastornos afectivos, lo cual ha abierto un amplio debate sobre el concepto del espectro bipolar (Saddock et al, 2009).

La depresión, en la mayoría de las encuestas, tiene los índices más altos dentro de la patologías psiquiátricas y corresponde a un problema de salud pública. Actualmente, la prevalencia a lo largo de la vida es de un 16.2% (Kupfer et al, 2012). Una observación prácticamente universal, independiente del país o la cultura, es que la prevalencia del trastorno depresivo mayor es el doble en las mujeres que en los varones. Para explicar esta diferencia se han propuesto una serie de razones, como las diferentes hormonas implicadas, los efectos del parto, los factores estresantes

psicosociales en mujeres y varones y los modelos de comportamiento de indefensión aprendida (Saddock et al, 2009).

La depresión es muy frecuente en pacientes con enfermedades crónicas, sin embargo, tiende a presentar un menor registro dentro de las comorbilidades psiquiátricas (Asch et al, 2003). Por lo tanto, este padecimiento es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede revelar el estrés psicológico de enfrentar una enfermedad, deberse al propio proceso de la enfermedad o a la medicación administrada, o bien, simplemente, puede coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico (Fauci et al, 2009).

Uno de los ejemplos más representativos corresponde a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La depresión en estos casos suele ser dos a cuatro veces más frecuente que en la población general. Es considerada una de las comorbilidades psiquiátricas más prevalente y de mayor incidencia tras el diagnóstico de la infección. Según Wolff y colaboradores en una revisión de literatura realizada en el 2010, la prevalencia de la depresión es en torno al 35%, pero existe gran variabilidad en el reporte, con valores que fluctúan entre el 20 y el 79%, dependiendo de la población estudiada, del período de tiempo investigado, así como de los instrumentos utilizados para la definición del caso (Wolff et al, 2010).

La complejidad de la patología por VIH se incrementa cuando aparecen síntomas neuropsiquiátricos asociados al uso de una terapia antirretroviral. A pesar de ser pocos los estudios relacionados con este campo, se ha logrado identificar un aumento en la toxicidad del sistema nervioso central, específicamente con el uso de efavirenz. Existen reportes que registran hasta el 50% de los pacientes con manifestaciones psiquiátricas, dentro de las cuales se incluye la depresión (Rihs et al, 2006). No obstante, el tema es aún controversial, porque otras investigaciones niegan su asociación (Journot et al, 2006).

La importancia de la presente investigación, radica en considerar los trastornos depresivos en el contexto de una población infectada por el virus de inmunodeficiencia humana y en tratamiento antirretroviral. Los padecimientos psiquiátricos y en particular la depresión, han sido asociados a una baja adherencia al esquema antirretroviral y con ello, a una mala evolución de la enfermedad (Yun et al, 2005). Por

lo tanto, surge la necesidad de plantear nuevos estudios que garanticen un abordaje multidisciplinario y una optimización de la terapia farmacológica.

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

ANTECEDENTES INTERNACIONALES Y NACIONALES

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Entre los años 1996 y 1997 en los Estados Unidos y Europa, se generalizó el uso de la terapia combinada o tratamiento antirretrovírico de alta actividad, el cual se constituyó en la base terapéutica para pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Con ello, se observó una notable reducción de la mayor parte de los procesos definidores del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Mocroft et al, 2003).

La supresión de la replicación viral es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana). No obstante, para ello se requiere un apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovíricos. Esto se ha visto facilitado gracias a la preparación de medicamentos combinados y simplificación de los esquemas en la dosificación diaria (Chesney M, 2003).

En la actualidad se dispone de una amplia red de ensayos clínicos, en los que participan tanto investigadores como defensores de los pacientes para mejorar el enfoque terapéutico. Como consecuencia, hay nuevas propuestas en estudio y programas de mayor acceso según las peculiaridades de la población. El esfuerzo requiere la participación de diferentes expertos en la materia (Katzung, 2007).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) son los análogos de los nucleósidos, el análogo nucleótido y los no nucleósidos. Este grupo de fármacos fueron los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Debe hacerse énfasis en que ninguno de estos medicamentos son para uso en monoterapia, por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias (Spire et al, 2002).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) que depende del ARN (Ácido Ribonucleico), el paso de la transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen bastante selectividad por la enzima, pero los análogos nucleosídicos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del ADN además de la transcriptasa inversa. Por esta razón, los fármacos no nucleosídicos entre los cuales se encuentra el efavirenz, han sido catalogados con bajo perfil de efectos secundarios (Fauci et al, 2009).

No obstante, investigaciones más recientes han puesto en duda la tolerabilidad del efavirenz en pacientes bajo un esquema combinado antirretroviral. En el año 2003, Lochet y colaboradores determinan la necesidad de ampliar los estudios sobre los efectos secundarios del efavirenz, al identificar un aumento en el reporte de reacciones neuropsiquiátricas adversas con el inicio del antirretroviral. La sintomatología incluía trastornos del ánimo en un 19.3 % e ideación suicida en un 9.2% durante un período de seguimiento de tres meses (Lochet et al, 2003).

La alarma de efectos secundarios en el efavirenz y el impacto sobre la adherencia a la terapia combinada propiciaron nuevos ensayos clínicos para identificar la cronicidad de la sintomatología adversa. Hawkins y colaboradores realizaron un estudio observacional de cohorte en pacientes tratados con efavirenz, y en él se determinó que los efectos adversos neuropsiquiátricos podrían durar hasta 200 días luego de iniciado el fármaco. Sin embargo, la sintomatología parecía disminuir con el tiempo (Hawkins et al, 2005).

Arendt y colaboradores en el 2007 revisan la literatura disponible a la fecha y sintetizan los efectos depresivos del efavirenz según los criterios de mayor relevancia. En cuanto a los efectos adversos de aparición temprana, la depresión no era característica y tendía a presentarse más como un efecto adverso de aparición tardía. Algunos autores logran asociar factores de riesgo, dentro de los cuales sobresalen el sexo femenino, corta edad, desempleo e historia de depresión u otros padecimientos psiquiátricos previos al uso de efavirenz. Finalmente, se concluye que es necesario un abordaje multidisciplinario y una adecuada interpretación de los síntomas por parte de los diferentes especialistas, para monitorizar la terapia antirretroviral con efavirenz.

ANTECEDENTES NACIONALES

A nivel nacional, no existen ensayos clínicos que analicen el impacto del inicio de tratamiento antirretroviral con efavirenz en la sintomatología depresiva de la población diagnosticada con virus de inmunodeficiencia adquirida. Para corroborar lo dicho, se tomó como referencia la base de datos de la Universidad de Costa Rica (OPAC). Además, según la entrevista realizada a la Dra. María Paz León Bratti, coordinadora de la división de la Inmunología del departamento de Medicina Interna del Hospital México, los esquemas de tratamientos aplicados a los pacientes costarricenses con VIH están determinados por las guías de manejo internacionales dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, afirma que es difícil realizar este tipo de estudios en el país, pues son escasos los recursos económicos destinados a la investigación en el presupuesto anual de la Caja Costarricense del Seguro Social, institución con mayor cobertura de servicios médicos en el país.

En los países de bajos recursos, la OMS ha recomendado utilizar un esquema antirretroviral con base en los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; específicamente el efavirenz (Marcellin et al, 2008). En el caso de Costa Rica, no existen estudios de investigación a la fecha sobre el perfil de efectos secundarios con el uso de efavirenz.

JUSTIFICACIÓN

Hoy en día, la especialización ha marcado los límites de la exploración médica y esto ha favorecido la fragmentación de la atención en salud. Las enfermedades crónicas son su mayor ejemplo. En ellas se etiqueta el manejo de la patología según el especialista, y no se toma en cuenta el aumento de la comorbilidad con otras enfermedades. Lo anterior complica su tratamiento y obstaculiza una evolución satisfactoria. Tal es el caso del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, el cual plantea un reto en el abordaje, debido a la diversidad de los síntomas y al impacto multisistémico.

Por lo tanto, es tarea imprescindible incorporar en el plan de tratamiento una valoración psiquiátrica exhaustiva que permita explorar la sintomatología que, de una forma o de otra, pueda ocasionar un impacto en la evolución de la enfermedad. Recientes estudios han asociado los trastornos del estado de ánimo con un empeoramiento en las enfermedades crónicas debido a una mala adherencia en los tratamientos. Síntomas como la tristeza, la falta de concentración y cambios en el apetito podrían estar relacionados con la dificultad en la toma de medicación.

Específicamente, en el caso de los pacientes contagiados con VIH, no se mantienen adecuadamente los esquemas antirretrovirales, siendo ésta una de las mayores dificultades para alcanzar una mejoría clínica. A la fecha son pocos los estudios que existen en la literatura científica; sin embargo, es claro que la depresión, o bien, los síntomas depresivos están asociados a una mala adherencia al esquema antirretroviral. En un estudio realizado en el 2011, González y colaboradores a través de un meta análisis, plantean que la depresión es un riesgo moderado en la mala adherencia al tratamiento y, por lo tanto, un campo de estudio para nuevas investigaciones.

No obstante, una variedad de estudios clínicos basados en la comunidad demostraron que una proporción significativa (20% a 50%) de los pacientes infectados con VIH experimentan síntomas depresivos, lo cual obligaría evidentemente a un mayor

tamizaje de éstos, con participación de un equipo multidisciplinario (Clifford et al, 2009).

Por otro lado, la enfermedad por VIH corresponde a un modelo infectocontagioso crónico, que ocasiona grandes inversiones económicas y un fuerte impacto psicosocial, de ahí que sea relevante demostrar los beneficios que se alcanzarían al mejorar la adherencia al esquema antirretroviral. Hoy en día se invierten millones de dólares en la investigación y producción de nuevas terapias farmacológicas, y en ellas se toman en cuenta dos aspectos fundamentales: la eficacia y la tolerabilidad (Katzung Bertram, 2007).

El efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa, es uno de los medicamentos base en el esquema antirretroviral y a él se le han asociado múltiples efectos secundarios; entre ellos, la depresión. Para TA Rihs y colaboradores, en un estudio realizado en el 2006, los pacientes en tratamiento con efavirenz reportan mayores índices de estrés, ansiedad y depresión; consecuentemente, esto se convierte en una causa de abandono de la medicación (Rihs et al, 2006). Sin embargo, hay pocos estudios al respecto y en nuestro medio no existe ninguno. De ahí la importancia de conocer a fondo el perfil de efectos secundarios del medicamento en estudio.

Un adecuado reconocimiento del perfil de efectos secundarios de este fármaco, permitiría no solo seleccionar con mayor agudeza el tipo de pacientes aptos para el esquema antirretroviral, sino que también una mejor monitorización y adherencia al tratamiento.

El estudio que se plantea, tomaría en cuenta tanto el impacto de la depresión, como los efectos secundarios en el estado de ánimo de los pacientes en tratamiento con efavirenz. Sería de gran utilidad este análisis en una población latinoamericana que no haya sido investigada previamente. Podrían descubrirse importantes hallazgos.

DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La infección por VIH y el SIDA son una pandemia, con casos reportados prácticamente en todos los países del mundo. Las manifestaciones de la enfermedad fueron reportadas por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, por casos de neumonía atípica; pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana. Desde entonces, la situación epidemiológica de la infección, ha hecho que se realicen grandes esfuerzos en organización social, gestión de políticas de salud, gastos y financiamiento, vigilancia e investigación y la atención integral de VIH/SIDA (ONUSIDA 2010).

Con el advenimiento de la terapia antirretrovírica combinada, la salud de pacientes infectados con VIH mejoró; no obstante, demandó de parte del equipo de salud un mayor conocimiento, tanto de la enfermedad como de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los medicamentos. Por lo tanto, la identificación del perfil de efectos secundarios se convierte hoy en día en un factor determinante en la elección del fármaco (Teva et al, 2012).

La estigmatización de la enfermedad es parte de la realidad internacional, sin importar los diversos factores socioculturales de los individuos. El impacto que produce la noticia del diagnóstico, ha sido ampliamente estudiado, sobre todo por la identificación de comorbilidad psiquiátrica. Consecuentemente, se hace necesaria la valoración de cada uno de estos individuos por un equipo de salud mental. Inclusive, en investigaciones más recientes, se han asociado los trastornos afectivos con una mal adherencia al esquema de tratamiento y, por lo tanto, a una mala evolución de la enfermedad (Celano et al 2011).

Tomando en cuenta lo anterior, la investigación surge del interés de identificar sintomatología depresiva asociada al uso de efavirenz, en la población portadora de VIH que fue atendida durante el 2010 en la consulta externa del Departamento de

Inmunología del Hospital México. El objetivo primordial es determinar si existe una asociación con trastornos del ánimo para justificar un abordaje multidisciplinario, utilizar criterios de selección del fármaco más estrictos e identificar patrones de adherencia.

El problema de investigación se fundamenta en que, a nivel mundial, son escasos los ensayos clínicos que analicen el tema en discusión. Además en Costa Rica, no existe a la fecha ningún estudio que involucre individuos con VIH y sus factores sociodemográficos, propios de la enfermedad y del tratamiento.

Los aspectos que formaron parte de la investigación se asociaron directamente con las siguientes variables: edad, sexo, estado civil, escolaridad, conteo linfocitario, carga viral, uso de efavirenz, documentación de depresión en registros médicos, número de consultas médicas y uso de medicación antidepresiva.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el impacto del uso de efavirenz en relación con los síntomas depresivos que presentan los pacientes que inician un esquema antirretroviral?

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Correlacionar el uso de efavirenz con la manifestación de síntomas depresivos en pacientes seropositivos que recién inician una terapia antirretroviral en la consulta externa del Hospital México durante el período de 1 enero de 2010 al 31 diciembre de 2010.

Objetivos Específicos

1. Demostrar el impacto que tienen los síntomas depresivos sobre la adherencia a la terapia antirretroviral en relación con el uso de efavirenz.
2. Justificar la necesidad de monitorizar por efectos secundarios a los pacientes en esquema antirretroviral con efavirenz.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

RETROVIRUS HUMANO

Los retrovirus constituyen una gran familia (Retroviridae), capaces de infectar fundamentalmente los vertebrados. La designación denota que la información en forma de ARN (Ácido Ribonucleico) se transcribe a ADN (Ácido Desoxirribonucleico) en la célula hospedadora. Por lo tanto, la información genética se codifica en el ARN en vez del ADN. Los retrovirus contienen una enzima tipo polimerasa de ADN dependiente de ARN, llamada transcriptasa inversa, la cual dirige la síntesis, en forma de ADN, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora (Coffin J, 1979).

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias: Oncovirinae, de los cuales el más importante en los seres humanos es el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV, por sus siglas en inglés) de tipo I; Lentivirinae, cuyo miembro más importante para los seres humanos es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y Spumavirinae, llamados los “virus espumosos”, por su aspecto anatomopatológico de las células infectadas. Se ha logrado aislar cierto número de espumavirus a partir de los seres humanos; sin embargo, no se asocian con enfermedad conocida (Cullen B, 1991).

Los retrovirus producen una extensa gama de interacciones con su hospedero, desde sucesos totalmente benignos, hasta infecciones rápidamente letales. Estos virus tienen la capacidad de adquirir y alterar la estructura y la función de las secuencias de la célula hospedadora. La habilidad de insertarse en el genoma, permite que se conviertan en un elemento genético transponible o móvil. Son capaces de activar o inactivar genes y ante una estimulación ambiental selectiva pueden modificar rápidamente su propio genoma (Varmus H, 1988).

A pesar de la variedad de consecuencias biológicas de la infección por retrovirus, todos poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación

similares. Los retrovirus tienen entre 70 y 130 nm de diámetro y poseen una cubierta que contiene lípido rodeando una cápside icosaédrica con un núcleo interno denso. El núcleo contiene dos copias idénticas de un genoma de ARN monocatenario (lo que hace que los retrovirus sean diploides). Las moléculas de ARN forman complejos con la transcriptasa inversa para permitir la transcripción a ADN (Rabson & Martin, 1985).

