

LA INFECCIÓN POR EL VIH

Guía Práctica



© Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

Título: La infección por el VIH: Guía práctica. 2ª Edición

Editores:

Jerónimo Pachón Díaz

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Emilio Pujol de la Llave

Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez

Antonio Rivero Román

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Secretaría de redacción:

Manuel Millá Martín

Secretaría técnica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Sevilla

I.S.B.N.: 84-607-8221-2

Depósito Legal: SE-2227-2003

Producción: Gráficas Monterreina S.A.

Agradecimientos

*A la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía
por su apoyo y colaboración*

Dedicatoria

*A las personas infectadas por el VIH
y a los profesionales que les atienden*

PRESENTACIÓN

Sólo han pasado tres años y ya tenemos en nuestras manos una segunda edición actualizada de la Guía práctica de atención a las personas infectadas por el VIH. Ello quiere decir que la publicación se ha mostrado como un instrumento útil y práctico para guiar las intervenciones y mejorar la calidad de la atención personalizada y de los servicios. Por otro lado, la necesidad de incorporar técnicas y conocimientos, en tan breve espacio de tiempo, manifiesta la capacidad de los profesionales del sistema público y la intención decidida de la Consejería de Salud; ambas iniciativas unidas en el propósito de facilitar la actualización necesaria, en aquellas áreas en las que se aportan innovaciones que redunden directamente en la calidad de la atención sanitaria que se presta en Andalucía.

Aunque esta actitud es hoy generalizable a todos los procesos de salud, precisamente es en la atención a las personas afectadas por la infección por el VIH/SIDA donde, desde sus inicios, se han ido sumando los progresos científicos y tecnológicos con los aspectos de atención más cualitativos y humanos; donde se han hecho converger la prevención y la asistencia clínica y se han tenido especialmente en cuenta los aspectos psicosociales para recuperar, en una atención integrada, el proyecto de vida de los afectados por esta importante enfermedad.

Esta perspectiva de la atención en el momento actual, nos obliga a prestar una asistencia continuada capaz de combinar los últimos conocimientos clínicos, de los niveles más especializados, con la capacidad de conectar los tratamientos y cuidados a la realidad vivencial del afectado/a con su entorno familiar y relacional, cometido que se realiza con el seguimiento desde Atención Primaria. Las expectativas del paciente, su calidad de vida y, en último caso, su grado de satisfacción, están en relación directa con esta concepción de la atención. Es aquí donde la guía presta un especial servicio, correlacionando los últimos avances con el mecanismo más adecuado para su aplicación, prestando en cada caso un seguimiento acorde con el momento que vive el enfermo y su evolución.

Lo cierto es que la entrega de los profesionales, que desde un lugar u otro, están implicados en la atención a esta enfermedad ha sido generosa desde los inicios, y sigue siendo decisiva en su evolución. Precisamente gracias a esta labor ha reducido sustancialmente su capacidad de incidencia y, hoy una vez más, a través de este instrumen-

to adecua la mejor atención a sus pacientes. Solo me resta pues agradecer este alto nivel de atención a aquellos que lo han hecho posible y a aquellos otros que la utilizan para mejorar los servicios públicos y la calidad de vida de estos enfermos.

María Antigua Escalera Urquiaga

Directora General de Salud Pública y Participación

Consejería de Salud de Andalucía

PRÓLOGO

La infección por el VIH no sólo constituye un inconmensurable problema mundial de Salud Pública, sino también un permanente reto para las autoridades, los investigadores y los profesionales sanitarios, todos los cuales han de enfrentarse a ella cada día mediante, entre otras actividades, la planificación de estrategias, la búsqueda de terapias eficaces, la prevención y el diagnóstico de nuevos casos, y la atención integral a las personas infectadas. A este respecto, en nuestra Comunidad Autónoma la atención especializada a los pacientes con infección por el VIH/SIDA es efectuada desde el principio de la epidemia por clínicos con un especial interés por la Patología Infecciosa, la mayoría de los cuales están integrados en la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). La magnitud de la infección por el VIH ha determinado que una parte muy importante de la labor asistencial, investigadora y docente de estos profesionales esté, precisamente, dedicada a ella. Fruto de esta intensa dedicación y de la experiencia de ella obtenida es el presente Manual, que constituye una nueva edición del que ya fuera publicado en el año 2000 y, aunque en sentido estricto no pueda considerarse como tal, de otro anterior que vio la luz en 1992, ambos editados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

El objetivo primordial de los editores es que este libro sea una herramienta útil (el epígrafe "guía práctica" con que ha sido titulado debe considerarse, pues, como una auténtica declaración de intenciones) para cualquier médico, tanto si pertenece a Atención Primaria, Centros de Drogodependencia o Sanidad Penitenciaria como si es un MIR u otro especialista hospitalario, que necesite realizar una consulta sobre cualquier problema clínico relacionado con la infección por el VIH/SIDA. En él se reúne, de forma fácilmente accesible y precisa, información exhaustiva y reciente acerca de todo el amplio espectro de temas que aquélla abarca. En la presente edición, que coincide con el vigésimo aniversario del descubrimiento del VIH, además de la revisión y puesta al día de todos los capítulos, se han incluido otros nuevos, como los dedicados a los efectos adversos del tratamiento antirretrovírico y al manejo de la coinfección por VIH/VHC, problemas ambos muy frecuentes y que han adquirido una gran relevancia clínica en estos últimos años.

En la realización de este Manual no sólo han participado miembros de SAEI, sino también otros profesionales de Atención Primaria, Atención Especializada y la Administración Sanitaria, que son expertos en determinados aspectos de la infección por el

VIH. A todos ellos, por su valiosa aportación científica, y a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, por su inestimable colaboración en la edición del Manual, quiero expresar en nombre de SAEI nuestro más profundo y sincero agradecimiento. Por último, deseo también felicitar a los coordinadores de la edición, los doctores Pachón, Pujol y Rivero, por el magnífico (y arduo) trabajo que han efectuado, con la esperanza de que su esfuerzo y el de todos cuantos han participado en el libro se vea recompensado con el interés y el reconocimiento de los lectores.

Fernando Lozano
Presidente de SAEI

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

ÍNDICE DE AUTORES	17
ABREVIATURAS	25
Capítulo 1. El virus de la inmunodeficiencia humana: Inmunopatogenia	29
<i>Álvaro Pascual y José Luis Corral</i>	
Capítulo 2. Epidemiología de la infección VIH y SIDA	37
<i>Elías J. Cañas, Francisco Javier García León y Gloria Andérica</i>	
Capítulo 3. Mecanismos de transmisión del VIH	55
<i>Juan Pasquau, Bárbara Valera y Pablo García López</i>	
Capítulo 4. Informando y educando en la consulta Estudio de contactos. Intervención precoz.....	67
<i>Pilar Vázquez Garijo</i>	
Capítulo 5. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto	85
<i>Salvador Pérez Cortés, Manuel Cayón y Begoña Esquitino</i>	
Capítulo 6. Diagnóstico de la infección por el VIH.....	95
<i>Manuel Rodríguez Iglesias y Alberto Terrón</i>	
Capítulo 7. Evaluación inicial y evolutiva del paciente infectado por el VIH.....	109
<i>Juan Gálvez y José Luis Villanueva</i>	
Capítulo 8. Utilidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la valoración de pacientes infectados por el VIH	117
<i>Francisco Javier Martínez Marcos, Yolanda Marín y Francisco Rodríguez Gómez</i>	
Capítulo 9. Infección aguda por el VIH	129
<i>Dolores Merino, Ricardo Creagh e Ignacio Martín Suárez</i>	
Capítulo 10. Otitis y sinusitis en la infección por el VIH	137
<i>Francisca Guerrero y José Antonio Girón</i>	
Capítulo 11. Neumonías en pacientes con infección por el VIH	145
<i>Elisa Cordero, M^a Jesús Rodríguez Hernández y Jerónimo Pachón</i>	
Capítulo 12. Tuberculosis e infección VIH	155
<i>José María Kindelán, Elisa Vidal y Clara Natera</i>	
Capítulo 13. Patología orofaríngea en la infección por el VIH.....	167
<i>José Juan Hernández Burruezo y Mohamed Omar Mohamed-Balghata</i>	
Capítulo 14. Enfermedad esofágica en pacientes infectados por el VIH	181
<i>Ignacio Moreno, Manuel Torres Tortosa y Jesús Canueto</i>	

Capítulo 15.	Síndrome diarreico en la infección por el VIH	191
	<i>Ignacio Suárez, José M^a Fajardo y José Adolfo Chacón</i>	
Capítulo 16.	Bacteriemia en pacientes infectados por el VIH	203
	<i>Manuel Torres Tortosa y Francisco Javier Caballero</i>	
Capítulo 17.	Manejo de las hepatitis agudas y crónicas en el paciente infectado por el VIH	211
	<i>José Hernández-Quero, Eugenio Pérez Guzmán, Federico García García, Miguel Ángel López Ruz y Grupo Consenso de SAEI</i>	
Capítulo 18.	Pérdida de peso en el paciente VIH	221
	<i>Jorge Marín, Arístides de Alarcón y Pilar Serrano</i>	
Capítulo 19.	Síndrome meníngeo en el paciente infectado por VIH	233
	<i>M^a Carmen Gálvez, Antonio R. Collado y Ana M^a Lazo</i>	
Capítulo 20.	Encefalitis y encefalopatías en pacientes infectados por el VIH	243
	<i>Luis Aliaga, Antonio Sampedro y Fernando Cobo</i>	
Capítulo 21.	Mielopatías y síndromes de neuropatías periféricas en la infección por el VIH	255
	<i>Miguel Angel García Ordóñez y Manuel Causse</i>	
Capítulo 22.	Manifestaciones cutáneas en la infección VIH	265
	<i>Enrique Nuño, Elena García Lora, Sonsoles Fernández Sepúlveda y Víctor Gutiérrez-Ravé</i>	
Capítulo 23.	Trastornos oculares asociados a la infección VIH.....	275
	<i>Luis Fdo. López Cortés, Rafael Luque y M^a Teresa Pastor</i>	
Capítulo 24.	Fiebre de origen desconocido en la infección por el VIH.....	281
	<i>Fernando Lozano y Juan Enrique Corzo</i>	
Capítulo 25.	Leishmaniasis e infección por el VIH	289
	<i>Juan A. Pineda, Juan Macías y José Ángel García García</i>	
Capítulo 26.	Neoplasias asociadas a la infección por VIH.....	303
	<i>Jesús Santos, Rosario Palacios y Josefa Ruiz Morales</i>	
Capítulo 27.	Enfermedades de transmisión sexual e infección por el VIH.....	313
	<i>Antonio Bascuñana e Isabel Pueyo</i>	
Capítulo 28.	Infecciones del paciente usuario de drogas parenterales.....	323
	<i>Antonio Vergara, Efraín Cruz y Manuel Torres Tortosa</i>	
Capítulo 29.	Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad.....	335
	<i>Antonio Rivero, Julián de la Torre y Francisco Javier Martínez Marcos</i>	
Capítulo 30.	Tratamiento de los principales infecciones oportunistas.....	353
	<i>Jesús Gómez Mateos y Eva M^a León</i>	
Capítulo 31.	Características de los antimicrobianos de uso en el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH	371
	<i>José Luis Prada, Javier de la Torre y Alfonso del Arco</i>	
Capítulo 32.	Principios generales del tratamiento antirretroviral	385
	<i>Emilio Pujol, Antonio Rivero, Fuensanta Cuesta y Pompeyo Viciano</i>	
Capítulo 33.	Antirretrovirales.....	403
	<i>Felipe Díez, Marcial Delgado y José Cabeza</i>	

Capítulo 34. Estudio de resistencias en la práctica clínica	413
<i>José Carlos Palomares</i>	
Capítulo 35. Interacciones farmacológicas frecuentes en pacientes con infección por el VIH.....	425
<i>Miguel Ángel Muniáin, Jesús Rodríguez Baño y Ángel Domínguez Castellano</i>	
Capítulo 36. Alteraciones morfológicas y estructurales: lipodistrofia y alteraciones óseas	433
<i>Juan de Dios Colmenero, Manuel Castaño y José M^a Reguera</i>	
Capítulo 37. Alteraciones metabólicas y toxicidad mitocondrial en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral	443
<i>Rosario Palacios, Mercedes González Serrano y Manuel Márquez Solero</i>	
Capítulo 38. Hepatotoxicidad por tratamiento antirretroviral y reacciones de hipersensibilidad.....	457
<i>Antonio Rivero, Jerónimo Pachón y Emilio Pujol</i>	
Capítulo 39. Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral.....	475
<i>Fernando Lozano, Juan Enrique Corzo y Eva M^a León</i>	
Capítulo 40. Síndrome de reconstitución inmune	491
<i>Rafael Jurado, Ángela Camacho y Antonio Rivero</i>	
Capítulo 41. Trasplante en el paciente infectado por el VIH.....	497
<i>Juan José Castón, Julián Torre-Cisneros, José Miguel Cisneros y Elías J. Cañas</i>	
Capítulo 42. Prevención de la infección por el VIH	507
<i>Cristina Aguado y M^a Teresa Brea</i>	
Capítulo 43. Profilaxis postexposición.....	515
<i>Montserrat Pérez Pérez, Manuel Zarzuela y Daniel Peña</i>	
Capítulo 44. Embarazo e infección VIH	525
<i>Emilio Pujol, Pilar Rodríguez Ortega y José C. Santos Mora</i>	
Capítulo 45. Infección por el VIH en pediatría	541
<i>Ángel Alejo, Joaquín Romero y M^a Luisa García Gestoso</i>	
Capítulo 46. Nefropatía en el paciente VIH.....	569
<i>Bosco Barón, José Manuel Lomas y Juana M^a García Moreno</i>	
Capítulo 47. Las casas de acogida para enfermos de SIDA. Su utilidad en la época del tratamiento antirretroviral de gran actividad.....	577
<i>Antonio Vergara, Antonio Bascuñana y José Antonio Girón</i>	
Capítulo 48. Organismos y mecanismos de apoyo sanitarios en Andalucía.....	587
<i>Javier Ortiz y Alfredo Rubio</i>	
PALABRAS CLAVES	597

AUTORES

José Adolfo Chacón

Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna-Infeciosos. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Cristina Aguado Taberné

Centro de Salud Occidente. Córdoba.

Ángel Alejo García-Mauricio

Sección de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Luis Aliaga Martínez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Gloria Andérica Frías

Registro de SIDA de Andalucía. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

Ana Arizcorreta Yarza*

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

**Grupo de Consenso de SAEI sobre la coinfección VHC/VIH.*

Bosco Barón Franco

Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Antonio Bascuñana Quirell

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Sanlúcar de Barrameda (Cádiz).

M^a Teresa Brea Ruíz

Enfermera comunitaria de enlace. Distrito Sevilla.

Francisco Javier Caballero Granado

Servicio de Medicina Interna. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

José Cabeza Barrera

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).

Ángela Camacho Espejo

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Jesús Canueto Quintero

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Elías J. Cañas García-Otero

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Castaño Carracedo
*Unidad de Enfermedades Infecciosas y VIH. Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.*

Juan José Castón Osorio
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Manuel Causse Prado
*Unidad de Enfermedades Infecciosas y VIH. Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.*

Manuel Cayón Blanco
Servicio de Medicina Interna. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz).

José Miguel Cisneros Herreros
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Fernando Cobo Martínez
Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Antonio R. Collado Romacho
Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Juan de Dios Colmenero Castillo
*Unidad de Enfermedades Infecciosas y VIH. Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.*

Elisa Cordero Matía
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

José Luis Corral Arias
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Juan Enrique Corzo Delgado
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Ricardo Creagh Cerquera
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Efraín Cruz Rosales
Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

Fuensanta Cuesta López
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Aristides de Alarcón González
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Julián de la Torre Cisneros
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Javier de la Torre Lima
*Consulta de Medicina Interna-VIH. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).*

Alfonso del Arco Jiménez
*Consulta de Medicina Interna-VIH. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).*

Marcial Delgado Fernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).

Felipe Díez García
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).

Ángel Domínguez Castellano
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Begoña Esquitino del Río
Servicio de Medicina Interna. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz).

José María Fajardo Picó
Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna-Infecciosos. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Sonsoles Fernández Sepúlveda
Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga).

Juan Gálvez Acebal
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

M^a Carmen Gálvez Contreras
Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería.

José Ángel García García
Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Federico García García.
Servicio de Microbiología y Biología Molecular. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

M^a Luisa García Gestoso
Sección de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco Javier García León
Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

Pablo García López
Centro de Salud de Cartuja. Granada.

Elena García Lora
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Juana M^a García Moreno
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Miguel Ángel García Ordóñez
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Antequera (Málaga).

José Antonio Girón González
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Jesús Gómez Mateos
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Mercedes González Serrano
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Francisca Guerrero Sánchez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Víctor Gutiérrez-Ravé Pecero
Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Motril (Granada).

José Hernández Quero
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

José Juan Hernández-Burruezo
Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén. Jaén.

Manuel Enrique Jiménez Mejías*
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.
**Grupo de Consenso de SAEI sobre la coinfección VHC/VIH.*

Rafael Jurado Jiménez
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

José María Kindelán Jaquotot
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Ana M^a Lazo Torres
Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Eva León Jiménez
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

José Manuel Lomas Cabeza
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Luis Fdo. López Cortés
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Miguel Ángel López Ruz.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Fernando Lozano de León-Naranjo
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Rafael Luque Márquez
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Macías Sánchez
Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Yolanda Marín Fernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Jorge Marín Martín
Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Merced. Osuna (Sevilla).

Manuel Márquez Solero
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Ignacio Martín Suárez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Francisco Javier Martínez Marcos
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Dolores Merino Muñoz
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Ignacio Moreno Maqueda
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Miguel Ángel Muniáin Ezcurra
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Clara Natera Kindelán
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Enrique Nuño Álvarez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga).

Mohamed Omar Mohamed-Balghata
Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén. Jaén.

Javier Ortiz González
Servicio de Programas. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

Jerónimo Pachón Díaz
Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Rosario Palacios Muñoz
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

José Carlos Palomares Folia
Sección Microbiología Diagnóstica Molecular. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Álvaro Pascual Hernández
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Juan Pasquau Liaño
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

M^a Teresa Pastor Ramos
Servicio de Oftalmología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Daniel Peña Jiménez
Servicio de Medicina Interna. Hospital del SAS de La Línea de la Concepción (Cádiz).

Salvador Pérez Cortés
Servicio de Medicina Interna. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz).

Eugenio Pérez Guzmán
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Montserrat Pérez Pérez
Servicio de Medicina Interna. Hospital del SAS de La Línea de la Concepción (Cádiz).

Juan Antonio Pineda Vergara
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

José Luis Prada Pardal
Consulta de Medicina Interna-VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Isabel Pueyo Rodríguez
Centro de Diagnóstico y Prevención de ETS. Sevilla.

Emilio Pujol de la Llave
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

José María Reguera Iglesias
Unidad de Enfermedades Infecciosas y VIH. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Antonio Rivero Román
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Jesús Rodríguez Baño
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco Rodríguez Gómez.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

María Jesús Rodríguez Hernández.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Rodríguez Iglesias
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

Pilar Rodríguez Ortega
Servicio de Medicina interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Joaquín Romero Cachaza
Sección de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Alfredo Rubio Sanz
Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

Josefa Ruíz Morales
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Antonio Sampedro Martínez
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Jesús Santos González
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

José C. Santos Mora
Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Aureliana Segador*
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
**Grupo de Consenso de SAEI sobre la coinfección VHC/VIH.*

Pilar Serrano Aguayo
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Ignacio Suárez Lozano
Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna-Infecciosos. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Alberto Terrón Pernía
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz).

Manuel Torres Tortosa
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Bárbara Valera Bestard

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Pilar Vázquez Garijo

Centro de Salud Bollullos Par del Condado. (Huelva).

Antonio Vergara de Campos

Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

Pompeyo Viciano Fernández

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Elisa Vidal Verdú

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

José Luis Villanueva Marcos

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Manuel Zarzuela Ramírez

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital del SAS de La Línea de la Concepción (Cádiz).

ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina	DLV: Delavirdina
ABC: Abacavir	DM: Diabetes mellitus
ACO: Anticoagulantes orales	EFV: Efavirenz
ACTG: AIDS Clinical Trial Group	EH: Enfermedad de Hodgkin
ADVP: Adicto/adicción a drogas por vía parenteral	EIA: Electroinmunoanálisis
ADN/DNA: Ácido desoxirribonucleico	ELISA: Enzimoinmunoanálisis
Ag: Antígeno	EMG: Electromiograma
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos	ETS: Enfermedades de transmisión sexual
AMO: Aspirado de médula ósea	FOD: Fiebre de origen desconocido
APV: Amprenavir	GAEI: Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas
ARN/RNA: Ácido ribonucleico	GB: Glucosa basal
ATB: Antibióticos	GESIDA: Grupo de Estudio del SIDA
AZT/ZDV: Zidovudina	HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad
BH: Biopsia hepática	HHV-8: Herpes virus humano tipo 8
CAES: Casas de acogida para enfermos de SIDA	HT: Hepatotoxicidad
CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, Ga., EEUU)	HTA: Hipertensión arterial
CE: Candidiasis esofágica	IC: Intervalo de confianza
CMV: Citomegalovirus	IDV: Indinavir
COF: Candidiasis orofaríngea	IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
CT: Criptococosis	IFI: Inmunofluorescencia indirecta
CTL: Actividad citotóxica	IgA: Inmunoglobulina A
CTX: Cotrimoxazol	IgG: Inmunoglobulina G
CVP: Carga viral plasmática	IgM: Inmunoglobulina M
d4T: Estavudina	IL-2: Interleucina 2
ddC: Zalcitabina	IM : Intramuscular
ddl: Didanosina	IMC. Índice de masa corporal

INF : Interferón
 INF-PEG : Interferón pegilado
 INH: Isoniazida
 IO : Infecciones oportunistas
 IP : Inhibidores de proteasas
 IRA: Insuficiencia renal aguda
 IRT: Insuficiencia renal terminal
 ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
 ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
 IV: intravenoso
 LCP: Linfoma cerebral primario
 LCR: Líquido cefalorraquídeo
 LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 LNH: Linfoma no Hodgkin
 LOV: Leucoplasia oral vellosa
 LPV: Lopinavir
 LPV/r: Lopinavir + Ritonavir
 LV: Leishmaniasis visceral
 MAC: *Mycobacterium avium complex*
 MI/EI: Medicina Interna /Enfermedades Infecciosas
 MM: Mononeuritis múltiple
 NAVIH : Nefropatía asociada al VIH
 NFV: Nelfinavir
 NPC : Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 NVP/NEV: Nevirapina
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 ONG: Organización no gubernamental
 PAAF: Punción aspirativa con aguja fina
 PACTG: Pediatrics AIDS Clinical Trials Group
 PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
 PDI: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria
 PMM. Programa de mantenimiento Metadona
 PMN: Polimorfonucleares
 PP: Polirradiculopatía progresiva
 PPD: Derivado proteico purificado (prueba tuberculina)
 PPE: Profilaxis postexposición
 PSD: Polineuropatía simétrica distal
 RBV: Ribavirina
 RHS: Reacciones de hipersensibilidad
 RIF: Rifampicina
 RFB: Rifabutina
 RM: Resonancia magnética
 RN: Recién nacido
 RR: riesgo relativo
 RTV: Ritonavir
 SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
 SNC: Sistema Nervioso Central
 SNP: Sistema Nervioso Periférico
 SQV: Saquinavir
 SK: Sarcoma de Kaposi
 SRA: Síndrome antirretroviral agudo
 SRI: Síndrome de reconstitución inmune
 STI: Interrupción estructurada del tratamiento
 TAR: Tratamiento antirretroviral
 TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
 TAC/TC: Tomografía computerizada
 TB: Tuberculosis
 TC: Toxoplasmosis cerebral
 TDF: Tenofovir
 TDO: Tratamiento directamente observado o supervisado
 TG: Triglicéridos
 TI: Transcriptasa inversa
 TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol
 TNF: Factor de necrosis tumoral

TS: Trabajador sanitario
TV: Transmisión vertical
UNOS: United Network for Organ Sharing
VEB: Virus de Epstein-Barr
VHA: Virus de la hepatitis A
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VHS: Virus herpes simple
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VO: Vía oral
VPH: Virus del papiloma humano
VSG: Velocidad de sedimentación globular
VZV: Virus varicela zóster
WB: Western blot

Capítulo 1

EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. INMUNOPATOGENIA

Alvaro Pascual Hernández y José Luis Corral Arias

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus (1). Estos virus tienen una serie de características específicas que son determinantes en la compleja patogenia de la infección por el VIH:

- Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus)
- En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados periodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente.
- Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI).
- Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans).

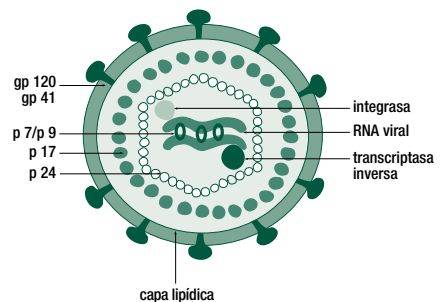
ESTRUCTURA y GENOMA (1) (figura 1)

- *Envoltura externa*: capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.

- *Nucleocápside*: proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7) y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora.

Esta estructura está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen 3 genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura) y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones.

Figura 1. Estructura del VIH

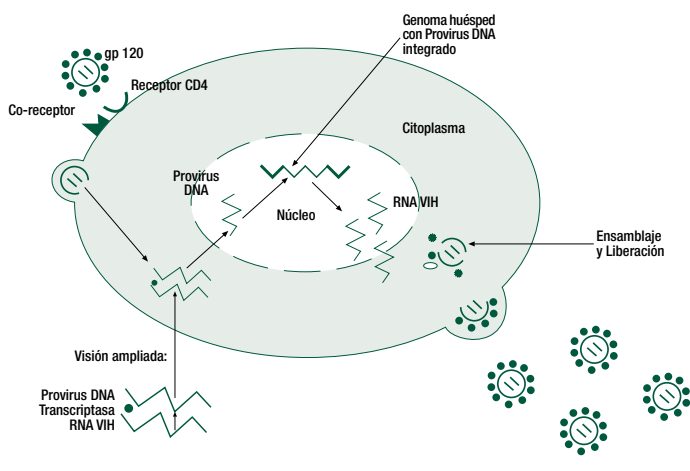


CICLO DE REPLICACIÓN (figura 2)

Unión de la gp120 del virión con el receptor CD4, presente en los linfocitos Th (CD4+), macrófagos y alguna otra célula (2). Se requiere la unión simultánea a un correceptor de quimiocinas que en los linfocitos es CXCR4 y en los macrófagos CCR5. Algunos virus podrían utilizar ambos correceptores. Actualmente se están investigando fármacos que inhiban la unión virión-huésped. A continuación se produce la fusión (gp41), penetración y denudación de la cápside: el ARN queda libre.

La transcriptasa inversa utiliza este molde y fabrica una doble cadena de ADN que

Figura 2. Replicación del VIH



emigra (translocación) hacia el núcleo de la célula donde queda integrado en su genoma. Los dos grupos de fármacos inhibidores de la transcriptasa actúan a este nivel. Lo característico del VIH es que una vez integrado en el genoma de la célula huésped puede replicarse masivamente (viremias altas) tal como ocurre en la primoinfección y en los estadios finales, hacerlo de forma controlada (viremias bajas persistentes) o permanecer latente (presencia del virus sin replicación: provirus). En la infección por el VIH ocurren estos tres hechos.

Cuando existe replicación, el provirus ADN transcribe su molde a ARN. Este emigra hacia el citoplasma, "construye" nuevos viriones que se ensamblan y liberan. Los fármacos inhibidores de la proteasa actúan a este nivel.

VARIABILIDAD GENÉTICA



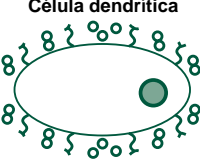
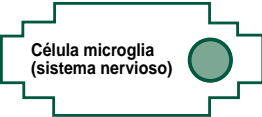

Como virus ARN que es, su genoma presenta muchas variantes (cuasiespecies). En relación con la envoltura (gen env) se conocen al menos 9 genotipos con una clara distribución geográfica: en Occidente predomina el B, en África subsahariana el A y C, y en el Sureste asiático el C, B y E. En relación con el gen gag se conocen 7 subtipos. Aunque existe cierta controversia, esta distribución geográfica puede explicar la diferente epidemiología (1,2). En África subsahariana y sudeste asiático, donde habitan el 90% de los afectados por el VIH la transmisión es heterosexual en el 90%, mientras en Occidente es fundamentalmente homosexual y parenteral. El tropismo que manifiestan los diferentes subtipos por las células de Langerhans del epitelio femenino es muy alto, al menos para el subtipo E, y muy bajo para el subtipo B.

Los retrovirus tienen capacidad de recombinación (forma de reproducción "sexual" primitiva) derivada de poseer 2 filamentos de ARN. Si en una célula huésped existen dos provirus diferentes, a la hora de la replicación, uno de los filamentos de un provirus puede recombinarse con el del otro dando lugar a una progenie heterocigota con las características de ambos (tropismo, resistencias a antirretrovirales, ...).

Las probabilidades de "equivocación" de la transcriptasa en la lectura del molde son similares a las de otros virus ARN (10^3 – 10^4). Sin embargo, sus elevadísimas tasas de replicación (10^{9-10}) amplifican extraordinariamente el número de mutaciones. Aunque muchas son defectivas, otras pueden originar en muy corto espacio de tiempo cambios biológicos de suma importancia, por ej.: resistencia a antirretrovirales.

COMPARTIMENTOS Y CINÉTICA DE REPLICACIÓN (figuras 3 y 4)

Figura 3. *Cinética de replicación: Papel de las principales células implicadas*

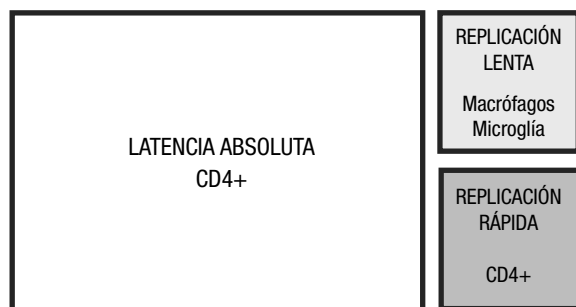
GANGLIO LINFÁTICO Y ORGANOS LINFÓIDES	OTRAS CELULAS DE ESTIRPE MACROFÁGICA
<p style="text-align: center;">Linfocito T CD4</p>  <p>Es el principal reservorio: el 40 % de los linfocitos están infectados: - 99%: infección latente. - 1%: cinética de replicación muy rápida.</p>	<p style="text-align: center;">Célula Langerhans (mucosas genitales)</p>  <p>En la transmisión sexual es la primera célula que contacta con el VIH. Emigra hacia el ganglio linfático con el virus en la superficie (transporte pasivo) o en su interior (infección).</p>
<p style="text-align: center;">Célula dendrítica</p>  <p>Célula en estrecho contacto con los linfocitos. Aunque no infectada, está rodeada de viriones. Predomina en la fase crónica de la infección y facilita el reclutamiento e infección de linfocitos activados.</p>	<p style="text-align: center;">Célula microglia (sistema nervioso)</p>  <p>Importante reservorio del virus en SNC. "Santuario". Cinética de replicación muy lenta.</p>
<p style="text-align: center;">Monocito Macrófago</p>  <p>El porcentaje de infección de las células del sistema monocito /macrófago es bajo: 1/15.000 en ganglio linfático y 1/100.000 en bazo. Su cinética de replicación es muy lenta.</p>	

La sangre periférica contiene alrededor del 1% de los linfocitos totales del organismo. Entre el 1-10 % están infectados. A pesar de que puedan existir cargas virales bajas (fase de latencia clínica) o indetectables (efecto de los antirretrovirales), en los órganos linfoides está ocurriendo algo cuantitativamente más importante.