El ciclo de replicación de los retrovirus tiene lugar en dos fases. En la primera, el virus penetra en el citoplasma después de unirse a un receptor específico en la superficie celular. El ARN del virus y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de ADN bicatenario partiendo del molde de ARN. La forma de ADN del genoma retroviral se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. La integración es permanente. La segunda fase comprende la síntesis y el procesamiento de los genomas víricos, ARN mensajero y proteínas utilizando la maquinaria de la célula hospedadora, con frecuencia bajo la influencia de productos génicos del virus. Los viriones se ensamblan y se liberan de la célula por gemación en la membrana (Boris-Lawrie & Temin, 2006).

Los retrovirus pueden adquirirse por vía exógena, a través de la infección por un virión capaz de replicarse o transmitirse en la línea germinal como virus endógenos. El genoma humano contiene secuencias retrovirales endógenas, pero no se conocen retrovirus endógenos capaces de replicarse en los seres humanos (Best S. et al, 1997).

La mayor parte de las enfermedades víricas de los seres humanos son consecuencia de la destrucción histiática por el propio virus o respuesta del hospedador al mismo. También poseen otros mecanismos inductores de enfermedad, como la transformación maligna de una célula infectada y la inducción de un estado de inmunodeficiencia que da lugar a enfermedades oportunistas (Varmus H, 1988).

ENFERMEDAD POR EL VIH: SIDA Y PROCESOS ASOCIADOS

Definición

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue identificado por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando el CDC (Center for Disease Control and Prevalence, por sus siglas en inglés) reportó la aparición de una neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci* en cinco varones homosexuales previamente sanos en los estados de Nueva York y Los Angeles. En pocos meses, la enfermedad comenzó a describirse en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral e inmediatamente después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. Tras conocer el modelo epidemiológico de la enfermedad, quedó claro que el agente etiológico más probable de la epidemia era un microorganismo transmisible por contacto sexual, por la sangre y hemoderivados. (Fauci et al, 2009).

En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de laboratorio inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), la cual permitió tamizar la enfermedad, inicialmente en Estados Unidos y posteriormente en el resto del mundo. Hoy en día, corresponde a una pandemia que ha impulsado la investigación en patogenia, tratamiento y profilaxis (Fauci A, 1988).

Agente Etiológico

El agente etiológico del SIDA es el VIH, el cual pertenece a la familia de los retrovirus humanos y dentro de la subfamilia lentivirus. A la fecha existen dos tipos identificados VIH- 1 y el VIH- 2, que tienen efectos citopáticos directos o indirectos. La causa más frecuente de enfermedad por VIH en todo el mundo es el VIH- 1, el cual comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica y cuya heterogeneidad probablemente sea consecuencia de accidentes del tránsito vírico. El VIH- 2 se identificó primero en sujetos de África occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región; sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo. Tanto el VIH-1 como el VIH- 2 son infecciones zoonóticas. La especie *Pan*

trogodytes (chimpancé común) se estableció como el reservorio natural para el VIH- 1 y es muy probable que sea la fuente original de infección en seres humanos. El virus de inmunodeficiencia de simio presente en el mangabey fuliginoso (*Cercocebus atys*) tiene una relación filogenética más estrecha con el VIH- 2 (Ramaut et al, 2004).

Epidemiología

La infección por VIH y el SIDA son una pandemia. En el 2011, la ONUSIDA publica un informe sobre los cambios epidemiológicos de la enfermedad. A finales del 2010, aproximadamente 34 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo, un 17% más que en el 2001. Esto refleja un continuo aumento en el número de nuevas infecciones. No obstante, el número de personas que mueren por causas relacionadas con el sida disminuyó a 1,8 millones (1,6 millones–1,9 millones) en 2010, desde el nivel máximo de 2,2 millones (2,1 millones–2,5 millones) alcanzado a mediados de los años 2000. Desde 1995, se ha evitado un total de 2,5 millones de muertes en países de ingresos bajos y medianos debido al tratamiento antirretrovírico que se introdujo, según los nuevos cálculos de ONUSIDA. Gran parte de ese éxito proviene de los últimos dos años, cuando se produjo una rápida ampliación del acceso al tratamiento; solo en 2010, se evitaron 700.000 muertes relacionadas con el sida (ONUSIDA, 2011).

El sexo y la edad son variables epidemiológicas de gran importancia para determinar las tendencias actuales de la enfermedad. La proporción de mujeres que viven con el VIH se ha mantenido estable al 50% en todo el mundo, aunque este grupo de población es más afectado en África subsahariana (59% de todas las personas que viven con el VIH) y el Caribe (53%). En 2010, hubo 2,7 millones (2,4 millones–2,9 millones) de nuevas infecciones por el VIH, que incluye una cifra estimada de 390.000 (340.000–450.000) niños. Esto representó un 15% menos que en 2001, y un 21% por debajo del número de nuevas infecciones en el nivel máximo de la epidemia en 1997. El número de personas que se infectan por el VIH sigue en descenso, en algunos países más rápido que en otros. La incidencia del VIH ha caído en 33 países, 22 de los cuales pertenecen a África subsahariana, la región más afectada por la epidemia de sida (ONUSIDA, 2011).

Específicamente para América Latina, las epidemias por VIH son estables y las estadísticas más recientes colocan a la región en cuarto lugar según prevalencia. Existe un descenso constante en las infecciones por VIH desde 1996. No obstante el número de personas que viven con la infección sigue incrementando, debido a la posibilidad de tener acceso a tratamiento antirretrovírico, el cual ha ayudado a reducir la cantidad de muertes anuales (Teva et al, 2012). En la tabla 1 se resume la condición epidemiológica actual del Latinoamérica.

Tabla 1: Casos de VIH/SIDA en países latinoamericanos por sexo y edad

País	n Total adultos y niños	n adultos (15 y más años)	Niños (0-14 años) n (%)	Varones adultos (15 y más años) n (%)	Mujeres adultas (15 y más años) n (%)	n Total adultos jóvenes (15-24 años)	Mujeres jóvenes (15-24 años) n(%)	Varones jóvenes (15-24 años) n (%)
Argentina	110.000	110.000	-	74.000 (67,3)	36.000 (32,7)	17.120	6.730 (39,3)	10.390 (60,7)
Bolivia	12.000	11.000	1.000 (8,3)	7.400 (61,7)	3.600 (30,0)	2.003	986 (49,2)	1.017 (50,8)
Brasil	-	-	-	-	-	-	-	-
Chile	40.000	39.000	1.000 (2,5)	27.000 (67,5)	12.000 (30,0)	4.449	1.452 (32,6)	2.997 (67,4)
Colombia	160.000	150.000	10.000 (6,3)	100.000 (62,5)	50.000 (31,2)	12.587	4.006 (31,8)	8.581 (68,2)
Costa Rica	9.800	9.600	200 (2,0)	6.800 (69,4)	2.800 (28,6)	1.336	428 (32,0)	908 (68,0)
Cuba	7.100	7.000	100 (1,4)	4.800 (67,6)	2.200 (31,0)	1.599	776 (48,5)	823 (51,5)
Ecuador	37.000	36.000	1.000 (2,7)	25.000 (67,6)	11.000 (29,7)	5.141	2.534 (49,3)	2.607 (50,7)
El Salvador	34.000	32.000	2.000 (5,8)	21.000 (61,8)	11.000 (32,4)	4.407	1.941 (44,0)	2.466 (56,0)
Guatemala	62.000	60.000	2.000 (3,2)	40.000 (64,5)	20.000 (32,3)	11.619	4.415 (38,0)	7.204 (62,0)
Honduras	39.000	37.000	2.000 (5,1)	25.000 (64,1)	12.000 (30,8)	4.063	1.609 (39,6)	2.454 (60,4)
México	220.000	220.000	-	161.000 (73,2)	59.000 (26,8)	29.926	10.135 (33,9)	19.791 (66,1)
Nicaragua	6.900	6.700	200 (2,9)	4.600 (66,7)	2.100 (30,4)	1.247	624 (50,0)	623 (50,0)
Panamá	20.000	20.000	-	13.700 (68,5)	6.300 (31,5)	2.133	895 (42,0)	1.238 (58,0)
Paraguay	13.000	12.000	1.000 (7,7)	8.200 (63,1)	3.800 (29,2)	1.973	646 (32,7)	1.327 (67,3)
Perú	75.000	73.000	2.000 (2,7)	55.000 (73,3)	18.000 (24,0)	8.481	2.779 (32,8)	5.702 (67,2)
República Dominicana	57.000	54.000	3.000 (5,3)	22.000 (38,6)	32.000 (56,1)	9.391	6.553 (69,8)	2.838 (30,2)
Uruguay	9.900	9.600	300 (3,0)	6.500 (65,6)	3.100 (31,4)	1.294	507 (39,2)	787 (60,8)
Venezuela	-	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Teva I, Bermúdez M, Ramiro M, Buéla-Casal G. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI. Análisis de las diferencias entre países. Rev Med Chile 2012;140: 5058.

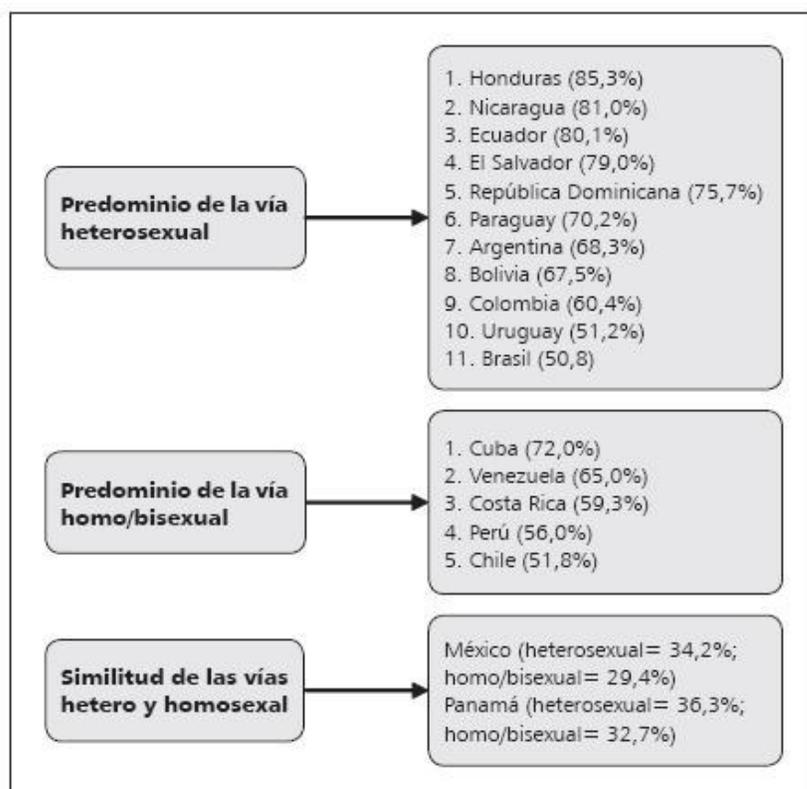
Considerando los índices de prevalencia en América Latina, se han establecido tres grupos de países: países con prevalencias bajas (Chile, Costa Rica, México, Paraguay, Bolivia, Nicaragua y Cuba); países con prevalencia media (Guatemala, Brasil, Colombia, Uruguay, Argentina, Ecuador y Perú) y países con prevalencia alta (República Dominicana, Panamá, El Salvador y Honduras) (Teva et al, 2012).

Según los datos actualizados en el estudio realizado por Teva y colaboradores en el 2012; México, Costa Rica y Panamá son los países con mayor porcentaje de varones adultos con VIH/SIDA. República Dominicana, Argentina y El Salvador son los países con mayor porcentaje de mujeres adultas que viven con VIH/SIDA en Latinoamérica. Por otra parte, República Dominicana, Nicaragua y Ecuador son los tres países con mayor porcentaje de mujeres jóvenes con VIH/SIDA. En cuanto a los varones jóvenes, el grupo de países formado por Colombia, Costa Rica y Paraguay lidera el porcentaje de personas de este grupo que padecen de VIH/SIDA. Bolivia, Paraguay y Colombia constituyen el conjunto de países latinoamericanos con mayor porcentaje de casos infantiles afectados por VIH/SIDA (Teva et al, 2012).

Las vías de transmisión del VIH se pueden apreciar en la figura 1. La vía predominante en todos los países latinoamericanos es la sexual (heterosexual y homo/bisexual). México, Panamá y, en menor medida Perú, son los países donde la vía hetero y homosexual se encuentran más igualadas en porcentajes. Los países con mayores porcentajes de infección por el VIH a través de la vía heterosexual son Honduras, Nicaragua y Ecuador. La vía homo/bisexual presenta los mayores porcentajes en Cuba, Venezuela y Costa Rica. Con respecto al consumo de drogas por vía parenteral, Uruguay, Brasil y Argentina encabezan las posiciones de países donde se concentran los porcentajes más elevados. A pesar del control de las transfusiones sanguíneas, el 4,0% de los casos de VIH en Costa Rica se ha producido a través de esta vía, así como el 3,0% de los casos de República Dominicana y el 1,6% de los de México. Analizando la vía madre-hijo, se observa que Honduras, El Salvador y Guatemala tienen la proporción más elevada de transmisión materno-filial en Latinoamérica. Existe un elevado porcentaje de casos sobre los cuales no se conoce la vía de transmisión. Así, México, Panamá y Colombia constituyen el grupo

de tres países donde se concentran los porcentajes más elevados de casos de VIH cuya vía de transmisión se desconoce (Teva et al, 2012).

FIGURA 1: CLASIFICACIÓN DE LOS PAÍSES LATINOAMERICANOS EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE TRANSMISIÓN PREDOMINANTE.



Fuente: Teva I, Bermúdez M, Ramiro M, Buela-Casal G. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI. Análisis de las diferencias entre países. Rev Med Chile 2012; 140: 50-58.

Fisiopatología y Patogenia

La enfermedad causada por el VIH se caracteriza por una inmunodeficiencia que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo de la subpoblación de linfocitos T conocida como *células T colaboradoras*. Estas células se identifican fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 que funciona como el

principal receptor celular del VIH. Además debe haber también un correceptor para que el VIH-1 pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células diana. El VIH utiliza dos correceptores fundamentales denominados CCR5 y CXCR4 (Moore J, 1997).

Una vez infectada la célula, la reducción en el número de linfocitos puede ser a través de varios mecanismos de acción; éstos incluyen infección directa y destrucción celular por el virus y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida. La disminuida cantidad de linfocitos, coloca a los pacientes en riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, en particular las infecciones y las neoplasias que definen el SIDA. (Levy J, 1993).

Los efectos patógenos del virus y los fenómenos inmunológicos que se producen durante la infección con el VIH, se combinan de forma heterogénea y compleja desde el inicio de la infección hasta fases avanzadas de la enfermedad. Además los mecanismos patógenos son multifactoriales y dependientes de las diferentes etapas de la enfermedad. Por lo tanto, es esencial tomar en cuenta el estadio de la infección en la valoración del individuo (Fauci et al, 2009).

En la infección primaria, el virus puede ingresar ya sea por vía directa o indirecta. La vía directa incluye el torrente sanguíneo y los hemoderivados. La vía indirecta es a través de la vagina, recto o uretra durante el coito y deglución de leche materna infectada; rara vez semen o líquidos vaginales. Las células dendríticas cumplen una función muy importante en el inicio de la infección, pues a través de diferentes receptores celulares, pueden atrapar el VIH y mediar la transinfección de las células T CD4+. La replicación del virus, estimula la preparación de la respuesta inmunitaria específica contra el virus, con un brote de viremia y la consecuente diseminación a encéfalo y otros tejidos (Wu & Kewarmani, 2006).

Regularmente, la infección aguda por VIH se cronifica, sin importar la respuesta de la inmunidad humoral y celular. Existen diversos mecanismos por los cuales el virus logra evadir la defensa inmune. Un aspecto fundamental es el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, asociado con la generación de diversidad vírica por medio de mutaciones y de combinaciones. Además, ocurre una disminución en las moléculas de antígeno leucocítico humano, lo cual impide eliminar la célula infectada por medio de la inmunidad celular. Finalmente, debido a que no es depurado en la infección primaria, el virus puede formar un gran fondo de reserva de células en estado de infección latente que no puede ser eliminado (Peterlin & Tono, 2003).

Independientemente de la vía de ingreso del virus, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección y para su propagación. Las peculiaridades del virus y las reacciones inmunológicas asociadas, permiten establecer en estos tejidos el atrapamiento y la infección crónica persistente. (Eckstein et al, 2001). No obstante, la activación inmunológica aberrante es la piedra angular de la infección por el virus y un componente de importancia crítica en su patogénesis. El proceso se encuentra mediado por la secreción de ciertas citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras, las cuales son consecuencia de la sobreestimulación pero además, responsables de la propagación de la activación celular inapropiada. El resultado final es la replicación acelerada del virus, que produce un “agotamiento funcional” y, por lo tanto, una destrucción del sistema inmunológico (Grossman et al, 2006).

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Las consecuencias clínicas de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana se extienden desde un síndrome agudo, que se presenta en asociación con la infección primaria; pasa luego por un estado asintomático prolongado, y concluye en la fase de enfermedad avanzada. La replicación viral es activa durante los diferentes estadios de la enfermedad y produce un deterioro del sistema inmunitario que explica el cuadro clínico.

En 1985, Cooper y colaboradores publicaron la primera descripción de los síntomas atribuibles a la infección aguda por el VIH en doce pacientes homosexuales que presentaron un cuadro compatible con una “mononucleosis infecciosa” (fiebre, faringitis y exantema) con serología negativa para el virus Epstein-Barr (VEB) y en los que se confirmó la infección por VIH. Desde entonces, este síndrome se conoce como “síndrome retroviral agudo”, “síndrome de seroconversión aguda”, “primoinfección por el VIH” o “infección aguda por el VIH”.

El período de incubación de la infección por VIH varía entre una y tres semanas (típicamente catorce días) y la duración del período asintomático es de siete a diez días, raramente más de dos semanas. No obstante, la prevalencia de síntomas durante esta fase es amplia y puede oscilar entre el 40 y 90% (Schacker et al, 1996).

El espectro clínico de la infección aguda por el VIH varía desde cuadros banales, que se atribuyen a una virosis inespecífica, hasta cuadros graves con afectación neurológica. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, exantema, úlceras orales y/o genitales, linfadenopatías, astenia marcada, artromialgias y meningitis aséptica. Cuando se valora la gravedad de los síntomas, menos de la mitad de los pacientes consideran el cuadro suficientemente importante como para consultar a un médico. Algunos pacientes requieren ingreso hospitalario para su valoración y, en general, consultan por síntomas neurológicos o un síndrome febril prolongado (Miró et al, 2004).

La fiebre es el síntoma más frecuente (80-87% de los casos) y el primero en aparecer en todas las series. La duración es variable y oscila entre 3 días y 3 semanas. La temperatura suele ser muy elevada al inicio, desciende lentamente, y la febrícula puede persistir varios días. Por lo general se asocia a sudoración nocturna y astenia importante, que obliga a un reposo prolongado (Shacker et al, 1996).

El exantema suele aparecer en las 24-48 h posteriores al inicio de la fiebre, con una frecuencia que oscila entre el 21 y el 57% de los casos. Puede ser generalizado o afectar sólo a la cara y el tronco, tiene características de máculas papulosas o eritematosas y en ocasiones se presenta como urticaria, descamación de palmas y

plantas o alopecia. Se describe con mucha menor frecuencia en razas no caucásicas (Bollinger et al, 1997).

La afectación faríngea también se presenta con mayor frecuencia en las series de pacientes de raza blanca, en los que aparece hasta en el 60% de casos. Las lesiones más frecuentes son el dolor inespecífico, el edema, el enantema o las ulceraciones. Es poco frecuente el hallazgo de exudado (Tindall et al, 1988).

Las manifestaciones gastrointestinales son en su mayoría diarrea, náuseas o vómitos. También se ha reportado dolor abdominal y casos de pancreatitis. La diarrea es la más frecuente y oscila entre un 60 a 90% de los casos. En la mayoría de los casos se puede identificar un organismo causal, aunque la etiología no siempre es infecciosa (Hernández JC, 2006).

Las manifestaciones neurológicas de la infección aguda por el VIH incluyen la meningitis viral, la meningoencefalitis, la mielitis, la neuropatía periférica y el síndrome de Guillain-Barré. Globalmente estos cuadros representan entre el 8 y el 12% de los pacientes y son la causa más frecuente de ingreso hospitalario. Se han documentado casos de depresión, parálisis facial, neuritis óptica, trastornos cognitivos o psicosis aguda (Tambussi G et al, 2000).

El período de tiempo que transcurre entre la infección primaria y las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho y se conoce “estadio asintomático” o de “latencia clínica”. La mediana es de aproximadamente 10 años para los pacientes no tratados. Debido a que existe una replicación viral activa, la progresión de la enfermedad guarda una relación directa con los niveles de RNA del VIH. Cuando los niveles de linfocitos disminuyen por debajo de 200/ul, el estado de inmunodeficiencia resultante es de la intensidad suficiente como para que la persona se encuentre en una situación de alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas y, por lo tanto, de presentar una enfermedad clínicamente evidente (Mellors et al, 1996).

El diagnóstico del SIDA se establece en todo paciente que presenta una infección por VIH y un recuento de linfocitos menor de 200/ul. Asimismo, en personas con infección

por el VIH que adquiriera una de las enfermedades consideradas como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular. En 1993 los centros para control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Atlanta, Estados Unidos establecen un sistema de clasificación para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH. Consta de tres categorías clínicas. La categoría A corresponde a casos de infección asintomática por el VIH, linfadenopatía generalizada persistente e infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedente de infección aguda por el VIH. La categoría B corresponde a cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular, o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. La categoría C corresponde a cuadros recogidos en la definición de casos de vigilancia del SIDA. Finalmente, la clasificación asocia estas categorías con el nivel linfocitario, tal y como se muestra en la tabla 2 (Díaz HM & Lubián AL, 1998).

Tabla 2: Clasificación de la CDC de 1993

Categorías de Linfocitos CD4+	Categorías clínicas		
	A	B	C
	Infección aguda Infección asintomática o LGP	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) ≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Fuente: Díaz HM, Lubián AL. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA. Rev Cubana Med 1998; 37 (3): 157-165.

Sin embargo, las manifestaciones clínicas no constituyen buenos marcadores de progresión porque aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido y, por tanto solo se usan para documentar el estadio de la infección y como indicadores de fracaso de la terapia antirretroviral. De manera que es muy importante identificar pruebas de laboratorio que tengan capacidad para predecir la progresión clínica de la infección durante el

estadio asintomático y puedan usarse independientemente de la clínica como marcadores sustitutos. Estos marcadores se pueden dividir en dos grupos: inmunológicos y virológicos (Lange J et al, 1989).

Los marcadores inmunológicos son el recuento de linfocitos CD4+, CD8+ y la relación CD4/CD8, pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, niveles de inmunoglobulina A, titulación de anticuerpos frente a proteínas del núcleo viral, indicadores inespecíficos de la actividad inmune como son la concentración sérica de B₂ microglobulina neopterinina, factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas. Hasta la fecha el mejor marcador de este grupo es el conteo total de linfocitos CD4+. En cuanto a los marcadores virológicos, con el advenimiento de las modernas técnicas de biología molecular para estudio de la carga viral, la detección de antigenemia p24 por métodos de ELISA, ha sido el más utilizado (Díaz H et al, 1996). No obstante, puede positivizarse en fases avanzadas por lo que requiere la confirmación de un patrón evolutivo de anticuerpos medidos por ELISA o por Western Blot. Este último es considerado el método de confirmación estándar de la serología de VIH (Miró et al, 2004).

Tratamiento

El tratamiento de los individuos infectados con el VIH, requiere un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y estar actualizado en la terapia antirretrovírica. Además, debe tomar en cuenta la capacidad de afrontamiento ante los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece. El tratamiento antirretrovírico específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxis, resultan esenciales para proporcionar a cada individuo la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección (May et al, 2006).

Ante el diagnóstico inicial de la infección por VIH, es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro. Por lo tanto, previo al inicio de un tratamiento farmacológico, es necesario tomar en

cuenta: una buena historia clínica y exploración física, bioquímica y hematología sistemática, perfil de lípidos y glucosa en ayunas, recuento de linfocitos CD4+, dos determinaciones plasmáticas de RNA del VIH, prueba de resistencia de VIH, prueba de Regina plasmática rápida, título de anticuerpos antitoxoplasma, dermorreacción de derivado proteínico purificado (PPD), miniexamen del estado mental, serologías para hepatitis (A, B, C), inmunización con polisacárido neumocócico (contra la gripe si está indicado), inmunización contra hepatitis A y B si son seronegativos, asesoramiento respecto a la evolución y la transmisión y ayudar a contactar otros posibles infectados (Florence et al, 2003).

En los últimos años, con el uso de tratamiento antirretroviral (TARV) han surgido importantes limitaciones como los efectos adversos, las dificultades del cumplimiento y el desarrollo de resistencias. A pesar de disponer de nuevos fármacos más cómodos, potentes y con diferentes o mejores perfiles de tolerancia que permiten una secuenciación de éstos, las opciones siguen siendo limitadas, por lo que deben preservarse opciones futuras de tratamiento. Por otra parte, se ha constatado que con los fármacos actuales no es posible la erradicación del virus. Por lo tanto, las limitaciones de aplicación en la clínica de otras estrategias como las interrupciones estructuradas de tratamiento, plantean que el TARV hoy día sea para toda la vida (Lori & Lisziewicz, 2001).

En este contexto, el que un paciente inicie antes o después el TARV, representa variar el tiempo de exposición a los fármacos y, por lo tanto, obviar al menos parcialmente estos inconvenientes. Esto debe contrapesarse con el riesgo de progresión a sida o muerte que pueda conllevar iniciar el TARV más tardíamente. A través de diversas publicaciones se han establecido criterios de ayuda en la toma de decisiones en este sentido. Aunque no se han producido cambios sustanciales en lo referido a la disponibilidad de nuevos fármacos, existen algunas aportaciones que deben ser incluidas. Cuándo y con qué fármacos empezar la terapia depende de numerosos factores que obligan a individualizar el TARV en cada paciente (Santamaría et al, 2002).

La TARV en la infección aguda es un tema de debate en la actualidad. Hoy en día se sabe que iniciar la terapia farmacológica en la fase aguda facilita la recuperación inmunitaria y el control de la infección por el VIH con disminución, pero no eliminación, del ADN proviral. Sin embargo, se conoce poco de la evolución clínica a largo plazo, porque el TARV en la infección aguda conlleva el riesgo de sobretratamiento en pacientes que conseguirían de manera espontánea un punto de equilibrio de la carga viral y una cifra de CD4 aceptables. Debe tenerse en cuenta, que aunque el TARV es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, también presenta efectos adversos que pueden ocasionar un impacto negativo en la evolución de la enfermedad. Finalmente, a la fecha no se dispone de evidencias científicas concluyentes como para recomendar TARV a todos los pacientes con infección aguda por el VIH (Miró et al, 2000).

Aunque existen datos de que la recuperación inmunitaria es mejor y más completa cuando se interviene en fases iniciales que cuando se efectúa tardíamente no se conoce el beneficio a largo plazo ni el “precio” que deba pagarse por ello con los fármacos actuales. Salvo para los pacientes sintomáticos o asintomáticos con cifras de CD4 inferiores a 200 células./ul, no existen datos que indiquen cuál es el momento óptimo para iniciar el TARV, ya que se carece de estudios prospectivos que comparen su administración en forma precoz o tardía, con los regímenes antirretrovirales combinados actuales (Tortajada et al, 2000).

Hoy día se sabe que con los fármacos disponibles no es posible erradicar el VIH-1 y que las interrupciones estructuradas de tratamiento en la infección crónica tienen aún limitaciones en su aplicación clínica. Por todo ello, el TARV debe considerarse una terapia de por vida. En este contexto, el inicio precoz o tardío del TARV modifica de modo importante el tiempo de exposición a los fármacos y evitar, al menos transitoriamente, algunos de los inconvenientes del tratamiento. Esto hay que sopesarlo con el riesgo de progresión a sida o muerte en ausencia de tratamiento y que ya quedó establecido hace algunos años en función de los valores basales de CD4+ y de la carga viral (Mellors et al, 1996).

En el 2002, Santamaría y colaboradores hacen una revisión de los ensayos clínicos disponibles para determinar las recomendaciones a la hora de utilizar la TARV. Se debe mantener la recomendación de TARV en pacientes sintomáticos con independencia de la cifra de CD4 y carga viral, así como para los pacientes asintomáticos con cifras de CD4 inferiores a 200 células/ul, sea cual sea la carga viral. Los pacientes con CD4 entre 200-350 células/ul deberían iniciar el TARV. Ciertos pacientes con CD4 estables en torno a 350 células/ul y con viremia controlada podrían posponer el inicio del TARV siempre que siguieran controles estrictos. Finalmente, los pacientes con CD4 de más de 350 células/ul podrían posponer el TARV con independencia de la viremia plasmática. Se debería controlar más estrictamente a aquellos con cargas virales elevadas e instaurar tratamiento según la evolución de la pendiente de descenso de los CD4. Una aproximación más agresiva indicaría tratamiento a todos los pacientes con cifras de CD4 superiores a 350 células/ul y con carga viral plasmática superior a 50.000 copias/ml dado el riesgo de progresión a sida del 30% en 3 años (Tabla 3).

Tabla 3: Recomendaciones para el inicio de terapia antirretroviral

Sintomatología	CD4/ μ l	Carga viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	< 200 μ l	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	200-350 μ l	Cualquier valor	Iniciar tratamiento
			En pacientes con CD4 y carga viral estable valorar diferir el inicio del tratamiento
Asintomático	> 350 μ l	Cualquier valor	Retrasar tratamiento, controles periódicos Otros expertos en pacientes con carga viral mayor de 50.000 copias/ml recomiendan tratamiento por riesgo de progresión a sida en 3 años > 30%

Fuente: Santamaría JM, Barros C, Dronda F, et al. Tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (2): 3-9.

La TARV consta de varios tipos de fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Este grupo de fármacos son los *inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos* (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina) y *no nucleósidos* (nevirapina, delavirdina y efavirenz), el análogo de nucleótido (tenofovir), los inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir), los inhibidores de la entrada (enfuvirtida y maraviroc) y los inhibidores de la integrasa (raltegravir). No obstante, ninguno de estos medicamentos debe utilizarse como monoterapia por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica (Katzung B, 2007).

Para escoger un TARV inicial no sólo debe valorarse la potencia intrínseca de los fármacos, sino también el número de comprimidos, requerimientos alimentarios, efectos adversos a corto y largo plazo, interacciones farmacológicas y precio. Se deben valorar nuevos factores de comorbilidad, sobre todo la coinfección con virus de hepatitis B y C, que pueden representar un factor de riesgo añadido para una mayor incidencia de hepatotoxicidad grave con algunos fármacos. En pacientes sintomáticos o muy inmunodeprimidos con CD4 menores de 50 ul las combinaciones de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) más un inhibidor de la proteasa (IP) son las que presentan una eficacia mejor documentada. En pacientes con menor inmunosupresión (CD4 > 50 ul) se ha demostrado que la eficacia de efavirenz (EFV) es similar o superior a la de los regímenes con IP, por lo que sería indistinto comenzar con dos ITIAN mas un IP o con dos ITIAN mas EFV. Los regímenes de dos ITIAN con nevirapina (NVP) y la combinación de tres ITIAN han demostrado ser eficaces pero se dispone de escasos datos de eficacia de NVP en pacientes con carga viral superior 100 000 copias/ml y la eficacia para las combinaciones con tres ITIAN parece de menor duración en pacientes con carga viral superior a 100.000 copias /ml que la de las pautas con IP (Dybul et al, 2002).