Se estima que hasta un 40% de los linfocitos CD4+ del ganglio linfático están infectados: el 99 % de forma latente y el 1% en replicación activa (linfocitos activados). A pesar de esta baja proporción, su cinética de replicación es extraordinaria: se producen diariamente 10^{9-10} viriones que llevan a la destrucción de 10^{7-8} linfocitos CD4+/día por efecto citopático directo; es decir el 1% de los linfocitos totales del organismo. Esto llevaría a una rapidísima destrucción del sistema inmune. Sin embargo no es así, lo que significa que éste es capaz de reponer durante largo tiempo los linfocitos destruidos hasta llegar al agotamiento y a la fase de inmunodeficiencia avanzada.

Las células de estirpe macrófagica juegan un papel importante en el sistema inmunológico (presentación de antígenos, liberación de quimiocinas, etc). En relación con la cinética del VIH, si bien su importancia cuantitativa es limitada, el hecho de que en ellas el virión se replique muy lentamente, hace que constituyan a largo plazo importantes reservorios que perpetúan la infección y donde ocurren hechos de gran trascendencia biológica (diversidad viral, resistencias,...). Las células de la microglía son verdaderos "santuarios", prácticamente inaccesibles a los mecanismos defensivos.

Figura 4. *Compartimentos*



Se ha observado que los virus del compartimento genital, causantes de la transmisión sexual, tienen una evolución diferente a los del compartimento sanguíneo de un mismo paciente. Si bien no se han encontrado secuencias diferenciales específicas, esta diferente evolución puede tener importancia a la hora de seleccionar las secuencias a utilizar en una potencial vacuna.

INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA (2-4)

El SIDA es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico lo que facilita la aparición de infecciones oportunistas que causan la muerte del enfermo.

- *Inmunidad humoral*. Se producen anticuerpos frente a casi la totalidad de las proteínas estructurales y reguladoras del VIH. Los más "protectores" son los anticuerpos neutralizantes frente a la gp41 y el dominio hipervariable V3 de la gp120, aunque existen datos discordantes sobre el papel de los anticuerpos en la evolución de la

enfermedad. La interacción de la gp120 con los receptores de los linfocitos CD4+ induce cambios conformacionales en la envuelta del virus facilitando la exposición del dominio V3 para su interacción con las quimiocinas. Estos dominios están ocultos en la conformación nativa de gp160 lo que les hace inaccesibles a la acción de los anticuerpos neutralizantes. Algunos postulan que los anticuerpos neutralizantes pueden facilitar la infección al actuar como opsoninas que recubren las partículas virales facilitando su fagocitosis por monocitos-macrófagos que serían de esta forma infectados. El VIH produce disfunción de la respuesta de las células B caracterizada por activación policlonal, hipergammaglobulinemia y ausencia de respuesta específica.

- *Inmunidad celular.* En pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica (CTL) dirigidos frente a diferentes proteínas estructurales y reguladoras del virus. Esta respuesta es intensa y completa y actúa como filtro en la selección de variantes víricas. De hecho, los mecanismos de variabilidad genética del VIH actúan bajo la presión selectiva de la actividad CTL. Además de esta respuesta específica, existe una respuesta inespecífica (no restringida por el sistema HLA) de tipo ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y una actividad citotóxica natural por las células NK. La actividad antivírica de todas estas células es más intensa en los estadios asintomáticos de la infección, por lo que su mantenimiento se considera un factor de buen pronóstico. Por último, los linfocitos CD8+ liberan factores que inhiben la replicación viral. Estos factores parecen ser diferentes quimiocinas que competirían con el virus para ocupar los correceptores de los linfocitos CD4+. Se ha relacionado la resistencia a la infección por el VIH con la producción de niveles elevados de una de estas quimiocinas (RANTES).

CINÉTICA DE LA RESPUESTA INMUNE (2)

- *Individuos infectados.* Tras la primoinfección existe un periodo ventana con viremia elevada y ausencia de anticuerpos. Al final del mismo aparece la respuesta clonal de linfocitos CD8+ que precede a la aparición de anticuerpos neutralizantes. Ambos fenómenos inducen una disminución importante de la viremia. La carga viral tras la primoinfección es de un gran valor pronóstico, pues indica el grado de equilibrio alcanzado entre el virus y el sistema inmune. En la fase crónica de la enfermedad las respuestas humorales y celulares de la inmunidad son intensas como consecuencia de la replicación crónica del virus que continúa estimulando la respuesta inmune. En los estadios finales, caracterizados por la aparición de infecciones oportunistas, se produce un descenso en el número de linfocitos CD4+, una disminución de la respuesta humoral y celular frente al VIH y una elevación de la carga viral. La disminución de los linfocitos CD4+ origina un deterioro de las actividades de las demás células involucradas en la respuesta inmune.
- *Pacientes progresores lentos.* Son pacientes con carga viral inferior a 104 copias de ARN/ml, una cifra mantenida de linfocitos CD4+ y que progresan lentamente o no progresan a SIDA. En estos pacientes, los mecanismos efectores (CTL) frente al virus son superiores respecto a los pacientes normales, lo que implica una replicación

menos agresiva del virus. Otra posibilidad es que algunos de estos pacientes se infecten por virus menos agresivos o deficientes en alguna de sus proteínas reguladoras (Nef...). Finalmente, algunos factores genéticos pueden estar involucrados en una progresión lenta de la enfermedad. Así una delección en el gen que codifica la producción del correceptor CCR5 retrasa la evolución de la enfermedad en pacientes seropositivos y, de hecho, un 20-30% de estos pacientes son heterocigotos para la variante $\Delta 32$ de CCR5. También se ha descrito que el polimorfismo en la región reguladora de CCR5 puede variar la expresión de este receptor y que este fenómeno a su vez se relaciona con la infección por el VIH.

- *Individuos expuestos no infectados.* Son individuos que se exponen frecuentemente al VIH y que no se infectan. Parece ser que la existencia de determinados fenotipos HLA pudiera estar relacionado con la protección. También se ha descrito que la delección en la posición 32 en el gen de CCR5 en los sujetos homocigóticos confiere resistencia a la infección por cepas R5. Esta mutación se observa más en países del Norte de Europa. Existen factores inmunológicos involucrados, tales como la hiperproducción de IL-2 por los linfocitos CD4+ y una actividad proliferativa de los linfocitos CD8+ en respuesta a péptidos del VIH. En parejas de sujetos heterosexuales infectados, se ha descrito la producción de anticuerpos neutralizantes sobre el VIH que están dirigidos contra antígenos HLA del miembro de la pareja que no está infectado y que podrían ser protectores. La ausencia de infección en sujetos expuestos se ha relacionado también con la presencia de niveles elevados de RANTES y con la infección por cepas poco virulentas que actuarían como vacunas estimulando la respuesta inmunológica sin desarrollar infección. Lo que permanece sin respuesta es porqué en estos casos no es posible la detección de anticuerpos.

ESTRATEGIA VÍRICA FRENTE A LA RESPUESTA INMUNE (2,5)

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la retrotranscriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros. El proceso de latencia-activación acontece en los centros germinales de los órganos linfoides donde los anticuerpos llegan con dificultad y donde existe gran cantidad de linfocitos activados susceptibles de infección.

MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN MEDIADA POR EL VIH (2,4)

Existen modelos matemáticos que demuestran que el VIH destruye alrededor de 108 linfocitos CD4+ al día, lo que corresponde al 1% del total de linfocitos T del organismo. Sin embargo, la destrucción del sistema inmune es mucho más lenta debido a la gran capacidad de regeneración del mismo. Se ha observado que el tratamiento

antirretroviral permite un aumento de los niveles de linfocitos CD4+, pero este aumento pertenecería a clones restringidos frente a determinados antígenos, pero no frente a otros. Otra posibilidad es que la replicación vírica y la destrucción de linfocitos permanezcan en niveles elevados en los ganglios linfáticos, a pesar de que existan en sangre periférica en niveles indetectables.

Además de la destrucción directa de los linfocitos, existen diversos mecanismos de destrucción indirecta de los linfocitos CD4+ por el VIH. Una activación incompleta de los receptores CD4 por parte del VIH o de alguna de sus proteínas estructurales o reguladoras pueden inducir un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada de los linfocitos CD4+. Se ha observado que en los ganglios linfáticos existe una mayoría de linfocitos que presentan signos de apoptosis frente al número de linfocitos activamente infectados. También se ha postulado la importancia de fenómenos de autoinmunidad como causante de destrucción de los linfocitos CD4+ mediante reacciones tipo ADCC o citotóxicas.

La gp120 y la proteína Tat son capaces de inducir fenómenos de anergia o falta de activación de linfocitos CD4+. Este fenómeno podría ser otra forma de apoptosis linfocitaria.

Existen dos subpoblaciones linfocitarias CD4+, vírgenes o "*naive*" y de memoria. En un principio se postuló que el VIH afectaba principalmente a los linfocitos de memoria, si bien nunca se ha demostrado, al ser extraordinariamente difícil separar ambas subpoblaciones. Aunque tienen marcadores diferentes, existe una transición de los primeros a los segundos que dificulta su identificación. También se han descrito dos tipos de respuesta linfocitarias, TH1 y TH2, ejercida por dos clones diferentes de células CD4+. Los linfocitos TH1 producen interferón gamma, factor de necrosis tumoral e IL-2, mientras que los linfocitos TH2 producen IL-4, IL-5 e IL-10. La respuesta TH1 se asocia con una fuerte inducción de respuesta citotóxica CD8, mientras que la respuesta TH2 no activa estos mecanismos. Algunos autores postulaban que la inmunosupresión por el VIH se debía a un desequilibrio entre las subpoblaciones TH1/TH2 a favor de las últimas, con aumento de IL-4 e IL-5 y disminución de los efectores TH1. El VIH infectaría principalmente los linfocitos TH1, lo que induce una disminución de la actividad citotóxica y aumento de la replicación viral. Habría además una inmunosupresión secundaria a un aumento de respuesta TH2. Esta hipótesis no ha sido demostrada hasta el momento.

La principal causa de la evasión o escape de la actividad CTL mediada por el VIH se debe posiblemente a las mutaciones que sufre el virus que altera o impide el reconocimiento por los linfocitos CD8+ (4).

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE POR EL VIH

La infección por el VIH produce el efecto paradójico de que asociado a la destrucción de los linfocitos CD4+ se produce una activación linfocitaria importante. Se produce una hipergammaglobulinemia asociada a la activación policlonal de los linfocitos B. Su causa, aunque desconocida, se asocia a la producción de determinadas citocinas

o al papel estimulador de los antígenos víricos. También se produce una intensa activación de las células CD8+ debido fundamentalmente a la sobrecarga de antígenos virales. Finalmente, se ha descrito en estadios avanzados de la enfermedad un aumento importante de citocinas, originadas directamente por el virus o por alguno de los patógenos oportunistas.

Bibliografía

1. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human Immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1874-87.
2. Levy JA. HIV and pathogenesis of AIDS. Washington DC: ASM; 1998.
3. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. J Allergy Immunol. 2002; 110:189-98.
4. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. Science: 1998; 280:1884-9.
5. Klenerman P, Wu Y, Phillips R. HIV: current opinion in escapology. Curr Opin Microbiol. 2002; 5:408-13.

Capítulo 2

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIH Y SIDA

Elías J. Cañas García-Otero, Francisco Javier García León y Gloria Andérica Frías

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI. A pesar de los avances terapéuticos, que han modificado el espectro de la enfermedad en los países más desarrollados hasta convertirla en una "infección crónica manejable", la epidemia sigue avanzando a nivel mundial.

En este capítulo abordaremos, en primer lugar, las dificultades metodológicas y los retos actuales en la monitorización epidemiológica del VIH/SIDA; posteriormente describiremos brevemente la situación actual de la pandemia, así como sus características en Europa y en España, y por último, nos acercaremos a la situación en Andalucía a través de una doble perspectiva: la proporcionada por el Registro Andaluz de Casos de SIDA y la derivada de los estudios de prevalencia hospitalaria de los pacientes infectados por el VIH en seguimiento en las unidades especializadas de los hospitales públicos de Andalucía.

MONITORIZACIÓN DE LA EPIDEMIA: DIFICULTADES Y RETOS ACTUALES

Los indicadores epidemiológicos fundamentales en relación al VIH/SIDA son cinco (1). La incidencia de infecciones describe la velocidad de transmisión del VIH en la población, por lo que es el indicador principal para planificar y evaluar las actividades de prevención. La incidencia de casos de SIDA y la mortalidad son útiles para evaluar globalmente las intervenciones contra la epidemia, tanto preventivas (que tendrían un efecto a largo plazo sobre ambos indicadores) como terapéuticas (con un efecto más inmediato). Por su parte, la prevalencia de VIH (número de personas vivas con infección, que incluye a aquellos diagnosticados de SIDA) refleja la magnitud de la epidemia en cada momento, y en consecuencia, las necesidades sanitarias y sociales por ella generadas. Por último, el número de casos de SIDA vivos (prevalencia de SIDA), al referirse a los pacientes con un estadio avanzado, es un indicador útil para planificar las necesidades de hospitalización, cuidados domiciliarios y apoyo social.

Desde los inicios de la epidemia, los registros de casos de SIDA nos han permitido conocer las características epidemiológicas de la enfermedad, planificar la asistencia a los afectados y evaluar el impacto de los nuevos tratamientos. No obstante, como

método de vigilancia presenta limitaciones para la monitorización "en tiempo real" de la epidemia, derivadas de la subdeclaración de casos, del retraso en la notificación de los mismos, y sobre todo, del prolongado periodo de incubación de la enfermedad (comprendido entre la infección inicial y la aparición de enfermedades oportunistas indicativas de SIDA, que en ausencia de tratamiento se estima en 10-11 años de media), lo que motiva que se monitoricen infecciones adquiridas muchos años atrás.

A medida que se dispuso de los métodos apropiados de diagnóstico de la infección, se recurrió a otras estrategias para aproximarse a la magnitud y las tendencias de la epidemia, como los estudios de seroprevalencia en "poblaciones centinelas", los estudios de incidencia en cohortes seleccionados de pacientes con riesgo de infección y los modelos matemáticos de predicción, entre los que destaca el método de retroproyección (2).

En los últimos años, el uso generalizado de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en los países desarrollados ha prolongado el periodo de incubación del SIDA y ha reducido drásticamente la mortalidad de los afectados. Todo ello se ha traducido en un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH, y en términos epidemiológicos, en una reducción de la incidencia anual de casos de SIDA y en un incremento del número de personas que viven con la infección (prevalencia de VIH). En cambio, el efecto del TARGA sobre la incidencia de la infección es más controvertido, con la excepción de la transmisión materno-fetal (3).

En este nuevo contexto, los estudios de seroprevalencia han perdido sensibilidad desde el punto de vista epidemiológico para detectar variaciones en la incidencia de la infección. Adicionalmente, la incidencia de casos de SIDA reflejaría el grado de acceso de la población infectada al diagnóstico y tratamiento de la infección, mientras que la incidencia de infección por el VIH reflejaría mejor la evolución de la epidemia (4). Como consecuencia, diversas instituciones y autores (5-7) han insistido en la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de información para monitorizar la incidencia de la infección de una forma más fiable y actualizada. Los registros de infecciones por el VIH, que constituyen un método de vigilancia utilizado en otros países de nuestro entorno, no se han implantado en nuestro medio por diversos motivos, entre ellos por el recelo a la pérdida de confidencialidad de la información.

La generalización de las nuevas terapias conlleva, así mismo, otras implicaciones epidemiológicas potenciales, como son la posible relajación de las medidas preventivas por una falsa sensación de seguridad en las personas en riesgo de infección (en las que el aumento en las conductas de riesgo contrarrestaría los potenciales beneficios preventivos del TARGA sobre la transmisión (8)) y las dificultades de cumplimentación de los actuales tratamientos, que pueden, indirectamente, condicionar la aparición y transmisión de cepas de virus resistentes (9-11).

Por lo tanto, en este nuevo escenario epidemiológico es preciso diversificar y complementar los sistemas de vigilancia: casos de SIDA, nuevas infecciones por el VIH, conductas de riesgo, adherencia terapéutica de los pacientes en tratamiento y monitorización de cepas resistentes.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PANDEMIA

La pandemia presenta, desde sus inicios, patrones epidemiológicos bien diferenciados, condicionados por el momento de su aparición en cada área geográfica, de las vías de transmisión implicadas y de la capacidad de respuesta de cada país. Ello se traduce en una gran variabilidad de la prevalencia de infección por el VIH en la población general adulta, que oscila entre el 8,8% del África subsahariana, el 2,4% del Caribe y menos del 1% en los países desarrollados.

Globalmente, la infección por el VIH/SIDA constituye en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) estima que, desde el inicio de la pandemia, más de 60 millones de personas se han infectado por el VIH, de las que un tercio han fallecido (12) (tabla 1). Sólo durante el año 2002 se calcula que ocurrieron en el mundo 5 millones de nuevas infecciones y más de 3 millones de fallecimientos. De los 42 millones de personas vivas infectadas estimadas a finales del año 2002, el 95% residen en países en desarrollo, y el 70% (29,4 millones) en África subsahariana, de los cuales 10 millones son jóvenes de 15-24 años y casi 3 millones niños menores de 5 años.

Aunque la incidencia anual de nuevas infecciones ha permanecido globalmente estable en el África subsahariana, esta estimación oculta la gravedad alcanzada en algunos países de África meridional, donde la prevalencia nacional de infección por el VIH ha superado el 30%. No obstante se prevee que en la década actual el mayor crecimiento de la epidemia tendrá lugar en países intensamente poblados como Rusia, las antiguas repúblicas soviéticas de Asia Central, Indonesia, China e India. En los próximos 20 años se estima que, de seguir las tendencias actuales, otros 68 millones de personas podrían morir prematuramente como consecuencia del VIH/SIDA (la mayoría en el África subsahariana). La conjunción de la epidemia con otras circunstancias, como las crisis alimentarias, los conflictos armados o los cambios económicos y sociales acelerados (que condicionan la acentuación de las diferencias sociales, un acceso limitado a los servicios básicos y/o el aumento de los movimientos migratorios), crea las condiciones favorecedoras para la rápida propagación de la infección.

Adicionalmente, la pandemia tiene un importante impacto en la economía, en la demografía y en la sociedad de los países más afectados. A diferencia de otras enfermedades relacionadas con la pobreza, el VIH/SIDA afecta fundamentalmente a personas jóvenes sexualmente activas, que se encuentran en las edades más productivas de sus vidas. Se estima que la epidemia ha causado más de 14 millones de huérfanos, y que en algunos de los países más afectados de África la esperanza de vida al nacer retrocederá más de 15 años a causa de la misma.

A finales de 2001, menos del 4% de los infectados de los países de baja y mediana renta recibían tratamiento antirretroviral, y menos del 10% de las personas tenían acceso a cuidados paliativos o tratamiento de las infecciones oportunistas (12). El acceso a la asistencia y tratamiento adecuados requiere no sólo una reducción en el precio de los fármacos, inasequibles en la actualidad para la inmensa mayoría de los afectados.

Tabla 1.- ESTADÍSTICAS Y CARACTERÍSTICAS REGIONALES DEL VIH/SIDA, DICIEMBRE DE 2002						
REGIÓN	INICIO DE LA EPIDEMIA	ADULTOS Y NIÑOS QUE VIVEN CON el VIH/SIDA	ADULTOS Y NIÑOS INFECTADOS POR el VIH	PREVALENCIA ENTRE ADULTOS*	PORCENTAJE DE LOS ADULTOS VIH- POSITIVOS QUE SON MUJERES	PRINCIPALES FORMAS DE TRANSMISIÓN#
África subsahariana	finales de los 70 comienzos de los 80	29,4 millones	3,5 millones	8,8%	58%	Hetero
África del Norte y Oriente Medio	finales de los 80	550 000	83 000	0,3%	55%	Hetero, CDI
Asia meridional y sudoriental	finales de los 80	6,0 millones	700 000	0,6%	36%	Hetero, CDI
Asia oriental y Pacífico	finales de los 80	1,2 millones	270 000	0,1%	24%	CDI,Hetero, VSV
América Latina	finales de los 70 comienzos de los 80	1,5 millones	150 000	0,6%	30%	VSV, CDI, Hetero
Caribe	finales de los 70 comienzos de los 80	440 000	60 000	2,4%	50%	Hetero, VSV
Europa oriental y Asia central	comienzos de los 90	1,2 millones	250 000	0,6%	27%	CDI
Europa occidental	finales de los 70 comienzos de los 80	570 000	30 000	0,3%	25%	VSV, CDI
América del Norte	finales de los 70 comienzos de los 80	980 000	45 000	0,6%	20%	VSV, CDI, Hetero
Australia y Nueva Zelanda	finales de los 70 comienzos de los 80	15 000	500	0,1%	7%	VSV
TOTAL		42 millones	5 millones	1,2%	50%	

* La proporción de adultos (15 a 49 años de edad) que viven con el VIH/SIDA en 2002, basándose en las cifras demográficas de 2002.

VSV: varones que tienen relaciones sexuales con varones; CDI: a través del consumo de drogas intravenosas; Hetero: heterosexual.

Fuente: ONUSIDA, 2002.

Otros obstáculos a considerar son la competencia con otras prioridades nacionales de salud en la asignación de recursos, y la insuficiencia de los propios sistemas sanitarios para dar una respuesta global a la epidemia, incluyendo la falta de infraestructuras y de personal cualificado. En este punto es imprescindible recordar que, en ausencia de una vacuna eficaz y aún en el hipotético caso de que las terapias más avanzadas estuvieran disponibles a escala mundial, el tratamiento *per se* no es la solución del problema global de la infección por el VIH (3,13). A diferencia de otras enfermedades infecciosas altamente prevalentes como la malaria o la tuberculosis, la infección por el VIH en adultos es evitable mediante medidas preventivas de probada eficacia que implican esencialmente modificaciones de conducta (14). Dicho de otro modo, las medidas preventivas tienden a disminuir el número de personas vivas infectadas por el VIH, mientras que los tratamientos antirretrovirales contribuyen a mantenerlo (4), por lo que ambas estrategias deben considerarse como complementarias y no antagónicas.

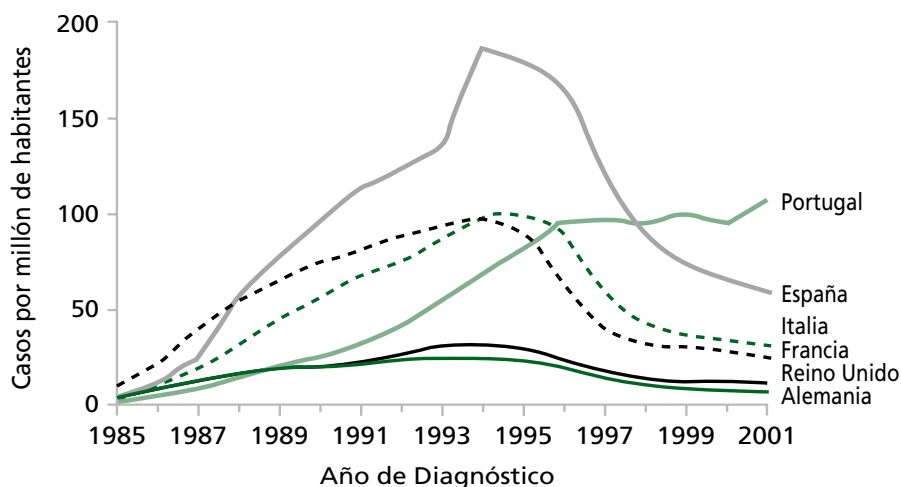
¿Existen alternativas realistas a esta situación catastrófica y a todas luces injusta? (15,16). La simple consideración de que la más del 90% de la población del continente africano no está aún infectada por el VIH/SIDA debe alentar el desarrollo de programas eficaces de alcance universal. Especialmente positivas son las medidas que involucran y confieren prioridad a los jóvenes, incluso en países de escasos recursos económicos. Las experiencias comunitarias en Etiopía, Sudáfrica, Uganda y Zambia, que han resultado en una disminución significativa de la prevalencia de VIH en adolescentes embarazadas, demuestran que la epidemia es susceptible a la intervención humana si existe voluntad política. Otro ejemplo lo constituyen los esfuerzos de algunos gobiernos para proporcionar acceso a la asistencia y tratamiento a una parte importante de sus afectados (Botswana, Sudáfrica, Brasil, Cuba, Costa Rica, Argentina, Tailandia). Utilizando modelos matemáticos de predicción se estima que más de la mitad de los 45 millones de nuevas infecciones potenciales entre 2002 y 2010 podrían evitarse mediante un programa integral de medidas preventivas y asistenciales de alcance mundial que contase con el compromiso y el apoyo financiero de la comunidad internacional (17,18) y con una mayor implicación local de los gobiernos de los países afectados (19).

LA EPIDEMIA VIH/SIDA EN EUROPA

En la Región Europea de la OMS se habían declarado, a fecha 30 de junio de 2002, 261.440 casos de SIDA, de los cuales más del 90% (237.180) corresponden a los países de la Unión Europea (20). Se estima que la epidemia se introdujo en Europa con un retraso de 3-4 años respecto a EE.UU., diseminándose más rápidamente en los países del Norte y Centro de Europa y posteriormente en los países del Sur, y alcanzando un pico máximo de incidencia a mediados de la década de los ochenta. De esta forma se podría considerar un gradiente "norte-sur" de la epidemia en Europa, complementado más recientemente con un gradiente "oeste-este". Mientras que históricamente la mayoría de casos de SIDA en varones homo/bisexuales procedían de los países del Centro y Norte de Europa, los casos en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) se concentraban en los países meridionales, especialmente en Italia y en España.

La introducción y generalización del TARGA a partir de 1996 produjo un descenso pronunciado en la incidencia de casos de SIDA y en la mortalidad en los países de Europa Occidental. Así, el número de casos de SIDA diagnosticados en 2001 (9.065) fue sólo la tercera parte de los diagnosticados en 1995 (24.936), y el número de muertes (3.082) menos de la quinta parte (18.157) (20). No obstante estas tendencias se han ralentizado a partir de 1998. Portugal, donde la epidemia se introdujo más tarde y afecta fundamentalmente a los ADVP, presenta en la actualidad la mayor incidencia de SIDA (103 casos por millón de habitantes, en comparación con los 60 o menos en el resto de los países occidentales) (figura 1).

Figura 1. Casos de SIDA por millón de habitantes en varios países de la Unión Europea



En segundo lugar, la incidencia de SIDA ha disminuido menos rápidamente en las personas infectadas por vía heterosexual que en el resto de las categorías de transmisión, de forma que en el año 2001, por primera vez, la proporción de pacientes que adquirieron la infección por esta vía (36%) superó a la de pacientes ADVP (32%) y la de varones homo/bisexuales (20%). En tercer lugar, una proporción importante de los casos de SIDA diagnosticados en 2001 y adquiridos por vía heterosexual (el 34%) correspondieron a personas originarias de países menos desarrollados con epidemias generalizadas por el VIH/SIDA.

Por el contrario, en los países del Centro de la Región Europea de la OMS la incidencia anual de SIDA se mantiene baja (menos de 6 casos por millón de habitantes), mientras que en los países de Europa Oriental y Asia Central se está produciendo en los últimos años un aumento de la incidencia de nuevos casos debido a la transmisión explosiva entre los ADVP (especialmente en los países bálticos, la Federación Rusa y

diversas repúblicas ex soviéticas de Asia Central), lo que la convierte en el área a nivel mundial con un crecimiento más rápido de la epidemia en los últimos años.

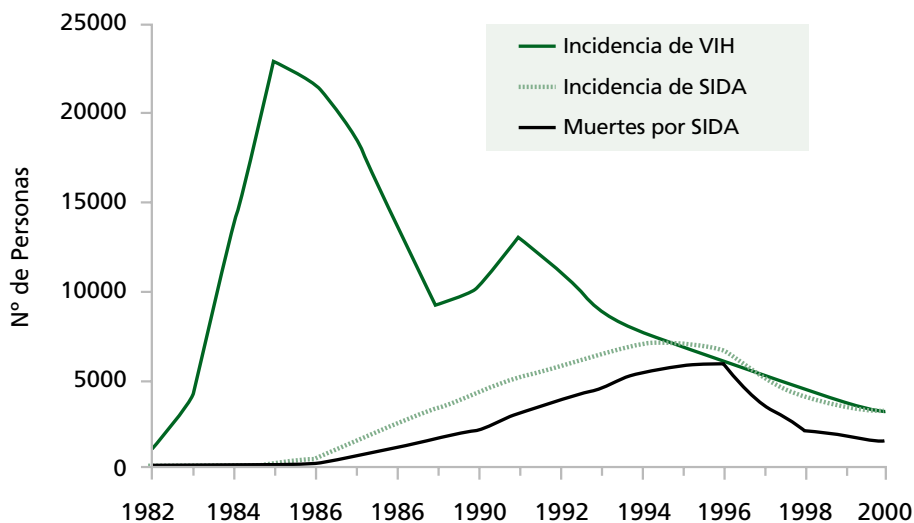
La cobertura de la monitorización de las infecciones por el VIH de reciente diagnóstico sigue siendo muy incompleta en los países de Europa Occidental, ya que no existen registros nacionales en países gravemente afectados por la epidemia como Francia, España, Italia, Holanda o Austria. No obstante, en aquellos con un registro de nuevos diagnósticos de VIH consolidado, la incidencia de nuevos diagnósticos en 2001 fue de 54,9 diagnósticos por millón de habitantes. En los últimos años, el incremento más importante corresponde a personas infectadas por vía heterosexual, y dentro de este grupo, más de la mitad de los nuevos diagnósticos se realizaron en personas originarias de países en desarrollo (20). Este dato constituye un ejemplo de cómo, en los países desarrollados, la epidemia sigue propagándose entre los grupos de población más vulnerables y desfavorecidos.

LA EPIDEMIA VIH/SIDA EN ESPAÑA

España ha sido el país de la Unión Europea con la mayor tasa anual de incidencia de SIDA por millón de habitantes hasta el año 1998, en que fue superada por Portugal. En 1994, año de máxima incidencia de casos, nuestra tasa por millón de habitantes -183- era casi el doble que la de Francia -97-, siguiente país en orden de incidencia, estimándose entonces en torno a 120.000 el número de infectados en nuestro país. A partir de 1996, la generalización del TARGA originó una caída del 28% en la incidencia de SIDA entre 1996 y 1997, con una suavización del ritmo de descenso en años posteriores. Este descenso se produjo en todas las categorías de transmisión, aunque en los últimos años esta tendencia se ha suavizado en todas ellas, permaneciendo prácticamente estancada desde 1999 la de hombres homo/bisexuales y la de transmisión heterosexual (21).