DEPRESIÓN EN VIH

Hoy en día, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) se ha convertido en una causa importante de muerte en la población adulta. Además, es capaz de generar una amplia gama de complicaciones neuropsiquiátricas secundarias al compromiso del sistema nervioso central (SNC). No obstante, las enfermedades neurológicas y psiquiátricas comórbidas asociadas al HIV pueden ser de difícil diagnóstico, debido a su superposición sintomática con varias infecciones, neoplasmas, endocrinopatías, deficiencias nutricionales, trastornos metabólicos, y neurotoxicidad relacionada al tratamiento. Los síndromes neuropsiquiátricos más comunes son: confusión mental (delirium), demencia, depresión, manía, psicosis y ansiedad (Fernández F, 2002).

La penetración al SNC del HIV ocurre por diferentes mecanismos. El pasaje directo del HIV a través de barreras endoteliales e infectando monocitos que pueden cruzar la barrera hemato-encefálica, es un medio común de propagación. El compromiso del SNC puede ocurrir tempranamente en el curso de la infección. Puede generar un amplio espectro de anomalías patológicas, ya sea por efecto directo del virus en el SNC, o por infecciones secundarias y neoplasias malignas. Se cree que el HIV invade y destruye áreas subcorticales, especialmente los ganglios basales y estructuras témporo-límbicas, pero también células de sostén, como los astrocitos. La destrucción de las regiones corticales es un hallazgo tardío, y se presenta clínicamente como un deterioro en las funciones cognitivas. Se piensa que la patogenia de la disfunción del SNC por HIV se produce por diferentes efectos directos sobre las células neurales; indirectamente, por efectos neurotóxicos secundarios (Fernández F, 2002).

Los recientes hallazgos de la investigación científica, proponen una explicación más bioquímica de los síntomas depresivos en la población infectada con VIH. Robert Danzter en el 2009, publica un artículo del impacto fisiopatológico de las citoquinas proinflamatorias en la generación de enfermedad; específicamente, síntomas depresivos. En el modelo de la depresión inducida por citoquinas, los síntomas se han asociado a un aumento significativo en estas células (específicamente en la interleuquina 6, IL6), al no tener la capacidad de regular su producción o carecer de

mecanismos eficaces en su desactivación. En el caso de enfermedades crónicas como la infección por VIH, cuya disfunción involucra al sistema inmune (incluidas las células proinflamatorias), los pacientes son más vulnerables a episodios depresivos. Ahora bien, no se conoce a la fecha los neurotransmisores activados específicamente para cada citoquina. Sin embargo, el sistema serotoninérgico tiene la mayor asociación. Finalmente, este modelo fisiopatológico tiene impacto clínico sobre la posibilidad de nuevos abordajes terapéuticos (Danzter R, 2009).

La depresión es muy frecuente entre los pacientes con enfermedades crónicas y se caracteriza por presentar el mayor subregistro y subtratamiento dentro de las comorbilidades psiquiátricas. Específicamente en los pacientes con infección por el VIH, la depresión suele ser dos a cuatro veces más frecuente que en la población general, y se considera como una de las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes y la de mayor incidencia tras el diagnóstico de la infección (Rabin J, 2008).

Prevalencia

La prevalencia de trastornos psiquiátricos en general, no sólo de depresión en particular, es alta en la población portadora del VIH. En un estudio con representatividad nacional realizado en población VIH en E.U.A., cerca de 50% de los individuos presentaron criterios para algún trastorno psiquiátrico. Un 36% mostró signos de depresión en las pruebas de tamizaje, 26,5% para distimia, 15,8% para el trastorno de ansiedad generalizado, 10,5% para el trastorno de pánico y 12% para la dependencia de sustancias. Los trastornos, en su mayoría, co-existen con los episodios depresivos (Bing et al, 2001).

En una revisión de literatura realizada por Claudia Wolff y colaboradores en el 2010, se documentó gran variabilidad en los reportes de prevalencia de pacientes con depresión e infección por el VIH. El valor se describe en torno al 35%, pero con fluctuaciones entre el 20 y 79%, dependiendo de la población estudiada, del período de tiempo investigado, así como de los instrumentos utilizados para la definición del caso. En América Latina, los reportes provienen de Brasil, donde Noqueira y colaboradores y Antakly de Melo y Malgebier, observaron una prevalencia puntual de

depresión de 21,8% en una muestra mixta y de 25,8% en una muestra compuesta sólo por mujeres, respectivamente. En el caso de Costa Rica, no existe a la fecha estudios epidemiológicos.

Cuántos de los episodios depresivos que se presentan en los pacientes con infección por VIH corresponden a un primer y único episodio, y cuántos se enmarcan dentro de un trastorno del ánimo crónico, es un tema poco estudiado, ya que la mayoría de las investigaciones se han abocado a la estimación de la prevalencia puntual y de último año, y no a la prevalencia de vida. Asimismo existen escasos reportes respecto a la prevalencia de depresión antes y después de contraer el VIH (Wolff et al, 2010). Además, entre las personas que han recibido el diagnóstico es común que aparezca fatiga, trastornos del sueño, cambios en el apetito y estado de ánimo deprimido. La presencia de estos síntomas hace que sea más difícil diagnosticar la depresión. Por lo tanto, es indispensable disponer de una herramienta adecuada para la evaluación de la depresión en aquellas personas diagnosticadas con VIH (McEnany et al, 1998).

Manifestaciones Clínicas

La depresión puede ser una respuesta normal o más gravemente, un estado de enfermedad en una persona que se enfrenta a factores de estrés psicosocial o relacionados con la enfermedad. Muchos factores pueden ayudar a distinguir la depresión como respuesta normal del estado depresivo patológico. Dichos factores incluyen la duración y gravedad de los síntomas. Por ejemplo, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) indica que para tratarse de un trastorno depresivo mayor debe haber un periodo de por lo menos dos semanas de duración, de estado de ánimo deprimido o pérdida de interés y de la capacidad para el placer en casi todas las actividades. En los niños y adolescentes, la manifestación de los síntomas puede ser algo distinta, el estado de ánimo puede ser irritable en lugar de triste. Además de los síntomas mayores que se acaban de citar, debe existir por lo

menos otros cuatro síntomas, incluyendo trastornos del sueño, actividad psicomotora, peso, apetito, o fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa, dificultad para concentrarse, indecisión o pensamientos recurrentes de muerte, ideas suicidas recurrentes (Tabla 4). Evidentemente, el curso de la depresión debe examinarse minuciosamente en un contexto de entrevista clínica para determinar si es una respuesta normal o una enfermedad (DSM IV- TR, 2002).

Siguiendo esa definición, la depresión es un estado de enfermedad psicobiológica que en personas que están afrontando las consecuencias de la infección por VIH es un importante reto clínico. El sistema inmunológico y el cerebro son dos importantes vehículos mediante los cuales las personas se relacionan con el entorno. El estrés persistente puede comprometer las funciones inmunológicas, conllevando cambios potenciales tanto del humor como de la inmunidad celular. Las nuevas investigaciones indican que existe una importante relación entre el estrés y la inmunosupresión en los sujetos con VIH (Voldhardt LT, 1991).

Tabla 4: Criterios diagnósticos para Episodio Depresivo Mayor

<p>Episodio Depresivo Mayor</p>	<p>A-La presencia de 5 (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa: uno de los síntomas debe ser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estado de ánimo deprimido 2) Pérdida del interés o de la capacidad de placer <p>Nota: No incluir síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (por ejemplo, llanto). En niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable. 2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor para del día, casi cada día. (según el propio sujeto u observaciones por parte de los demás).
---------------------------------	--

<p style="text-align: center;">Episodio Depresivo Mayor</p>	<ol style="list-style-type: none"> 3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. En niños hay que valorar fracasos en lograr los aumentos de peso esperables. 4. Insomnio o hipersomnia casi cada día. 5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o estar enlentecido). 6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día. 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo). 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día. (ya sea atribución subjetiva u observación ajena). 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin plan específico, tentación de suicidio o un plan específico para suicidarse.
	<p>B-Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.</p>

	C-Los síntomas provocan malestar significativo o deterioro social, laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
	D-Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, droga o medicamento) o una enfermedad médica.
	E-Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (por ejemplo, después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Fuente: (DSMIV-TR, 2002)

En las personas diagnosticadas de VIH, la depresión produce profundos efectos. Al recibir el diagnóstico de seroconversión VIH aumenta el riesgo de desarrollar depresión mayor, trastornos de ansiedad y trastornos del deseo sexual. Sin embargo, en estas personas diagnosticadas con VIH existen indicaciones de que ciertos tipos de depresión pueden predecir un declive más rápido del recuento de linfocitos CD4 (Burrack et al, 1992). Otros investigadores han sugerido una fuerte conexión entre la frecuencia de los síntomas físicos y los depresivos (Belkin et al, 1992). Estos hallazgos indican que en las personas con VIH, la depresión es una condición comórbida potencialmente peligrosa que probablemente puede acelerar el curso de la enfermedad de VIH.

El diagnóstico y tratamiento de la depresión en personas con VIH es problemático. Los signos y síntomas depresivos, previamente mencionados, que se indican en el DSM-IV-TR pueden ser signos y síntomas constitutivos de la infección por VIH,

efectos secundarios de los medicamentos utilizados, infecciones oportunistas, o de una patología asociada al VIH. Además, según la base psicobiológica de la depresión previamente descrita, ante la degeneración del tejido neuronal cerebral común en la enfermedad VIH es difícil establecer un diagnóstico preciso (McEnany et al, 1998).

La limitación diagnóstica ha permitido establecer factores de riesgo para la depresión en pacientes infectados con el VIH. Al igual a lo descrito para la población general, los pacientes con mayor riesgo de desarrollar depresión son los de sexo femenino, aquellos con menor nivel educacional y socioeconómico, los desempleados o en condiciones de inestabilidad laboral, los no casados ni emparejados, y aquellos que no cuentan con una red de apoyo social (Olley et al, 2004). Junto a esto, se considera que los pacientes con mayores preocupaciones respecto a su situación de salud, con mayor incomodidad respecto a la forma en que contrajeron el VIH, así como con menos creencias religiosas o espirituales, presentarían mayor vulnerabilidad a la depresión (Yi et al, 2006). Otro grupo particularmente vulnerable a desarrollar depresión sería el de los hombres homosexuales, aunque algunos estudios indican que la prevalencia de depresión entre éstos sería la misma que para los hombres homosexuales seronegativos (Rabin J, 2008). Se ha descrito que los adolescentes seropositivos tendrían hasta cuatro veces más riesgo, que sus pares de la población general, de desarrollar depresión y que este riesgo superaría el encontrado en adolescentes con otras enfermedades crónicas, tales como diabetes mellitus o cáncer (Pao et al, 2000).

A pesar de los grandes avances en la terapia antirretroviral (TARV), los esquemas de manejo exigen un cumplimiento extremo de la indicación medicamentosa. Pequeños incumplimientos de esta adherencia, pueden suponer un fracaso, con la respectiva pérdida de la capacidad de suprimir la replicación viral y con la consiguiente progresión de la enfermedad. Los efectos son agravados por la pérdida de efectividad de los antirretrovirales previamente usados (desarrollo de resistencia). Entre los factores psico-sociales más importantes para la pérdida de adherencia están: la falta de una red de apoyo social, el abuso de sustancias y la depresión. Se considera que la depresión no tratada es, a su vez, un factor de riesgo para el abuso de sustancias y

el uso de terapias alternativas o la automedicación, con el subsecuente perjuicio en la adherencia y efectividad de la TARV. Por otro lado, se ha reportado que los pacientes deprimidos estarían más dispuestos a involucrarse en conductas sexuales peligrosas, con el eventual riesgo de adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual y contagio del VIH a terceros (Wolff et al, 2010).

En la práctica clínica, los episodios depresivos pueden pasar desapercibidos y por ende, no recibir un tratamiento efectivo. En el 2003, Asch y colaboradores, encontraron que entre estos pacientes existía un sub-diagnóstico de depresión de 45%, que afectaba principalmente a los pacientes con menor nivel educacional y que, interesantemente, los médicos que más sub-diagnosticaban eran aquellos que atendían mayor número de pacientes infectados por VIH. Así mismo, Israelski y colaboradores en el 2007, en su estudio sobre prevalencia de depresión y trastornos por estrés, encontraron tan sólo 49% de pacientes en tratamiento.

Las razones por las que la depresión es escasamente diagnosticada en estos individuos, son variadas, y van desde aspectos prácticos como la falta de tiempo de los médicos para evaluar los problemas psiquiátricos y psicológicos de sus pacientes durante la consulta médica, hasta aspectos relacionados con la falta de formación en la pesquisa de depresión y la presencia de prejuicios e ideas preconcebidas en el área de salud mental por parte del personal de salud ajeno a ésta (Colibazzi et al, 2006). Se ha pensado que los equipos de salud tienden inadecuadamente a considerar como normal y esperable la sintomatología depresiva en estos pacientes. Asumen también que en presencia de complicaciones con riesgo vital, los síntomas depresivos no son trascendentes o de urgencia terapéutica. Por lo mismo, muchos profesionales no indagarían en la sintomatología depresiva, porque creen que el paciente presenta más bien tristeza o una reacción de estrés ante la relevancia del diagnóstico, y que una vez adaptados a su nueva condición o superadas las complicaciones somáticas, este ánimo bajo debiera desaparecer espontáneamente (McEnany et al, 1998). Por otro lado, muchos pacientes se mostrarían reticentes a consultar por síntomas emocionales debido al estigma social que existe en torno a las patologías mentales, que en este caso se suman al estigma social que rodea a la infección por VIH (Wolff et al, 2010).

Ante la presencia de alteraciones neurocognitivas, tales como pérdida de memoria, falla en la concentración o enlentecimiento psicomotor, es muy importante plantearse dentro de los diagnósticos diferenciales no sólo una encefalopatía primaria por VIH (caracterizada al inicio precisamente por estas alteraciones), infecciones del sistema nervioso central o procesos expansivos intracerebrales, sino que además sospechar un posible episodio depresivo (Gibbie et al, 2006).

Tratamiento

El tratamiento de la depresión en los pacientes infectados por VIH se basa en los mismos principios que el tratamiento de la depresión para la población general u otros subgrupos con enfermedades crónicas; esto es, un enfoque multimodal que combina farmacoterapia, psicoterapia e intervenciones psicosociales. El tratamiento antidepresivo ha demostrado ser altamente efectivo, tanto en el manejo de la sintomatología anímica como en disminuir el riesgo suicida y contribuir a la mejoría del estado inmunológico y adherencia a la terapia antirretroviral (TARV), eliminar conductas de riesgo, incluyendo la mejoría en la calidad de vida y en la sobrevivencia (Starece et al, 2002).

Una buena adherencia al tratamiento antidepresivo favorece, a su vez, una buena adherencia a TARV. Al respecto, Yun y colaboradores en el 2005, compararon la adherencia a TARV entre pacientes deprimidos, con tratamiento antidepresivo y sin él, encontrando una adherencia a TARV (> 95%) de 65 y 35% respectivamente, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son los fármacos de elección para pacientes infectados con VIH y con diagnóstico de depresión. La principal razón radica en su buena tolerancia y bajo riesgo de sobredosis. En este grupo, la sertralina, el citalopram y el escitalopram tienen perfiles farmacocinéticos más favorables que el resto de su clase, por lo cual es preferible su uso en pacientes con la infección por VIH (Horberg et al, 2007)

No obstante, existen otras clases de fármacos cuya eficacia ha sido demostrada. Los inhibidores de la serotonina y la noradrenalina (ISRSN) son una alternativa eficaz tanto para el manejo de la depresión como del dolor crónico en pacientes infectados por VIH. El bupropión, antidepresivo con acción noradrenérgica y dopaminérgica, es bien tolerado en los pacientes con infección por VIH, siendo especialmente útil en casos de fatigabilidad marcada debido a su efecto activante. Como disminuye el umbral convulsivante, está contraindicado en patología intracraneal potencialmente inductora de convulsiones (toxoplasmosis, meningitis, accidentes vasculares, tumores cerebrales) y antecedentes de epilepsia. De igual manera, se desaconseja su uso en trastornos alimentarios o desbalances hidroelectrolíticos. Dentro de los antidepresivos atípicos, la nefazodona también destaca por sus propiedades ansiolíticas y sedantes, y, al igual que mirtazapina y bupropión, presenta mínimos efectos secundarios sobre la función sexual, en comparación con ISRS y SNRIS. Su mayor problema ha sido su posible asociación a hepatotoxicidad e insuficiencia hepática, así como su alto potencial de interacciones medicamentosas (Repetto M &Petitto J, 2008).