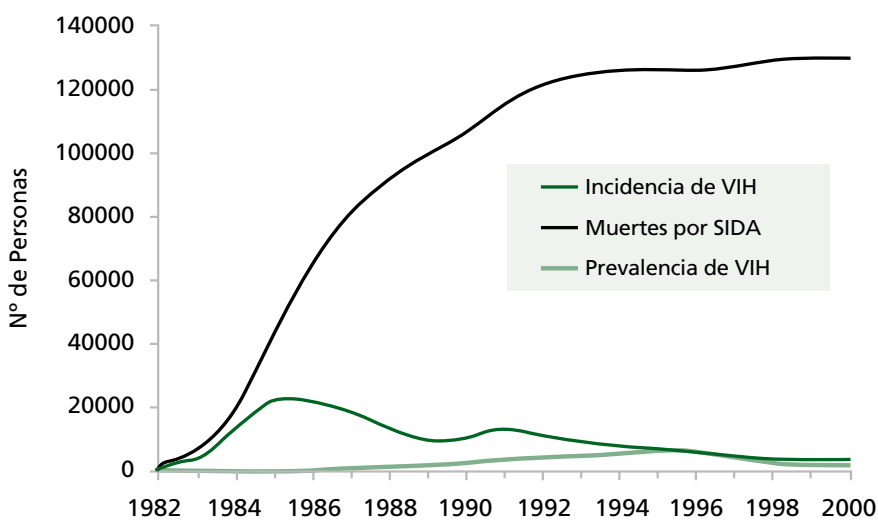
De forma resumida se podrían considerar tres etapas en la evolución de la epidemia VIH/SIDA en nuestro país (1). La primera, desde el comienzo de la epidemia hasta 1989, se caracterizó por una rápida propagación del VIH, fundamentalmente en ADVP y en varones con prácticas de riesgo homo/bisexuales. Entre 1990 y 1995 se hizo evidente la magnitud de la epidemia, al alcanzarse la máxima incidencia de SIDA y de fallecimientos en nuestro país (más de 7.000 casos de SIDA y 5.000 fallecimientos anuales, que convirtieron al SIDA en la primera causa de muerte en la población de 25 a 44 años en 1993 y de años potenciales de vida perdidos en 1995), mientras que el número de nuevas infecciones empezó a descender progresivamente. Por último, a partir de 1996 se produjo un descenso importante de la incidencia de nuevas infecciones (debido al efecto de los programas preventivos) y una caída espectacular de la incidencia de SIDA y de la mortalidad (tanto por la generalización de los nuevos tratamientos como por las mejoras en la asistencia a los pacientes iniciadas en la etapa anterior), lo que ha supuesto, globalmente, una "cronificación" de la epidemia con una estabilización del número de personas que viven con la infección (figuras 2 y 3).

Figura 2. Evolución de la epidemia de VIH y SIDA en España



Fuente: Plan Nacional Sobre el SIDA.

Figura 3. Evolución de la epidemia de VIH y SIDA en España



Fuente: Plan Nacional Sobre el SIDA.

La principal característica diferencial de la epidemia VIH/SIDA en nuestro país respecto a otros de su entorno deriva del predominio de los ADVP como principal grupo de población afectado. En la década de los ochenta la seroprevalencia en ADVP superó el 50%, lo que originó una disminución de prácticas de riesgo en este colectivo (menor incorporación de jóvenes al consumo de heroína y sustitución de la vía de consumo inyectada por la fumada o inhalada) y, posteriormente (y con evidente retraso), la instauración de estrategias de reducción de daño eficaces (programas de mantenimiento con metadona y de intercambio de jeringuillas). En la actualidad, la prevalencia entre los ADVP que continúan en activo ha disminuido al 30%, aunque todavía representen más de la mitad de los casos de SIDA diagnosticados en los últimos años. En segundo lugar y, en íntima relación con lo anterior, España ha presentado una de las prevalencias de infección entre la población penitenciaria más elevadas de los países occidentales (entre el 30 y el 60%). En tercer lugar, la epidemia inicial en los ADVP ha condicionado el aumento secundario de casos de infección por transmisión heterosexual (a las parejas de los ADVP infectados) y perinatal (a hijos de madres que eran ADVP ó pareja sexual de ADVP), de forma que se estima que más del 70% de las infecciones en mujeres ocurridas en nuestro país tienen relación directa (como ADVP) o indirecta (como parejas sexuales de ADVP) con el consumo de drogas parenterales. Respecto a la transmisión madre-hijo, España ha sido durante la década de los noventa el país de Europa con mayor incidencia de SIDA perinatal. En cuarto lugar, los varones homo/bisexuales han tenido un menor peso en la epidemia en nuestro país respecto al resto de Europa, a pesar de su protagonismo en determinadas áreas (Canarias, Baleares...) y los grandes núcleos urbanos. Aunque la seroprevalencia de VIH en varones homo/bisexuales disminuyó en la primera mitad de los noventa, posteriormente se ha estacionado en torno al 10-16%. Por último, otra de las características diferenciales de la epidemia en España ha sido el alto grado de coinfección VIH-tuberculosis, el más elevado de los países occidentales, lo que originó una tasa media anual de coinfermedad cercana a los 100 casos por millón en las primeras décadas.

Hasta Junio de 2002 se habían diagnosticado en nuestro país 63.574 casos de SIDA, con una incidencia acumulada de 1.556 casos por millón de habitantes desde el inicio de la epidemia, de los cuales en el 53% se había notificado el fallecimiento (22). De ellos, 1.980 casos habían sido diagnosticados a lo largo de 2001, lo que representa una incidencia estimada para ese año de 59,5 casos por millón de habitantes. La evolución reciente de la epidemia en nuestro país, a través del registro de casos de SIDA, presenta varios aspectos de interés (21). En primer lugar, el descenso de la proporción de casos en ADVP en la última década (desde el 70% en 1990 al 52% en 2001), junto a un aumento de los casos atribuidos a transmisión heterosexual (desde el 8% en 1990 al 24% en 2001) y un ligero aumento en los últimos años de la categoría de hombres homo/bisexuales (desde el 11% en 1997 al 14% en 2001); la incidencia de casos debido a transmisión madre-hijo disminuyó un 84% entre 1995 y 2000. En segundo lugar, un aumento de edad al diagnóstico de SIDA (por debajo de los 38 años hasta 1988 frente a 38,8 años en 2001), más evidente en los ADVP, sugiriendo una penetración progresivamente menor de la epidemia en las nuevas cohortes

de nacimiento. En tercer lugar, la neumonía por *Pneumocystis carinii* se ha convertido en la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente (más del 20%) entre los adultos y adolescentes diagnosticados a partir de 1996, seguida de la tuberculosis pulmonar y la extrapulmonar aunque, considerada globalmente, la tuberculosis de cualquier localización continúa siendo la enfermedad indicativa más frecuente. En cuarto lugar, desde el comienzo de la epidemia menos del 3% de los casos de SIDA se han notificado en personas originarias de otros países (1.457 casos, con Portugal, Marruecos y Argentina como principales países de origen), lo que confirma que, hasta la fecha, la epidemia de VIH/SIDA se ha producido fundamentalmente por transmisión en la población autóctona. No obstante, la proporción de casos de SIDA en extranjeros residentes en España ha aumentado desde el 1,2% en 1992 hasta el 10% en 2001, y en las comunidades autónomas que disponen de registros de nuevos diagnósticos de VIH, más del 20% de las personas diagnosticadas en 2001 eran inmigrantes, porcentaje que se ha duplicado en los últimos dos años. Por último, entre los casos diagnosticados en España en 1998-2001 con fecha de diagnóstico de la infección por el VIH conocida, más de un tercio (35%) tuvieron el primer resultado positivo de VIH en el mismo mes o en el mes anterior al diagnóstico de SIDA, y esta proporción supera el 50% entre los casos de SIDA debidos a la transmisión sexual (hetero y homo/bisexual).

En la actualidad se podría considerar que las situaciones que se asocian a un mayor riesgo de infección en nuestro país son, en orden decreciente, el uso de drogas por vía parenteral, las prácticas homo/bisexuales de riesgo entre hombres y el contacto heterosexual con una pareja infectada. En los últimos años, las relaciones heterosexuales de riesgo son la principal causa de nuevas infecciones, debido a que es la conducta de riesgo más extendida en la población general (23).

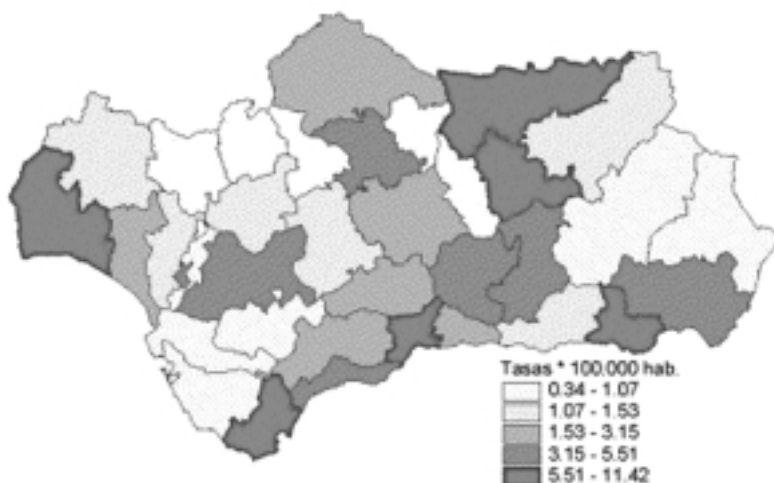
Utilizando modelos matemáticos se ha podido reconstruir de forma aproximada la evolución anual del número de nuevas infecciones por el VIH ocurridas en España (1). Tras alcanzar un máximo entre 1985 y 1988, el ritmo de nuevas infecciones ha seguido una tendencia decreciente. En las comunidades autónomas con registros de nuevos diagnósticos de VIH (24), la incidencia se ha reducido en más de un 70% desde principios de los noventa. No obstante, dado que el número acumulado de casos de SIDA (60.000-65.000) y de fallecimientos por VIH/SIDA (40.000-50.000) es mucho menor que el número estimado de infecciones ocurridas (150.000-180.000), la disminución de éstas no ha podido contrarrestar el efecto del TARGA sobre la supervivencia ocurrida en años recientes, por lo que el número de personas infectadas por el VIH vivas en nuestro país permanece estabilizado entre 110.000 y 150.000 (probablemente en torno a 125.000 personas). Estas cifras determinarían una prevalencia de VIH en la población general cercana a las 3 infecciones por mil habitantes, que ascendería a 6 por mil en el grupo de 20-39 años de edad. De ellas, una minoría han sido diagnosticadas de SIDA (18.000-20.000), y es probable que más de la cuarta parte aún desconozcan que están infectadas, lo cual retrasaría su acceso a los tratamientos y podría contribuir a la transmisión de nuevas infecciones. De las personas que viven con el VIH en España, el 50-60% se habrían infectado a través del uso de drogas por vía parenteral, el 20-30% por relaciones heterosexuales no protegidas y el 15-25% serían hombres infectados a través de prácticas homo/bisexuales de riesgo.

En resumen, la epidemia del VIH/SIDA en España muestra una evolución favorable en los últimos años, en los que coinciden descensos en la incidencia de nuevas infecciones por el VIH, de casos de SIDA y de mortalidad (1). No obstante, el elevado número de personas vivas infectadas, con una supervivencia esperada larga, demandará una atención sanitaria y social creciente, junto a la necesidad de mantener, potenciar y diversificar las políticas de prevención para detener definitivamente la transmisión de la infección y diagnosticar precozmente las infecciones no conocidas.

LA EPIDEMIA VIH/SIDA EN ANDALUCÍA

Hasta el 30 de junio de 2002 se habían notificado al Registro Andaluz de Casos de SIDA 9.086 casos, lo que representa el 13,8% del total de casos declarados a nivel nacional (25,26) y sitúa a nuestra comunidad en una posición intermedia en cuanto a tasa de incidencia de SIDA en España, con una tasa acumulada a mediados de 2002 de 1.182,3 casos por millón de habitantes y una tasa de incidencia en el año 2001 de 45,34 casos por millón de habitantes. Las provincias de Málaga (63,24) y Almería (53,81) presentaron en el año 2001 unas tasas superiores a la media nacional (48,47), mientras que las provincias de Málaga y Cádiz tienen una tasa acumulada de 1.780 y 1.641 casos por millón de habitantes, presentando unas tasas acumuladas desde 1981 superiores a la media nacional (1.556). Los distritos sanitarios con unas mayores tasas de incidencia acumulada de SIDA son los de Málaga, Sevilla, Bahía-Cádiz y Algeciras-La Línea, mientras que en el año 2001 las tasas de mayor incidencia correspondieron a los de Poniente-Roquetas, Algeciras-La Línea, Málaga, Jaén, Huelva-Costa y Linares-Andújar (figura 4).

Figura 4. Incidencias de casos de SIDA por Distritos Sanitarios. Año 2001



Fuente: Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

En el año 2001 (tasa de 45,34 casos de SIDA por millón de habitantes, 328 casos) se ha producido un descenso del 70,6% en la incidencia de casos declarados respecto a 1994, año en el que se alcanzó la máxima incidencia anual de SIDA en Andalucía (tasa de 154,28; 1.107 casos) (figura 5). Este descenso en la incidencia de SIDA se ha producido en todas las provincias y para todas las categorías de transmisión, siendo más pronunciado para la transmisión materno-fetal (un único caso de SIDA en el año 2001), seguido del de los ADVP y receptores de sangre y hemoderivados, y en menor medida, en los varones homo/bisexuales y en los infectados por vía heterosexual (figura 6).

Figura 5. Evolución de tasas de SIDA en Andalucía y casos de mortalidad. 1985-2001

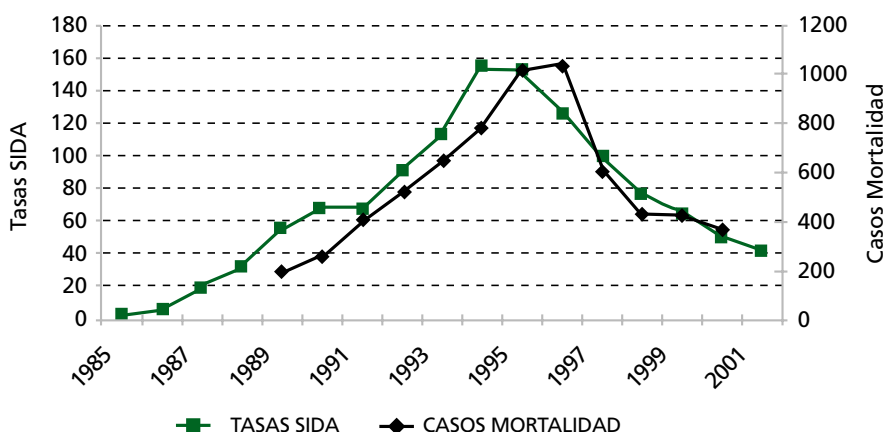
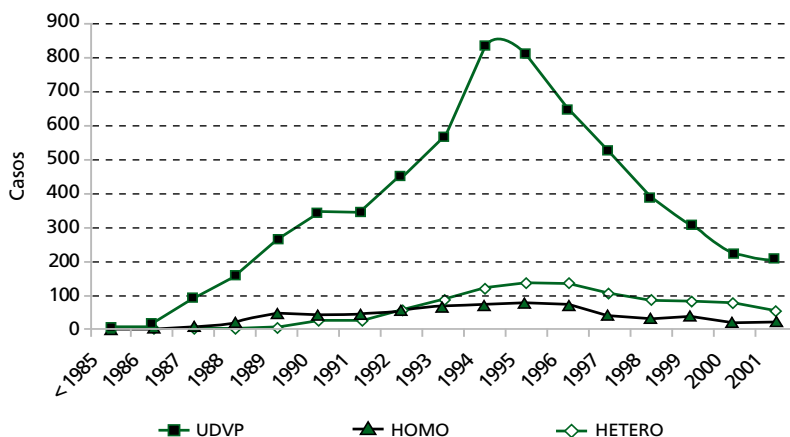


Figura 6. Evolución nº de casos por categoría de transmisión. Andalucía 1986-2001



Fuente Figs. 5 y 6: Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

El mayor porcentaje de los casos diagnosticados en 2001 sigue correspondiendo a los ADVP (67,21%), seguidos de los de transmisión heterosexual (17,05%, cuya proporción relativa sigue aumentando en los últimos años), y de varones con prácticas homo/bisexuales (8,52%). El porcentaje de casos en ADVP es mayor que en el resto de España, y el de transmisión heterosexual y en hombres homo/bisexuales, menor. Al igual que en el resto del país, se ha producido un desplazamiento de la edad media al diagnóstico de SIDA en un promedio de diez años (38 años en 2001 respecto a 28 al principio de la epidemia).

La mortalidad por SIDA ha seguido una evolución paralela a la incidencia de casos, alcanzando un máximo en 1995-1996, con 1.019 y 1.033 defunciones respectivamente. Éstas supusieron el 3,3% de todas las defunciones en Andalucía, y la primera causa de muerte prematura expresada en años potenciales de vida perdidos. Posteriormente se ha producido un descenso de un 64,2% en el número de fallecidos durante el periodo 1996-2000, más acusado hasta el año 1998 y con una tendencia a estabilizarse a partir de entonces (figura 5).

Desde el comienzo de la epidemia se han notificado en Andalucía 169 casos de SIDA en personas con otros países de origen (1,9% del total de casos), lo que sugiere una escasa repercusión, de momento, de los movimientos migratorios internacionales.

Como datos indirectos de la repercusión asistencial de la epidemia, el número de ingresos hospitalarios por SIDA en centros del Servicio Andaluz de Salud ha experimentado una reducción del 10,7% en el año 2000 (2.649 ingresos) respecto a 1997 (3.020 ingresos), con una estabilización de la estancia media en torno a 13 días en los últimos años. En segundo lugar, durante el año 2001 se atendieron mensualmente en los Servicios de Farmacia Hospitalaria una media de 6.057 pacientes para dispensación de medicación antirretroviral). Por último, el número de pacientes atendidos en los programas de mantenimiento con metadona en Andalucía aumentó desde 13.455 personas en 1997 a 19.745 en 2001 (datos facilitados por la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud y de la Dirección General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud).

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN VIH/SIDA ATENDIDA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE ANDALUCÍA, 1992-2001.

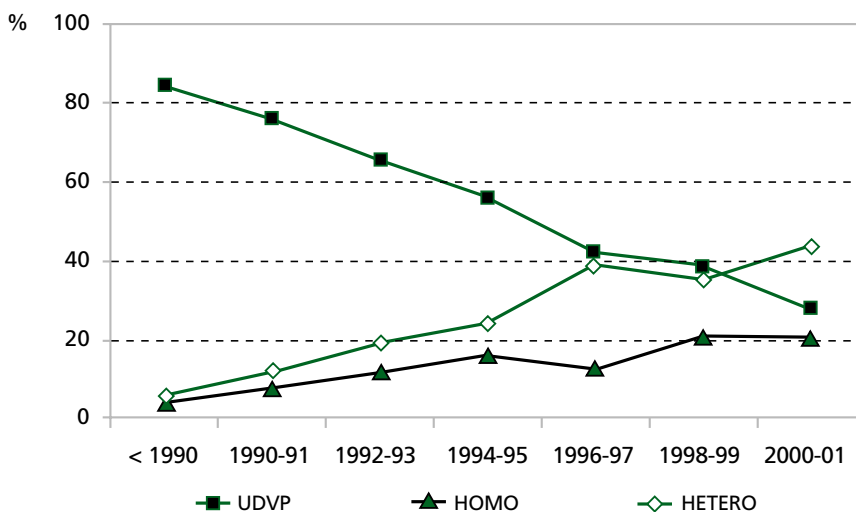
Los estudios de base hospitalaria permiten monitorizar la epidemia a través de los pacientes en contacto con el sistema sanitario (27). Desde 1992, el Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI) realiza estudios transversales multicéntricos de pacientes infectados por el VIH atendidos en los hospitales públicos, independientemente del estadio evolutivo de su infección. Hasta el año 2001 se han realizado 13 estudios, con una periodicidad semestral entre 1992-1994, y anual a partir de 1995. En cada estudio se han incluido todos los pacientes adultos con infección por el VIH conocida ingresados en un día concreto en los hospitales, así como los atendidos durante la semana correspondiente en las consultas externas de Medicina Interna (MI) y/o Enfermedades Infecciosas (EI). Mediante un protocolo estandarizado se

recogen datos demográficos, epidemiológicos, sociales, familiares, clínico-inmunológicos y terapéuticos. En los estudios han participado regularmente 23 de los 32 hospitales públicos del Servicio Andaluz de Salud, con una media de 1.000 personas por estudio en los últimos años. Hasta la fecha se han incluido 11.511 pacientes, que a su vez corresponden a 9.077 personas individuales o no repetidas.

1.- Prevalencia hospitalaria de pacientes con infección VIH/SIDA

El 1,7% de los adultos ingresados en los hospitales participantes en los días de estudio, el 11% de los hospitalizados en MI/EI, y el 22% de los atendidos en consultas externas de esta especialidad estaban diagnosticados de infección por el VIH. Las prevalencias en pacientes ingresados han disminuido a partir de 1995, tanto respecto al total de ingresados (2,2% en 1995 frente al 1,03% en 2001) como a los hospitalizados en MI/EI (15,2% en 1994 frente al 6,5% en 2001), mientras que la prevalencia en consultas externas se mantiene en el 20-25%. Basándose en estos datos se podría estimar en 14.000 el número de pacientes infectados en seguimiento en los hospitales públicos andaluces en el año 2000.

Figura 7. Encuesta de prevalencia hospitalaria VH/SIDA, 1992-2001. Categorías transmisión por año de diagnóstico de VIH



Fuente: Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas

2.- Características demográficas y epidemiológicas

El 68% de los pacientes atendidos habían adquirido la infección a través del uso de drogas por vía parenteral (ADVP), el 16,7% por vía heterosexual, el 10,2% eran

hombres con prácticas homo/bisexuales de riesgo y el 2,6% se habían infectado a través de hemoderivados o transfusiones contaminadas. El predominio de ADVP condiciona una razón de sexos 3,5:1 y una edad media de 33,7 años. El 44% de las mujeres se habían infectado por vía heterosexual, frente al 9% de los varones. Se observa un incremento progresivo de la proporción de mujeres al estratificar por año de diagnóstico de infección (el 20,4% del total de pacientes diagnosticados antes de 1990 frente al 28,6% en 2000-2001), así como la edad media al diagnóstico de infección (24 años antes de 1990 frente a 38 años en 2000-2001) y al diagnóstico de SIDA (26 años frente a 37 años, respectivamente). La importancia relativa de las distintas categorías de transmisión ha variado a lo largo de la epidemia, con un aumento progresivo de la proporción de infectados por vía heterosexual y de varones homo/bisexuales (que suponen, respectivamente, el 43,6% y el 20% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en 2000-2001, frente al 28,2% de ADVP) (figura 7). Estas tendencias son menos pronunciadas al restringir el análisis a los pacientes con SIDA por año de diagnóstico de SIDA.

3.- Características socio-familiares

El 72% de los pacientes atendidos sólo habían completado estudios primarios o no tenían estudios, y aproximadamente la mitad de los pacientes vivían con sus padres. Uno de cada 3 encuestados había estado en prisión, y una de cada 7 mujeres ejercía o había ejercido la prostitución. El 47% de los pacientes tenían una pareja sexual estable en el momento de la encuesta, y en 2001, el 8,2% de las parejas estables de los pacientes incluidos desconocían su situación serológica frente al VIH. Es de destacar que hasta el 68% de las parejas estables de las mujeres infectadas por vía heterosexual eran varones ADVP. El 40% de los incluidos en los años 1996-2001 se encontraban en una situación laboral activa.

4.- Situación clínico-evolutiva

El 40% de los pacientes atendidos estaban diagnosticados de SIDA. El 69% de los pacientes incluidos en el año 2001 tenían más de 200 linfocitos CD4+/ μ L en el momento de la encuesta, constatando la mejoría de la situación inmunológica global observada a partir de 1996. Así, la proporción de pacientes con inmunodepresión grave (<50 CD4+/ μ L) ha descendido del 26% en 1995 al 9% en 2001, y en 1997, el 27% de los atendidos tenían una carga viral indetectable (<200 copias/ml por PCR ó equivalente) en el momento del estudio, frente al 48,4% en 2001. Estos cambios se traducen en que menos del 4% de los pacientes incluidos a partir de 1996 precisaban ayuda total para la realización de sus tareas cotidianas. No obstante, estas cifras están estabilizadas en los últimos años, sugiriendo que la generalización del TARGA en nuestro medio podría estar llegando al techo de su efectividad a nivel poblacional. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SIDA se diagnosticaron simultáneamente de SIDA y de infección, y en el resto, la mediana del intervalo entre ambos diagnósticos fue de 4 años. Es de destacar que la infección se diagnostica en fases más avanzadas en infectados por vía sexual que en ADVP.

5.- Manifestaciones clínicas asociadas

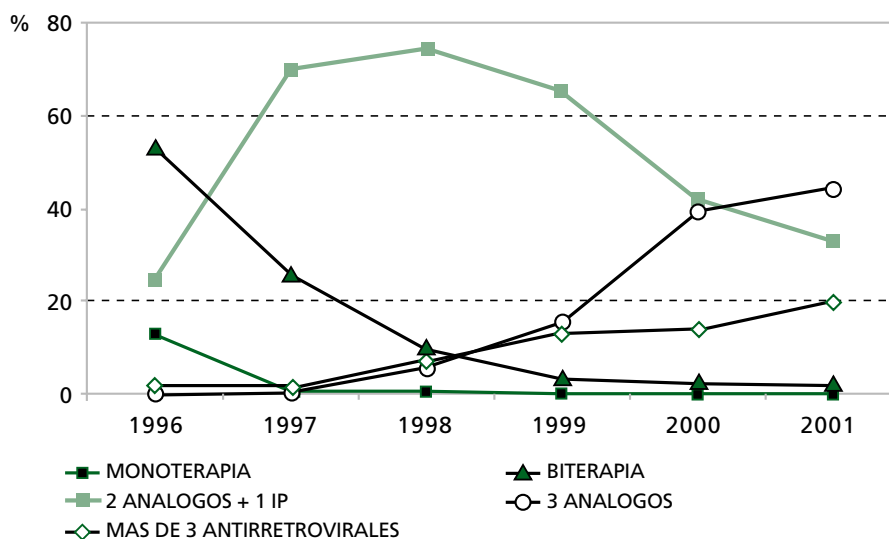
El 22% de los pacientes atendidos padecían o habían padecido tuberculosis, que supone la principal enfermedad indicativa de SIDA (40%). No obstante, en los pacientes diagnosticados de SIDA en 2001 incluidos en la encuesta, la neumonía por *P. carinii* (NPC) fue la enfermedad individual indicativa de SIDA más frecuente (20,7%). Otras entidades prevalentes son la candidiasis esofágica (14% de todos los pacientes incluidos), la candidiasis orofaríngea (36%), la neumonía bacteriana (14,4%) y la infección por el virus varicela-zóster (8,3%). El 42% de los atendidos en 2001 tenían una hepatopatía crónica sintomática, fundamentalmente asociada a virus C. En los últimos años ha disminuido la proporción de pacientes en tratamiento con tuberculostáticos (16,3% en 1992 frente al 3,8% en 2001), antifúngicos (24% frente a 6,3%) o en profilaxis primaria frente a *P. carinii* con cotrimoxazol (34,6% frente a 20,5%, respectivamente). En los cuatro últimos años, el 21,6% de los pacientes recibían tratamiento con metadona.

6.- Tratamiento antirretroviral

Aproximadamente el 80% de los pacientes atendidos en consultas externas en los últimos años recibían tratamiento antirretroviral en el momento de la encuesta, paralelamente a la generalización del uso de los nuevos antirretrovirales. No obstante, el aspecto más novedoso es la diversificación del tratamiento antirretroviral, de forma que en los últimos años ha ido disminuyendo la proporción de pacientes que reciben "triterapia convencional" (combinación de dos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa con un inhibidor de las proteasas, desde el 75% de los pacientes no hospitalizados en el año 1998 al 33% en 2001), junto a un aumento de los que reciben la combinación de tres inhibidores de la transcriptasa inversa (44% en 2001) o de cuatro ó más fármacos (20%) (figura 8). El 84% de los pacientes en tratamiento recibían inhibidores de proteasas en 1998, frente al 54,2% en 2001, mientras que el 12,3% recibían análogos no nucleósidos en 1997 frente al 43,5% en 2001.

Una limitación importante del tratamiento antirretroviral es la aparición de efectos indeseables (fundamentalmente metabólicos, como las anomalías en la distribución de la grasa corporal o la hipertrigliceridemia, que afectaban a aproximadamente el 20% de los pacientes tratados en el año 2001), así como una inadecuada cumplimentación de los regímenes terapéuticos, que podía afectar al 10% de los pacientes en tratamiento).

Figura 8. Encuesta de prevalencia hospitalaria VH/SIDA, 1992-2001.



Fuente: Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas

Bibliografía

1. Castilla J, De la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de SIDA en España: 1980-1998. *Med Clín (Barc)* 2000; 115:85-9.
2. Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS epidemiology. A quantitative approach*. Nueva York: Oxford University Press Inc, 1994.
3. Hosseini M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba ADM. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1?. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1935-6.
4. Weidle PJ, Holmberg SD, DeCock KM. Changes in HIV and AIDS epidemiology from new generation antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13 (supl A):S61-S68.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for national HIV case surveillance, including monitoring for HIV infection and AIDS. *MMWR* 1.999; 48(RR13):1-28. [citado 12 enero 2003]. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a1.htm>.
6. Castilla J. SIDA: ¿más y mejor vida?. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:171-2.
7. Casabona J. ¿SIDA o infección por el VIH? Implicaciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:335-6.
8. Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science* 2000; 287:650-4.
9. Blower S. Transmission of zidovudine resistant strains of HIV-1: the first wave. *AIDS* 2001; 15:2317-8.

10. Little SJ. Is transmitted drug resistance in HIV on the rise?. *BMJ* 2001; 322:1074-5.
11. Hirsch MS. HIV drug resistance. A chink in the armor. *NEJM* 2002; 347:438-9.
12. ONUSIDA. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA. Diciembre de 2002. Ginebra: UNAIDS,2002. [citado 12 enero 2003]. Disponible en: URL: http://www.unaids.org/worldaidsday/2002/press/update/epiupdate2002_sp.doc
13. Fauci A. The AIDS epidemic. Considerations for the 21th century. *NEJM* 1999; 341:1046-50.
14. Coates TJ, Collins C. Preventing HIV infection. *Sci Am* 1998; 279:96-7.
15. Hogg R, Cahn P, Katabira ET, et al. Time to act: global apathy towards HIV/AIDS is a crime against humanity. *Lancet* 2002; 360:1710-1.
16. Yamey G, Rankin WW. AIDS and global justice. Resources from the global AIDS fund must reach the poorest. *Br Med J* 2002; 324:181-2.
17. Stover J, Walker N, Garnett GP et al. Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response? *Lancet* 2002; 360:73-7.
18. Steinbrook R. Beyond Barcelona-The global response to HIV. *NEJM* 2002; 347:553-4.
19. Ammann AJ, Nogueira S. Governments as facilitators or obstacles in the HIV epidemic. *Br Med J* 2002; 324:184-5.
20. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-Year Report 2002. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2002. No. 67. [citado 12 enero 2003]. Disponible en: URL: http://www.eurovih.org/AidsSurv/Rapport_67/Eurohiv_rapport_67.pdf.
21. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2002. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2002; 10: 121-124. [citado 12 enero 2003]. Disponible en: URL: <http://cne.isciii.es>
22. Registro Nacional de Casos de SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de Junio de 2002. Informe Semestral nº 1, año 2002. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA y Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 2002. [citado 12 enero 2003]. Disponible en: URL: <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/home.htm>.
23. López de Munaín J, Cámara MM, Santamaría MM, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clínico epidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clín (Barc)* 2001; 117:654-6.
24. Moreno C, Huerta I, Lezaun ME, et al. Evolución del número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Asturias, Navarra y la Rioja. *Med Clín (Barc)* 2000; 114:653-5.
25. Registro Andaluz de Casos de SIDA. Informe anual 2001. SVEA monografía, vol. 7,nº1, junio 2002. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Sevilla 2002. [citado 24 enero 2003]. Disponible en: URL: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/contenidos/profesionales/vigilanciaepi/informacion/informes/sida2001.pdf>
26. Registro Andaluz de Casos de SIDA. Informe semestral junio 2002. SVEA monografía, vol. 7,nº2, septiembre 2002. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Sevilla 2002. [citado 24 enero 2003]. Disponible en: URL: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/contenidos/profesionales/vigilanciaepi/informacion/informes/sida1s02.pdf>
27. Andrulis DP, Weslosky VB, Gage LS. The 1987 US hospitals AIDS survey. *JAMA* 1989; 262:784-94.

Capítulo 3

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

Juan Pasquau Liaño, Bárbara Valera Bestard y Pablo García López

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los mecanismos de transmisión de la infección por el VIH fue uno de los primeros y más importantes retos planteados en la lucha contra esta enfermedad.

Aunque, afortunadamente, sus principios básicos quedaron bien establecidos de forma muy temprana y no han dejado lugar para sorpresas importantes desde entonces, sabemos que aún albergan muchos aspectos desconocidos sobre sus fundamentos biológicos y que siguen existiendo variables impredecibles que modifican ocasionalmente los modelos matemáticos predictivos para establecer los principales perfiles epidemiológicos.

EL SALTO INTERESPECIE

El VIH procede de los retrovirus que venían infectando milenariamente a los primates africanos y, aunque el primer caso documentado de infección por el VIH en humanos se sitúa en 1959, los estudios filogenéticos (1,2) estiman que el salto a los seres humanos debió de producirse en algún momento entre el siglo XVII y la 3ª ó 4ª década del Siglo XX. El VIH-1 posiblemente lo hizo desde el chimpancé *Pan Troglodytes Troglodytes* en al menos 3 ocasiones diferentes. Y el VIH-2 desde el Mono de cara tiznada o Mangabeis, en al menos 4 ocasiones (3).

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA TRANSMISIÓN

El VIH (aún no sabemos bien si como virus libre o como virus intracelular) puede atravesar la barrera mucosa intacta por diversos mecanismos potenciales (por infección directa de las células epiteliales o de las células de Langerhans intraepiteliales, por transcitosis o por transmigración de células infectadas), si bien el paso directo a través de abrasiones o ulceraciones facilita mucho la infección. Y en tan sólo 30-60 minutos puede haber atravesado el epitelio e infectado a las células diana, que fundamentalmente son las que expresan los receptores CD4, CCR5 y DC-SIGN (células dendríticas mieloides, macrófagos, linfocitos CD4+ "quiescentes" y posiblemente las células dendríticas genitales) (4,5). Es posible que las primeras células infectadas sean los linfocitos y que luego las células dendríticas sean las encargadas de diseminarla hasta los gan-

glios linfáticos en unas horas. Finalmente, la infección local terminaría diseminándose por el compartimento plasmático a partir de las primeras 24-72 horas (4-6).

PRINCIPIOS EPIDEMIOLÓGICOS BÁSICOS

El VIH, en los pacientes no tratados, se puede encontrar de forma permanente en la sangre, en los líquidos biológicos más relacionados o contaminados con el compartimento plasmático, y en las secreciones genitales. La piel es una buena barrera frente al VIH, y está bien comprobado epidemiológicamente que éste sólo se transmite como consecuencia de exposiciones significativas a líquidos biológicos suficientemente contaminados, bien por inoculación percutánea (transfusiones, adicción a drogas por vía parenteral - ADVP -), por vía transplacentaria (transmisión materno-fetal) o a través de las mucosas (relaciones sexuales), cuyo efecto barrera es peor que el de la piel. Probablemente más del 90% de los casos en el mundo se han adquirido por vía sexual, por lo que, básicamente, la infección por el VIH puede considerarse una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que puede también transmitirse por vía parenteral.

Uno de los elementos más genuinos, y de mayor impacto sociológico, de la transmisión de esta infección es el hecho de que puede producirse en cualquier momento de la enfermedad, incluyendo ese largo período en el que el paciente se mantiene asintomático y activo social y sexualmente, de tal manera que puede ser transmitida por muchos pacientes que no saben que están infectados, o que lo saben, pero pueden ocultarlo.

A partir de estas ideas, el principal objetivo epidemiológico ha sido siempre el intento de establecer un código de "prácticas o conductas de riesgo" que permitiese cuantificar la variable susceptibilidad a la infección y, con ello, delimitar mejor a los grupos sociales más vulnerables ("Grupos de riesgo").

Revisaremos, a continuación, los aspectos más importantes de cada uno de los mecanismos de transmisión del VIH.

TRANSMISIÓN SEXUAL

La infectividad del VIH es baja, si se compara con el resto de los agentes productores conocidos de ETS. Afortunadamente la transmisión heterosexual no tiene una enorme eficiencia, y aunque se sabe que ha llegado a producirse tras una o aisladas prácticas de riesgo, las tasas globales de transmisión comunicadas en el seno de las parejas heterosexuales serodiscordantes oscilan habitualmente entre 7-50% (10-25% de las mujeres de los hemofílicos; 10-50% en el caso de los ADVP; 0-28% de las prostitutas no ADVP - en España < 5%, aunque en Africa se han comunicado cifras de hasta 80% -). La transmisión es mayor de hombre a mujer - riesgo entre 1 y 8 veces superior - (mayor volumen y concentración de virus en el semen que en el fluido cérvico-vaginal, y mayor tiempo de exposición en el caso de la mujer) (7-10).

La transmisión homosexual entre varones es mayor, debido a las características de su conducta sexual (mayor número de parejas, prácticas con mayor potencial de lesionar las mucosas) (7,8).

En cualquier caso, la transmisión está ampliamente condicionada por múltiples factores que se detallan a continuación.

1. Infectividad del portador

Lógicamente está incrementada en presencia de grandes concentraciones de virus (7,11): en estadíos avanzados de la enfermedad (si linfocitos CD4+ < 200, el riesgo relativo (RR) se multiplica por 6,1-17,6 veces), en caso de viremias elevadas, en ausencia de tratamiento antirretrovírico (incluso en las suspensiones transitorias) (12), y en la fase de la primoinfección (RR 19,7, habiendo un modelo matemático que sugería que la mayoría de las transmisiones procederían de pacientes con primoinfección) (13,14), o en circunstancias en que se incrementa dicha concentración: en presencia de ETS concomitantes (RR 1,8-4,5 y hasta 6-16,8 en el caso de la transmisión a hombres de mujeres con herpes genital) (15), en mujeres durante la menstruación (RR de 3,4) (7), que tengan ectopia cervical (RR 2,1) (7), que tomen anticonceptivos (RR 2,2) (16) y, quizás, en embarazadas y en hombres no circuncidados (RR 5,4-8,2) (17). También el déficit de vitamina A, incrementa los riesgos de transmisión (RR 2,6-12,9) (18).

Recientemente hemos podido saber que por debajo de cierto umbral de carga viral plasmática (<1500 copias/ml) la transmisión prácticamente no se produce nunca (11), lo que refuerza la importancia del tratamiento de la infección por el VIH en el control de la transmisión, aunque sin olvidar que la carga viral y las resistencias del VIH presente en las secreciones genitales no siempre se correlacionan absoluta e invariablemente con las del compartimento plasmático (19) (p.e., en pacientes tratados las ETS pueden hacer reaparecer al VIH en las secreciones y facilitar la aparición de resistencias), y que no todos los fármacos se difunden igual y a la misma velocidad en dichas secreciones (parece que los inhibidores de la proteasa tendrían una peor farmacocinética en este compartimento) (20).

2. Conducta sexual

Determina un grado variable de transmisión en función de diversos factores (7-10): a) número de relaciones; b) la vía utilizada (las estimaciones para una única exposición anal receptiva, claramente más peligrosa que la relación insertiva, estarían entre 0,1%-0,3%, o entre 1/10 y 1/600 en otra estimación; para una única exposición vaginal receptiva, también más peligrosa que la insertiva, entre 0,1%-0,2%, o entre 1/200 y 1/2000 en otra estimación global. La exposición oral receptiva, y en mucha menor cuantía la insertiva, son prácticas de riesgo documentadas, aunque menos peligrosas que las anteriores. Recientemente se ha informado que la exposición orogenital podría entrañar mayor riesgo del estimado inicialmente, con hasta un 8% de los nuevos casos adquiridos por esta vía; c) la capacidad de lesionar la mucosa incrementa el riesgo, aunque se sabe que la infección puede producirse a través de mucosas intactas, dado que contienen macrófagos y células de Langerhans en contacto con la superficie y con receptores para el VIH, como se ha demostrado con los al menos 14 casos conocidos de transmisión a través de inseminación artificial; d) la utilización de métodos protec-

tores de barrera (preservativos): así un metanálisis (21) encontró una tasa global de eficacia del preservativo del 69%, aunque cuando se utiliza correctamente, lo que implica buenos materiales (látex/vinilo) y buena técnica (no contacto entre secreciones y mucosas), dicha eficacia se aproximaría al 100%. En un estudio sobre 343 mujeres seronegativas parejas de seropositivos la tasa de seroconversión anual fue de 1,1/100 pacientes-año entre las que utilizaron siempre el preservativo y de 7,2/100 pacientes-año entre las que no lo utilizaron o lo hicieron irregularmente (22).

No está aclarado el papel de los espermicidas en la transmisión, pero incluso podría facilitarla por la irritación de la mucosa vaginal que pueden provocar (23).

La lucha para promover unas relaciones sexuales más seguras ha encontrado difíciles escollos incluso en los países con alto nivel de información, en los que se está describiendo el "fenómeno del agotamiento", por el que el abandono de las precauciones más elementales está condicionando un claro incremento de las ETS (24,25).

3. Susceptibilidad del huésped

Es un aspecto mal conocido, muy variable, y que debe fundamentarse en la propia constitución genética del sistema inmune, como han demostrado estudios sobre la ausencia o déficit congénito de determinados correceptores del VIH que juegan un papel importante en la transmisión sexual, como el CCR5 y el CCR3 - cuyo defecto total o parcial podrían tener entre un 2 y un 10% de la población, y protegería de la infección o de la progresión de la enfermedad -, o determinadas composiciones del sistema HLA (6,8,9). Se sabe cada vez mejor que hay sujetos que no se infectan a pesar de múltiples exposiciones, y que los hay que se infectan tras una única exposición, lo que parece estar en relación con la capacidad de respuesta específica frente al VIH de las células T citotóxicas y de otras respuestas como la de la IgA en secreciones genitales (6,9,10). Por otro lado, algunos factores conocidos aumentarían la vulnerabilidad a la infección, alterando las mucosas e incrementando la cantidad de células diana para el VIH, tales como la presencia concomitante de otras ETS, la ausencia de circuncisión, la toma de anticonceptivos - que incluso facilitarían la infección concomitante por múltiples cepas -, la ectopia cervical, el déficit de vitamina A y las alteraciones de la acidez y flora normal de la vagina (edad, vaginosis, variaciones con el ciclo menstrual) (7-20).

4. Factores del propio virus

Determinadas diferencias genotípicas determinan diferencias en el tropismo celular del VIH. Tanto el subtipo C (predominante en África subsahariana) como el subtipo E y sus recombinaciones (AE) parecen tener una mayor eficacia transmisora que el subtipo B (predominante en Europa y América del Norte), lo que aportaría nuevos datos para explicar la explosiva dinámica transmisora del VIH por vía sexual en aquellas zonas geográficas. La recombinación de estos subtipos está bien demostrada, igual que su progresiva diseminación universal a través de los viajes turísticos y movimientos migratorios (8).

En general, la evolución genética del VIH in vivo puede incrementar su infectividad, de tal manera que los virus de pacientes con enfermedad muy avanzada y los virus que

han desarrollado resistencias se transmitirían mejor que el *wild type* (pudiendo seguir un patrón como éste: multirresistencia > resistencia a inhibidores de proteasa > resistencia a análogos de nucleósidos > resistencia a no análogos de nucleósidos) (26).

5. Profilaxis post-exposición

Su eficacia aún no está demostrada, pero se fundamenta teóricamente en los datos de la profilaxis post-exposición parenteral accidental en el medio laboral y en estudios de experimentación animal. Hay diferencias entre ambos supuestos que impiden la extrapolación de los datos, pero un estudio reciente mostró cómo en 24 meses sólo 1 de 73 homosexuales que siguieron quimioprofilaxis (110 ciclos con zidovudina más lamivudina) se infectó (y por una cepa resistente a lamivudina), frente a 10 de 129 que no la hicieron (27).

TRANSMISIÓN PARENTERAL

Diversos mecanismos están implicados en la transmisión del VIH por esta vía.

1. Uso de drogas por vía parenteral

Este hábito es responsable de una muy importante proporción de casos de SIDA en el mundo occidental, de manera directa (compartiendo las jeringuillas de inyección) o indirecta (transmisión sexual a las parejas de los usuarios de drogas). La eficiencia transmisora del acto de compartir los hábitos de la drogadicción intravenosa (básicamente, la reutilización del material de inyección) es mayor que la de las relaciones sexuales y, en el comienzo de la pandemia, en poco tiempo las comunidades de usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP) pasaron a tener tasas de infectados muy altas (en Nueva York se pasó de un 9% en 1978 a un 55-60% en 1984, y en Milán de un 5% a un 62% en 1987) (7,8). La marginalidad y sus problemas asociados ha sido siempre un factor claramente relacionado con la transmisión entre los ADVP. Lógicamente, la intensidad de la drogadicción, del intercambio de jeringuillas usadas y del número de compañeros con el que se comparten, es un factor de riesgo para la transmisión (28). En un estudio italiano, el 22% de los ADVP que negaban haber compartido jeringuillas estaban infectados por el VIH, frente al 67% que sí lo admitían (29). A partir de un modelo matemático, se ha estimado que el riesgo global de infección por un episodio de inyección (considerando prevalencia de jeringas contaminadas, probabilidades de compartir y limpiarlas, etc.) sería de 0,0067 (aproximadamente 1 de cada 150), algo superior al riesgo de las punciones accidentales laborales y hasta 3 veces superior al riesgo de una relación sexual vaginal (30); el uso sistemático de una jeringuilla contaminada infectaría al 49% tras los primeros 100 episodios. Y aún sin compartir la aguja, cuando se comparte material para preparar la mezcla a inyectar, el agua de la mezcla o el algodón que la filtra, también se puede transmitir el VIH (8). El uso concomitante de cocaína también se ha asociado a una mayor prevalencia de infección, quizás por asociarse a prácticas de inyección más frecuentes y peligrosas. También está demostrado que el uso de drogas incrementa el riesgo de infectarse y de infectar por vía sexual (sex for drugs or money, como factor de riesgo independiente) (10).

2. Transfusiones de sangre

Las transfusiones de sangre, en el caso de estar contaminadas por el VIH, se seguirían de la infección del receptor en más del 60%-95% de los casos (7,8). Desde que se aplica la búsqueda sistemática de anticuerpos del VIH en todas las muestras de sangre para trasfudir – 1985 - el riesgo de infección por transfusión se ha convertido en un riesgo teórico residual. Tan sólo escaparían al control los hipotéticos casos de donantes que no se autoexcluyesen a pesar de sus prácticas de riesgo y que estuviesen en la fase de primoinfección, aún sin anticuerpos detectables en sangre, lo que suponía en 1995 un riesgo estimado de una transfusión transmisora por cada 450.000-660.000 (en otros estudios, 1/10.000-20.000; ó 1/153.000 unidades de sangre contaminadas) (31). Para evitar este riesgo residual se ha llegado a proponer, sin que aún se haya puesto en marcha, el uso de la antigenemia p24 y, sobre todo, de la viremia plasmática (ARN del VIH), que se hacen detectables antes que los anticuerpos - reduciendo el "período ventana" de una media de 20 días a 6 días -, para analizar todas las donaciones.

3. Transfusión de derivados sanguíneos

Inicialmente provocaron la infección de hasta el 80% de los pacientes con hemofilia A y del 50% de los que tenían hemofilia B. Desde 1984-85 la mejora de los métodos de preparación de estos derivados y la posibilidad de utilizar productos obtenidos por recombinación genética, ha hecho que no se haya producido ningún nuevo caso de infección entre estos pacientes (7,8).

4. Trasplantes

Los órganos vascularizados de un paciente infectado obviamente podrían transmitir la infección al receptor, lo que ha ocurrido en al menos 75 casos, sobre todo antes de 1985. De nuevo, el despistaje de la infección por el VIH en el donante es el elemento crítico en la prevención. Se ha sabido que muestras no vascularizadas, liofilizadas o tratadas con alcohol (hueso, córneas, tendones, fascias,...), procedentes de donante infectado, no han transmitido la infección (7,8).

5. Accidentes de inoculación de sangre contaminada en el medio laboral

Aunque suponen, en conjunto, un riesgo de infección muy pequeño (<0,3%), obligan a una alerta permanente. En los EE.UU. de Norteamérica se habían demostrado 56 casos en Junio de 2000 (32) y en España 5. Casi siempre, los casos de infección se describen tras accidentes graves, en los que están implicados ciertos factores de riesgo bien conocidos como la inoculación directa de sangre, un pinchazo profundo (que provoca sangrado espontáneo) con una aguja hueca que acaba de ser insertada en un vaso sanguíneo del paciente (RR 16.8), la presencia de sangre contaminada visible en el instrumento que causa el accidente, una carga viral elevada o un estadio muy avanzado de la enfermedad en el paciente (RR 7.8), o la ausencia de guantes protectores o de quimioprofilaxis tras el accidente (RR 0.1) (7,33). Más difícil ha sido definir los factores de riesgo para la transmisión a través de mucosas o piel, dados los pocos casos descritos, pero la exposición a grandes volúmenes de sangre, o por tiempo prolonga-

do, y la presencia de soluciones de continuidad en la piel o mucosas, parecen ser factores condicionantes (7,33). Los enfermeros/as son los trabajadores con mayor riesgo, muy por encima de los cirujanos, de los que apenas hay casos descritos de contagio confirmado (33). La posibilidad de que un trabajador sanitario infectado contagie a un paciente se ha considerado despreciable, aunque hay algún caso descrito en cirugía. En una revisión de 19.036 pacientes tratados por 57 trabajadores sanitarios infectados no se confirmó ningún caso de transmisión. De forma anecdótica en Australia se comunicaron casos de adquisición del VIH en pacientes que habían sido atendidos en el mismo quirófano tras ser utilizado por un individuo infectado por el VIH, pero se descubrió que parte del material no había sido convenientemente esterilizado. Posiblemente este mecanismo haya provocado infecciones nosocomiales por el VIH en países en vía de desarrollo.

TRANSMISIÓN PERINATAL o MATERNOINFANTIL

Su incidencia varía de unas regiones geográficas a otras, situándose entre el 12% y el 30% en el mundo occidental antes de la generalización del tratamiento preventivo, y llegando hasta el 40%-50% en el Tercer Mundo (8,34). La transmisión puede producirse durante la gestación (6%), durante el parto sobre todo (18%), y en el postparto a través de la leche materna (4%) (35). Está demostrada la posibilidad de transmisión en el segundo trimestre de la gestación (hasta un 5% de infecciones) (36). Entre los factores de riesgo que favorecen la transmisión se han descrito: a) En relación con la madre, la enfermedad avanzada y cargas virales plasmáticas elevadas, el tabaquismo y el uso activo de drogas por vía intravenosa. En un estudio (37), las tasas de transmisión según la carga viral variaron entre el 0% cuando era < 1000 al 40.6% cuando era > 100.000 copias/ml; b) En relación con los problemas obstétricos, la ruptura de membranas que se prolongue por más de 4 horas, la presencia de corioamnionitis, y el parto vaginal, en contraposición a la cesárea, que ha demostrado un efecto reductor del riesgo en torno al 50%, probablemente por evitar la exposición y la ingestión del feto de secreciones y sangre maternas contaminadas durante el parto vaginal (7,8,34); c) En relación con el feto o recién nacido, la ingesta de leche materna, que proporcionaría un riesgo adicional de infección de aproximadamente 14% o entre un 10%-30% para períodos prolongados, la prematuridad y la baja edad gestacional (7,8,34).

Actualmente, con el tratamiento antirretrovírico, la cesárea y la evitación de la lactancia se han conseguido tasas de transmisión tan bajas como del 1,6% (PACTG 316) (38). Tan eficaz es el tratamiento antirretrovírico, que estudios recientes han demostrado que la cesárea, en la paciente bien controlada con tratamiento, no tendría ningún beneficio potencial (tasa de transmisión del 4,5% vs. 5,5% en el Pediatric Spectrum of Disease Project del CDC). En el estudio PACTG 367 sobre 2087 gestaciones las tasas de transmisión fueron: 20% en las que no habían tomado tratamiento, 5,3% en las que siguieron monoterapia con zidovudina, y 1,8% con la multiterapia. La cesárea sólo mostró una tendencia a mejorar los resultados cuando se consideraron sólo las transmisiones intraparto (1,7% vs. 3,4%).

OTROS MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Está epidemiológicamente comprobado que no hay otros mecanismos de transmisión distintos de los descritos. La convivencia, los contactos físicos habituales, el sudor, la saliva, la orina, las heces, la tos, la ausencia de higiene, los insectos, las piscinas, etc., no son fuente de contagio porque no son capaces de introducir suficiente cantidad de virus en el huésped como para promover la infección. Incluso un pinchazo accidental con una jeringuilla utilizada y abandonada se considera de riesgo casi nulo, dada la escasa viabilidad del VIH fuera del huésped. Existen algunos casos anecdóticos de infección en el seno de la convivencia familiar, o tras exclusivamente besos profundos (1 caso), pero casi siempre se demuestra alguna circunstancia asociada que explica la transmisión. De la misma manera, hay en todas las series un pequeño porcentaje de pacientes que niegan cualquier práctica de riesgo (habitualmente <5%-10%). El intento más serio por reclasificar a estos pacientes, realizado por los CDC, demostró que la mayoría de ellos, inicialmente un 14%, reconocieron finalmente alguna práctica de riesgo, pudiendo reducir la tasa de pacientes infectados "sin práctica de riesgo conocido" hasta un 0,15% (8).

SOBREINFECCIÓN O SUPERINFECCIÓN

Se han descrito casos de nuevas infecciones concomitantes por dos cepas diferentes de subtipos de VIH. Estas formas de coinfección pueden resultar de una segunda exposición al virus, ya sea poco después de la infección inicial o durante el curso establecido de la enfermedad; esta última circunstancia es lo que ha venido a denominarse sobreinfección, y demuestra que la infección por el VIH no necesariamente proporciona protección frente a una nueva infección por otra cepa del VIH (8).

La sobreinfección puede precipitar una más rápida progresión de la enfermedad, lo que proporciona un nuevo argumento para insistir en la prevención frente a nuevas exposiciones entre los individuos ya infectados.

Bibliografía

1. Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288:1789-96.
2. Salemi M, Strimmer K, Hall WW, et al. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J* 2001; 15:276-8.
3. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan Troglodytes Troglodytes*. *Nature* 1999; 397:436-41.
4. Zhang ZQ, Schuler T, Zupancic M, et al. Sexual transmission and propagation of simian and human immunodeficiency viruses in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999; 286:1353-7.
5. Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, Sarver N. Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses. *J Virol.* 2000;74:7187-95.
6. De Flint SJ, et al, edit. Principles of Virology. ASM Press 2000:634.
7. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC: The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy, 2002: 2-4.
8. Osmond DH. Epidemiology and Transmission. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The AIDS Knowledge base. Third edition, San Francisco, 1999. The HIV InSite version (<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>).
9. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man to woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behaviour, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1991; 151:2411-6.
10. Padian NS. Recent findings about the heterosexual transmission of HIV and AIDS. *Curr Op Infect Dis* 1998; 11:9-12.
11. Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921-5.
12. Tubiana R, Ghosn J, De-Sa M, et al. Antiretroviral Treatment Interruption Could Lead to an Increased Risk of HIV Transmission. *AIDS.* 2002;16:1083-4.
13. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1169-84.
14. Pilcher C, Tien H, Stewart P, et al. Estimating transmission probabilities over time in acute HIV infection from biological data. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28: Seattle, Washington; Abstract 366.
15. Pujades-Rodríguez, MM, Obasi A, Mosha F, et al. Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania. *AIDS* 2002; 16:451-62.
16. Martin HL, Nyange PM, Richardson BA, et al. Hormonal Contraception, Sexually Transmitted Diseases, and Risk of Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis* 1998; 178:1053-9.
17. Lavreys L, Rakwar JP, Thompson ML, et al. Effect of Circumcision on Incidence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Other Sexually Transmitted Diseases: A Prospective Cohort Study of Trucking Company Employees in Kenya. *J Infect Dis* 1999; 180:330-6.

18. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, et al. Genital Shedding of Human Immunodeficiency Virus Type 1 DNA during Pregnancy: Association with Immunosuppression, Abnormal Cervical or Vaginal Discharge, and Severe Vitamin A Deficiency. *J Infect Dis* 1997; 175:57-62.
19. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis*. 1999; 179:871-82.
20. Kashuba ADM, Dyer J, Eron JJ, Kramer LM, Raasch RH, Cohen MS. Antiretroviral-drug concentrations in semen: implications for sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1817-26.
21. Weller SC. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med* 1993; 36:1635-44.
22. Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:497-502.
23. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-transmission among female sex workers. *Lancet* 2002; 360:971-7.
24. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health*. 2002; 92:388-94.
25. Dukers NHTM, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HAS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002; 16:19-24.
26. Grant RM, Kahn J, Warmerdam M, et al. Transmission and transmissibility of drug resistant HIV-1. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract 368.
27. Schechter M, Lago RF, Ismerio R, Mendelsohn AB, and Harrison LH. Acceptability, behavioral impact and possible efficacy of post-sexual-exposure chemoprophylaxis for HIV. In: Program and Abstracts of the 9th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract 15.
28. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *N Engl J Med* 1989; 321:874.
29. Sasse H, Salmaso S, Conti S. Risk behaviors for HIV-1 infection in Italian drug users: report from a multicenter study. First Drug User Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:486-96.
30. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1116-8.
31. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1686-90.
32. CDC. HIV/AIDS surveillance report. Atlanta, GA: of health and human services, CDC. 2000; 12:24.
33. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: Final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994; 170:1410-7.
34. Tudor-Williams G, Lyall EGH. Mother to infant transmission of HIV. *Curr Op Infect Dis* 1999; 12:21-6.

35. Bertolli J., St Louis M. E., Simonds R. J., et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996; 174:722–6.
36. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, et al. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *AIDS* 1999; 13:1927-32.
37. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Eng J Med* 1999; 341:394-402.
38. Dorenbaum A, for the PACTG 316 Study Team. Report of results PACTG 316: an international phase III trial of standard antiretroviral prophylaxis plus nevirapine for prevention of perinatal HIV transmission. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract LB7.

Capítulo 4

INFORMANDO Y EDUCANDO EN LA CONSULTA. ESTUDIO DE CONTACTOS. INTERVENCIÓN PRECOZ

Pilar Vázquez Garijo

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH sigue siendo una enfermedad en la que prevención es el mejor medio de lucha del que disponemos. Los seropositivos como portadores del VIH deben evitar la transmisión a otros adoptando prácticas seguras; a su vez evitarán reinfecciones. Además, la enfermedad por VIH con una actitud e información adecuadas puede ser manejada como una enfermedad crónica. Por último, la infección por el VIH ha propiciado un nuevo elemento en el proceso enfermedad-salud y en la relación médico-enfermo, como es el derecho de las personas infectadas por el VIH a implicarse activamente en el manejo y toma de decisiones acerca de su enfermedad. Por tanto, la Educación para la Salud se hace imprescindible en el abordaje de la infección por VIH.

OBJETIVOS DE LA EDUCACIÓN PARA LA SALUD (EPS) EN LA CONSULTA

1. Ofrecer información general sobre la enfermedad y cómo se previene.
2. Ofrecer cooperación y ayuda para que el individuo elija responsablemente comportamientos y estilos de vida saludables y para el adecuado manejo de la enfermedad.

GUÍA DE ACTUACIÓN EN LA CONSULTA

1. Educación a la población general y personas con conductas de riesgo.
2. Educación e información antes de la prueba de serología.
3. Educación e información después de la prueba de serología (Comunicar el diagnóstico).
4. Educación en la persona con infección por el VIH:
 - Comunicar el diagnóstico.
 - Estudio de contactos.
 - Abordaje familiar.
 - Educación y apoyo en el manejo de la enfermedad.
 - Conductas de riesgo. Actividad sexual.
 - Conductas de riesgo. Usuarios de drogas.

- Cuidado de la salud: Alimentación, ejercicio, sueño.
- Mujer y VIH.
- Cómo se hace el seguimiento inmunológico.
- Estrategias de tratamiento frente al VIH. Adherencia al tratamiento.

EDUCACIÓN A LA POBLACIÓN GENERAL

¿Dónde?

En todos los centros sanitarios (primaria, especializada), asociaciones, ONG de la zona, escuelas.

¿Qué hacer?

- Informar qué es la infección por el VIH y cómo se transmite.
- Cómo no se transmite el VIH. La solidaridad con la persona infectada con el virus VIH.
- Informar sobre cómo prevenir.

¿Cómo hacerlo?

- Creando un ambiente de empatía, calidez y confianza.
- Escuchando a la persona y estimulándola a que exprese sus dudas y miedos.
- Analizar las ventajas (para la población general y la afectada) del no rechazo a la persona infectada por VIH.
- Estimular a ponerse en el lugar de una persona infectada por VIH.

¿Dónde encontrar información?

- KidsHealth ¿Qué es el SIDA?:
http://www.kidshealth.org/kid/en_espanol/aids_esp.html
- FUNDAMIND. Información básica sobre VIH y SIDA:
<http://www.fundamind.org.ar/aprender/infobasica.asp>

EDUCACIÓN E INFORMACIÓN ANTES DE LA PRUEBA DE SEROLOGÍA

¿A quién?

- Personas con prácticas de riesgo.
- Personas con síntomas o signos que sugieran la existencia de infección por el VIH.
- Personas diagnosticadas de una enfermedad que se asocie al VIH.
- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia pertenecientes a comunidades con alta prevalencia de infección por VIH. Hijos de madre infectadas por el VIH.

¿Dónde?

- En todos los centros sanitarios (primaria, especializada), asociaciones, ONG de la zona.

¿Qué hacer?

- Informar de los beneficios y riesgos de la prueba, consentimiento y confidencialidad.
- Resultados de la prueba: Proceso de demora, confirmación primer test, periodos ventana, falsos positivos y resultados equívocos.

- Vías de transmisión. Prevención y conductas de riesgo (tablas 1, 2, 3 y 4).
- Síntomas relacionados con ansiedad y no con infección por VIH.
- Facilitar información por escrito.