Por otro lado, es importante tener en cuenta que para todas las clases de antirretrovirales se han descrito efectos adversos neuropsiquiátricos. Estos incluyen alteraciones neurocognitivas, trastornos del sueño, cuadros psicóticos o maníacos, depresión grave e ideación suicida, entre otros. Es por esto que Treisman y Kaplin sugieren que, de haber antecedentes de depresión grave, ideación suicida o abuso de sustancias, se aplique el tratamiento profiláctico para estos cuadros, previo al inicio de TARV. Asimismo, sugieren que en aquellos con un episodio depresivo actual y que requieren inicio de TARV, se debe empezar el tratamiento antidepresivo lo antes posible, considerando el uso de antirretrovirales con menores efectos secundarios neuropsiquiátricos (Treisman G & Kaplin A, 2002).

EFAVIRENZ Y DEPRESIÓN

El efavirenz junto con la nevirapina, la delavirdina y la eritavirina son los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. Las guías internacionales de manejo para la infección por VIH, establecen que se usan en combinación con otros

agentes antirretrovirales (Dybul et al, 2002). Estos fármacos se unen directamente a la transcriptasa inversa del VIH-1, pues no tienen actividad contra el VIH- 2, y ocasionan bloqueo de las actividades dependientes de la polimerasa de ADN y ARN. El sitio de acción es cerca pero, de cierta forma, distinto al de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. A diferencia de este último grupo de medicamentos, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa no compiten con los nucleótidos trifosfato y no requieren fosforilación para tener su actividad. El desarrollo de resistencia en esquema de monoterapia es habitualmente rápido y se asocia con la presencia de mutaciones. Como clase, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, tienen una gran limitación en la terapia combinada antirretroviral, ya que se metabolizan a través del sistema CYP450 del hígado, lo cual conlleva a múltiples interacciones farmacológicas (Pedersen OS & Pedersen EB, 1999).

El efavirenz tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que caracterizan al medicamento y permiten un mayor entendimiento del mismo. Este fármaco puede administrarse una vez al día debido a su vida media prolongada (40 a 55 horas). Además se absorbe moderadamente bien después de la administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas pico se logran a las 3 a 5 horas después de la administración diaria; las concentraciones en estado estable se alcanzan a los 6 a 10 días. Efavirenz se metaboliza principalmente a través de la acción de CYP3A4 y CYP2B6 a metabolitos hidroxilados sin actividad biológica; el resto se elimina en las heces como medicamento inalterado. En este proceso se une fuertemente a las proteínas (albúmina) y las concentraciones en líquido cefalorraquídeo corresponden aproximadamente a 0.3% a 1.2% de las concentraciones plasmáticas (Katzung B, 2007).

Los principales efectos adversos del efavirenz se reportan a nivel del sistema nervioso central; predominantemente, mareos, insomnio, cefalea, confusión, amnesia, agitación, depresión, pesadillas y euforia. Los reportes de estos efectos secundarios son de hasta un 50% de los pacientes, pero la mayoría tienden a resolverse mientras continúa el tratamiento durante un mes. También se ha reportado la aparición de erupción cutánea al inicio del tratamiento hasta en un 28% de los pacientes; es habitualmente leve a moderada y tiende a autolimitarse durante el tratamiento de un

mes. Es importante recalcar, su alto potencial teratogénico con reportes de casos con malformaciones congénitas con su uso. Por lo tanto, debe evitarse su administración durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. Finalmente, el efavirenz es inhibidor e inductor del CYP3A4, lo cual induce su propio metabolismo e interactúa con el metabolismo de muchos otros medicamentos (Katzung B, 2007).

A pesar de los efectos secundarios previamente descritos, el efavirenz es un fármaco ampliamente utilizado en los esquemas antirretrovirales. El medicamento es potente, generalmente bien tolerado y se puede administrar una vez al día, convirtiéndolo en un componente atractivo para iniciar el tratamiento en personas infectadas con el VIH. Al ser una molécula efectiva, lidera las listas de los tratamientos preferidos por los médicos especialistas en la materia (Hammer et al, 2008).

Los efectos secundarios del efavirenz se han convertido en una limitante para su uso, pues interfieren en la adherencia al esquema antirretroviral y esto perjudica la evolución de la enfermedad. En un estudio realizado por Fumaz y colaboradores en el 2002, se determinó una alta incidencia (61%- 91%) de pacientes con reportes de toxicidad al sistema nervioso central. El momento de aparición de síntomas, la duración y las implicaciones clínicas son pobremente entendidos a la fecha. No obstante, pueden durar de unas semanas hasta varios meses.

En el 2006, Rihs y colaboradores idearon un estudio de casos y controles de pacientes en tratamiento con efavirenz comparándolos con un grupo control (sin efavirenz) durante seis meses. El proceso de selección de pacientes identificó 33 parejas agrupadas según el rango de edad, el conteo linfocitario y la carga viral. La toxicidad del efavirenz sobre el sistema nervioso central se midió a través de escalas; específicamente, la escala de depresión, ansiedad y estrés (DASS, por sus siglas en inglés) y el cuestionario de deterioro cognitivo (CFQ, por sus siglas en inglés). El análisis de los resultados determinó que un 19% de los pacientes mostraban un nivel de estrés y ansiedad catalogado como severo. No obstante, no hubo datos estadísticamente significativos para el deterioro cognitivo. Los datos concuerdan con que los efectos secundarios a nivel cognitivo son transitorios y se resuelven durante el primer mes. Finalmente, los investigadores recomiendan un mayor estudio de los efectos secundarios del efavirenz a largo plazo.

En el 2009, Clifford y colaboradores realizaron un estudio con 86 pacientes en esquema antirretroviral con efavirenz, a los cuales se les realizó un seguimiento por un período de tres años. En los resultados obtenidos, se confirma lo que otros autores en investigaciones previas habían determinado; los efectos son en su mayoría transitorios y ocurren durante las primeras cuatro semanas de inicio de la medicación. Además no hallaron deterioro en el rendimiento neuropsicológico durante los tres años de seguimiento. Sin embargo, concentraciones plasmáticas mayores del medicamento sí evidenciaron un deterioro estadísticamente significativo. Los hallazgos más sobresalientes de este estudio son los altos niveles de estrés, ansiedad y trastornos del sueño. Finalmente, las múltiples limitaciones de la investigación junto con los resultados obtenidos, plantean la necesidad de estudios experimentales que permitan analizar con mayor detalle el perfil de efectos secundarios del medicamento.

Las vías neuroquímicas del efavirenz aún están por establecerse, lo cual dificulta a la fecha el entendimiento de los mecanismos de acción por los cuales este medicamento se asocia a una toxicidad del sistema nervioso central. No obstante, a la fecha se han propuesto algunas explicaciones. Una revisión de literatura por Cavalcante y colaboradores en el 2010 resume las posibles vías de acción. El efavirenz es metabolizado por el CYP450 en sus diferentes isoenzimas, al igual que algunos neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. Este antirretroviral es capaz de inducir o inhibir el citocromo, con lo cual se verían alterados los niveles de dichos neurotransmisores. Además, tiene la capacidad de reducir la actividad de la enzima involucrada en el metabolismo del triptófano, la cual tiene como resultado un aumento de este precursor de la serotonina. Contradictoriamente, el aumento de serotonina a nivel del sistema nervioso central no permite explicar los síntomas depresivos asociados al medicamento. No obstante, es clara la interacción que existe en las enzimas metabolizadoras de los neurotransmisores que dan pie a nuevas investigaciones para explicar los efectos del efavirenz sobre el sistema serotoninérgico.

Finalmente, la depresión producida con el uso de efavirenz podría ser explicada a través de mecanismos indirectos de acción. Los cambios inflamatorios en el cerebro se han asociado a trastornos depresivos (Leonard & Myint, 2006). Un estudio reciente con animales de laboratorio, demostró que el uso prolongado de efavirenz se asocia a

una disminución en la actividad de la enzima creatinina quinasa (CPK, por sus siglas en inglés) en el cerebelo, hipocampo, cuerpo estriado y corteza cerebral (Streck et al, 2008). La disfunción de esta enzima está involucrada en los procesos degenerativos y muerte neuronal, lo cual puede explicar la sintomatología psiquiátrica descrita en la literatura (Cavalcante et al, 2010).

En el 2011, Kenedi CA y Goforth HW, realizan una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre los efectos secundarios psiquiátricos con el uso de efavirenz. Los reportes indican un 25% de cambios en el humor. Con respecto a la sintomatología depresiva, hay hallazgos contradictorios. Journout y colaboradores en un estudio controlado y randomizado no encontró una asociación significativa entre el efavirenz y un aumento en el riesgo de depresión. No obstante, en un estudio prospectivo impulsado por Tashima y colaboradores se determinó que el 8% de los pacientes en tratamiento con efavirenz desarrollaron depresión comparados con tan solo un 3% en pacientes con otro antirretroviral (inhibidor de la proteasa).

Específicamente en Costa Rica, no existen estudios de análisis del impacto de las manifestaciones neuropsiquiátricas provocadas en el efavirenz en la población infectada con VIH.

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO

Las características más importantes de la arquitectura del estudio están relacionadas con cuatro ejes principales. La *finalidad* del estudio es descriptiva, ya que los datos son utilizados con finalidades puramente descriptivas según los criterios de inclusión y variables establecidas. La *secuencia temporal* es longitudinal, pues existe un lapso de tiempo entre las distintas variables que se evalúan, de forma que se puede establecer una secuencia temporal entre ellas. El *control de la asignación* de los factores de estudio es observacional, al afirmar que el factor de estudio no es controlado por el investigador, sino que éste se limita a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos. Finalmente, el *inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos* es retrospectivo, debido a que el diseño es posterior a los hechos estudiados, de forma que los datos se obtienen de archivos o registros médicos.

ÁREA DE ESTUDIO

Esta investigación se realizó mediante la revisión de los expedientes de salud de los pacientes adscritos a la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México, que se encuentra ubicado en la provincia de San José, cantón Central y distrito La Uruca. El centro de salud forma parte de la Caja Costarricense del Seguro Social, el cual funciona como ente rector.

UNIDADES DE ANÁLISIS Y OBJETO DE ESTUDIO

Universo

La investigación consideró a todos los pacientes adscritos a la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México que iniciaron por primera vez un esquema de terapia antirretroviral durante el período del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010. El universo está constituido por 131 pacientes según los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Criterios de Selección de la Muestra

Los pacientes seleccionados para formar parte del universo cumplieron con los criterios de inclusión: sexo femenino y masculino, mayores de 18 años, seropositivos, adscritos a la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México y pacientes que iniciaron esquema antirretroviral durante el período comprendido entre el 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010.

Así mismo se excluyeron de la muestra a los pacientes con terapia antirretroviral previa y con diagnóstico de demencia asociada a la infección por VIH.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Primarias

- Expediente de salud de los pacientes adscritos a la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México.

Secundarias

- Tabla de registro de consulta médica

- Hoja de evaluación para la terapia antirretroviral de VIH del departamento de Inmunología del Hospital México
- Entrevistas al personal de salud del departamento de Inmunología del Hospital México
- Revistas, publicaciones y documentos web acerca del virus de inmunodeficiencia humana
- Revistas, publicaciones y documentos web acerca del manejo y atención de pacientes infectados con VIH y SIDA.
- Revistas, publicaciones y documentos web acerca de la patología psiquiátrica en pacientes infectados por VIH y SIDA
- Revistas, publicaciones y documentos web acerca de la terapia antirretroviral y sus complicaciones.

IDENTIFICACIÓN, DESCRIPCIÓN Y RELACIÓN DE LAS VARIABLES

Identificación y descripción

Las variables identificadas son:

- Edad
- Sexo
- Estado civil
- Nivel de escolaridad
- Conteo linfocitario inicial
- Carga viral inicial
- Uso de efavirenz
- Documentación de depresión en notas médicas
- Número de consultas médicas
- Uso de fluoxetina

Definiciones de las variables identificadas:

- Edad: tiempo que ha vivido un individuo, siendo clasificada en grupos para una adecuada interpretación estadística.
- Sexo: es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre. La diferencia es fácilmente reconocible y se encuentra en los genitales y aparato reproductor.
- Estado civil: condición de soltería, matrimonio, viudez, separación o unión libre de un individuo.
- Nivel de escolaridad: estudios realizados por un individuo según sean de educación primaria, secundaria, universitaria o técnica, o bien individuos en condición de analfabetismo.
- Conteo linfocitario inicial: cantidad de linfocitos T CD4+ en milímetros cúbicos en sangre previo al inicio de la terapia antirretroviral.
- Carga viral inicial: es la cuantificación de la infección por virus previo a iniciar una terapia antirretroviral, que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en el plasma sanguíneo. El método empleado consiste en técnicas de biología molecular o de diagnóstico genético, usando la reacción en cadena de la polimerasa.
- Uso de efavirenz: es una variable dicotómica, para determinar si el paciente está o no en tratamiento con el antirretroviral efavirenz.
- Documentación de depresión en notas médicas: es una variable para determinar si existen anotaciones del diagnóstico de depresión en el expediente clínico del paciente por parte del médico a cargo.

- Número de consultas médicas: es la cantidad de consultas o visitas médicas que recibió el paciente durante el período previamente establecido.
- Uso de fluoxetina: es una variable dicotómica para determinar si el paciente recibió o no tratamiento con fluoxetina.

Relación de las variables

Tabla 5: Relación entre las variables independientes y dependientes

Variables Independientes	Variables dependientes
Edad	Uso de efavirenz
Sexo	Documentación de depresión en notas médicas
Estado civil	Número de consultas médicas
Nivel de escolaridad	Uso de fluoxetina
Conteo linfocitario inicial	
Carga viral inicial	

Fuente: Elaboración propia

PROCESO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Problema

¿Cuál es el impacto del uso de efavirenz en relación con los síntomas depresivos de los pacientes que inician un esquema antirretroviral?

Objetivo General

1. Correlacionar el uso de efavirenz con la manifestación de síntomas depresivos en pacientes diagnosticados con VIH que inician una terapia antirretroviral en la consulta externa del Hospital México durante el período de 1 enero de 2010 al 31 diciembre de 2010.