¿Cómo hacerlo?

- Creando un ambiente de empatía, calidez y confianza.
- Escuchando a la persona y estimulándola a que exprese sus dudas y miedos.
- Ofreciendo nuestro apoyo y vías para consultar.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- GMHC. Tomando el próximo paso. Guía para la prueba del Anticuerpo para el VIH: <http://www.gmhc.org/espanol/tomando.html>
- Fase (Fundación Anti-SIDA España): <http://www.fase.es/vih03.htm>
- VIH y SIDA. Prevención: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihprev.htm>
- La Fundación Anti-SIDA de San Francisco. Como se transmite el VIH: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/transmision.html>
- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Pruebas de VIH: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/pruebas.html>

EDUCACIÓN DESPUÉS DE LA PRUEBA: RESULTADO NEGATIVO

¿Qué hacer?

- Informar del significado del resultado negativo y de la necesidad de repetir el test.
- Seguimiento para modificación de conductas de riesgo. (tablas 1, 2, 3 y 4).

¿Cómo hacerlo?

- Escuchar y dejar que exprese dudas y miedos.
- Analizar conjuntamente las causas de las conductas de riesgo y diseñar estrategias de cambio (ver conductas de riesgo más adelante).

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- Fase (Fundación Anti-SIDA España): <http://www.fase.es/vih03.htm>

RESULTADO POSITIVO: COMUNICAR EL DIAGNÓSTICO

¿Qué hacer? Acción 1ª

- Comunicar la confirmación de la infección. Deberíamos pararnos aquí y citar a la persona en las siguientes 24-48 horas.
- Responder a aquellas demandas de información que en este momento nos plantee la persona afectada.

¿Cómo hacerlo? Acción 1ª

- Crear un ambiente de calidez y cercanía. Que la persona perciba que estamos a su lado.
- Permitir y estimular que exprese su angustia, miedo, sus dudas. ¿Tiene ideas de culpa? ¿Ideas de muerte? Preguntar a la persona que exprese lo que sabe de la

- enfermedad, sus creencias y experiencia (¿algún amigo?, ¿familiar?).
- Ofrecer nuestro apoyo incondicional.

¿Qué hacer? Acción 2ª

- Escuchar sus preocupaciones. ¿Quién puede apoyarle?
- Explicar las características de la enfermedad: Diferencias entre infección por VIH y SIDA, el pronóstico y posibilidades terapéuticas, incluidos autocuidados y vida saludable.
- Recomendar que informe a la familia y aquellas personas que pueda o haya podido contagiar. Ofrecer nuestra mediación (Ver estudio de contactos).
- Insistir sobre las vías de transmisión de la infección y cómo evitarla. (Ver más adelante conductas de riesgo) (tablas 1, 2, 3 y 4).
- Aportar información por escrito (guías, folletos, hojas informativas).
- Ofrecer nuestro apoyo y facilitar direcciones o teléfonos de contactos de asociaciones de afectados.

¿Cómo hacerlo? Acción 2ª

- Ser positivo, enfatizando las posibilidades de tratamiento.
- Facilitar la expresión de emociones. Crear un clima adecuado para poder hablar de la incertidumbre (puede motivar angustia, ansiedad), y ayudar a manejarse en ella.
- Fomentar su autoconfianza y su autoestima. Ayudarle a "descubrir" y utilizar sus propios recursos personales.
- Transmitirle que hay tiempo para aprender a manejar la enfermedad. Debe darse tiempo (y dárselo nosotros) para ir aprendiendo, asimilando.
- Ayudarle a encontrar y utilizar su propia red de apoyo (familia, amigos, asociaciones, grupos de ayuda mutua, ONG), emocional y social.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- Fase (Fundación Anti-SIDA España): <http://www.fase.es/vih03.htm>; <http://www.fase.es/vih01.htm>
- Project Inform: <http://www.projinf.org/spanish/fs/dia1.html>
- InfoRed SIDA Nuevo México. ¿Por dónde empiezo?: <http://www.aidsinonet.org/201e-day-one.html>
- Academia Americana de Médicos de Familia. Cuando sale positivo en su prueba. ¿Cómo me puedo enfrentar a mis sentimientos de miedo?: <http://www.familydoctor.org/spanish/e038.html>
- VIH y SIDA: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihprev.html>

ESTUDIO DE CONTACTOS

Definición

Todo individuo que tiene o ha tenido relaciones sexuales con la persona infectada, o comparte o ha compartido material contaminado con fluidos corporales como jeringuillas o material de inyección, cepillos de dientes y maquinillas de afeitarse, y los hijos de madres infectadas.

¿Por qué hacerlo?

- Prevenir la transmisión del VIH y reducción de su morbilidad al permitir un diagnóstico precoz.

¿Dónde hacerlo?

- Todos los sanitarios desde todos los centros de asistencia sanitaria (primaria, especializada).

¿Qué hacer?

- Explicar la importancia del estudio de contactos.
- Informar de que la notificación la puede hacer personalmente, con la ayuda del personal sanitario, o hacerlo el personal sanitario (preservando la identidad de la persona afectada).
- Solicitar la serología a los contactos una vez identificados e informar y educar sobre cómo prevenir la infección. En contactos accidentales si el resultado es negativo se repetirá a las seis semanas, tres y seis meses y se informará de la posibilidad de tratamiento postexposición. En la pareja sexual se solicitará cada seis meses.

¿Cómo hacerlo?

- Garantizar siempre la confidencialidad.
- Darle tiempo para que tome sus decisiones. Ser comprensivos con su miedo al rechazo, a ser juzgado.
- En el caso que la persona infectada persista en prácticas de riesgo y se niegue a comunicárselo a su pareja, se puede poner en conocimiento de la autoridad judicial; aunque nosotros recomendamos esta opción sólo si fallan todos los intentos para convencer a la persona infectada. Nuestra experiencia nos demuestra que con insistencia y paciencia, casi nunca hay que llegar a esta última opción.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Pruebas de VIH: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/pruebas.html>
- InfoRed SIDA Nuevo México. ¿Cómo decirle a otros que usted es VIH positivo?: <http://www.aidsinfonet.org/203e-telling-others.html>

ABORDAJE FAMILIAR

Definición

Entendemos por familia el conjunto de personas que conviven con el infectado, pudiendo haber o no lazos de sangre o legales.

¿Por qué?

- Porque en la familia pueden existir sujetos infectados a los que debemos dirigir nuestra atención preventiva.
- Porque la familia es en muchos casos un gran recurso de apoyo y colaboración para el tratamiento de la persona infectada.

¿Qué hacer?

- Aconsejar a la persona infectada que informe a su familia de su infección y de la posibilidad de hacer serología a aquellos miembros que estén en riesgo de haberse contagiado. Ofrecer nuestra mediación.
- Ayudar a decidir si quiere o no informar a sus hijos y cómo.
- Valorar en qué situación está la familia y sus relaciones con la persona afectada (¿Buen ambiente familiar? ¿desestructurada?). Valorar el impacto de la noticia en la familia.
- Conocer la información que tiene la familia sobre la infección, sus vías de transmisión y la prevención. Informar y educar. (tablas 1, 2, 3, y 4).
- Informar y educar respecto a alimentación, higiene personal y doméstica, y la necesidad de apoyo de la persona infectada. (tablas 5, 6, 7 y 8).

¿Cómo hacerlo?

- Crear un ambiente de confianza y empatía.
- Escuchar los problemas, dudas, miedos, planteados por la familia.
- Ofrecer nuestro apoyo y facilitar la búsqueda de los recursos que sean necesarios.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Cómo se transmite el VIH:
<http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/transmision.html>
- CDC. Cuidando personas con SIDA en su hogar:
<http://www.projinf.org/spanish/fs/prevencion.html>
- InfoRed SIDA Nuevo México. ¿Cómo decirle a otros que usted es VIH positivo?:
<http://www.aidsinfonet.org/203e-telling-others.html>

CONDUCTAS DE RIESGO. ACTIVIDAD SEXUAL

¿Qué hacer?

- Preguntar acerca de sus conocimientos, creencias, experiencia sobre el sexo sin riesgo.
- Informar sobre cómo reducir el riesgo de adquirir el VIH o reinfectarse, a través de las prácticas sexuales. Comentar el concepto de reinfección y de otras infecciones que se transmiten por vía sexual (tablas 2 y 3).
- ¿Realiza en la práctica, sexo sin riesgo? Analizar con la persona afectada cuáles son las circunstancias o factores que motivan un sexo con riesgo. Buscar conjuntamente estrategias para superarlas.
- Aconsejar comunicar su situación de infección por VIH a sus posibles parejas y las razones para hacerlo. ¿Cuándo hacerlo? ¿Cómo hacerlo? ¿Existe miedo al rechazo?.

¿Cómo hacerlo?

- Crear un clima de confianza, flexibilidad, que invite a hablar, en el que la persona no se sienta juzgada.
- Sugerencias de intervenciones ante las habituales barreras para practicar sexo seguro:
 - Aprovechamiento de condones:
 - › *Sugerir tenerlos disponibles en aquellos lugares en los que se suele o puede practicar sexo.*

- › *Entrenar, simulando la situación: Por ejemplo, "Cómo pedir un preservativo en una farmacia". Trabajar "el miedo", "la vergüenza".*
- Reconocer situaciones de riesgo: por ejemplo ante consumo de alcohol u otras drogas, en las que la percepción del riesgo cambia.
- Creencias sobre el uso de condones en la relación sexual:
 - › *Ante la creencia de sexo menos placentero con el uso de condones, explorar alternativas como uso de condones más finos, imaginación y juegos para ponerlos, etc.*
 - › *Negociar sexo seguro: Entrenar en habilidades de comunicación con la pareja. No dejar la negociación para el momento más pasional, no es el momento oportuno.*
 - › *En los casos en los que la persona no esté en condiciones de negociar, por ejemplo, algunas mujeres con una pareja con una concepción de "poder", procurar una intervención en pareja, explorando las creencias del hombre y despertando su sensibilidad hacia una relación sexual en la que el hombre y la mujer cada uno tiene su papel.*
- Habilidades prácticas:
 - › *Entrenar en cómo poner un preservativo (masculino o femenino). En ponerlo muy rápido (en determinadas personas la relación puede surgir de una manera muy rápida y es necesaria la premura y estar entrenado/a para ello).*
 - Reforzar positivamente. Felicitarle por sus logros.
 - Por último, tener siempre en cuenta que mantener la práctica del sexo seguro a lo largo del tiempo es difícil. Debemos hacer un seguimiento de esta conducta y reforzar periódicamente.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Cómo reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH a través de las actividades sexuales: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/sexual.html>
- Project Inform. Recomendaciones para practicar sexo más seguro: <http://www.projectinf.org/spanish/fs/sexo.html>

CONDUCTAS DE RIESGO. USUARIOS DE DROGAS.

¿Qué hacer?

- Preguntar acerca de los conocimientos, creencias, experiencias acerca del riesgo de adquirir el VIH por el consumo de drogas por vía parenteral o no parenteral.
- Informar de cómo reducir el riesgo en caso de usuarios de drogas vía parenteral. Explicar el riesgo de reinfección u otras infecciones (tabla 4).
- Comunicar si existen programas en la zona de intercambio de jeringuillas y la dirección de contacto. Si no existen, estudiar los lugares de aprovisionamiento de jeringas estériles.
- Explicar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la droga que está consumiendo y recomendar su abandono. Ofrecer posibilidades de tratamiento para el abandono de la droga y manera de contactar.
- Intervenir sobre las conductas sexuales de riesgo. Comentar con los usuarios de drogas no inyectadas que esta es su mayor fuente de riesgo (tablas 2 y 3).

¿Cómo hacerlo?

- En primer lugar sería aconsejable tener una actitud realista y práctica. Nuestro objetivo debe ser reducir las conductas de riesgo en personas usuarias de drogas, no un objetivo a veces inalcanzable de eliminar totalmente el riesgo. Por ejemplo, puede ser un gran logro conseguir que un consumidor de drogas vía inyectada, practique una inyección estéril.
- Crear un clima de confianza, flexible, donde la persona afectada se sienta cómoda y no juzgada. Respetar las decisiones de la persona afectada (por ejemplo seguir consumiendo droga), pero seguir insistiendo en nuestra labor educativa.
- Entrenar en habilidades:
 - › *Esterilizar el material de inyección.*
 - › *Ser asertivo y saber decir no, ante la propuesta de compartir material de inyección.*
- Reconvertir ideas erróneas: Compartir el material de inyección no es signo de ser colegas. Se demuestra que eres un buen colega, cuando quieres proteger al otro no compartiendo material de inyección.
- Reforzar positivamente. Felicitar por sus logros.
- Ofrecer nuestro apoyo, apoyo psicológico. Buscar el apoyo de la familia y otros apoyos como el de asociaciones u ONG, facilitando direcciones.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Cómo reducir el riesgo de adquirir el VIH a través del uso de drogas inyectadas: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondel-vih/inyectadas.html>

CUIDADO DE LA SALUD. ALIMENTACIÓN. EJERCICIO Y SUEÑO

¿Qué hacer?

- Preguntar sobre el tipo de alimentación, gustos alimentarios, actividad física y ritmo de sueño.
- Informar de la importancia de una adecuada nutrición, actividad física y descanso en el tratamiento de la infección por VIH. Comentar las razones (tablas 5, 6, y 7).
- Diseñar conjuntamente el tipo de dieta más adecuado a sus necesidades (en general una dieta alta en calorías, en España, similar a la de la población general). Informar sobre las normas de higiene y preparación de alimentos. Diseñar conjuntamente un plan de ejercicio. Prescribirlo por escrito.
- Recomendar ocho horas de descanso y sueño.
- Recomendar la reducción o abandono del consumo de alcohol y tabaco.

¿Cómo hacerlo?

- Es fundamental indagar los gustos de la persona afectada y sus dificultades para seguir determinados regímenes (dieta o actividad física), con objeto de que se adapten lo más posible a su ritmo de vida y gustos.
- Buscar la implicación de la familia (¿quién cocina en la casa?) Y amigos (¿se puede hacer ejercicio acompañado?) que pueden suponer un refuerzo y apoyo para el cumplimiento y desarrollo.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- Project Inform. Nutrición y peso: <http://www.projinf.org/spanish/fs/nutricion.html>

MUJER Y VIH. EMBARAZO

¿Qué hacer?

- Informar sobre la patología ginecológica que se puede presentar y qué seguimiento médico debe realizar.
- Interesarse por su situación familiar. ¿Está ella sola al cargo de sus hijos?. En este caso conviene planificar con antelación quién cuidará a sus niños en caso de que tenga que ingresar, por ejemplo.
- ¿Tiene pareja estable? Analizar conjuntamente el tipo de relación y su dependencia económica y/o emocional que pueden motivar que ella no decida el tipo de relación sexual.
- Ante el deseo de tener descendencia, informar de las posibilidades de transmisión a su hijo y de las alternativas de tratamiento, disponibles hoy día para reducir el riesgo de transmisión. Reflexionar sobre su capacidad para cuidarlo adecuadamente. Si su pareja es negativa informar de la posibilidad de inseminación artificial.
- Ante el embarazo, informar de la posibilidad de interrumpirlo o de seguir adelante y del tratamiento. Aconsejar no dar lactancia materna y explicar las razones.

¿Cómo hacerlo?

- Ser muy respetuoso/a con las decisiones de la persona afectada, asegurándonos que sean decisiones informadas y ofreciendo nuestro apoyo.
- Facilitar la búsqueda de recursos que sean necesarios, bien económicos, sociales (guarderías, empleo, por ej.), etc.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Las mujeres y el VIH: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/mujeres.html>
- Project Inform. Cómo prevenir la transmisión de la infección VIH, de la madre al bebé: <http://www.projinf.org/spanish/fs/prevencion.html>
- March of Dimes. El VIH y el SIDA en el embarazo: <http://www.nacersano.org/BibliotecaDeSalud/informatiuas/hiv.html>
- Centro de estudios de prevención del SIDA. CAPS. ¿ Se puede prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo?: <http://www.caps.ucsf.edu/madrehijo.html>
- INFORED SIDA. Nuevo México. VIH y embarazo: <http://www.aidsfonet.org/611e-pregnancy.html>

EDUCACIÓN Y APOYO EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD. CÓMO SE HACE EL SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO

¿Qué hacer?

- Informar acerca de las distintas pruebas de laboratorio disponibles que nos indican el estado del paciente (linfocitos CD4+, carga viral y analítica de sangre básica), sus ventajas y utilidad.

- Reseñar su importancia en el seguimiento y con qué frecuencia las vamos a hacer.

¿Cómo hacerlo?

- Ayudar a disminuir la ansiedad ante "las analíticas". Explicar todos los datos que nos ayudan a evaluar la evolución de la enfermedad. Insistir en la necesidad de evaluar tendencias, no datos analíticos aislados.
- Adaptar nuestro lenguaje a la capacidad de comprensión de la persona.

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- Project Inform. Diagnósticos: Herramientas útiles para el control del VIH: <http://www.projinf.org/spanish/fs/diagnosticos.html>
- Project Inform. El primer día... después de resultar seropositivo: <http://www.projinf.org/spanish/fs/dia1.html>
- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Como el sistema inmunológico te protege de las enfermedades: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/inmuno.html>
- La Fundación anti-SIDA de San Francisco. Como el VIH perjudica al sistema inmunológico: <http://www.sfaf.org/espanol/informaciondelvih/virologia.html>

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FRENTE AL VIH. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

¿Qué hacer?

- Comentar cuándo está indicado el comienzo del tratamiento, en qué consiste, y cuál es su objetivo, sus beneficios y riesgos. Plantear decidir conjuntamente.
- Informar sobre los fármacos antivirales y sus efectos secundarios. Sobre la resistencia farmacológica y sus causas más frecuentes.
- Preguntar acerca de sus posibilidades para seguir adecuadamente el tratamiento farmacológico (adherencia). Insistir en la importancia de la adherencia y las consecuencias que supondrían un mal cumplimiento del tratamiento.
- Prescribir por escrito el tratamiento, indicando el medicamento, cuándo tomarlo y si debe hacerlo con alimentos o no. Plantear estrategias para seguir mejor el tratamiento.
- Comentar que si existe algún problema de intolerancia o efectos secundarios, se ponga en contacto inmediatamente con su médico.
- Proporcionar un listado de los medicamentos que interaccionan con los fármacos antirretrovirales.

¿Cómo hacerlo?

- Sin prisas. El inicio del tratamiento puede esperar a que la persona afectada esté correctamente informada y preparada para seguir adecuadamente el tratamiento.
- Perseverando en la creación de un clima de confianza, siendo flexibles a la hora de discutir las distintas posibilidades terapéuticas.
- De la información sobre el tratamiento paulatinamente y comprobando siempre que ha sido entendida. Pregunte siempre sobre dudas, miedos, etc.
- Estudie con la persona afectada qué circunstancias o problemas de su vida diaria, dificultarían un adecuado seguimiento del tratamiento (consumo de alcohol, otras dro-

gas, no dispone de domicilio, horario de trabajo, etc.). Busquen soluciones conjuntamente. Busque apoyos

¿Dónde encontrar información para personas afectadas?

- Fundación Anti-SIDA España. FASE: <http://www.fase.es/vih05.html>
- SIDA-STUDI: <http://www.intercom.es/sidastud/espanol/tratam/recomen.html>
- La Fundación anti-SIDA de San Francisco: Tratamiento: <http://www.sfaf.org/tratamiento/hojasdeinfo/pautas.html>, <http://www.sfaf.org/tratamiento/hojasdeinfo/index.html>, <http://www.sfaf.org/tratamiento/hojasdeinfo/prueba.html>, http://www.sfaf.org/tratamiento/hojasdeinfo/no_tomarse.html
- InfoRed SIDA Nuevo México. ¿Cómo tomar los medicamentos antirretrovirales disponibles?: <http://www.aidsinonet.org/400e-taking-antiviral-drugs.html>
- InfoRed SIDA Nuevo México. ¿Cómo tomar los medicamentos correctamente?: <http://www.aidsinonet.org/416e-adherence.html>
- InfoRed SIDA Nuevo México. Efectos secundarios: <http://www.aidsinonet.org/550e-side-effects.html>
- La RED de Información del SIDA. AIDS Treatment Data Network. ¿Debería yo participar en un estudio clínico del SIDA?: <http://www.atdn.org/lared/deberia.html>

Tabla 1 : **Cómo no se transmite el virus de la inmunodeficiencia humana**

El virus no se transmite:

- Al abrazar, besar o estrechar la mano.
 - Por la tos o el estornudo.
 - Al utilizar los aseos públicos o piscinas públicas.
 - A través de los contactos que se producen en los deportes.
 - Al utilizar los teléfonos u otros objetos de uso común.
 - Por compartir ropa con una persona infectada por el VIH.
 - Al compartir el lugar de trabajo o una habitación.
 - Al viajar en transportes públicos.
 - Al compartir la clase en una misma escuela o lápices, juguetes, etc.
 - Al convivir en una misma casa.
 - Al comer en una misma mesa.
 - Por los cubiertos o vajilla, comida o agua
 - Por las picaduras de mosquitos o chinches.
 - Por donar sangre.
-

Tabla 2: **Recomendaciones para prevenir la transmisión sexual del VIH**

1.-Elección del compañero o compañeros sexuales. Son relaciones de riesgo:

- Con compañeros ocasionales o desconocidos. (No conocemos si presenta o no conductas de riesgo o si está o no infectado).
- Con adictos a drogas por vía intravenosa.
- Con personas que tengan numerosos compañeros sexuales diferentes .

2.-Tipo de prácticas sexuales.

Todas las prácticas sexuales que favorecen los traumatismos y las inflamaciones aumentan el riesgo de transmisión.

Son prácticas de alto riesgo:

- Penetración anal
- Penetración vaginal

Son prácticas de riesgo moderado/significativo:

- Relaciones bucogenitales. Fellatio.
- Contacto oroanal.
- Uso de enemas o duchas sexuales.
- Uso de artefactos sexuales.
- Estimulación mano-rectal (Inserción del puño o del antebrazo en el recto del compañero).

No entrañan ningún riesgo:

- Besarse, abrazarse, acariciarse.
- La masturbación mutua no entraña riesgo siempre que no existan heridas o fisuras en la piel

3.-Medidas preventivas

- Mantener formas de relación sexual que no entrañen ningún riesgo.
- Usar el preservativo de forma adecuada tanto en relaciones de penetración anal o vaginal como bucogenitales, para evitar cualquier contacto con el semen, secreciones vaginales y cervicales o lesiones.
- Evitar relaciones sexuales cuando una persona o su compañero sexual presenta una infección o lesión en la región genital, anal, o oral así como durante la menstruación.
- En general usar condones de látex, barreras bucales, polietileno transparente, guantes de látex y condones de dedo.

Tabla 3: **Cómo usar correctamente el preservativo.**

Adquisición.

- Elegir un preservativo de látex y preferiblemente que disponga de un reservorio para el semen.
- Tener en cuenta la fecha de caducidad (La resistencia del látex se puede reducir).
- Los preservativos deben guardarse en un lugar frío y seco (no guardar en la cartera).

Utilización.

- Usar siempre un preservativo nuevo para cada relación sexual.

- Comprobar fecha de caducidad y estado del preservativo (No deben usarse los preservativos quebradizos o con otros defectos).
- Colocar el preservativo tan pronto como se produce la erección y antes de comenzar el coito.
- Cualquier contacto con la vagina, el pene, la boca o el recto, antes de haber colocado el preservativo es peligroso.
- Al ponerse el preservativo, pellizque el reservorio o espacio vacío en el extremo del preservativo para eliminar el aire.
- El borde del preservativo debe ser desenrollado cuidadosamente hasta que alcance la base del pene.
- No tire del preservativo para ajustarlo a la punta del pene, deje un pequeño espacio vacío (1-2 cm.) en el extremo del preservativo para recoger el semen caso de que no tenga reservorio a tal efecto.
- Hay que mantener el preservativo hasta el final de la relación. El pene se debe retirar pronto tras la eyaculación cuando todavía se mantiene la erección. Si se pierde la erección el preservativo puede deslizarse fuera del pene.
- El pene se debe retirar de forma cuidadosa, sujetando el borde del preservativo para evitar que éste se desprenda. Posteriormente quitarse el preservativo.
- Una vez quitado manejarlo con cuidado para que no se derrame el semen.
- El preservativo se debe tirar en un receptáculo cerrado destinado a la basura.
- En caso de ser individuos infectados por el VIH se debe tirar en doble bolsa de plástico resistente que se eliminará con el resto de la basura.
- Si el preservativo se desgarrara o se saliera durante el coito, se debe retirar inmediatamente el pene y ponerse un nuevo preservativo. Además puede ser útil emplear una espuma espermicida.
- Si se quiere usar algún lubricante, usar agua o espumas espermicidas.
- No usar vaselina ni aceites porque pueden provocar el deterioro del látex. No usar saliva, es ineficaz y puede provocar la rotura del preservativo.

Tabla 4: **Recomendaciones a las personas usuarias de drogas por vía parenteral, para evitar la transmisión**

El consumo de drogas es un problema de salud en sí mismo.

Pero si la persona no deja de inyectarse conviene que se proteja de la adquisición de infecciones incluida la infección por VIH. La transmisión de las infecciones va ligada directamente a las malas condiciones higiénicas de consumo.

Se protegerá mejorando las condiciones higiénicas de consumo:

- Nunca se deben compartir las agujas ni las jeringas.
- Cada persona debe usar una jeringa y una aguja exclusiva para ella.
- Sería recomendable que fuera desechable y usar una nueva cada vez.

Si no fuera posible disponer de una nueva jeringa y se reutiliza una aguja propia se procederá a su desinfección de la siguiente manera:

- Llenará un vaso de lejía.

- Introducirá la jeringa con la aguja en el vaso y la llenará hasta arriba.
- La vaciará completamente.
- Volverá a llenar de lejía la jeringa y a vaciarla.
- Llenará un vaso de agua.
- Introducirá la jeringa y la llenará hasta arriba.
- La vaciará completamente.
- Volverá a llenar de agua la jeringa y a vaciarla.
- Debe desinfectar la piel de la zona donde se vaya a inyectar con una toallita o algodón empapado en alcohol antes de inyectarse. Después de inyectarse presionar la zona con otra toallita de alcohol.

¡Para mantener relaciones sexuales, se usará preservativo!

Tabla 5: Alimentación, ejercicio, y estilos de vida en la persona con VIH

Factores como la alimentación, el reposo, el ejercicio físico, tienen gran influencia en el estado general de nuestro organismo y, por tanto también en nuestro sistema inmune, pudiendo influir sobre la evolución de la persona infectada por el VIH.

También sabemos que otros factores como la drogadicción y diversas infecciones pueden favorecer el empeoramiento de la enfermedad. Además drogas como la cocaína, heroína, alcohol, y otras, pueden reducir la capacidad del consumidor para distinguir entre comportamientos sanos y peligrosos.

Será conveniente:

- Adoptar una dieta equilibrada.
- Hacer ejercicio moderado y dormir lo necesario (ocho horas como mínimo).
- Evitar el consumo excesivo de drogas recreativas tales como los nitratos de amilo, el tabaco, y el alcohol.
- El consumo de heroína y cocaína deben evitarse igualmente.
- Evitar comportamientos que favorezcan tanto la adquisición de enfermedades infecciosas (por ejemplo ETS) como la reinfección por el VIH.
- Reducir el estrés y procurar relajarse; conviene identificar y combatir los factores de estrés posibles y actuales.

Embarazo.

- No se sabe con certeza si el embarazo acelera la evolución de la infección por VIH.
 - Existen formas para procurar el embarazo y evitar contagiar o contagiarse de la pareja.
 - Si está embarazada existe tratamiento para reducir la posibilidad de transmisión a su hijo.
 - Consulte con su médico.
-

Tabla 6: **Dieta en la persona con infección por el VIH**

Recomendaciones para el consumo diario:

- Carne o pescado, 200 g.
- Leche, 2 vasos ó 2 yogures ó 80 g. de queso
- Pan, 4 rebanadas (mejor integral)
- Legumbres, 200 g. ó verduras.
- Frutas, 200 g. ó 1 vaso de zumo de frutas.
- Comer postres sin restricción y beber líquidos azucarados.
- Evitar comer verduras frescas y ensaladas en restaurantes.
- Evitar comer huevos crudos y comidas que los contengan.

Recomendaciones para aumentar la ingesta proteica:

- Añadir queso rallado o trocitos de jamón o pollo a huevos revueltos, ensaladas, pasta.
- Enriquecer las sopas, purés, legumbres, ensaladas, pasta con huevo picado, o salsas hechas con crema de leche o leche en polvo.
- Agregar a las comidas alimentos ricos en calorías como manteca, aceite de oliva.
- Comer frutos secos
- Beber 1 ó 2 vasos de yogur líquido. Añadir a la leche dos cucharadas de leche en polvo.

Recomendaciones para preparar los alimentos:

- Utilizar tablas diferentes para la comida cruda (ensaladas) y para la cocinada.
- Lavar bien frutas y vegetales. Utilizar un cepillo para arrastrar los restos de tierra.
- Cocinar la carne a 60° C ó más.
- Lavar con agua y jabón todos los utensilios de cocina después de ser usados. Lavar también las manos después de la manipulación de cada alimento.
- Mantener limpios los estantes, encimeras, esponjas, bayetas, refrigerador y congelador.
- Descongelar en el frigorífico mejor que al aire libre.
- Mantener la temperatura del frigorífico a 5° C ó menos.

Tabla 7: **Higiene personal y doméstica.**

- No compartir objetos de higiene personal como cepillos de dientes, maquinillas de afeitarse, hojas de afeitarse, tijeras, cortauñas, depiladoras eléctricas, etc.

Uso del baño.

Pueden compartir los baños con los demás miembros de la familia o convivientes. Si el paciente tiene heridas sangrantes en ano, se verterá un chorro de lejía en el inodoro tras su uso.

Lavado de ropa y sábanas.

Se pueden lavar con las del resto de la familia. Si estuvieran manchadas de sangre u otros fluidos corporales se lavarán aparte en un programa de lavadora automática a 60°C o más, durante 30 minutos. Previamente al lavado se pueden introducir durante 10 minutos en una solución de lejía doméstica diluida al 10% (una parte de lejía y nueve de agua).

Vajilla y cubiertos.

- No precisan vajilla o cubiertos especiales o desechables, pudiendo utilizar los del resto de la familia y lavarse conjuntamente.
- Sólo si la persona infectada presenta aftas ó cualquier tipo de herida en la boca, se introducirá la vajilla usada por él, tras su uso, en una solución de lejía diluida al 10% durante 10-30 minutos.

Vertidos o salpicaduras por sangre u otros fluidos corporales.

Si se produjesen salpicaduras por sangre, vómitos, o heces sobre suelos o superficies se debe:

- Ponerse guantes.
- Se secarán las salpicaduras empapándolas con toallas de papel, pañuelos desechables o papel higiénico. Estos materiales se desecharán en doble bolsa de plástico resistente.
- La zona o superficie contaminada se lavará cubriéndola con lejía al 10% .
- Si las salpicaduras de sangre o vómitos se produjesen sobre otras personas, se lavarán inmediatamente con agua y jabón, si la salpicadura fuese en la piel. Si fuera en mucosas oculares o bucales, se lavarán con agua abundante.
- Ante salpicaduras o vómitos sobre una prenda de vestir, se colocarán guantes y posteriormente se retirarán inmediatamente la ropa contaminada que se lavará como se ha indicado con las sábanas.