Tabla 6: Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental	Fuentes de información
Demostrar el impacto que tienen los síntomas depresivos sobre la adherencia a la terapia antirretroviral en relación con el uso de efavirenz	Edad	Tiempo que ha vivido un individuo, siendo clasificada en grupos para una adecuada interpretación estadística	Establecer el promedio en porcentaje de edad para la población que inicia terapia antirretroviral con efavirenz	Análisis documental de los expedientes y hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH que conforman la población en estudio	Expedientes de salud Hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH del departamento de Inmunología del Hospital México

	Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre. La diferencia es fácilmente reconocible y se encuentra en los genitales y aparato reproductor	Porcentajes de la relaciones Masculino/ población total y femenino/ población total		
	Estado civil	Condición de soltería, matrimonio, viudez, separación o unión libre de un individuo	Porcentajes de las relaciones Solteros/ población total Casados/ población total Divorciados/ población total Unión libre/ población total Separados/ población total Viudo/ población total		
	Nivel de escolaridad	Estudios realizados por un individuo según sean de educación primaria, secundaria, universitaria o técnica, o bien individuos en condición de analfabetismo	Porcentajes de las relaciones Analfabeta/ población total Primaria completa/ población total Primaria incompleta/ población total Secundaria completa/población total Secundaria incompleta/ población total Universitaria completa/ población total Universitaria incompleta/ población total Técnico/ población total		

	Conteo linfocitario inicial	Cantidad de linfocitos T CD4+ en milímetros cúbicos en sangre previo al inicio de la terapia antirretroviral	El promedio numérico de conteo linfocitario inicial de pacientes con efavirenz y sin efavirenz		
	Carga viral inicial	Cuantificación de la infección por virus previo a iniciar una terapia antirretroviral, que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en el plasma sanguíneo. El método empleado consiste en técnicas de biología molecular o de diagnóstico genético, usando la reacción en cadena de la polimerasa	El promedio numérico de carga viral inicial de pacientes con efavirenz y sin efavirenz		
	Uso de efavirenz	Es una variable dicotómica, para determinar si el paciente está o no en tratamiento con el antirretroviral efavirenz	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ población total Sin efavirenz / población total		

	Documentación de depresión en notas médicas	Es una variable para determinar si existen anotaciones del diagnóstico de depresión en el expediente clínico del paciente por parte del médico a cargo	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ depresión Sin efavirenz/ depresión		
	Número de consultas médicas	Es la cantidad de consultas o visitas médicas que recibió el paciente durante el período previamente estable	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ número de consultas médicas Sin efavirenz/ número de consultas médicas		
	Uso de fluoxetina	Es una variable dicotómica para determinar si el paciente recibió o no tratamiento con fluoxetina	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ antidepresivo Sin efavirenz/ antidepresivo		
Justificar la necesidad de monitorizar por efectos secundarios a los pacientes en esquema antirretroviral con efavirenz	Documentación de depresión	Es una variable para determinar si existen anotaciones del diagnóstico de depresión en el expediente clínico del paciente por parte del médico a cargo	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ depresión Sin efavirenz/ depresión	Análisis documental de los expedientes y hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH que conforman la población en estudio	Expedientes de salud Hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH del departamento de Inmunología del Hospital México
	Número de consultas médicas	Es la cantidad de consultas o visitas médicas que recibió el paciente durante el período previamente estable	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ número de consultas médicas Sin efavirenz/ número de consultas médicas		

	Uso de efavirenz	Es una variable dicotómica, para determinar si el paciente está o no en tratamiento con el antirretroviral efavirenz	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ población total Sin efavirenz / población total		
	Uso de fluoxetina	Es una variable dicotómica para determinar si el paciente recibió o no tratamiento con fluoxetina	Porcentajes de las relaciones Efavirenz/ antidepresivo Sin efavirenz/ antidepresivo		

Fuente: Elaboración propia

SELECCIÓN DE TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

En la presente investigación se realizó un análisis documental de expedientes de salud de los pacientes infectados con VIH adscritos a la consulta externa del Departamento de Inmunología del Hospital México, durante el período del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010. En la elaboración de la fuente primaria de investigación se utilizaron dos instrumentos de recolección de datos.

Inicialmente se elaboró una base de datos tomando como referencia la *Hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH* del Departamento de Inmunología del Hospital México. La plantilla fue confeccionada por el personal de salud a cargo de dicho departamento, con el objetivo de obtener la información de una manera más completa y ordenada. El instrumento de recolección de datos, agrupa los pacientes por año de atención y especifica la ficha de identificación, el análisis clínico, datos de laboratorio, motivo de valoración (fecha) y tratamiento (ver anexo 1). Con base en esta plantilla se confeccionó una lista de pacientes, candidatos a la investigación.

Posteriormente, bajo los criterios de inclusión y exclusión, se confeccionó una plantilla que involucró un listado de los expedientes que debían ser revisados y las variables

por analizar: edad, sexo, estado civil, nivel de escolaridad, conteo linfocitario inicial, carga viral inicial, uso de efavirenz, documentación de depresión en notas médicas, número de consultas médicas y uso de fluoxetina..

Finalmente se llevó a cabo la revisión del expediente clínico en grupos de diez hasta completar la cantidad previamente determinada (110 expedientes clínicos). Se tabularon los datos obtenidos y se analizaron los resultados.

PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

El diseño de la investigación es descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo. En la aplicación de técnicas instrumentales se tomó como base la revisión de expedientes clínicos. Por lo tanto, la evaluación de las notas médicas corresponde a la recopilación de la información por parte del investigador.

La documentación correspondiente se almacenó por parte del investigador con el mayor grado de confidencialidad y el rigor ético que caracteriza a la investigación médica. La información recopilada podrá ser revisada según disposición del Comité Local de Bioética en cualquier momento, previa solicitud formalizada. Esto para brindar confidencialidad y validez interna y externa.

La etapa de recolección de la información se efectuó mediante la aplicación de plantillas de recopilación de datos. La principal fuente fue el registro de los expedientes clínicos y los datos estadísticos obtenidos por el departamento de Inmunología del Hospital México. Finalmente, se llevó a cabo la tabulación de la información para el análisis correspondiente.

Posterior a la recopilación de los datos, estos fueron procesados en una base de datos diseñada en EXCEL para el análisis posterior.

Se realizó la estimación de las prevalencias principales con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Se calcularon frecuencias y proporciones para la descripción de las variables cualitativas y en la determinación de medidas de tendencia central y de dispersión se utilizaron variables de tipo cuantitativo.

La información se resumió en tablas de análisis. Todos los resultados fueron estimados por medio del software SPSS versión 13 y se define como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05.

RESULTADOS ESPERADOS

Dentro de los resultados esperados de la investigación se mencionan los siguientes:

1. Recolectar información suficiente para poder caracterizar la población costarricense infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral con efavirenz; tomando en cuenta la edad, sexo, estado civil, escolaridad, conteo linfocitario inicial y carga viral inicial.
2. Determinar la prevalencia de depresión en la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral con efavirenz.
3. Recalcular el impacto que tiene la depresión asociada al efavirenz en pacientes infectados con VIH, específicamente en la evolución de la enfermedad y en la adherencia al esquema antirretroviral.
4. Justificar la necesidad de un abordaje multidisciplinario para la selección de pacientes infectados con VIH candidatos a iniciar un esquema antirretroviral.

LIMITACIONES

Las limitaciones documentadas en la realización del presente protocolo de investigación son las siguientes:

1. Al ser un estudio retrospectivo, la información consignada en los expedientes clínicos puede estar incompleta.
2. Información sesgada en las notas médicas de los expedientes de salud.
3. El diagnóstico de depresión está limitado a la pericia del médico a cargo, el cual debe además documentarlo en el expediente clínico.
4. La investigación requiere un diseño analítico observacional que permita dar un seguimiento al factor de exposición en estudio.
5. La existencia de comorbilidades y múltiples tratamientos dificulta el diagnóstico de depresión.

CRONOGRAMA

Fase	Cronograma
I Exploratoria elaboración y aprobación de protocolo	Noviembre a diciembre 2011
II Diseño y aplicación de técnicas instrumentales	Enero a febrero 2012
III Recolección de la información	Marzo a abril 2012
IV Tabulación y análisis de la información	Junio a agosto 2012
V Elaboración del informe final	Setiembre 2012

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS, ANÁLISIS DE DATOS Y VARIABLES

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

A partir de los resultados obtenidos en este estudio tipo descriptivo, por medio de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes adscritos a la consulta externa del Hospital México, se puede realizar una caracterización sociodemográfica y clínica de la población. De los expedientes analizados, un total de 110 pacientes fueron objeto de estudio según las especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión. El período abarca del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010.

Tabla 7: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según edad. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
< 20	4	3,6
20 - 29	39	35,5
30 - 39	25	22,7
40 - 49	20	18,2
50 - 59	12	10,9
60 - 69	10	9,1
Total	110	100,0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

Según los criterios de inclusión del proyecto de investigación, la población en estudio corresponde a adultos mayores de 18 años. En la base de datos recolectada, el límite inferior es de 18 años y el límite superior 68 años. Es destacable que los mayores porcentajes se encuentran en la década de los veinte 35,5%, la década de los treinta 22,7% y la de los cuarenta 18,2%. La edad promedio es de 37.4 años y la mayor cantidad de pacientes tienen 29 años de edad, con un 9.1%.

Tabla 8: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según sexo. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	13	11.8
Masculino	97	88.2
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

El mayor porcentaje de la población en estudio es de sexo masculino. De los 110 expedientes analizados, 13 pacientes son femeninas para un 11.8% y 97 pacientes son masculinos para un 88.2%.

Tabla 9: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia esquema antirretroviral en el 2010 según estado civil. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Estado Civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltero	77	70.0
Casado	12	10.9
Divorciado	2	1.8
Separado	6	5.5
Unión libre	8	7.3
Viudo	5	4.5
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

El 70% de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 son solteros. El 10.9% están casados y el 7.3% en unión libre. El 5.5% están separados y un 1.8% divorciados. Finalmente el 4.5% son viudos.

Tabla 10: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según escolaridad. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeto	1	0.9
Primaria incompleta	11	10.0
Primaria completa	21	19.1
Secundaria incompleta	22	20.0
Secundaria completa	8	7.3
Universitaria incompleta	16	14.5
Universitaria completa	26	23.6
Técnica	5	4.5
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

En términos generales, la mayor parte de la población en estudio tiene un nivel educacional que oscila entre primaria completa y estudios universitarios. Según los datos registrados, el 23.6% de los pacientes han completado la universidad y un 14.5% tienen estudios universitarios incompletos. El 7.3% de los pacientes tienen educación secundaria completa y el 20% incompleta. El 19.1% de los pacientes tienen educación primaria completa y el 10% incompleta. El 4.5% de la población tiene estudios técnicos y tan solo el 0.9% es analfabeta.

Tabla 11: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el conteo linfocitario. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Conteo linfocitario	Frecuencia	Porcentaje
0 - 200	50	45.5
200 - 350	41	37.3
> 350	19	17.3
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

El conteo de linfocitos CD4 es específico para cada paciente y por lo tanto se presenta en un rango de valores. El 45.5 % de los pacientes tienen una cantidad de linfocitos CD4 variable en un rango de 0 a 200 cél/ul y corresponde a la mayoría. Seguidamente, se encuentra el 37.3% de los pacientes en un rango de 200 a 350 cél/ul. Por último, el 17.3% de la población en estudio tienen una cantidad de linfocitos por encima de 350 cél/ul. De los datos anteriores, se puede calcular que el promedio de linfocitos de la muestra de pacientes es 212.2 cél/ul.

Tabla 12: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según carga viral inicial. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Carga viral	Frecuencia	Porcentaje
< 50.000	60	54.5
50.000 a < 100.000	20	18.2
100000	12	10.9
200000	7	6.4
300000	2	1.8
400000	2	1.8
500000	3	2.7
700000	1	.9
1.000.000	1	.9
Total	108	98.2
Sin datos	2	1.8
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La carga viral corresponde a la cuantificación de la infección viral. Los valores en copias/ml son específicos para cada paciente. De un total de 110 pacientes, 60 tienen un valor inferior a 50.000 copias/ml y corresponden al mayor porcentaje con un 54.5%. El 18.2% tienen un rango variable de carga viral que oscila entre las 50.000 a menos de 100.000 copias/ml. El 10.9% tienen una carga viral de 100.000 a menos de 200.000 copias/ml. El 6.4% tienen una carga viral de 200.000 a menos de 300.000 copias/ml. El resto de pacientes tienen rangos de carga viral que oscila en las 300.000 y el 1.000.000 de copias/ml. No obstante, en los expedientes revisados, dos de los pacientes no cuentan con el registro de la carga viral, lo cual corresponde al 1.8%. El valor promedio de carga viral es de 181623.91 copias/ml.

Tabla13: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Uso de efavirenz	Frecuencia	Porcentaje
No	14	12.7
Sí	96	87.3
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 13 muestra que la mayoría de pacientes durante el 2010 inician un esquema antirretroviral utilizando el efavirenz. A un 87.3% de los pacientes se les prescribe efavirenz como parte del esquema combinado de medicamentos antirretrovirales. El 12.7% inicia un tratamiento antirretroviral sin efavirenz.

Tabla 14: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el número de consultas médicas. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Número de consultas médicas	Frecuencia	Porcentaje
1	4	3.6
2	17	15.5
3	28	25.5
4	23	20.9
5	20	18.2
6	8	7.3
7	7	6.4
8	2	1.8
9	1	0.9
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 14 especifica la cantidad de consultas médicas que el paciente recibió durante el año de análisis. El límite inferior corresponde a una única consulta y el límite superior corresponde a una cantidad de nueve consultas. La mayor cantidad de pacientes tiene 3 consultas médicas, para un 25.5%. Luego, el 20.9% tiene 4 consultas; el 18.2%, 5 consultas; el 7.3%, 6 consultas; el 6.4%, 7 consultas; el 3.6%,

una única consulta; el 1.8%, 8 consultas y el 0.9% tiene 9 consultas. El promedio de consultas es de 3.96.

Tabla 15: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el diagnóstico de depresión. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Diagnóstico depresión	Frecuencia	Porcentaje
No	93	84.5
Sí	17	15.5
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 15 muestra los porcentajes de depresión en los pacientes que inician terapia antirretroviral en el 2010. Según las anotaciones en los expedientes clínicos, la mayoría de los pacientes no presentan depresión (84.5%). En el 15.5% de los expedientes se anota el diagnóstico de depresión.

Tabla 16: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010 según el uso de fluoxetina. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Fluoxetina	Frecuencia	Porcentaje
No	87	79.1
Sí	23	20.9
Total	110	100.0

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

Los datos en la Tabla 16 demuestran que la mayoría de pacientes con inicio de un esquema antirretroviral durante el 2010 no recibieron tratamiento concomitante con

fluoxetina. En el 79.1% de los expedientes revisados no se anota el uso de fluoxetina; mientras que, en el 20.9% sí se indicó el antidepresivo.

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y EL USO DE EFAVIRENZ

Una vez expuestos los datos que describen la caracterización sociodemográfica y clínica de la población en estudio, se establecen los cruces de las variables simples. Estos facilitan un mayor análisis y discusión de la propuesta de investigación, con valores que permiten demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 17: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el sexo en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Sexo	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Femenino	3	21.4	10	10.4	13
Masculino	11	78.6	86	89.6	97
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

Los datos registrados en la Tabla 17, indican que la distribución numérica y porcentual de los pacientes no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,233$) según el sexo del paciente y el tratamiento con efavirenz. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de pacientes son masculinos, por lo tanto los porcentajes de dicha variable son mayores. Analizando a ese grupo, se observa que el 78.6% de los pacientes masculinos no utiliza efavirenz y el 89.6% sí utilizan ese medicamento, porcentaje que es similar entre el grupo de pacientes masculinos.

En cuanto a las pacientes femeninas el porcentaje de uso y no uso es de 10,4% y 21,4% respectivamente, diferencia que no resulta estadísticamente significativa en este estudio.

Tabla 18: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el estado civil en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Estado Civil	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Soltero	8	57.1	69	71.9	77
Casado	2	14.3	10	10.4	12
Divorciado	0	0.0	2	2.1	2
Separado	1	7.1	5	5.2	6
Unión libre	3	21.4	5	5.2	8
Viudo	0	0.0	5	5.2	5
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

Los resultados de la comparación entre la distribución porcentual del estado civil con respecto al uso o no uso del efavirenz, son muy similares ($p=0,3$). La mayor cantidad de pacientes son solteros en ambos grupos, tal y como se había descrito anteriormente para la totalidad de la población. De los 96 pacientes que utilizan efavirenz, un 71.9% son solteros y de los 14 pacientes que no utilizan efavirenz el 57.1% son solteros. Así mismo de los paciente que no utilizan efavirenz, el 21.4% están en unión libre; 14.3%, casados; 7.1%, separados y no hay viudos ni divorciados. De los pacientes que utilizan efavirenz, el 10.4% están casados; 5.2%, en unión libre, 5.2% son viudos y 2.1% divorciados.

Tabla 19: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según la escolaridad en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Escolaridad	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Analfabeto	0	0.0	1	1.0	1
Primaria incompleta	2	14.3	9	9.4	11
Primaria completa	5	35.7	16	16.7	21
Secundaria incompleta	5	35.7	17	17.7	22
Secundaria completa	0	0.0	8	8.3	8
Universitaria incompleta	0	0.0	16	16.7	16
Universitaria completa	2	14.3	24	25.0	26
Técnica	0	0.0	5	5.2	5
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

En la Tabla 19 se muestran los números y porcentajes para el cruce de variables entre escolaridad y los grupos de análisis, con efavirenz y sin él. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el nivel de alfabetismo y el uso de efavirenz ($p= 0,21$). En 14 pacientes que no utilizan efavirenz el 35.7% tienen primaria completa; el 35.7%, secundaria incompleta; 14.3%, primaria incompleta y 14.3% tienen universitaria completa. En 96 pacientes que utilizan efavirenz, 25% tienen universitaria completa; 17.7%, secundaria incompleta; 16.7%, universitaria incompleta; 16.7%, primaria completa; 9.4%, primaria incompleta; 8.3%, secundaria completa; 5.2% son técnicos y un 1% es analfabeta.