Eliminación de residuos contaminados.

- Todos los materiales desechables contaminados por sangre ó fluidos corporales (pañuelos de papel, gasas, material de curas, pañales, toallas sanitarias, tampones, compresas, etc.) se introducirán en doble bolsa de plástico resistente que se eliminará con el resto de la basura.
- Las secreciones y fluidos se pueden eliminar por el inodoro.

Curación de heridas.

Se hará con guantes. Las heridas y erosiones se desinfectarán con povidona yodada o con alcohol de 70° ó de 96° en su defecto cubriéndose posteriormente con un apósito hasta su curación completa.

Tabla B: **Recomendaciones a la familia o cuidadores de la persona infectada por el VIH. Medidas de protección.**

Lavado de manos.

El lavado de manos precede y sigue a cualquier actividad realizada durante el cuidado del paciente, aunque se hayan utilizado guantes.

Las manos deben lavarse concienzudamente con agua y jabón requiriendo al menos 20 segundos de fricción. Se aconseja emplear un jabón liquido en envase no rellenable.

Uso de guantes. Los guantes pueden ser de goma o látex.

Se deben usar siempre que una persona se ponga en contacto con:

- Fluidos del enfermo como sangre, también orina, saliva, heces, etc.
- Manejo de materiales sucios por fluidos del enfermo: sábanas, gasas, pañales, compresas, orinales, cuñas, etc.

- Mucosas del paciente: bucal, genital y conjuntival.
- Piel no intacta, heridas o erosiones del paciente.

En caso de que alguna persona de las que atiende al enfermo tenga heridas o erosiones deberá cubrir las con guantes o apósitos impermeables (tiritas o similares). Si las lesiones son demasiado extensas (eczemas, lesiones supurativas o dermatitis), estas personas no deben participar en la atención directa a estos enfermos.

Utilización de batas desechables y mascarillas.

Se utilizará una bata plastificada desechable, junto con los guantes, cuando exista la posibilidad de salpicaduras por la ropa (por ejemplo al lavar al enfermo).

Personas embarazadas versus cuidadoras.

Debido al riesgo de transmisión de herpes o citomegalovirus (ambos pueden producir lesiones en el feto), las mujeres embarazadas no deben realizar atención directa a los pacientes infectados por el VIH.

Bibliografía

1. Aguado Taberne C, García Rodríguez J. Abordaje Familiar. En: SIDA/VIH en medicina familiar. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria; 1997: p. 41-45.
2. CDC, National Center for Prevention Services, Division of Sexually Transmitted Diseases/HIV Prevention. Guidelines for Health Education and Risk Reduction Activities. Publication date: 04.01.95.
<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000389/p0000389.asp>
3. CDC. Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 1998; 47(no. RR-7).
4. CDC. Technical Guidance on HIV Counseling MMWR 42(RR-02). Publication date: 01/15/1993. <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000189/p0000189.asp>
5. CDC. U.S. Public Health Service Recommendations for Human Immunodeficiency Virus Counseling and Voluntary Testing for Pregnant Women. MMWR 44(RR-7); 1-15. Publication date: 07/07/1995.
<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0038277/m0038277.asp>
6. CDC. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing and Referral. Technical Expert Panel Review of CDC HIV Counseling, Testing and Referral Guidelines. CDC November 9, 2001/ 50 (RR 19); 1-58.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a1.html>
7. CDC's HIV/AIDS Prevention Research Synthesis Project. November 1999 (Revised on August 31, 2001). The compendium of HIV Prevention Interventions with Evidence of Effectiveness. <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/hivcompendium/hivcompendium.pdf>
8. OMS. Serie OMS sobre el SIDA. Ginebra 1991.
 - Directrices para la labor de consejo sobre la Infección y las Enfermedades causadas por el VIH.
 - Recomendaciones para la Prevención y control de la Infección por el VIH.

9. Grupo VIH-SIDA SEMFYC. Prevención en la infección por el VIH. En: Guía de atención al paciente VIH- Sida en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 1997: p. 15-42.
10. Vázquez Garijo P, Pineda Alonso M. Informando y Educando en la consulta. En: Ollero Baturo M., Pujol de la Llave E. La Infección por VIH en Atención Primaria de Salud. Junta de Andalucía. Consejería de Salud 1992: p. 93-112.

Capítulo 5

HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO

Salvador Pérez Cortés, Manuel Cayón Blanco y Begoña Esquitino del Río

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO

En ausencia de tratamiento antirretroviral (TAR) el VIH se replica de forma continua y muy intensa desde el momento de la inoculación hasta la muerte del paciente. La historia natural de la infección por este retrovirus es en realidad la de un largo enfrentamiento entre dos poderosos enemigos. A un lado tenemos al VIH, poseedor de una serie de armas muy eficaces entre las que destacan su rápida diseminación por el organismo humano, su elevada capacidad para destruir los efectores más importantes del brazo celular de la inmunidad y los ingeniosos sistemas de camuflaje y ocultamiento que le permiten sobrevivir holgadamente a la respuesta defensiva del huésped. Al otro, encontramos a la persona infectada, dotada de un sistema inmunitario complejo y potente, capaz de ganar las primeras batallas y de resistir posteriormente durante muchos años el implacable ataque del virus. Por desgracia, el desenlace final de esta guerra está determinado previamente por la dotación genética de los contendientes y consiste en la muerte del sujeto infectado tras la destrucción prácticamente completa de su inmunidad celular. Pero si esto es así a escala individual, cuando consideramos el enfrentamiento entre las respectivas especies, la nuestra posee dos recursos de alto valor, la inteligencia y la capacidad tecnológica, que al ser aplicados en la lucha contra el VIH han permitido modificar profundamente la historia natural de la infección mediante el desarrollo y aplicación de pautas de TAR progresivamente más eficaces y adaptables a la situación de cada paciente.

Desde un punto de vista clínico-viroológico pueden distinguirse las siguientes fases evolutivas en la historia natural de la infección (1):

1. Fase precoz o aguda

A partir del momento del contagio el virus se disemina rápidamente a través del organismo invadiendo múltiples órganos, principalmente los sistemas linfático y nervioso. Tanto en modelos animales como en pacientes primoinfectados por vía sexual se ha comprobado que en unas horas se produce la infección de las células linfoides de la submucosa vaginal o rectal y en siete días el VIH se ha propagado a los ganglios sistémicos, en los que alcanza un nivel de carga viral y proviral similar al de la infección crónica (2). A las 2-6 semanas de la inoculación la mayoría de los pacientes tienen una

carga viral muy elevada en el plasma, encontrándose infectados una gran proporción de los linfocitos CD4+. En más del 50% de los casos aparecen en este momento los signos y síntomas del denominado síndrome retroviral agudo, cuyas manifestaciones son similares a las de la mononucleosis infecciosa, con o sin meningoencefalitis asociada (1,3). Este cuadro, que rara vez es reconocido en la práctica como expresión de la primoinfección por el VIH, desaparece espontáneamente en el plazo de dos o tres semanas, quedando posteriormente el paciente asintomático durante varios años. Se ha descrito que los pacientes que presentan una clínica más intensa y duradera durante la seroconversión, evolucionan luego a SIDA más rápidamente (4). La linfopenia transitoria que se observa en este período determina ocasionalmente la aparición de infecciones oportunistas. Entre las 4 y las 12 semanas desde la inoculación aparecen los diferentes tipos de anticuerpos contra el VIH (con dudosa actividad neutralizante frente al mismo) y se pone en marcha la correspondiente respuesta inmune celular específica (que es, por el contrario, altamente eficaz para limitar la replicación vírica) (5). Esta última reacción es la principal causa del descenso de la carga viral y del correspondiente aumento del recuento de linfocitos CD4+ que se observan a continuación. Entre los 6 y los 12 meses posteriores a la infección se alcanza y se mantiene un equilibrio dinámico entre la enorme cantidad de viriones que son producidos y eliminados cada día y el gran número de linfocitos que son destruidos y generados en el mismo período (1). La carga viral del VIH presente en este momento en la sangre suele denominarse *set point* y su cuantía, que depende de factores relativos al huésped y al inóculo vírico (6), constituye el principal factor pronóstico respecto a la probabilidad de progresión a SIDA a lo largo de los años siguientes (7).

2. Fase intermedia o crónica

Durante esta etapa persiste una elevada actividad replicativa viral que es contrarrestada por la impresionante capacidad de regeneración de los linfocitos CD4+. Mediante modelos matemáticos se ha estimado que diariamente son producidas en un sujeto infectado entre 10^9 y 10^{10} partículas virales (8), mientras que alrededor de 10^8 linfocitos CD4+ son destruidos en el mismo período (9). Sorprendentemente, los pacientes no suelen tener síntomas en este período, aunque pueden presentar trombopenia y adenopatías. A pesar de esta escasa expresividad clínica, dada la feroz batalla que continuamente se libra entre el VIH y el sistema inmunológico del huésped durante todo este tiempo, no puede considerarse que se trate en realidad de un estado de latencia. La carga viral en los órganos linfoides supera en 10-10.000 veces la circulante, con tendencia final a igualarse en ambos compartimentos. Afortunadamente, este equilibrio inestable puede desplazarse a favor del paciente mediante el uso adecuado de los fármacos antirretrovirales que, merced a la inhibición sostenida de la replicación viral, hacen posible la reconstitución del sistema inmune, incluso en fases avanzadas de la enfermedad (10,11). Como consecuencia, prolongan la duración del período intermedio, retrasan o impiden la aparición de los síntomas de inmunodeficiencia y aumentan la supervivencia. De todas maneras, incluso sin TAR, la duración de la fase intermedia es altamente variable, distinguiéndose tres patrones evolutivos (1).

La mayoría de los pacientes (80%-90%) progresan a SIDA a partir de los 5 años de la inoculación (la mediana del tiempo de progresión es de 10 años) y son denominados progresores típicos. Entre un 5% y un 10% de las personas infectadas desarrollan SIDA entre 1 y 5 años tras la infección constituyendo los llamados progresores rápidos. En el extremo opuesto del espectro se encuentran los sujetos restantes (5%-10%), que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L, todo ello sin haber recibido TAR, por lo que son llamados no progresores.

La variabilidad interindividual observada en la progresión a SIDA está relacionada con la existencia de numerosos factores que, afectando a la compleja relación que se establece entre el VIH y el ser humano, son capaces de modificarla, ya sea aumentando o disminuyendo la tasa de replicación viral, ya sea potenciando o reduciendo la respuesta inmunitaria del huésped, particularmente la actividad celular citotóxica.

Los factores que influyen en la rapidez de progresión de la infección por el VIH pueden clasificarse (tabla 1) en externos o ambientales, relativos a la cepa viral y característicos del huésped (1,6).

En el primer grupo destaca la importancia de los agentes infecciosos. Algunos (VHC, VHS-2, citomegalovirus, micobacterias, micoplasmas,...) aceleran la progresión de la inmunodeficiencia (12) mientras que otros, como el virus de la hepatitis G, parecen retrasarla (13).

Dentro de los factores relativos al virus, la exposición a un inóculo más elevado, como acontece en las transfusiones de sangre de donantes seropositivos, condiciona una evolución más rápida de la infección (6), lo mismo que la detección de cepas del VIH inductoras de sincitios en la línea celular de laboratorio MT-2 (14), mientras que la presencia de ciertas mutaciones de resistencia a antirretrovirales reducen la capacidad replicativa del virus (15).

Se han identificado una serie de rasgos heredados que influyen en la velocidad de la progresión de la inmunodeficiencia producida por la infección por el VIH. Ciertos fenotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA se han relacionado con evolución más rápida (B27, B57) o más lenta (B35, Cw4). Diversas alteraciones en ciertos receptores de citocinas que el VIH utiliza como coreceptores facilitadores de su penetración en la célula (CCR5, CCR2, CX3CR1, SDF-1...) se asocian a progresión más lenta de la enfermedad, al igual que la respuesta inmune de tipo TH1 (1,6,16). Recientemente se ha comunicado el papel que las defensinas α juegan en el control de la infección por el VIH, demostrándose una producción más elevada de estas sustancias en pacientes no progresores a largo plazo (17).

Tabla 1. Factores que influyen en la rapidez de progresión de la enfermedad por el VIH-1

Factores ambientales	Propiedades del virus	Características del huésped
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes infecciosos - Fármacos y tóxicos - Agentes físicos - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantía del inóculo vírico - Vía de contagio - Inducción de sincitios - Tasa de replicación - Mutaciones de resistencia - Variabilidad genética 	<ul style="list-style-type: none"> - Serotipos HLA - Edad - Ejercicio y estrés - Estado nutricional - Tipo de respuesta inmune T - Receptores de citocinas - Producción de defensinas α

3. Fase final o de crisis

En esta etapa se produce un incremento de la actividad replicativa del virus. Es probable que el sistema inmunológico sea ya incapaz de reponer los linfocitos CD4+ destruidos y, por lo tanto, que su capacidad para limitar la multiplicación del VIH se reduzca progresivamente. Este momento de la infección coincide con la desaparición de los cambios reactivos que previamente se observaban en los ganglios linfáticos, cuya arquitectura funcional resulta finalmente destruida por completo. Se asiste a una marcada depleción de linfocitos CD4+, a un aumento de la tasa de replicación viral y a un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH (1). Clínicamente, los pacientes suelen presentar una grave alteración del estado general, así como infecciones oportunistas, determinadas neoplasias y ciertos trastornos neurológicos característicos (ver más adelante). Es a partir de este momento cuando el individuo infectado es considerado como enfermo de SIDA. La evolución natural de los pacientes cuando alcanzan esta fase es desfavorable, con una supervivencia inferior al 15%-30% a los 3 años. No obstante, incluso en este período, el TAR de alta eficacia es capaz de modificar radicalmente la historia natural de la enfermedad (1). En amplios estudios de cohortes se ha comprobado que reduce de forma espectacular la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario de los pacientes (18,19), así como la incidencia de infecciones oportunistas (20) y de sarcoma de Kaposi, si bien esta tendencia no ha sido demostrada en el caso de los linfomas no Hodgkin (21). El efecto beneficioso del TAR de alta eficacia sobre la evolución de la infección por el VIH es relativamente independiente de la carga viral que tuviera el paciente en el momento de iniciarlo, como se ha puesto de manifiesto recientemente al analizar datos de 12.574 infectados incluidos en 13 estudios de cohorte americanos y europeos. En este trabajo, la probabilidad de progresar a SIDA o fallecer se relacionó fuertemente con el recuento de linfocitos CD4+ y la edad al empezar el tratamiento, mientras que la cuantía de la carga viral solo influyó negativamente cuando era superior a 100.000 copias/ml (22).

El Dr. John Coffin ideó una afortunada metáfora que, citada por el Dr. David Ho en un artículo editorial (23), ilustra magistralmente la historia natural de la infección por el VIH así como el significado de las determinaciones de la carga viral y del recuento

de linfocitos CD4+. En ella, compara la evolución de los pacientes con un tren que se dirige hacia un obstáculo o catástrofe que consiste en el desarrollo de SIDA y el posterior fallecimiento. Una determinación aislada del número de linfocitos CD4+ en cualquier momento de la evolución de la infección representa la distancia que resta hasta la catástrofe. Por su parte, la carga viral indica la velocidad con la que está avanzando el tren. Algunos factores que influyen de manera determinante en la historia natural de la enfermedad y que hemos citado anteriormente (situación de partida al salir de la primoinfección, aparición de cepas virales más agresivas, activación linfocitaria por infecciones intercurrentes, efecto favorable del TAR, etc...) pueden integrarse fácilmente en este esquema, reafirmando la coherencia de tan acertada comparación.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA EN EL ADULTO

La clasificación vigente de la infección por el VIH es la formulada por los Centers for Disease Control (CDC) en 1993 (24). Se trata de un sistema clínico-inmunológico por el que los infectados se clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos CD4+ (tabla 2).

Tabla 2. **Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993)**

Categorías clínicas			
Categorías según la cifra de linfocitos CD4+	A	B	C
≥500/μL (≥29 %)	A1	B1	C1
200-499/μL (14-28 %)	A2	B2	C2
<199/μL (<14 %)	A3	B3	C3

La categoría clínica A incluye a sujetos con primoinfección y asintomáticos, con o sin linfadenopatía generalizada persistente. La categoría clínica B engloba a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el VIH o cuyo manejo y tratamiento suelen verse complicados debido a la presencia de esta última (tabla 3).

En la categoría clínica C se integran aquellos pacientes que presentan o han presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se añadieron con posterioridad y que fueron aceptadas también por la OMS para Europa (tabla 4). Con fines de vigilancia epidemiológica, en Estados

Unidos se consideran como casos de SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3, mientras que en nuestro país, se excluyen las dos últimas y solo se cuentan como casos de SIDA los pertenecientes a la categoría clínica C (C1, C2 y C3).

Tabla 3. Enfermedades relacionadas con la infección VIH o cuyo manejo y tratamiento pueden complicarse debido a la presencia de ésta (CDC 1993)

- Angiomatosis bacilar.
 - Muguet (candidiasis oral).
 - Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
 - Displasia de cérvix (moderada o grave) o carcinoma de cérvix in situ.
 - Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de más de 1 mes.
 - Leucoplasia oral vellosa.
 - Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte más de un dermatoma).
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Listeriosis.
 - Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
 - Neuropatía periférica.
-

Tabla 4. Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA en el adulto (CDC 1993)

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma invasor de cérvix.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que curse una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bien con bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.

16. Linfoma cerebral primario.
 17. Infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar.
 18. Tuberculosis pulmonar.
 19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
 20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
 21. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 22. Neumonía bacteriana recurrente.
 23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *Salmonella typhi*.
 25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
 26. Wasting syndrome (síndrome de consunción).
-

Este sistema de clasificación es citado en numerosos trabajos y posee una indiscutible importancia histórica. Sin embargo, ha recibido críticas basadas en que determinados grupos étnicos poseen habitualmente un número menor de linfocitos CD4+ para un mismo nivel de inmunocompetencia (25) y en que proporciona una visión con frecuencia muy alejada de la situación real de los infectados (26), ya que una vez incluidos en una categoría determinada permanecen en la misma aunque, por efecto del TAR, mejoren inmunológica y clínicamente. Este carácter "irreversible" del sistema de clasificación resultaba lógico en el momento en el que fue diseñado, cuando no existían posibilidades terapéuticas eficaces. En las épocas iniciales de la epidemia de infección por el VIH era tristemente cierto que la mayoría de los pacientes terminaban desarrollando SIDA y falleciendo por esa causa, sin posibilidades de mejorar a medio plazo. Ello permitía, conociendo el número de casos de SIDA diagnosticados en un área determinada, estimar el número total de infectados en la misma.

Sin embargo, en la actualidad el TAR permite obtener una importante y prolongada mejoría clínica e inmunológica en la mayoría de los casos, haciendo posible plantearnos el objetivo de que un mínimo número de infectados alcancen las categorías 3, B y C, por lo que este sistema de clasificación resulta muy poco apropiado. Por un lado, para estimar la situación clínica de los pacientes y tomar decisiones terapéuticas, es imprescindible disponer de registros que incluyan no solo su carga viral y su recuento de linfocitos CD4+ actuales, sino también la evolución previa de estos parámetros y, por supuesto, su historia pormenorizada de eventuales enfermedades oportunistas y de consumo de antirretrovirales. Por otra parte, para conocer la epidemiología de la infección en una zona determinada, es necesario calcular las tasas de personas afectadas, obtenidas con carácter prospectivo en muestras adecuadas, independientemente del grado de inmunodeficiencia que padezcan y de que presenten o no manifestaciones clínicas derivadas de la misma, pues si antes era cierto que los casos de SIDA representaban solo la punta del iceberg del total de sujetos infectados, podríamos decir que uno de los efectos del TAR actual es que dicho iceberg se encuentra mucho más hundido bajo la superficie del océano.

Bibliografía

1. Blanco JL, Mallolas J, Pérez-Cuevas JB y Gatell JM. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1. En J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró y J. Mallo-las. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson S.A.; 2002. p. 47-58.
2. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:625-56.
3. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64.
4. Pedersen C, Lindhart B, Jensen J, et al. Clinical course of primary HIV infection consequences for subsequent course of infection. *Br Med J* 1989; 299:154-7.
5. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune response with the initial viral control in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-5.
6. Soriano V, Benito J, Martín R y del Romero J. Cofactores. Progresores rápidos y lentos. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 146-57.
7. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
8. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6.
9. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
10. Pineda J, Rubio A, Macías J y Leal M. Reconstitución inmune. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 478-94.
11. Connick E, Lederman M, Kotzin B, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000; 181:358-63.
12. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-5.
13. Tillman HL, Heiken H, Knapiik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-1 infected patients. *N Eng J Med* 2001; 345:715-24.
14. Koot M, Keet I, Vos A, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118:681-8.
15. Gamarnik A, Wrin T, Zierman R, et al. Drug resistance is associated with impairment protease and reverse transcriptase function and reduced replication capacity: characterization of recombinant viruses derived from 200 HIV-1 infected patient. *Antiviral Therapy* 2000; 5:92.
16. Autran B. Immune responses in long term non progressors. Lessons for immune reconstitution. En XIV International AIDS Conference; 2002 July 7-12; Barcelona, Spain. Abstract WeOrA199.
17. Zhang L, Yu W, He T, et al. Contribution of human alfa-defensin -1, -2 and -3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 2002; 298:995-1000.

18. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352:1725-30.
19. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 1):S5-14.
20. Furrer H. Opportunistic infections: What's new? *AIDS* 2000; 14 (Suppl 4):S5.
21. Jacobson LP, Yamashita TE, Delets R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphomas among HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Suppl 1):S34-41.
22. Egger M, May M, Chéne G, et al. Prognosis oh HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
23. Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272: 1124-5.
24. Anónimo. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 961-2.
25. Ramalingam S, Kannangai R, Zachariah A, Mathai D, Abraham C. CD4 counts of normal and HIV-infected south indian adults: do we need a new staging system? *Natl Med J India* 2001; 14:335-9.
26. McCain NL, Lyon DE, Higginson R, Settle J, Robins JL, Fisher EJ. Revision of HIV center medical staging scale. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1998; 9:19-23.

Capítulo 6

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Manuel Rodríguez Iglesias y Alberto Terrón Pernía

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica (tabla 1). La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.

MÉTODOS INDIRECTOS

La detección de anticuerpos específicos anti-VIH es la forma habitual de diagnosticar una infección por VIH. Los métodos se dividen en: a) pruebas de screening, diseñadas con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y b) pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening. Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen resultados excelentes en cuanto a exactitud y reproducibilidad y tienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente (1).

Pruebas de screening

Las técnicas inmunoenzimáticas (EIA) son las más empleadas debido a su metodología relativamente simple, alta sensibilidad, nivel de automatización y diseño para realizar un gran número de tests de forma simultánea (2). En principio se basaron en la utilización de lisados víricos (ensayos de primera generación), y fueron de enorme utilidad para conocer el alcance de la epidemia de SIDA en los primeros años y establecer las primeras medidas preventivas. Posteriormente fueron sustituidas por EIA que utilizaban antígenos más específicos obtenidos por recombinación genética o mediante síntesis (ensayos de segunda generación) utilizando EIA indirectos o competitivos.

Estas técnicas tenían una mejor especificidad pero planteaban problemas de sensibilidad en el diagnóstico de la infección aguda, debido a que detectaban la seroconversión de seis a doce semanas después de producirse la infección. Para resolver esta cuestión se han diseñado técnicas que detectan en una misma prueba anticuerpos de distinta clase (IgG, IgM ó IgA) mediante un diseño de tipo sándwich o de inmunocaptura, utilizando como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos específicos del VIH-1 (a veces asociados con otros específicos del VIH-2). De este modo se consigue reducir el periodo ventana a tres semanas (ensayos de tercera generación) (3).

Los EIA de cuarta generación permiten la detección simultánea de antígeno y anticuerpos. Tienen como ventaja reducir en una semana el periodo ventana, estableciéndolo en dos semanas desde el inicio de la infección. Aunque estos ensayos tienen una excelente sensibilidad para la detección de casos de infección aguda, pierden algo de sensibilidad analítica en cada uno de sus componentes, de modo que el umbral de detección de antígeno es mayor, y lo mismo ocurre con los anticuerpos, observándose una reducción en la señal de reactividad en las muestras en las que el antígeno desciende o desaparece. De cualquier modo en la comparación con EIA de tercera generación en paneles de seroconversión demuestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,7-100% (4).

Existen otras pruebas de screening caracterizadas por la obtención de resultados en menos de 30 minutos. Son muy útiles aplicados en situaciones que requieren un resultado inmediato, como trasplantes, accidentes laborales o antes del parto en una embarazada que no ha sido controlada con respecto a la infección por el VIH (5). Suele tratarse de técnicas en *dot blot* que, realizadas correctamente, ofrecen una gran seguridad en el resultado (6). En el caso de las técnicas inmunocromatográficas se requiere simplemente la adición de la muestra que reaccionará con los distintos reactivos al ser arrastrada por una solución tamponada en una tira de papel. Aunque estas técnicas son simples de ejecución y no requieren instrumentación, su coste no es adecuado para países en desarrollo y en estos casos resulta más convenientes utilizar técnicas simples como la aglutinación (con hematíes, látex o partículas de gelatina) que muestran también una excelente sensibilidad y especificidad (7).

Los tests de screening también pueden ser realizados a partir de muestras de saliva y orina, para lo cual existen métodos adaptados, con la ventaja que supone sobre la muestra de suero en cuanto a facilidad en la obtención, menor riesgo de contagio accidental y coste económico (8).

Pruebas de confirmación

Las muestras positivas en la prueba de screening requieren ser confirmadas con un test muy específico, empleándose el *Western blot* (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA). El WB es el método recomendado y permite discriminar, por la aparición de bandas reactivas, frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra. La interpretación del WB se puede realizar según diversos criterios aunque el más aceptado es el de la OMS que exige la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. La muestra negativa impli-

ca una ausencia de bandas reactivas y cualquier situación intermedia se interpreta como reacción indeterminada (9).

La reactividad indeterminada del WB puede ocurrir en determinadas situaciones relacionadas con la infección por el VIH. En casos de seroconversión reciente en las que aún no han aparecido todas las bandas, en recién nacidos de madres seropositivas, estén infectados o no, y en pacientes con enfermedad avanzada y grave deterioro inmunológico. También hay que valorar la posibilidad de presentar una infección por el VIH-2 (algunos tests llevan adherida una banda de antígeno específico del VIH-2) o por un subtipo del VIH-1 distinto al habitual. La hipergammaglobulinemia frecuente en individuos africanos, por estimulación antigénica inespecífica, es causa de patrones indeterminados en WB no relacionados con infección por VIH, así como también es posible la reactividad cruzada en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, embarazadas y en algunos donantes de sangre (10). Un resultado indeterminado en WB obliga a un control del paciente y a la repetición de la determinación a los 3-6 meses siendo recomendable utilizar métodos de diagnóstico directo para resolver el problema.

Una alternativa al WB es el inmunoensayo lineal, consistente en pegar a una tira de nitrocelulosa diversos antígenos del VIH. Su sensibilidad es similar al WB y presenta menos reacciones cruzadas por la presencia de productos celulares propios del proceso de fabricación de WB.

Las técnicas de IFI y RIPA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, respectivamente, no se consideran adecuadas para el uso rutinario como método confirmatorio.

MÉTODOS DIRECTOS

Están basados en la detección del virus o alguno de sus componentes. Incluye el cultivo vírico, la determinación de antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas moleculares.

Cultivo celular

Aunque es la técnica más específica para el diagnóstico de la infección su utilización suele reservarse para estudios básicos de variabilidad genética, epidemiología molecular, patogénesis vírica o resistencia a fármacos, debido a la complejidad y riesgo que supone su realización. El método consiste en un cocultivo de células mononucleares de sangre periférica del paciente junto a otras del mismo tipo procedentes de donantes (11). El cultivo se considera positivo por la demostración del efecto citopático o la detección de productos víricos como el antígeno p24 o la transcriptasa inversa.

Antigenemia de p24

El antígeno p24 de la cápside del VIH (core), detectado en suero o plasma mediante una reacción de EIA, es un marcador precoz de infección aguda por VIH. A lo largo de la infección su detección es variable debido al incremento de anticuerpos anti-p24 neutralizantes o a la escasa replicación del virus. Las técnicas que rompen los inmunocomplejos formados por el antígeno p24 y su anticuerpo aumentan la sensibilidad de

la determinación y ha sido propuesto para monitorizar el tratamiento antirretroviral en países en desarrollo (12).

La detección de antígeno p24 puede ser de utilidad en el screening de donantes, combinado con la detección de anticuerpos (ensayos de cuarta generación), diagnóstico de la infección aguda y del recién nacido, monitorización de la terapia (especialmente en infecciones por subtipos no-B del VIH-1) (13) y como confirmación del crecimiento del virus en los cultivos celulares.

Técnicas moleculares

Aunque el diagnóstico de la infección por el VIH debe establecerse mediante la detección de anticuerpos específicos del virus, puede ser conveniente la utilización de técnicas moleculares basadas en el reconocimiento de fragmentos del genoma del virus. Estas situaciones especiales se producen en casos de hipogammaglobulinemia, infección perinatal, infección silente o infección por variantes del virus que pueden escapar a la detección con las técnicas habituales serológicas, como son el VIH-2 y el subtipo O del VIH-1.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método de elección para el diagnóstico molecular de la infección por el VIH. Puede aplicarse directamente a la detección de ADN provírico a partir de células del paciente, o bien mediante una reacción de retrotranscripción previa (RT-PCR), realizada habitualmente en plasma, cuando la diana que se pretende localizar son las partículas de ARN vírico. Su utilización es imprescindible para el diagnóstico de VIH en los niños recién nacidos de madres seropositivas y en los pacientes con patrones serológicos atípicos.

La conveniencia de utilizar técnicas moleculares en el screening de donantes es discutida aunque es indudable que reduce aun más el periodo ventana previo a la seroconversión, de forma que podría diagnosticarse a un paciente infectado tan solo una semana después de su contacto con el virus (14). Con una aplicación diagnóstica enfocada a bancos de sangre se ha desarrollado recientemente un método basado en amplificación mediada por transcripción (TMA) que detecta de forma simultánea desde 100 copias/ml de VIH-1 y virus de la hepatitis C, con una sensibilidad y especificidad >99,5% (15).

Para obtener los resultados más fiables y reproducibles las muestras de sangre deben ser recogidas preferentemente en tubos con EDTA mejor que en citrato y no deben utilizarse tubos con heparina, que es un potente inhibidor de la PCR. La separación del plasma debe realizarse antes de 6 horas, si bien pueden utilizarse tubos separadores de plasma (CPT, PPT) que, una vez centrifugados, mantienen estable el ARN vírico al menos 30 horas a 4°C (16).

La cuantificación de la viremia plasmática, más conocida como carga viral, es una prueba esencial aplicada al seguimiento de los pacientes más que al diagnóstico de los mismos, ya que al medir el nivel de replicación del virus permite evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral, constituyendo un marcador predictivo de la infección de inestimable ayuda. Existen diversas técnicas con rendimiento similares pero fundamentos diversos, de modo que encontramos técnicas de amplificación de secuencia, como la anteriormente referida PCR y el NASBA, y técnicas de amplificación de señal (bdNA). El nivel inferior de detección es de 50 copias utilizando procedimientos ultrasensibles.