Tabla 20: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el número de consultas en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Número de consultas médicas	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
1	1	7.1	3	3.1	4
2	1	7.1	16	16.7	17
3	2	14.3	26	27.1	28
4	6	42.9	17	17.7	23
5	1	7.1	19	19.8	20
6	1	7.1	7	7.3	8
7	2	14.3	5	5.2	7
8	0	0.0	2	2.1	2
9	0	0.0	1	1.0	1
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 20 muestra una distribución porcentual similar entre la cantidad de consultas médicas con respecto a cada grupo de pacientes, con efavirenz y sin él. Obteniendo los promedios entre los pacientes que sí lo utilizan y los que no lo usa, se encuentra 3,9 (d.e. 1,7) y 4,1 (d.e. 1,7) respectivamente ($p= 0,67$), diferencia que no resulta estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes en tratamiento con efavirenz, los mayores porcentajes muestran un rango de 3 a 5 consultas médicas en el 2010. La mayor cantidad de pacientes (27.1%) tienen 3 consultas médicas anotadas en el expediente clínico. El 19.8% tiene 5 consultas; el 17.7%, 4 consultas y el 16.7% tiene 2 consultas. En el grupo de pacientes sin tratamiento con efavirenz, los mayores porcentajes muestran un rango de 3 a 7 consultas médicas en el 2010. La mayor cantidad de pacientes (42.9%) tiene 4 consultas médicas anotadas en el expediente clínico.

Tabla 21: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el diagnóstico de depresión en relación con el uso de efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Diagnóstico depresión	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
No	12	85.7	81	84.4	93
Sí	2	14.3	15	15.6	17
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 21 describe los porcentajes de pacientes en tratamiento con efavirenz y sin él, a los cuales se anota en el expediente clínico el diagnóstico de depresión. De los 96 pacientes en tratamiento con efavirenz, el 15.6% tiene el diagnóstico de depresión. De los 14 pacientes sin efavirenz, el 14.3% tiene el diagnóstico de depresión anotado en el expediente clínico. Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,89$).

Tabla 22: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el uso de fluoxetina en relación con el efavirenz. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Fluoxetina	No utiliza Efavirenz		Sí utiliza Efavirenz		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
No	12	85.7	75	78.1	87
Sí	2	14.3	21	21.9	23
Total	14	100.0	96	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La tabla 22 permite identificar los porcentajes de pacientes en tratamiento antidepressivo con fluoxetina, independientemente del diagnóstico de depresión. De los 96 pacientes en tratamiento antirretroviral con efavirenz, el 21.9% asocia fluoxetina en el esquema de medicamentos. De los 14 pacientes sin tratamiento con efavirenz, el 14.3% asocia fluoxetina en el esquema de tratamiento. Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,47$).

Tabla 23: Distribución porcentual de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010, según el diagnóstico de depresión en relación con el uso de fluoxetina. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Diagnóstico depresión	No usa Fluoxetina		Sí usa Fluoxetina		Total
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
No	87	100.0	6	26.1	93
Sí	0	0.0	17	73.9	17
Total	87	100.0	23	100.0	110

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

Según los datos obtenidos en la Tabla 23, existe un porcentaje de pacientes que recibe tratamiento antidepresivo con fluoxetina pero sin el diagnóstico de depresión. El 26.1% de los pacientes que usan fluoxetina no tienen un diagnóstico de depresión. No obstante, todos los pacientes con diagnóstico de depresión sí tienen fluoxetina como parte del esquema de tratamiento.

Tabla 24: Distribución porcentual para la comparación de variables numéricas de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el 2010. Departamento de Inmunología del Hospital México.

Características	Sí utiliza Efavirenz		No utiliza Efavirenz	
	Promedio	Desv.estandar	Promedio	Desv.estandar
Edad	37.05	13.605	39.6	10.1
Conteo linfocitario	219.1	134.1	156.6	123.8
Carga viral	92265.9	135850.4	834624.5	2756690.1

Fuente: Servicios de registros médicos. Hospital México 2010.

La Tabla 24 muestra las comparaciones entre variables edad, conteo linfocitario inicial y carga viral inicial entre los dos grupos de pacientes analizados. Los datos muestran que los dos grupos son similares. La edad promedio de la población en estudio es de 37.05 para los pacientes en tratamiento con efavirenz, mientras que la

edad promedio para los pacientes sin efavirenz es de 39.6 ($p=0,51$). El conteo linfocitario inicial promedio es de 219.1 para los pacientes con efavirenz, mientras que para pacientes sin efavirenz es de 156.6 ($p= 0,1$). La carga viral inicial promedio para pacientes con efavirenz es de 92 265.9, mientras que para los pacientes sin efavirenz es de 834 624.5 ($p= 0,35$).

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Caracterización de la población

Los datos obtenidos en el presente estudio permiten caracterizar la población que durante el 2010 inicia una terapia antirretroviral en la consulta externa del Departamento de Inmunología del Hospital México. Según los porcentajes previamente descritos, la mayoría de pacientes son hombres, de 20 a 49 años, solteros y con estudios universitarios completos.

Teva y colaboradores en el 2012, realizan una revisión de la situación epidemiológica para América Latina en la primera década del siglo XXI. Para Costa Rica, el número total de casos (adultos y niños) por VIH es de 9800, de los cuales el 69.4% son hombres y el 28.6%, mujeres. Además Costa Rica, junto a México y Panamá, son los países con mayor porcentaje de varones adultos con VIH/SIDA. Dadas las estadísticas anteriores, es esperable que la muestra del presente estudio sea predominantemente masculina.

En el análisis efectuado por Viard y colaboradores del estudio EuroSIDA, se documentó que la muestra poblacional de pacientes infectados con VIH que recibió un tratamiento antirretroviral, fue de 1956 pacientes con una edad promedio de 37.2 años (Viard et al, 2001). La edad promedio del presente estudio es de 37.4 años. Por lo tanto, existe una correspondencia con la estadística mundial para la edad de inicio de tratamiento antirretroviral. Los resultados tienen relevancia clínica al comprender el pico porcentual a la población económicamente activa y ser los grupos etarios con mayor responsabilidad social.

El estado civil tiene relación con los grupos etarios descritos anteriormente. En ellos es usual que la estabilización emocional y de pareja sea parte de los proyectos de vida aún en proceso. Además es importante recalcar la flexibilización de los modelos tradicionales de algunos sectores sociales, en relación con la formación y disolución de las uniones conyugales. Específicamente en América Latina, éstas se dan en un marco de desigualdad social y de género, característico de los países de la región (García B & Rojas O, 2001). También es relevante asociar los resultados con las vías de transmisión del virus. En Costa Rica, la principal vía de transmisión del VIH es sexual; específicamente, homo/bisexual (ONUSIDA, 2010). Por lo tanto, existe un sesgo estadístico en los porcentajes obtenidos, al no contemplar la orientación sexual de la población en estudio, que podría dar razón a la gran cantidad de pacientes solteros (as).

La escolaridad de población en estudio es predominantemente universitaria. Sin embargo, es importante recalcar que estos resultados caracterizan el nivel educacional de los pacientes al iniciar la terapia antirretroviral y puede no ser el mismo al momento de la infección. La importancia de estos datos radica en las intervenciones posteriores de prevención y adherencia al tratamiento que se pueden implementar una vez iniciada una terapia antirretroviral. A nivel internacional, las estadísticas son muy variables según los índices de escolaridad para cada región. Por ejemplo, en un estudio realizado en Cuba, sobre la situación epidemiológica de la infección por VIH, se determinó que el 69% de los sujetos infectados tenían un nivel primario de escolaridad seguidos por el 12% con un nivel universitario. La frecuencia de la muestra es un reflejo de los aspectos en los que necesariamente se debe insistir: en que la infección por VIH no depende de la profesión, educación o nivel cultural de las personas, todos por igual corren el mismo riesgo si no se toman las medidas de precaución pertinentes. (Casanova C, 2006).

Además de las características sociodemográficas de la muestra poblacional, las variables en estudio permiten establecer un perfil clínico de los pacientes. Según los resultados obtenidos, el mayor porcentaje presenta un rango linfocitario (linfocitos CD4) inicial de 0 a 200 células/ul, una carga viral inferior a 50.000 copias/ml, efavirenz como parte del esquema antirretroviral, sin depresión y sin uso de fluoxetina y un rango de 3 a 5 consultas médicas para el seguimiento durante el 2010.

Puesto que el principal objetivo del estudio es correlacionar la sintomatología depresiva con el inicio de un esquema antirretroviral con base en efavirenz; es esperable encontrar, que la mayoría de pacientes cumplen con los criterios establecidos por las normas internacionales para el inicio de esquema antirretroviral combinado. Las guías de manejo para tratamiento de la infección por VIH recomiendan iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos y en pacientes con número de linfocitos por debajo de 350 células/ml, independientemente de la carga viral. En el caso de tener un conteo linfocitario por encima de 350 células/ul, es necesario tomar en cuenta la carga viral para atrasar el inicio de un esquema antirretroviral (Santamaría et al, 2002). El 82.8% de los pacientes tienen un conteo linfocitario menor a 350 células/ml y una carga viral inferior a las 50. 000 copias/ml, lo cual según la evidencia clínica de eficacia, los hace candidatos a utilizar efavirenz (Dybul et al, 2002). El 12.7% de los pacientes que no utilizan efavirenz se debe a contraindicaciones propias del medicamento; o bien, por la carga viral mayor a 50. 000 copias/ml. Según los datos recolectados en los expedientes clínicos, la mayoría inicia lopinavir/ritonavir (Kaletra) en vez de efavirenz. El alcance del estudio no permite especificar las razones por las cuales se inicia un antirretroviral distinto del efavirenz.

El inicio de un esquema antirretroviral para la población en estudio se realiza con base en las guías de manejo internacionales, según los datos previamente descritos. No obstante, la fecha de inicio es durante el período de tiempo establecido entre el 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010. Por lo tanto, la cantidad de citas para el seguimiento, luego de haber comenzado la terapia antirretroviral, depende de la fecha de prescripción. La mayor cantidad de citas corresponde a los pacientes que iniciaron tratamiento en el primer período del 2010; o bien, quienes requirieron un mayor seguimiento debido a su condición médica. Los resultados indican que la mayoría de pacientes, tienen de 3 a 5 citas de seguimiento, y la importancia clínica de este dato radica en ser el período para tamizar la sintomatología depresiva.

La depresión en la población infectada con el VIH alcanza valores estadísticos importantes. Según Noqueria y colaboradores en el 2006, los valores se encuentran en torno al 21.8% en una población latinoamericana. No obstante, los signos y síntomas depresivos pueden ser constitutivos de la infección por VIH, efectos secundarios de los medicamentos utilizados, infecciones oportunistas, o de una

patología asociada al VIH. Además, la depresión y la degeneración del tejido neuronal cerebral en la enfermedad VIH, hace difícil establecer un diagnóstico preciso (McEnany et al, 1998). El 15.5% de la muestra poblacional del presente estudio tiene el diagnóstico de depresión anotado en su expediente clínico. No obstante, el 20.9% tiene tratamiento con fluoxetina, lo cual indica que el medicamento es prescrito para otros diagnósticos distintos de depresión o hay escaso registro de la misma. Las limitaciones en el análisis de este resultado corresponden a que no se especifica si la depresión existía previa al inicio de tratamiento antirretroviral, el diseño del estudio no permite controlar las variables y la población (grupo control) para asociar la depresión con el inicio del antirretroviral y además existe variabilidad en la pericia clínica del personal de salud a cargo del diagnóstico. De todas maneras, los resultados justifican la necesidad de realizar estudios con un diseño metodológico que permita abordar estas limitaciones; así como, implementar herramientas para tamizar sintomatología depresiva a cargo de personal debidamente capacitado en salud mental.

Análisis de las características de los pacientes y el uso de efavirenz

Una vez realizada la caracterización de la población infectada con VIH que inicia con tratamiento antirretroviral en el 2010, se procede a dividir la muestra poblacional en dos grupos: (a) pacientes en esquema antirretroviral con efavirenz y (b) pacientes en esquema antirretroviral sin efavirenz. El análisis de los resultados obtenidos en ambos grupos según sexo, estado civil, escolaridad y número de consultas médicas no muestra diferencias estadísticamente significativas. Los mayores porcentajes para cada variable concuerdan con los datos obtenidos para toda la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral en el período del 1° de enero 2010 al 31 de diciembre del 2010.

El 15.5% de la población infectada con VIH que inicia un esquema antirretroviral tiene depresión. No obstante, cuando se analizan los dos grupos por separado, no se encuentran diferencias estadísticamente relevantes. El 14.3% de los pacientes sin efavirenz tienen el diagnóstico de depresión. Con un porcentaje muy similar, el 15.6% de los pacientes con efavirenz también tienen depresión. Por lo tanto, si se comparan ambos grupos, el inicio de efavirenz no marca un repunte en las estadísticas para

dicho diagnóstico. Cabe recalcar que para determinar la asociación directa del efavirenz con síntomas depresivos se requiere de un estudio de cohorte.

Por lo tanto, los resultados obtenidos no permiten concluir con claridad, que la depresión aumenta con el inicio del efavirenz. No obstante, los altos índices de depresión en esta población pueden impactar negativamente la capacidad de adherencia al esquema antirretroviral, tal y como es descrito en la literatura.

Los datos registrados, muestran el conteo de consultas médicas durante un período de tiempo limitado. Se requiere de un seguimiento a largo plazo, mayor al establecido, para poder determinar el impacto de la depresión sobre el esquema antirretroviral. La totalidad de los pacientes mantuvieron el antirretrovírico, ya sea con o sin el efavirenz, durante el período del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010.

El uso de fluoxetina en cada grupo, tampoco muestra diferencias estadísticas significativas. En el presente estudio, se desconoce la pericia clínica para el diagnóstico de depresión por parte del personal de salud a cargo; por lo tanto, la mayor cantidad de pacientes con uso de fluoxetina pero sin diagnóstico de depresión podría ser explicada por un subregistro de dicha patología, o por el uso del medicamento en un diagnóstico distinto de la depresión. Llama la atención que en el grupo sin efavirenz concuerda el diagnóstico de depresión con el uso de fluoxetina; no así, en el grupo con efavirenz. Esto podría significar un mayor porcentaje de depresión en los pacientes con efavirenz.

Los estudios más recientes sobre el impacto del efavirenz en la sintomatología depresiva muestran hallazgos contradictorios. En el 2006 Journout y colaboradores, realizaron un estudio en el cual no se encontró una asociación significativa entre el efavirenz y un aumento en el riesgo de depresión. Sin embargo, Clifford y colaboradores, determinaron que sí existen síntomas depresivos, en su mayoría transitorios y durante las primeras cuatro semanas de inicio de la medicación. Además no hallaron deterioro en el rendimiento neuropsicológico durante los tres años de seguimiento, pero estos resultados fueron dependientes de los niveles del medicamento en sangre. Finalmente, Tashima y colaboradores en el 2008 determinaron que el 8% de los pacientes en tratamiento con efavirenz desarrollaron

depresión comparados con tan solo un 3% en pacientes con otro antirretroviral (inhibidor de la proteasa).