Tabla I. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH

1. MÉTODOS INDIRECTOS

a. Pruebas de screening serológicas

I. Técnicas inmunoenzimáticas (EIA)

- EIA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (primera generación)
- EIA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (segunda generación)
- EIA de tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG, IgM e IgA (tercera generación)
- Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta generación)

II. Otras técnicas

- Aglutinación
- *Dot blot*
- Inmunocromatografía

b. Pruebas confirmatorias

I. Western blot

II. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

III. Radioinmunoprecipitación (RIPA)

IV. Inmunoensayo lineal (LIA)

2. MÉTODOS DIRECTOS

a. Cultivo vírico

b. Detección de antigenemia (antígeno p24)

c. Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico

I. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

II. ADN ramificado (bdNA)

III. Amplificación basada en la transcripción o TMA (NASBA)

INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Tras conocer las pruebas de laboratorio de que disponemos para el diagnóstico de la infección por el VIH, se comentarán las indicaciones de los tests en cuatro situaciones clínicas: la infección aguda, la infección crónica, la infección en el recién nacido y el cribaje de donantes de hemoderivados.

Diagnóstico de la infección aguda (síndrome antirretroviral agudo)

Tras la exposición inicial al virus VIH, y pasadas unas 2-6 semanas (excepcionalmente, hasta meses después) aparecen síntomas en el 80%-90% de los pacientes, constituyendo lo que se ha dado en llamar el síndrome antirretroviral agudo (SRA); el

resto de los pacientes permanece asintomático (17-21). Cuando se presentan, los síntomas suelen ser inespecíficos (generalmente como un cuadro pseudogripal) lo que determina que el diagnóstico no sea sospechado y pase desapercibido. Podemos encontrar en el SRA fiebre, faringitis y linfadenopatía (lo que remeda un síndrome mononucleósico) (19), exantema eritematoso maculopapular, artromialgias, cefalea y síntomas gastrointestinales.

Existe también la posibilidad de que el síndrome antirretroviral agudo debute con síntomas neurológicos (20,21), ya sea por afectación del SNC (pues el virus penetra a través de la barrera hematoencefálica) como del sistema nervioso periférico (SNP). En el primer caso podemos encontrarnos con meningoencefalitis (excepcional) y, sobre todo, con meningitis aséptica, que es la manifestación más frecuente de compromiso neurológico, revelando pleocitosis linfocítica el análisis del LCR y cultivo positivo para el VIH; a veces cursa con parálisis de Bell. El segundo supuesto, la afectación del SNP, es muy poco frecuente, siendo amplia la variedad de síndromes que pueden aparecer: parálisis facial unilateral o bilateral (que a veces se asocia a meningitis aséptica), neuralgia amiotrófica en cinturón, localizada en los músculos dorsales (unilateral o bilateral), neuritis del plexo braquial, mielopatía, polirradiculoneuritis tipo Guillain-Barré y síndrome de cola de caballo.

Para terminar con las manifestaciones clínicas que nos podemos encontrar en la infección primaria por el VIH, debemos resaltar que en la misma se suele producir un importante descenso de linfocitos CD4+ (provocado por la altísima viremia circulante), a veces de tal magnitud que determina la aparición de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii* o candidiasis esofágica.

Recientes estudios muestran que ningún síntoma o conjunto de ellos tiene la suficiente sensibilidad o especificidad (21,22), por lo que es evidente que para diagnosticar el SRA es fundamental un elevado nivel de sospecha. Esto, que sería fácil en el caso de un paciente con claros factores de riesgo, no lo es tanto cuando dichos factores no son evidentes o se nos ocultan. Otro factor que debe ser tenido en cuenta es que los síntomas clínicos del SRA son menores en los usuarios de drogas parenterales (ADVP) que en los que adquieren la infección por vía sexual, sobre todo si son homosexuales, quizás porque los ADVP dan menos importancia a sus síntomas o por el efecto de las drogas, que interfieren los síntomas. Así, en un estudio publicado recientemente (23), se observa dicha diferencia entre infectados por vía sexual y ADVP en cuanto a la frecuencia de varios síntomas, mayor siempre en los primeros: fiebre (77% frente a 50%), exantema cutáneo (51% frente a 21%), faringitis (43% frente a 18%) y mialgia (52% frente a 19%).

El interés añadido de realizar el diagnóstico precoz de la infección por el VIH reside en varias razones. En primer lugar existe evidencia de que el tratamiento antirretroviral (TAR) instaurado en esta fase temprana, antes de que se produzca la seroconversión, puede prevenir la pérdida de la inmunidad celular específica anti-VIH. Este es un tema apasionante que está en permanente discusión, pues el inicio precoz del TAR también tiene inconvenientes, no sólo los efectos secundarios a largo plazo (y que han provocado que en la actualidad se posponga la prescripción de TAR lo más posible),

sino también el que determine una disminución de la respuesta de linfocitos CD8+ al suprimir la viremia. Por eso se buscan estrategias alternativas como interrupciones periódicas del TAR (24) que posibiliten la articulación de una respuesta inmunitaria específica que hiciese posible el control de la enfermedad sin la ayuda de los fármacos antirretrovirales. Lo que sí parece evidente es que, para intentar despejar incógnitas en este terreno, los pacientes diagnosticados durante la infección primaria sean incluidos en ensayos clínicos apropiados a ser posible.

La segunda razón por la que sería útil efectuar el diagnóstico de la infección primaria es que, dado que en esos momentos el paciente tiene una carga viral tremendamente elevada y, por tanto, es altamente contagioso, el conocer que está infectado por el VIH permitiría reducir el riesgo de contagio mediante el asesoramiento adecuado. De todas formas, hay que reconocer que todas estas consideraciones pierden peso en el marco de la práctica clínica habitual, pues es muy infrecuente detectar la infección primaria.

La serología VIH es habitualmente negativa o indeterminada en los pacientes con infección primaria, por lo que el diagnóstico se establece mediante pruebas virológicas, no habiéndose definido hasta ahora cuál es la más idónea para dicho fin. La antigenemia p24 tiene 99% de especificidad y 75%-90% de sensibilidad en sujetos con anticuerpos negativos, mientras que la cuantificación en plasma del ARN viral (la carga viral) por PCR tiene más del 99% de sensibilidad. (21,22). El método más útil y usado, con la ventaja de que está disponible en todos los hospitales que tratan pacientes con infección por el VIH, es la medida de la carga viral, porque es más sensible (y además más barata) que la antigenemia p24.

Los niveles bajos de carga viral no deben considerarse diagnósticos de infección por VIH porque en esos casos pueden ocurrir falsos positivos. Estos son extremadamente raros, porque, como ya hemos dicho anteriormente, los pacientes con SRA tienen viremia muy elevada, generalmente superior a 100.000 copias/ml y a menudo por encima de 1 millón de copias/ml.

Diagnóstico de la Infección crónica

Los anticuerpos frente al VIH aparecen entre 4-8 semanas después de la exposición al virus, por lo que el diagnóstico puede realizarse con pruebas serológicas, enzimo-inmunoanálisis (EIA) y *Western blot*. No vamos a extendernos demasiado sobre los criterios serológicos diagnósticos (9,25) de la infección por el VIH, que en esencia, son una prueba de EIA repetida positiva y una prueba de *Western-blot* positiva (presencia de bandas frente a gp120/160 más gp41 o p24). Los falsos positivos, ya sea de las pruebas EIA como del WB son muy raros y a menudo se deben a errores técnicos.

Como el EIA tiene alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo, un resultado negativo no exige confirmación por WB en sujetos sin antecedente de exposición reciente. Si existe este antecedente, la posibilidad de la infección no puede ser descartada, debiendo recordar que en el período ventana las pruebas serológicas son negativas (falsos negativos). Con los tests actuales, se ha conseguido acortar dicho período, pues el tiempo medio que transcurre desde la infección hasta que la prueba EIA es positiva viene a ser de 10-14 días. De todas formas, la actuación en los casos en que

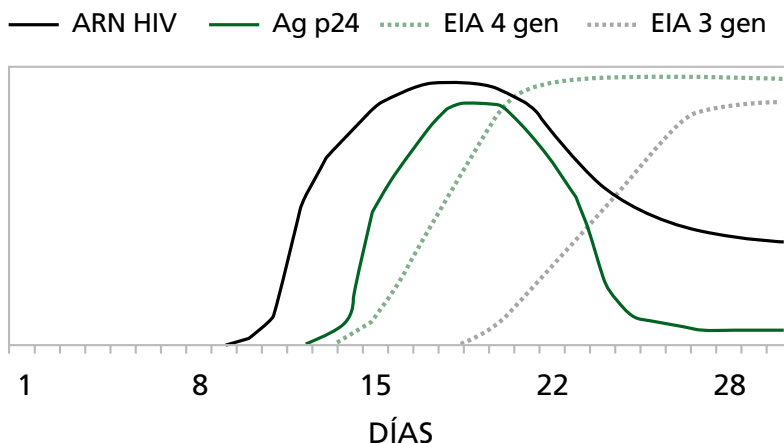
sospechemos la posibilidad de un falso negativo de EIA, sobre todo si están presentes síntomas clínicos sugestivos de infección por VIH, sería la misma que en la primoinfección, esto es la realización de carga viral.

Los pacientes con un test EIA positivo y una sola banda en el WB se consideran como resultado indeterminado. Esto suele ocurrir en pacientes con seroconversión reciente (en estos casos se hace positivo al mes), infección avanzada o infección por VIH-2 y pacientes con aloanticuerpos (gestaciones múltiples, transfusiones, trasplantes de órganos) o autoanticuerpos (enfermedades del colágeno o autoinmunes, neoplasias).

Si el WB resulta indeterminado, se recurre a la realización de determinación cualitativa de ADN viral por PCR: su positividad confirma el diagnóstico y la negatividad lo excluye. Hemos comentado antes que una de las causas de un resultado indeterminado del WB es que exista infección por el VIH-2; el análisis de las bandas reactivas del WB en esos casos sugiere generalmente dicha infección, lo que unido a sospecha clínica (inmigrantes de raza negra, antecedente de estancia en países africanos) obliga a efectuar una prueba de WB para VIH-2.

En la figura 2 se muestra el algoritmo diagnóstico de la infección por el VIH.

Figura 1. Sensibilidad de los métodos diagnósticos en la infección aguda por el VIH



Diagnóstico perinatal

La realización de serología frente al VIH en la mujer embarazada (tras la obtención previa de su consentimiento) es obligada, con independencia de que tenga o no antecedentes epidemiológicos de riesgo. El detectar en ella la infección por el VIH es primordial para poder disminuir la transmisión vertical de la infección, ya que nos permitirá establecer la estrategia más adecuada (prescripción de TAR para reducir la carga vírica materna, reducir la exposición del niño a la sangre o secreciones vaginales mediante cesárea o parto rápido...). Por otra parte, es fundamental realizar un diagnóstico pre-

coz de la infección en todo recién nacido de una mujer infectada por el VIH, para iniciar tratamiento lo antes posible y efectuar profilaxis frente a infecciones oportunistas.

Durante el embarazo los anticuerpos IgG de la madre atraviesan de forma pasiva la placenta y pasan al feto, desapareciendo en unos 12-18 meses después del nacimiento. Por ello, la serología no nos sirve para efectuar el diagnóstico de la infección por VIH en el recién nacido, pues no distingue entre los anticuerpos maternos frente al VIH transferidos por vía placentaria de los generados por la infección en el niño. Debemos recurrir a métodos directos mediante técnicas de amplificación molecular.

La técnica de elección para el diagnóstico perinatal (26,27) es la determinación cualitativa del ADN proviral del VIH integrado en células mononucleares de sangre periférica por PCR, pues tiene una sensibilidad muy alta, superior al 95% en niños de un mes. Además, permite detectar casos de infección por el VIH-2. La prueba cualitativa de ADN inicial se recomienda a las 24-48 horas de vida. Si es positiva indica infección intrauterina, pero debe repetirse a los 6 meses para asegurar el diagnóstico de infección. Si la primera PCR-ADN es negativa, se repite la prueba a los 15 días y a las 6 semanas (la sensibilidad de la técnica aumenta progresivamente), pudiendo ser diagnosticados casi definitivamente en ese momento. De todas formas, es conveniente realizar una última determinación a los 3-6 meses para confirmar los resultados negativos.

Otras técnicas diagnósticas, que a continuación comentamos, presentan un rendimiento inferior a la PCR. Entre éstas están:

- El cultivo viral, con sensibilidad parecida a la PCR pero con los inconvenientes de que es caro, laborioso, sus resultados se obtienen a las 2-4 semanas y sólo está disponible en centros especializados.
- La antigenemia p24: tiene poca sensibilidad, sobre todo en el primer mes de vida, debido a la asociación del antígeno p24 a anticuerpos específicos formando inmunocomplejos, lo que dificulta su detección.
- La carga viral del VIH, que aunque es más precoz en la detección del virus en los primeros 15 días de vida, tiene el inconveniente de presentar falsos positivos.

En los niños mayores de 18 meses el diagnóstico se realiza siguiendo la misma sistemática que en el adulto: positividad de prueba serológica EIA y confirmación por *Western blot*.

Cribado de donantes de sangre

Desde la introducción en 1986 en los bancos de sangre de las pruebas serológicas de EIA para el diagnóstico de la infección por el VIH (28,29), de gran especificidad y sensibilidad, la posibilidad de transfusiones con sangre contaminada se ha reducido al máximo. Aunque los casos de infección por VIH-2 son escasos en España (hasta Diciembre de 2001 sólo se han comunicado 105 casos, 28 en nativos españoles de raza blanca y el resto en inmigrantes, la mayoría africanos), desde 1993 se añadió la obligatoriedad de la detección de anticuerpos frente al VIH-2 en los bancos de sangre. Hasta el momento no se ha documentado ninguna infección por VIH-2 en donantes de sangre en España.

La existencia del llamado período ventana, que es el espacio de tiempo (3-4 semanas) que transcurre desde el contagio hasta que se produce la seroconversión, con aparición de los anticuerpos específicos frente al VIH, provoca desasosiego en el caso de los donantes de sangre, porque si se produce la donación en esa fase, el riesgo de transmisión de la enfermedad es evidente. De hecho, hace años se comunicaron infecciones a partir de sangre de donantes con serología anti-VIH negativa (28). Debido a esta preocupación, y aunque no se ha demostrado claramente el beneficio de añadir la determinación de la antigenemia p24 a las pruebas de EIA a la hora de reducir dicho riesgo, en Estados Unidos es obligatorio desde 1996 efectuar la antigenemia en los donantes de sangre. Es probable que esta estrategia sea revisada, porque recientemente se ha comunicado que no se ha encontrado ningún resultado positivo de antigenemia en la sangre (EIA negativa) de 11 millones de donaciones.

La otra posibilidad es efectuar la prueba de ADN por PCR. En Estados Unidos se ha encontrado un caso de positividad por cada 3 millones de donaciones. Si aplicásemos estos datos a Andalucía (con las lógicas reservas), supondría detectar un caso de infección por VIH en donantes cada 2 años, pues la media de donaciones es de 1,5 millones por año en nuestra Comunidad Autónoma. Es evidente que hay que sopesar convenientemente el costo frente al posible beneficio.

En la figura 3 se muestra el algoritmo diagnóstico de la infección por el VIH en donantes de sangre.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la infección por el VIH.

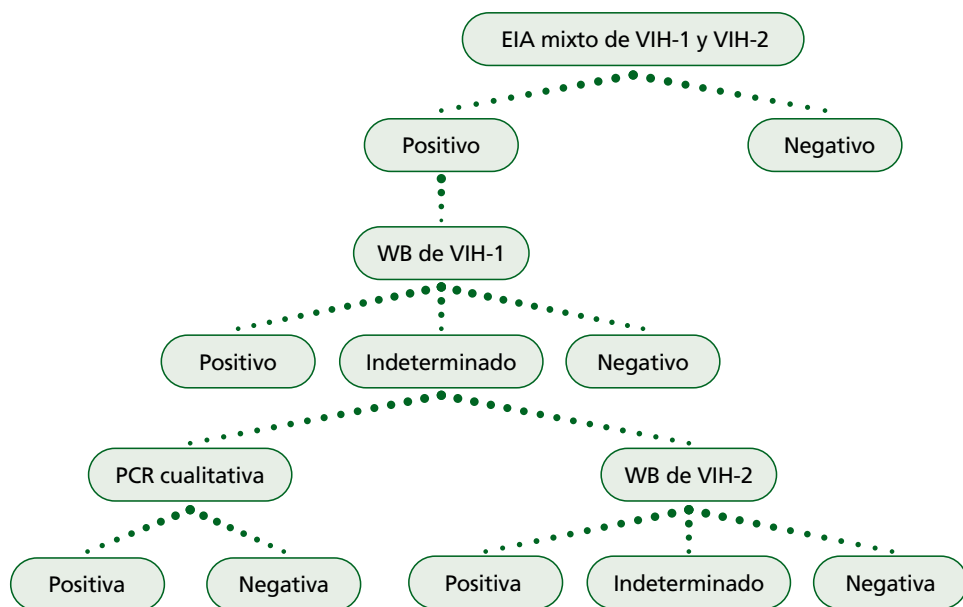
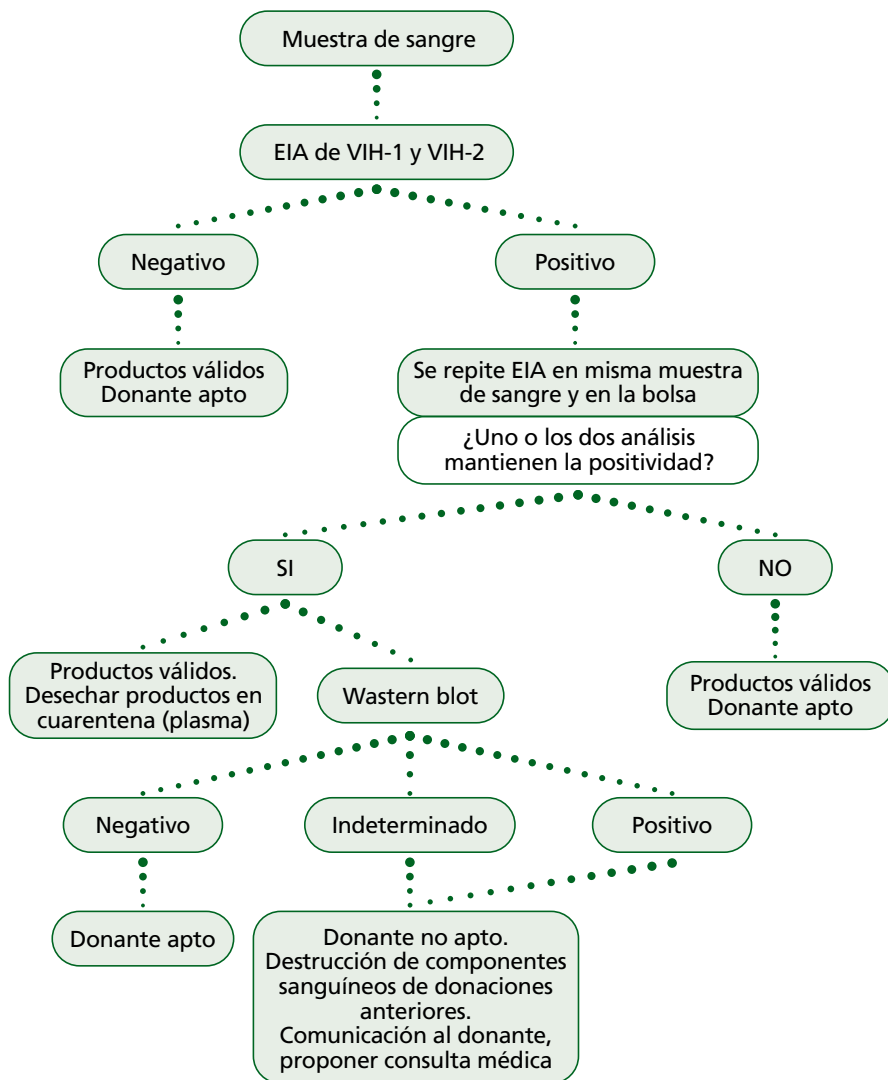


Figura 3. Algoritmo para el cribado de donantes de sangre.



Bibliografía

1. Beelaert G, Vercauteren G, Fransen K, et al. Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. *J Virol Methods* 2002; 105: 197-206.
2. Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R, González-Lahoz J. Diagnóstico serológico de la infección por VIH-1. *Rev Clin Esp* 1994; 194:558-67.
3. Constantine N, van der Groen G, Belsey EM, Tamashiro H. Sensitivity of HIV-antibody assays determined by seroconversion panels. *AIDS* 1994; 8:1715-20.
4. Weber B, Gürtler L, Thorstensson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1938-46.
5. U.S. Center for Disease Control and Prevention. Update: HIV counseling and testing using rapid tests. United States 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:211-5.
6. Phillips S, Granade TC, Pau CP, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7: 698-9.
7. Ramalingam S, Kannangai R, Raj A, Jesudason MV, Sridharan G. Rapid particle agglutination test for human immunodeficiency virus: hospital-based evaluation. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1553-4.
8. Oelemann WMR, Lowndes CM, Verissimo da Costa GC, et al. Diagnostic detection of human immunodeficiency virus type 1 antibodies in urine: a brazilian study. *J Clin Microbiol* 2002; 40:881-5.
9. World Health Organization. AIDS: proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rep* 1990; 37:281-8.
10. Genesca J, Wai-Kuo S, Alter JB, What do western blot indeterminate patterns for HIV mean in EIA negative blood donors? *Lancet* 1989; 343:1023-6.
11. Dewar R, Sarmiento M, Lawson E, et al. Isolation of HIV-1 from plasma of infected individuals: an analysis of experimental conditions affecting succesful virus propagation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:822-8.
12. Pascual A, Cachafeiro A, Funk ML, Fiscus SA. Comparison of an assay using signal amplification of the heat-dissociated p24 antigen with the Roche Monitor human immunodeficiency virus RNA assay. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2472-5.
13. Machuca A, Gutiérrez M, Mur A, et al. Quantitative p24 antigenemia for monitoring response to antiretroviral therapy in IV-1 group O infected patients. *Antiviral Therapy* 1998; 3:187-9.
14. Roth W, Weber M, Seifried V, et al. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in blood bank setting. *Lancet* 1999; 353:359-63.
15. Giachetti C, Linnen JM, Kolk DP, et al. Highly sensitive multiplex assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2408-19.
16. Holodnyi M, Mole L, Yen-Lieberman B, et al. Comparative stabilities of quantitative human immunodeficiency virus RNA in plasma from samples collected in Vacutaines CPT, Vacutainer PPT, and standard Vacutainer tubes. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1562-6.

17. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996; 125:257-264.
18. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998; 339:33-39.
19. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, et al. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: Is the diagnostic too restrictive? *Clin Infect Dis.* 1997; 24:965-70.
20. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, et al. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquire Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 21:99-106.
21. Daar ES, Little SJ, Pitt J, et al. Diagnosing primary HI infection. *Ann Intern Med.* 2001; 134:25-9.
22. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS.* 2002 ; 24:1119-29.
23. Vanhems P, Voirin N, Trepo C, et al. Clinical features of acute retroviral syndrome differ route of infection but not by gender and age. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2002; 31:318-21.
24. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA.* 2001;286:2981-7.
25. Centers for Disease Control. *MMWR.* 2001; 50: RR-19.
26. Muñoz C, Fortuny C, González-Cuevas A, Juncosa T, García-Fructuoso MT, Latorre C. Aplicación de los métodos de amplificación molecular para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el VIH-1 en niños infectados por transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:769-71.
27. Moylett EH, Shearer W. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatric Asthma and Immunology.* 2002; 15:125-31.
28. Anónimo. Persistent lack of detectable HIV-1 antibody in a person with HIV infection. *MMWR* 1996; 45:181-5.
29. Chamberland M, Lackritz E, Busch M. HIV screening of the blood supply in developed and developing countries. *AIDS Rev* 2001; 3:24-35.

Capítulo 7

EVALUACIÓN INICIAL Y EVOLUTIVA DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Juan Gálvez Acebal y José Luis Villanueva Marcos

INTRODUCCIÓN

Los avances alcanzados en los últimos años han disminuido notablemente la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), permitiéndole, en muchos casos, mejor calidad de vida. La determinación de la carga viral plasmática, el empleo de nuevas combinaciones de fármacos antirretrovirales y el desarrollo de estrategias preventivas han permitido que la enfermedad por este virus pueda ser considerada hoy día como un proceso crónico, en el que cobran cada vez mayor importancia otros problemas de salud no relacionados directamente con la infección por el VIH como la hepatitis crónica. Además, la toxicidad del tratamiento antirretroviral a largo plazo es, en estos momentos, uno de los aspectos más relevantes del seguimiento de estos pacientes (1).

En la actualidad la mayor actividad asistencial se centra en el ámbito ambulatorio, siendo la consulta inicial un momento fundamental en la atención de estos pacientes, donde además de la valoración clínica es preciso iniciar una adecuada relación médico-enfermo con empatía, sin prejuicios y respetando en todo momento la confidencialidad (2).

Aunque la mayor complejidad del tratamiento antirretroviral aconseja la atención de estos pacientes por profesionales expertos, esto no excluye la atención y colaboración con el médico de Atención Primaria, especialmente en cuanto al diagnóstico de la infección, el apoyo en la cumplimentación del tratamiento antirretroviral, detección de reacciones adversas, prevención de la infección por el VIH y, sobretodo, en la atención de problemas de salud no relacionados directamente con la infección por el VIH. En cualquier caso la asistencia debe ser accesible, continuada, global y coordinada (3).

Los objetivos fundamentales de la primera consulta son:

- Realizar la historia y exploración clínica iniciales.
- Establecer el grado de inmunodepresión y riesgo de progresión.
- Valorar la necesidad de iniciar tratamiento antirretroviral.
- Considerar la indicación de vacunaciones y quimioprofilaxis de infecciones oportunistas.
- Informar al paciente y estimular la educación para la salud.
- Valorar la necesidad de apoyo psico-social.

VALORACIÓN CLÍNICA INICIAL

La mayoría de los pacientes acuden a la consulta una vez confirmada la infección por el VIH. Es aconsejable disponer del informe donde se indique la positividad del mismo, repitiéndose en caso contrario. La valoración se llevará a cabo mediante la anamnesis, exploración detallada y solicitud de pruebas complementarias fundamentales (4-6).

Anamnesis (AII).

En la misma es necesario conocer los siguientes aspectos:

- Datos de la infección por el VIH: Fecha del diagnóstico, síntomas sugerentes de infección aguda, síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia), síntomas específicos (respiratorios, cutáneo-mucosos, neurológicos, digestivos, etc.).
- Valoración de las conductas de riesgo:
 - Datos toxicológicos: drogas utilizadas (incluido el alcohol), vías de administración (intravenosa, inhalada, oral), cantidad, duración y frecuencia, uso compartido del material de administración, tratamientos previos de deshabituación, problemas médicos y sociales relacionados.
 - Actividad sexual: tipos de relación (homo, heterosexual), promiscuidad, métodos de protección utilizados, estudios realizados en parejas. Enfermedades de transmisión sexual previas, estudios y tratamientos realizados.
 - Recepción de sangre y hemoderivados, accidentes con posibilidad de transmisión del VIH.
- Fármacos utilizados: Antirretrovirales y profilaxis previos y actuales, otros fármacos (incluidos metadona, psicotropos y parafarmacia), grado de cumplimiento y adherencia; reacciones adversas previas; reacciones de hipersensibilidad, en especial a antimicrobianos.
- Datos de infecciones previas:
 - Hepatitis: alteración de bioquímica hepática, marcadores previos, inmunizaciones.
 - Tuberculosis: enfermedad (datos del diagnóstico y tratamientos realizados), tuberculina anteriores, contacto con casos.
 - Otros: Viajes, residencias anteriores, ocupaciones y aficiones, animales de compañía.
- Datos psicosociales: Síntomas depresivos y/o ansiedad. Enfermedades psiquiátricas previas, gravedad (intento de suicidio). Ocupación, recursos, convivientes, invalideces, situación penal en su caso.

Exploración (AII).

Debe realizarse de forma completa, sistemática y minuciosa, buscando datos de posible infección avanzada (candidiasis, herpes, leucoplasia vellosa oral, sarcoma de Kaposi), y poniendo especial énfasis en los siguientes datos:

- Peso corporal.
- Piel y mucosas: Deben buscarse lesiones de dermatitis seborreica, herpes, sarcoma de Kaposi y otras menos específicas como psoriasis, toxicodermias, sarna, etc.

- Adenopatías: Comprobar su localización, número, tamaño (en general se consideran significativas las mayores de 1 cm), signos inflamatorios. Suelen ser debidas a primoinfección, linfadenopatía generalizada persistente, infecciones (tuberculosis) y neoplasias (linfomas).
- Boca y faringe: Explorar labios, mejillas, lengua, faringe y amígdalas, observando la existencia de lesiones vesiculosas, úlceras, aftas o nódulos que suelen corresponder a lesiones de herpes, candidiasis, leucoplasia vellosa o Kaposi.
- Fondo de ojo: Valorar la existencia de coriorretinitis fundamentalmente por citomegalovirus aunque también pueden ser debidas a toxoplasmosis, sífilis y virus del herpes, entre otros. En pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 50 cel/μL se aconseja realizar dicha exploración con dilatación pupilar completa y por parte de oftalmólogos con experiencia.
- Genital y anorrectal: La presencia de lesiones ulceradas, condilomas o exudados suelen deberse a infecciones herpéticas, citomegalovirus, gonococia, sífilis y neoplasias. En mujeres se llevará a cabo una exploración pélvica y toma de muestra para citología cervical.
- Exploración neurológica: Explorar la presencia de defectos motores o sensitivos, alteraciones en los reflejos, coordinación, marcha o la presencia de movimientos anormales. Al mismo tiempo puede ser útil, si se considera necesario por las exploraciones previas, evaluar las funciones superiores para detectar la existencia de demencia (Test Minimental).

Estudios complementarios

- **Analítica básica:** Hemograma completo y VSG. Bioquímica general que incluya: glucemia basal, urea, creatinina, iones, enzimas hepáticos y lípidos (AII). La determinación de ácido láctico sólo debe realizarse cuando existan síntomas compatibles con hiperlactacidemia.
- **Serología:** *Toxoplasma gondii* (IgG), sífilis (VDRL ó RPR), citomegalovirus (IgG), serología de virus de hepatitis A, B y C.
- **Recuento de linfocitos CD4+ (AI):** Reflejan el grado de inmunodepresión ya sufrido, con el consiguiente riesgo de infecciones oportunistas y otros procesos relacionados con los que suele existir una estrecha relación. Su conocimiento es fundamental en la decisión de iniciar tratamiento antirretroviral y profilaxis de infecciones. Se expresa en valores absolutos o en porcentajes, entre los que habitualmente suele existir una correspondencia (tabla 1). Cuando no es posible su determinación, una cifra de linfocitos totales inferior a 1.000 cel/μL se relaciona con una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 200 cel/μL. El valor de linfocitos CD4+ está sometido a una amplia variabilidad que se considera significativa a partir del 25 a 30% sobre los valores basales. Pueden descender en función de variaciones diurnas y estacionales, altas dosis de esteroides, enfermedades intercurrentes, técnica de laboratorio, variaciones en los componentes de la serie blanca del hemograma. Se aconseja repetir la determinación en caso de resultados discordantes antes de tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas.