Específicamente en Costa Rica, no existen estudios de análisis del impacto de las manifestaciones neuropsiquiátricas del efavirenz en la población infectada con VIH. Por lo tanto, este trabajo corresponde a la primera investigación realizada en el país con respecto al perfil de efectos secundarios del efavirenz en una población infectada con VIH. Según los datos obtenidos, no existe un aumento en los registros de depresión una vez iniciado un esquema antirretroviral con efavirenz. No obstante, el porcentaje de depresión es de un 15 a un 22%, lo cual justifica seleccionar adecuadamente los pacientes candidatos al tratamiento; así como, establecer un control y seguimiento a cargo de un equipo multidisciplinario, en el que haya personal debidamente capacitado en salud mental.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes infectados con VIH que inician esquema antirretroviral con efavirenz en la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010, son predominantemente hombres, con edades entre los 20 y 49 años, solteros y con estudios universitarios completos.
2. Las características sociodemográficas de la población en estudio traducen gran impacto sociolaboral. La infección por VIH es independiente del nivel educacional, lo cual significa que las medidas de prevención son poco eficaces. Además, al ser parte de una población económicamente activa, hay indudablemente un deterioro en los niveles de calidad de vida y con ello una mayor problemática social.
3. Se deben establecer medidas de prevención en contra de la infección por VIH que se adapten a las necesidades de la población según las características sociodemográficas.
4. Los pacientes infectados con VIH, que inician un esquema antirretroviral en la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010, cumplen adecuadamente con los criterios de selección según las guías internacionales de tratamiento.
5. La mayor cantidad de pacientes infectados con VIH, que inician un esquema antirretroviral en la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010, no tienen depresión y no usan fluoxetina. No obstante, al haber un

mayor porcentaje del uso de antidepresivo con respecto al diagnóstico de depresión, se puede concluir que el medicamento fue prescrito para otra patología; o bien, no se anotó el diagnóstico de trastorno depresivo en el expediente clínico.

6. Las limitaciones del estudio no permiten determinar si el trastorno depresivo, al iniciar un tratamiento antirretroviral, es un primer y único episodio; o bien, una depresión crónica. Para ello, es necesario un estudio de cohorte.
7. Al comparar los dos grupos de pacientes, con y sin efavirenz, los índices de depresión son muy similares. Por lo tanto, al no haber diferencias estadísticamente significativas, no existe una correlación entre la sintomatología depresiva y el inicio de un tratamiento antirretroviral con efavirenz.
8. La depresión es un diagnóstico de gran relevancia clínica en la población infectada con VIH, ya que puede impactar de forma negativa en la adherencia al esquema antirretroviral y con ello perjudicar la evolución de la enfermedad. No obstante, la pobre asociación entre depresión y el inicio del efavirenz, junto con la limitación en el tiempo de análisis del presente estudio, imposibilita concluir que la mala adherencia al esquema antirretroviral pueda ser producto del efavirenz.
9. Los pacientes infectados con VIH tienen una mayor vulnerabilidad a trastornos depresivos debido a los múltiples factores biopsicosociales involucrados. Por lo tanto, el estudio de esta población podría esclarecer la etiología de los trastornos depresivos y así implementar una terapéutica más específica y efectiva.
10. La elección de un esquema antirretroviral requiere la participación de un equipo multidisciplinario.

RECOMENDACIONES

1. La incidencia de morbilidades y complicaciones propias de la infección por VIH, hace indispensable una valoración en equipo multidisciplinario para el abordaje de estos pacientes.
2. Se debe crear una comisión evaluadora, integrada por varias especialidades, en las que se incluya salud mental, para seleccionar adecuadamente los pacientes candidatos a un esquema antirretroviral y poder así darles seguimiento.
3. Debido a las dificultades diagnósticas de la depresión en la población infectada con VIH, los pacientes deben ser evaluados por un personal entrenado en salud mental (psiquiatría, psicología y enfermera en salud mental).
4. Se debe establecer un plan de manejo específico para el tratamiento de la depresión según las necesidades de la población infectada con VIH.
5. Es prioritario informar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios al iniciar un tratamiento antirretroviral.
6. Es necesario psicoeducar a la población infectada con VIH y a sus redes de apoyo en técnicas de salud mental, en identificación de síntomas depresivos y activación del sistema de salud para una atención oportuna.

ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH



Clinica de Atención Integral al Portador de VIH/SIDA
 Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social
 Teléfono 242-8717, TeleFax 296-8822



Hoja de evaluación para terapia antirretroviral de VIH	
1. Nombre:	2. No Caso
3. No. Expediente:	4. Teléfono:
6. Domicilio:	5. Nacionalidad:
8. Edad:	7. Escolaridad:
9. Sexo: F M	11. Ocupación:
Análisis Clínico: Infección por VIH Fecha: Cuando conoció su diagnóstico por primera vez (fecha) Otros diagnósticos (fecha) y tratamiento	
Laboratorio: Linfocitos T CD4+ fecha Carga viral por VIH copias/ml) ___/___/___ (fecha) Fecha Hba. Hta. Neut. % Linfos. % UN Creat FA . GGT . AST . ALT . BT . BD PK : . DHL . VES . VDRL	
Motivo de valoración (fecha): ___/___/___ <input type="checkbox"/> Inicio, <input type="checkbox"/> cambio, <input type="checkbox"/> exp ocupacional, embarazo, <input type="checkbox"/> exp no ocup. ___/___/___ <input type="checkbox"/> Inicio, <input type="checkbox"/> cambio, <input type="checkbox"/> exp ocupacional, embarazo, <input type="checkbox"/> exp no ocup. ___/___/___ <input type="checkbox"/> Inicio, <input type="checkbox"/> cambio, <input type="checkbox"/> exp ocupacional, embarazo, <input type="checkbox"/> exp no ocup.	
Tratamiento: 1. _____ 2. _____ 3. _____	Efectos adversos _____ _____
NOTAS:	

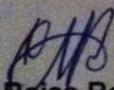
ANEXO 2: Carta del filólogo

CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN FILOLÓGICA Y LINGÜÍSTICA

El suscrito, **Carlos Manuel Rojas Rodríguez**, cédula de identidad número 2-301-440, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes, carné número 04724, hago constar que el trabajo final de graduación para optar por el Posgrado en Psiquiatría, perteneciente al **Dr. Jorge Mario León Salas**, acerca del tema: *“El impacto del inicio de tratamiento con efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes diagnosticados con VIH que fueron atendidos en la consulta externa del Hospital México durante el período del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2010”*, se sometió a una cuidadosa revisión filológica y lingüística.

Considero que dicha tesis se ajusta a los requerimientos técnicos exigidos por esas disciplinas.

Heredia, 22 de octubre de 2012



Carlos Manuel Rojas Rodríguez
Cédula 2-301-440
Carné 04724

BIBLIOGRAFÍA

Antakly de Mello V, Malgebier A. Depression in women infected with HIV. Rev Bras Psiquiatr 2006; 28: 10-7.

Asch S, Kilbourne A, Gifford A, Burnam M, Turner B, Shapiro M, et al. Underdiagnosis of HIV. Who are we missing? J Gen Intern Med 2003; 18: 450-60.

Belkin GS, Fleishman J, Stein MD, et al: Physical symptoms and depressive symptoms among individuals with HIV infection; Psychosomatics 1992; 33:416-42.

Best S, Le Tissler P, Stoye J. Endogenous retroviruses and the evolution of resistance to retroviral infection. Trends in Microbiology 1997; 5 (8): 313- 318.

Bing E, Burnam A, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus infected adults in the United States. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 721-8.

Bollinger RC, Brookmeyer RS, Mehendale SM, et al. Risk factors and clinical presentation of acute primary HIV infection in India. JAMA 1997;278:2085-9.

Boris- Lawrie K, Temin H. Replication cycle and safety considerations for retrovirus-mediated gene therapy. Annals of the New York Academy of Science 2006; 716 (1): 59- 71.

Burack JH, Barrett D, Stall R, et al: Depressive symptoms and CD4 lymphocyte decline among HIV infected men. JAMA 1992; 270:2568-2573.

Casanova C. Situación epidemiológica de la infección por VIH en el área de salud del policlínico Héroes del Moncada. Revista Cubana Enfermería 2006; 22 (2): 1-8.

Celano CH, Freudenreich O, Fernández- Robles C, et al. Depressogenic effects of medications: a review. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:109-125.

Chesney M. Adherence to HAART Regimens. *AIDS Patient Care and STDs* 2003; 17(4): 169- 177.

Clifford D, Evans S, Yang Y, et al. Long term impact of efavirenz on neuropsychological performance symptoms in HIV- infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials* 2009;10(6):343–355.

Coffin J. Structure, replication and combination of retroviruses genomes: some unifying hypotheses. *J. gen. Virol* 1979; 42: 1- 26.

Colibazzi T, Hsu T, Gilmer S. Human immunodeficiency virus and depression in primary care: A clinical review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 201- 11.

Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-40.

Danzter R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29(2): 247- 264.

Díaz H, Silva E, Rodríguez O et al. Uso del ELISA DAVIH Ac p24 en el seguimiento clínico de personas infectadas por el VIH- 1- LABORAT- acta 1996; 8(1): 15-18.

Dybul M, Fauci A, Bartlett J, et al. Guidelines for using antiretroviral among HIV- infected adults and adolescents: the panel on clinical practices for the treatment of HIV. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (5): 381- 433.

Diccionario Manual de la Lengua Española Vox. © 2007 Larousse Editorial, S.L.

DSM IVTR. Criterios Diagnósticos. Asociación Americana de Psiquiatría Editorial Masson 2002.

Eckstein DA, Penn ML, Korin YD, et al. HIV- 1 actively replicates in naive CD4+ T cells residing within human lymphoid tissues. *Immunity* 2001; 15(4): 671- 680.

Fauci A. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239 (4840): 617- 622.

Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Principios de medicina interna. 17ª edición Volumen II. México DF: McGraw Hill, 2009. pp 2705- 2740.

Fernández F. Manejo psiquiátrico de la infección por VIH y del SIDA. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 2002; 66 (1): 35-44.

Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Medicine* 2003; 4 (3): 255- 262.

Fumaz CR, Tuldrà A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:244–253.

García B, Rojas O. Las uniones conyugales en América Latina: transformaciones en un marco de desigualdad social y de género. Disponible en: <http://www.cepal.org/publicaciones/xml/9/22069/lcg2229-p3.pdf>. Consultado el 10 de setiembre del 2012.

Gibbie T, Mijch A, Ellen S, et al. Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2 year follow-up. *HIV Med* 2006; 7: 112-21.

Gonzalez J, Batchelder A, Psaros C et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:181–187.

Grossman Z, Meier- Schellersheim, Paul W et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nature Medicine* 12, 289- 295 (March 2006).

Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. *JAMA*. 2008;300(5):555–570.

Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in a observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor- treated patients. *HIV Clin Trials* 2005;6(4):187–196.

Hernández JC. Manifestaciones digestivas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Revista Cubana de Medicina* 2006;45 (1): 0-0.

Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LM et al. Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV- infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 384-390.

Israelski D, Prentiss D, Lubega S, et al. Psychiatric co-morbidity in vulnerable populations receiving primary care for HIV/AIDS. *AIDS Care* 2007; 19: 220-25.

Journot V, Chêne G, De Castro N, et al. Use of Efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *CID* 2006; 42:1790- 9.

Katzung Bertram. *Farmacología básica y clínica*. 10ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2007. Pp 65-74, 817- 848.

Kenedi CA & Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side effects of efavirenz. *AIDS Behav* 2011; 15: 1803-1818

Kupfer D, Frank E, Phillips M. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012; 379 (9829):1045- 1055.

Lange J, de Wolf F, Goudsmit J. Markers for progression in HIV infection. *AIDS* 1989; 3 (1): 153- 160.

Levy J. HIV pathogenesis and long- term survival. *AIDS* 1993; 7:1401- 1410.

León Bratti, María Paz. Entrevista personal. 21 noviembre 2011.

Leonard, BE, Myint, A. Inflammation and depression: Is there a causal connection with dementia? *Neurotoxicity Research* 2006;10: 149–160.

Lochet P, Peyriere H, Lotthé A, et al. Long term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Medicine* 2003; 4: 62-66.

Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV Infection. *JAMA* 2001;286:2981-2987.

Marcellin F, Moh Raoul, Carrieri MP, et al. Depressive symptoms and exposure to efavirenz in west African HIV- infected adults. *HIV Clin Trials* 2008;9(6):445–447.

May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368 (9534): 451- 458.

McEnany GW, Hughes AM, Lee KA. Depresión y HIV: una perspectiva de intervención sobre una compleja relación. *Revista de Toxicomanías* 1998; 15:15- 33.

Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV- 1 infection predicted by the quality of virus in plasma. *Science* 1996; 272 (5265): 1167- 1170.

Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.

Miró JM, Sued O, Plana M, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(10): 643- 659.

Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22- 29.

Noqueira L, De Fátima P, Crosland M. Anxiety and depression assessment prior to initiating antiretroviral treatment in Brazil. *AIDS Care* 2006; 18: 529-36.

Olley B, Seedat S, Nei D, Stein D. Predictors of mayor depression in recently diagnosed patients with HIV/AIDS in South Africa. *AIDS Patients Care STDS* 2004; 18: 481-487.

ONUSIDA. Report on the global AIDS epidemic, 2010. Disponible en: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm. Consultado el 19 de agosto de 2012.

Pao M, Lyon M, D'Angelo L, et al. Psychiatric diagnoses in adolescents seropositive for the human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 240-4.

Pedersen OS, Pedersen EB. Non- nucleoside reverse trasncriptase inhibitors: the NNTRI boom. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 1999; 10: 285- 314.

Peset JL. La historia de la psiquiatría vista por un historiador. *Atopos* 2003; 1: 25- 32

Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how HIV- infected cells avoid immune eradication. *Nature Reviews Immunology* 3, 97- 107 (February 2003).

Rabin J. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5:163-71.

Rabson AB, Martin MA. Molecular organization of the AIDS Retrovirus. *Cell* 1985; 40: 477- 480.

Ramaut A, Posada D, Crandall K et al. The causes and consequences of HIV evolution. *Nature Reviews Genetics* 5, 52- 61 (January 2004).

Repetto M, Petitto J. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psychosom Med* 2008; 70: 585-92.

Rihs TA, Begley K, Smith DE, et al. Efavirenz and chronic psychiatric symptoms: a cross sectional case control study. *HIV Medicine*. 2006; 7:544–548.

Sadock B y Saddock V. Kaplan & Saddock Sinopsis de Psiquiatría. 10ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. pp 527- 578.

Santamaría JM, Barros C, Dronda F, et al. Tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (2): 3-9.

Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.

Spire B, Ségolène D, Sourville M, Leport C et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV- infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Social Science & Medicine* 2002; 54 (10): 1481- 1496.

Starece F, Ammassari A, Trotta M, et al. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 15: s136-s139.

Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, et al. Neurological symptoms during Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Correlate with High Levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infec Dis* 2000; 30 (6): 962-965.

Tashima K, Staszewski S, Nelson M, et al. Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *AIDS*. 2008;22(2):275–9.

Teva I, Bermúdez M, Ramiro M, Buela-Casal G. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI. Análisis de las diferencias entre países. *Rev Med Chile* 2012; 140: 50-58.

Tindall B, Cooper DA, Donovan B, Penny R. Primary human immunodeficiency virus infection. Clinical and serologic aspects. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2:329-41.

Tortajada C, Garcia F, Plana M, et al. Comparison of T cell subsets reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV diseases. *AIDS* 2000;25:4396-405.

Treisman G, Kaplin A. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002; 16: 1201-15.

Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988; 240 (4858): 1427- 1435.

Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus- infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; 183: 1290- 1294.

Volhardt LT: Psychoimmunology: A literature review; *Am J Orthopsychiatry* 1991; 61:35-46

Wolff C, Alvarado R, Wolff M. Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. *RevChil Infect* 2010; 27(1): 65- 74.

World Health Organization. *Antiretroviral Treatment for HIV Infection in Adults and Adolescents: Towards Universal Access. Recommendations for a Public Health Approach. 2006 Revision.* Geneva: WHO; 2006.

Wu L, KewalRamani V. Dendritic cell- interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nature Reviews Immunology* 6, 859- 868 (November 2006).

Yi M, Mrus J, Wade T, et al. Religion, spirituality, and depressive symptoms in patients with HIV/AIDS. *J Gen Intern Med* 2006; 21: s21-s27.

Yun L, Maravi M, Kobayashi J, et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV- infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:432-438.