Tabla 1. **Correspondencia entre valores absolutos y porcentajes de linfocitos CD4+.**

Linfocitos CD4+ (células/ μ L)	Linfocitos CD4+(%)	Significado
>500	>29	Normal. Inmunodepresión leve
200-500	14-28	Inmunodepresión moderada
<200	<14	Inmunodepresión severa

- **Carga viral plasmática del VIH (AI):** El conocimiento de este dato, permite valorar la magnitud de la replicación viral y el ritmo de destrucción de linfocitos CD4+, lo que nos permite conocer el riesgo de progresión de la enfermedad (tabla 2). En la infección aguda y en la avanzada, suelen existir valores muy elevados. Asimismo, resulta fundamental en la toma de decisiones terapéuticas (inicio y monitorización de la respuesta al tratamiento antirretroviral).

Se expresa en número de copias de ARN por ml y/o por su logaritmo en base 10 y se determina mediante 3 técnicas: PCR-RT (Amplicor HIV-1 Monitor, Roche), branched-DNA (Quantiplex HIV RNA Assay, Chiron) y NASBA (Advanced BioScience Laboratories Organon, Teknica), siendo las dos primeras las más utilizadas, con un umbral de detección de 400-500 copias/ml para las técnicas habituales y 20-50 copias/ml en técnicas ultrasensibles. La técnica de NASBA permite la detección en otros fluidos y tejidos. Los valores obtenidos por PCR suelen corresponder con el doble de los obtenidos por b-DNA.

La variabilidad personal y en la técnica hace que solo se consideren significativos incrementos superiores a 0,5 log sobre los valores previos. Pueden incrementarse sus valores por progresión de la enfermedad, fracaso terapéutico, infecciones recientes e inmunizaciones recientes, por ello se recomienda repetir la determinación unas dos semanas después de la primera, antes de tomar decisiones terapéuticas importantes, en similares condiciones. En caso de infecciones agudas o vacunaciones se recomienda posponer la determinación hasta un mes después. Las determinaciones sucesivas deben realizarse siguiendo la misma técnica.

Tabla 2. **Riesgo de progresión a SIDA, en función de los valores de carga viral plasmática y linfocitos CD4+.**

Carga viral plasmática (copias/ml)		Proporción de pacientes que desarrollaron SIDA			
b-DNA	PCR-RT	3 años	6 años	9 años	Descenso medio anual de linfocitos CD4+ (células/ μ L)
<500	<1.500	0-1	0-5	0-10,7	-36
501-3.000	1.501-7.000	0-4,4	14,9-22,1	33,2-46,9	-45
3.001-10.000	7.001-20.000	5,9-8	25,9-42,2	50,3-65,6	-55
10.001-30.000	20.001-55.000	14,6-40,1	47,4-72,9	70,6-86,2	-65
>30.000	>55.000	32,6-72,9	66,8-92,7	76,3-95,6	-76

Tomado del Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Ann Intern Med 1997;126:946. No se expresa la estratificación en función de la cifra de linfocitos CD4+. El rango de proporción en función de cifras de linfocitos CD4+ (a mayor cifra de linfocitos CD4+, proporciones más bajas)

- **Estudio de resistencias a fármacos antirretrovirales.** En la valoración inicial no suele recomendarse la realización de test de resistencias, considerándola sólo en algunos casos con infección reciente. Se recomienda en este sentido consultar el capítulo correspondiente.
- **Otras pruebas:**
 - Prueba de la tuberculina (Mantoux): se considera positiva a partir de una induración igual o superior a 5 mm. No se recomienda la realización sistemática de estudios de anergia cutánea.
 - Radiografía de tórax. Su utilidad es discutida en pacientes asintomáticos. Sin embargo, en nuestro país, con alta prevalencia de tuberculosis, es recomendable realizarla de forma rutinaria. Además, desde el punto de vista clínico resulta muy práctico disponer de una radiografía basal.
 - Citología de cérvix: la mayor incidencia de displasia cervical en relación con la infección por el VPH aconseja la realización de exámenes ginecológicos periódicos, con citología cervical.

Inmunizaciones y profilaxis

Aunque es objeto de otro tema, es obligado recordar que la prevención de determinadas infecciones es fundamental para pacientes con inmunodepresión importante. En la tabla 3 se recogen las principales recomendaciones preventivas en función de las circunstancias clínicas y del número de linfocitos CD4+ (7).

Tabla 3. Principales recomendaciones de profilaxis primaria de infecciones en pacientes VIH

Circunstancia	Valor linfocitos CD4+	Infección	Grado de Evidencia	Profilaxis (1)
Grado de ID	>200	<i>S. pneumoniae</i>	BII	I
Grado de ID	<200	<i>P. carinii</i>	AI	Q
IgG positiva	<100	<i>Toxoplasma gondii</i>	AI	Q
Grado de ID	<50	<i>M. avium-complex</i>	AI	Q
Exposición caso	Independiente	Varicela-zóster	AIII	I
Mantoux positivo	Independiente	<i>M. tuberculosis</i>	AI	Q
HbsAg negativo	Independiente	Virus hepatitis B	BIII	I
Anti-VHA negativo				
Anti-VHC positivo	Independiente	Virus hepatitis A	BIII	I
Todos los pacientes	Independiente	Virus influenza	BIII	I

ID: inmunodeficiencia. I: Inmunización. Q: Quimioprofilaxis.

Información y educación para la salud

En la visita inicial debe ofrecerse al paciente información sobre los diferentes aspectos de la enfermedad (mecanismos de transmisión y medios para prevenirla, conductas de riesgo, posibilidades de tratamiento y pronóstico) y de la necesidad de acudir regularmente a consulta. También será preciso ayudarle a desarrollar un estilo de vida más saludable, evitando el consumo de tóxicos (incluido alcohol y tabaco), alimentación equilibrada, ejercicio, actividad laboral, revisiones periódicas por el estomatólogo, hábitos de higiene personal y doméstica. Es conveniente que el paciente informe de su situación a la pareja así como a otras personas que compartan material en caso de drogadicción activa, con el fin de ofrecerles la realización de serología y adoptar medidas de prevención.

En la mujer en edad fértil debe informarse sobre los aspectos relacionados con el embarazo, así como la necesidad de exámenes ginecológicos periódicos que incluyan citología cervical.

En adictos a drogas activos se propondrá la posibilidad de seguir tratamientos para evitar el consumo, o cuando menos instruirle para un consumo sin riesgos. Es importante insistir en que no debe descartarse a priori en estos pacientes ninguna actitud terapéutica.

En viajes a países en desarrollo, se aconsejará sobre las medidas preventivas adecuadas (alimentación, uso de repelentes de insectos, etc) y la administración de profilaxis y/o vacunaciones (están contraindicadas las vacunaciones con microorganismos vivos) así como provisión de medicación antirretroviral.

SEGUIMIENTO

En función del grado de inmunodepresión, nivel de carga viral plasmática y de la necesidad de tratamiento será preciso realizar revisiones periódicas con mayor o menor frecuencia (8). En pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4+ elevadas y carga viral baja, en los que no se instaure tratamiento antirretroviral, serán necesarios revisiones cada 4-6 meses, insistiendo en aspectos preventivos, educación para la salud así como el tratamiento de otros procesos asociados como la hepatitis crónica viral o profilaxis antituberculosa. A medida que se observe una tendencia a disminuir la cifra de linfocitos CD4+ y/o aumentar la carga viral plasmática, es recomendable aumentar la frecuencia de las revisiones.

Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral es conveniente revisarlos al mes o antes si es preciso (favorecer la consulta telefónica o no programada), vigilando posibles reacciones adversas, interacciones y adherencia al tratamiento. Una vez estabilizados se aconsejan revisiones cada 3 meses aproximadamente.

En todas estas visitas será necesario valorar la existencia de síntomas y signos relacionados con la infección por el VIH, así como de enfermedades asociadas (hepatopatías, enfermedades psiquiátricas), adherencia al tratamiento y sus posibles efectos secundarios, como lipodistrofia, disfunción mitocondrial, hepatotoxicidad e hipersensibilidad. Las pruebas complementarias deben incluir hemograma, glucemia basal, creati-

nina, enzimas hepáticas, estudio de lípidos y ácido láctico cuando existan síntomas compatibles con hiperlactacidemia, siendo imprescindible determinar subpoblaciones linfocitarias (linfocitos CD4+) y carga viral plasmática. Anualmente debe repetirse la tuberculina en aquellos pacientes previamente negativos, aconsejándose además la determinación de serología de sífilis. En la mujer debe realizarse examen ginecológico con citología cervical anual en pacientes asintomáticas.

Es conveniente una estrecha relación con los distintos niveles asistenciales, áreas hospitalarias (consulta externa, hospital de día, urgencias y hospitalización) así como con los diferentes especialistas, con el fin de asegurar una atención integral, coordinada y continuada.

Bibliografía

1. Reiter. Comprehensive Clinical Care: Managing HIV as a Chronic Illness. *AIDS Clin Care* 2.000; 12:13-9.
2. Hecht FM, Wilson IB, Wu AW, Cook RL, Turner BJ. Optimizing care for persons with HIV infection. *Ann Intern Med* 1999; 131:136-43.
3. Sexton DJ, Band J, Berman S, et al. Primary care of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 26:275-6.
4. O'Connor PG, Selwyn PA, Scholenfeld RS. Medical care for infectious-drugs users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl Med* 1994; 331:450-60.
5. US Dept of Health and Human Services and Henry J Kaiser Family Foundation. Guidelines for de Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. February 4, 2002 HIV/AIDS Treatment Information Service. Published at: <http://www.hivatis.org/trtgdlns.html>.
6. Levine AM. Evaluation and management of HIV-women. *Ann Intern Med* 2002; 136:228-42.
7. USPHS/IDSA Prevention of opportunistic infections working group. 1.999 USPHS/IDSA Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 2002; 137:873-908.
8. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:244-303.

Capítulo 8

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA EN LA VALORACIÓN DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Francisco Javier Martínez Marcos, Yolanda Marín Fernández y Francisco Rodríguez Gómez

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA Y ANERGIA

La función cooperadora de los linfocitos CD4+ hace que estas células tengan un papel central en la regulación de todas las respuestas defensivas del huésped. Cuando los linfocitos CD4+ se hallan activados de forma crónica y persistente por un antígeno, tienden a diferenciarse en dos subtipos funcionales, denominados Th1 y Th2, caracterizados por su capacidad para producir un diferente espectro de citocinas en respuesta al estímulo antigénico. Los linfocitos Th1 secretan sobre todo interleucina-2, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- β , y mediante ellos serían más efectivos para favorecer el desarrollo de linfocitos CD8+ citotóxicos y promover las reacciones de hipersensibilidad retardada, de importancia decisiva para la erradicación de los gérmenes patógenos de crecimiento intracelular como micobacterias, hongos, virus y protozoos (1).

El estudio de las respuestas de hipersensibilidad retardada mediante el empleo de pruebas cutáneas (las cuales ponen de manifiesto en la piel la reacción inmunológica que ocurre en cualquier localización anatómica atacada por el microorganismo patógeno de crecimiento intracelular), es un método fácil, rápido, barato y eficaz, para la valoración clínica de la integridad de la inmunidad celular en un paciente, definiéndose la anergia como aquel estado del organismo donde los linfocitos CD4+ han perdido su capacidad para reaccionar específicamente a un antígeno al cual estaban previamente sensibilizados (denominados antígenos de recuerdo) (2). El término anergia se empleó en principio para describir la pérdida transitoria de la sensibilidad tuberculínica observada en pacientes con sarampión, pero posteriormente se fue ampliando para designar la incapacidad de expresar reactividad en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos de recuerdo, y más recientemente, este término también se ha empleado para designar la falta de respuesta de los linfocitos T a determinados estímulos en las pruebas in vitro (3).

ANERGIA CUTÁNEA E INFECCIÓN POR EL VIH

La infección por el VIH, debido al déficit progresivo en la función y en el número de linfocitos CD4+ que conlleva, se constituye en el paradigma del deterioro de las respuestas de hipersensibilidad retardada y, por tanto, de la aparición de anergia tanto en las pruebas in vitro como en las pruebas cutáneas (4). En nuestro medio, la prevalencia

de anergia cutánea en pacientes con infección por el VIH sin evidencia clínica de infección oportunista o neoplasia es de alrededor del 30%, porcentaje similar al comunicado en varios estudios realizados en EE.UU. (5-8).

Aunque el fenómeno de la anergia cutánea en personas infectadas por el VIH se correlaciona con el recuento de linfocitos CD4+ (mayor probabilidad de anergia a menor recuento de linfocitos CD4+), hasta el 10% de pacientes infectados con VIH y recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L pueden mostrar anergia cutánea, y a la inversa, hasta el 27% de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L presentan respuestas cutáneas adecuadas de hipersensibilidad retardada (7,9,10). Esto es debido a la existencia de otras variables predictoras de anergia distintas a los linfocitos CD4+, como ha quedado demostrado en un estudio transversal realizado en nuestro medio con 510 pacientes con infección por el VIH sin evidencia clínica de infección oportunista activa o neoplasia, a los que se les aplicó la combinación de tuberculina, antígeno de *Candida albicans* y toxoide tetánico aplicados por técnica de Mantoux. Estas variables predictoras son el estar clasificado previamente en el estadio B ó C de la infección por el VIH, el logaritmo de la carga viral y la circunferencia muscular del brazo (tabla 1) (11).

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA (PPD) EN EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN EL MARCO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La prueba cutánea para el estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada más universal es la de la tuberculina o derivado proteico purificado tuberculínico (PPD), la cual sigue siendo el método más eficaz para identificar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (12). En España se recomienda el empleo de la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es el bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina patrón internacional o PPD-S(13).

Basándose en estudios que demostraron la eficacia de la profilaxis antituberculosa en pacientes con infección por el VIH y reacción positiva a la PPD, y en estudios que demostraron el alto porcentaje de pacientes con infección por el VIH con PPD positiva que desarrollan tuberculosis sin profilaxis (un 8% anual), se recomienda que a todo paciente con infección por el VIH debe realizársele un test con PPD, y que aquellos que tengan una reacción a PPD mayor o igual a 5 mm, deben ser sometidos a quimioprofilaxis antituberculosa una vez descartada la presencia de tuberculosis activa (14). Aunque no está bien definido qué fármacos emplear ni durante cuánto tiempo, se recomienda utilizar isoniacida durante 9 meses (12).

UTILIDAD DE OTROS ANTÍGENOS DE RECUERDO PARA VALORAR UNA RESPUESTA NEGATIVA A LA PPD

El compromiso de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada provocado por el VIH puede provocar falta de respuesta a PPD entre personas asintomáticas con infección por el VIH, las cuales tienen alta probabilidad de haber adquirido la infección tuberculosa. Este dato indica que existe un grupo de pacientes infectados por *M. tuber-*

culosis con respuesta negativa a la PPD que quedan excluidos de programas de profilaxis debido a la negatividad de la prueba. Por lo tanto, una prueba tuberculínica negativa en el marco de la infección por VIH podría ser atribuida a una falta verdadera de exposición a la tuberculosis o simplemente a la incapacidad del paciente de manifestar una apropiada respuesta de hipersensibilidad retardada (15).

Por ello, en los pacientes con infección por el VIH, para valorar adecuadamente una respuesta negativa a la PPD, se pueden administrar concomitantemente otros tests cutáneos de hipersensibilidad retardada con antígenos a los que la mayoría de la población haya estado expuesta (antígenos de control), con objeto de evaluar si la negatividad a la PPD es por ausencia de infección tuberculosa (PPD negativa pero respuesta a los antígenos de control) o está inducida por anergia secundaria a inmunodepresión (no respuesta a PPD ni a los antígenos de control) (7).

ANERGIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH

Aparte de aquellos pacientes con positividad a la PPD, existen otros dos grupos de individuos con infección por el VIH en los que se ha demostrado un riesgo elevado de desarrollo de tuberculosis: aquellos que, independientemente de cómo sea su respuesta a la PPD han tenido contacto con personas diagnosticadas de tuberculosis activa y los pacientes anérgicos (16).

Así, diversos estudios en pacientes con infección por el VIH han evidenciado que los pacientes anérgicos tenían más riesgo de tuberculosis que los pacientes PPD-negativos no-anérgicos de la misma población (8,17-19). Un estudio en nuestro país demostró incluso mayor incidencia de enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección por el VIH anérgicos que en pacientes con infección por el VIH PPD-positivos sin quimioprofilaxis (6). Además, entre los pacientes infectados por el VIH que tienen PPD positiva, los datos de otro estudio demostraron que aquellos que no respondieron a un antígeno de control tuvieron más riesgo de tuberculosis activa que los pacientes con PPD positiva que reaccionaron al antígeno de control (19). También, aunque el recuento de linfocitos CD4+ en los pacientes con infección por el VIH ha mostrado relación inversa con el riesgo de tuberculosis activa, el ser anérgico ha sido asociado por sí mismo con un riesgo elevado de tuberculosis, incluso después de que los datos fueran estratificados por el recuento de linfocitos CD4+ (18,19).

ANERGIA Y DECISIONES RESPECTO A LA QUIMIOPROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

En 1991, la División para Eliminación de la Tuberculosis de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), basándose en el marcado beneficio obtenido con la administración de isoniacida en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) con infección por el VIH y que tenían reacciones cutáneas negativas a la PPD, recomendó que una vez demostrada la existencia de anergia cutánea en pacientes infectados por el VIH, la profilaxis antituberculosa fuera considerada para los anérgicos con

mayor riesgo de infección tuberculosa: aquellos anérgicos que tuvieran contactos con enfermos con tuberculosis activa y aquellos anérgicos que pertenecieran a grupos donde la prevalencia de infección tuberculosa fuera del 10% ó más (en EE.UU. estos grupos eran los ADVP, presos, indigentes, inmigrantes y nacidos en Asia, África y Latinoamérica) (15). Dado que en España la prevalencia de infección tuberculosa ha sido estimada en un 30% (20), la recomendación de profilaxis podría ser extendida a todos los pacientes infectados por el VIH anérgicos. Esta recomendación se vio apoyada por los estudios comentados anteriormente que evidenciaron un mayor riesgo de tuberculosis activa en los pacientes anérgicos (6,8,17-19).

Sin embargo, dos estudios posteriores de profilaxis con isoniacida (6 meses) en pacientes con infección por el VIH anérgicos en riesgo para infección por *M. tuberculosis*, han hecho variar estas recomendaciones, al mostrar uno de ellos un riesgo bajo para el desarrollo de tuberculosis en pacientes anérgicos, y al mostrar el otro falta aparente de beneficio de la quimioprofilaxis en dichos pacientes (21,22). El primer estudio, llevado a cabo en EE.UU, no evidenció efecto significativo de la profilaxis, a pesar de un 56% de reducción en la tasa de tuberculosis (de 0,9 por 100 personas-año en los que recibieron placebo a un 0,4 por 100 personas-año en los que recibieron isoniacida) (21). El fallo para encontrar significación estadística con una reducción estimada del 56% en la aparición de tuberculosis pudo resultar de una tasa de tuberculosis en los receptores de placebo más baja de la esperada. Los investigadores concluyeron que a causa de la baja tasa de tuberculosis en el grupo placebo, la terapia preventiva tendría mínimo impacto en reducir la tasa de tuberculosis en pacientes con infección por el VIH y anérgicos, y resultaría en un alto número de pacientes sin infección tuberculosa que recibirían profilaxis. El otro estudio, llevado a cabo en Uganda, sí demostró una alta tasa de casos de tuberculosis (tres por 100 personas-año) en el grupo placebo, pero sólo una reducción, estadísticamente insignificante, del 17% en los que recibieron isoniacida (es de destacar que este estudio sólo empleó un antígeno de control para determinar la presencia de anergia en un paciente sin respuesta a la PPD) (22).

En 1997, los CDC, basándose principalmente en estos dos estudios, retiraron la recomendación de aplicar a los pacientes con infección por el VIH, de forma rutinaria, antígenos de control junto con PPD para valorar una respuesta negativa a la misma, de cara a la estrategia de quimioprofilaxis (23). Sin embargo, aparte de reconocer el valor de estos procedimientos como herramienta para obtener información de la competencia de la inmunidad celular en los pacientes con infección por el VIH, se afirmó que, en situaciones especiales, el estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada podría ayudar a tomar decisiones respecto a la quimioprofilaxis en situaciones seleccionadas. Así, por ejemplo, algunos expertos han recomendado posteriormente la quimioprofilaxis en pacientes con infección por el VIH PPD-negativos o anérgicos que residan en instituciones que poseen un alto riesgo continuado de exposición a *M. tuberculosis*, como las instituciones penitenciarias (14,24).

Un estudio reciente ha vuelto a plantear la cuestión de la profilaxis en los anérgicos al encontrar una reducción significativa en el riesgo de tuberculosis en los pacientes anérgicos que recibieron quimioprofilaxis frente a los anérgicos que no la recibieron

(25), y en nuestro país hay autores que han seguido recomendando la quimioprofilaxis en dichos pacientes (26). A pesar de ello, basándose en los CDC, las últimas recomendaciones consensuadas del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el SIDA de nuestro país no recomiendan actualmente realizar pruebas cutáneas para tomar decisiones respecto a la quimioprofilaxis en los pacientes anérgicos, aunque paradójicamente, el mismo documento contempla la profilaxis antituberculosa en los pacientes anérgicos en algunas circunstancias, e indica literalmente que "la profilaxis está indicada en los pacientes anérgicos con mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis* como son los que han tenido previamente una prueba de Mantoux positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada" (27).

ANERGIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

El estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada ofrece importante información pronóstica en los pacientes infectados por el VIH. Tras varios estudios, ha quedado claro que los pacientes con infección por el VIH con anergia cutánea constituyen un grupo especial de pacientes con mayor riesgo de progresión a enfermedad avanzada sintomática, SIDA y muerte que los pacientes no anérgicos, siendo la anergia cutánea un marcador de progresión independiente del recuento de linfocitos CD4+ (9,28-31).

En la misma línea, dos estudios sugieren que la mortalidad puede estar incrementada en los pacientes con infección por el VIH que tienen tuberculosis activa con respuesta negativa a PPD comparados con los pacientes del mismo grupo que sí muestran induración positiva a la PPD (32,33).

EL ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO HERRAMIENTA PARA LA OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR

Aunque en la enfermedad avanzada por el VIH prácticamente todos los defectos inmunológicos pueden explicarse por la depleción cuantitativa de los linfocitos CD4+, es bien conocido que la alteración funcional de las células T precede a la depleción en el número de las mismas, y así, en el curso de la infección, pueden demostrarse precozmente, in vitro e in vivo, alteraciones de las funciones de las células T incluso cuando el recuento de los linfocitos CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de estas alteraciones funcionales aumentan a medida que progresa la enfermedad (34). El estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada es un modo rápido, fácil y barato para valorar in vivo dicha alteración funcional de las células T (35), ofreciendo, por tanto, importante información complementaria a la obtenida con los parámetros que miden la alteración cuantitativa de la inmunidad (recuento de subpoblaciones de linfocitos T) y los parámetros que miden la replicación viral (cuantificación del ARN viral) (36).

El tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) consigue en un gran número de pacientes la supresión de la viremia plasmática y la recuperación del recuento de linfocitos CD4+. Para comprobar si la mejoría cuantitativa en estos parámetros llevaba asociada la restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en los pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos (fenómeno que sería expresión de la restauración funcional o cualitativa del sistema inmune), estudiamos a 156 pacientes anérgicos a los que se les repitieron los tests cutáneos 6-18 meses después y tras un período de tratamiento con TARGA de al menos 3 meses. En este estudio se demostró que un alto porcentaje de anérgicos recuperaban la capacidad de producir respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en una segunda evaluación tras recibir tratamiento con TARGA: de los 156 pacientes, 100 (64,1%; IC95% 56,6%-71,6%) cambiaron de anérgicos a reactivos tras la segunda evaluación, mientras que 56 (35,9%; IC95% 28,4%-43,4%) permanecieron anérgicos. Los factores que se asociaban de forma independiente con este fenómeno eran el nivel basal de linfocitos CD4+, la diferencia del logaritmo decimal de la carga viral entre las evaluaciones primera y segunda, y la diferencia del recuento de linfocitos CD4+ entre las dos evaluaciones (tabla 2) (37). Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada se constituyen así en una herramienta útil para medir la restauración funcional del sistema inmune tras el tratamiento antirretroviral.

RECUPERACIÓN DE PACIENTES PARA QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA TRAS LA RESTAURACIÓN DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

La restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada permitiría conocer el porcentaje de pacientes anérgicos que reaccionan a PPD tras el TARGA, fenómeno que no había sido bien estudiado. En nuestra experiencia, sólo el 7% de los pacientes previamente anérgicos que cambiaron a reactivos tras el tratamiento con TARGA presentaron respuesta positiva a PPD (≥ 5 mm) en la segunda evaluación con tests cutáneos, siendo rescatados, por tanto, para recibir quimioprofilaxis antituberculosa (38). Este bajo porcentaje no apoya la discutida recomendación de realizar profilaxis antituberculosa en los pacientes infectados por el VIH anérgicos a los tests cutáneos.

ELECCIÓN DE LOS ANTÍGENOS PARA EL ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

En los pacientes con infección por el VIH, los antígenos recomendados por los CDC son, junto con la PPD, una pareja a elegir entre toxoide tetánico, *Candida* y antígeno del virus de la parotiditis aplicados por técnica de Mantoux (antígenos a los que respondería la mayoría de la población con inmunidad mediada por células intacta) (15,23). Otros autores prefieren, en cambio, el uso del dispositivo de punción múltiple intradérmica MULTITEST, el cual inocular antígenos de tétanos, difteria, *Streptococcus* (grupo C), tuberculina, *Candida*, *Trichophyton* y *Proteus mirabilis* (35). Para los antígenos aplicados por técnica de Mantoux, un diámetro de induración ≥ 5 mm suele considerarse como indicativo de una reacción positiva (23). Para los antígenos aplicados por MULTITEST, una induración ≥ 2 mm se considera indicativa de positividad (39).

Los CDC recomiendan preferentemente el empleo de los antígenos administrados por técnica de Mantoux sobre MULTITEST en base a problemas técnicos con su uso. Aún cuando la concentración de antígeno cargado en el MULTITEST puede ser constante de lote a lote, la cantidad de antígeno depositada en la piel es desconocida y puede variar según la naturaleza de la piel del sujeto y el método de administración (15). Los autores que prefieren MULTITEST se basan en su facilidad de administración y menor riesgo potencial de accidentes por punción (35), y en el hecho de que, de los antígenos recomendados para administración por técnica de Mantoux, el antígeno del virus de la parotiditis es el único estandarizado, por lo que podría haber cierta variación de lote a lote en potencia y grado de respuesta (15).

Dado que a pesar de estas recomendaciones no había estudios comparativos con las dos técnicas en pacientes infectados por el VIH, diseñamos un estudio para aclarar esta cuestión. Tras estudiar a 356 pacientes con infección por el VIH sin evidencia de infección oportunista activa o neoplasia, a los que se les aplicó simultáneamente un panel de 4 antígenos aplicados por técnica de Mantoux (*Candida albicans*, toxoide tetánico, antígeno del virus de la parotiditis y PPD) y el dispositivo de punción múltiple intradérmica MULTITEST, se comprobó la mayor eficacia del panel aplicado por técnica de Mantoux para detectar las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada. De las tres posibles combinaciones de PPD más dos de los tres antígenos de control aplicados por técnica de Mantoux, la combinación más eficaz fue la de *C. albicans*-toxoide tetánico-PPD (sólo uno de cada 100 pacientes era catalogado erróneamente como anérgico al panel administrado por técnica de Mantoux al no añadir el antígeno del virus de la parotiditis). Esta combinación también fue superior a MULTITEST para detectar las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada (tabla 3) (40).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

En la era del TARGA los tests cutáneos constituyen una herramienta de fácil manejo, barata y eficaz para obtener información sobre la inmunidad celular que complementa a la obtenida con la cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias y la carga viral. Pensamos que a todo paciente con infección por el VIH (sin evidencia clínica de infección activa o neoplasia que de por sí pueden provocar anergia) se les puede administrar *C. albicans* y toxoide tetánico junto con la PPD en la primera evaluación y posteriormente de forma anual, para detectar a aquellos pacientes anérgicos que van a requerir un seguimiento más estrecho por el mayor riesgo de infecciones oportunistas. No recomendamos la quimioprofilaxis antituberculosa en los pacientes anérgicos salvo en aquellos pacientes con el antecedente de contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa no tratada o en aquellos pacientes con estancia prolongada en centro penitenciario.

Tabla 1. Variables que se relacionan de forma independiente con la presencia de anergia cutánea en la infección por el VIH.

Variable	Beta	Error E	P	Odds ratio	IC 95%
Estadio de la infección B ó C	0,8282	0,2735	0,0025	2,29	1,34 - 3,91
Linfocitos CD4+/ μ L					
200 – 499	0,5184	0,3503	0,1389	1,68	0,84 - 3,34
50-199	1,2230	0,3984	0,0021	3,40	1,56 - 7,42
< 50	2,6684	0,8576	0,0019	14,42	2,68 - 77,42
Log10 de la carga viral	0,3643	0,0946	0,0001	1,44	1,20 - 1,73
Circunferencia muscular brazo	-0,1308	0,0408	0,0013	0,88	0,81 - 0,95
Constante	0,1249	1,0090	0,9015		

Tabla 2. Variables que se asocian de forma independiente con la recuperación de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada tras TARGA en pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos.

Variable	Beta	Error E	P	Odds ratio	IC 95%
Diferencia en CD4+ (por μ L)	0,0064	0,0019	0,0005	1,0065	1,0026 - 1,0101
Diferencia en log de carga viral	0,5567	0,1562	0,0004	1,7450	1,2847 - 2,3699
Linfocitos CD4+/ μ L basales			0,0005		
50 – 199	0,6935	0,5697	NS	2,0007	0,6550 - 6,1111
200 – 499	1,8325	0,5977	0,0022	6,2497	1,9367 - 20,1658
\geq 500	3,7642	1,0216	0,0002	43,1302	5,8232 – 319,4293
Constante	-1,6495	0,5318	0,0019		

Tabla 3. Respuestas de los pacientes con infección por el VIH a MULTITEST frente al panel de 4 antígenos aplicados por técnica de Mantoux y frente a las tres combinaciones diferentes de PPD más dos de los tres antígenos de control.

		MULTITEST		P *
		(+)	(-)	
PPD – <i>Candida</i> –tétanos – parotiditis	(+)	212 (59%)	44 (12%)	<0,0001
	(-)	9 (2,5%)	94 (26%)	
PPD – <i>Candida</i> –tétanos	(+)	212 (59%)	40 (11%)	<0,0001
	(-)	9 (2,5%)	98 (27%)	
PPD – <i>Candida</i> –parotiditis	(+)	203 (56%)	36 (10%)	<0,03
	(-)	18 (5%)	102 (28%)	
PPD – tétanos – parotiditis	(+)	198 (55%)	34 (9%)	NS
	(-)	23 (6%)	104 (29%)	

Los porcentajes entre paréntesis están calculados respecto al número total de pacientes.

(+) = respuesta positiva; (-) = respuesta negativa.

*Los valores de P fueron determinados con el test de McNemar para datos apareados (el cual analiza las diferencias entre las casillas +/- y -/+).

Bibliografía

1. Black CA. Delayed type hypersensitivity: Current theories with an historic perspective. *Dermatol Online J* 1999; 5:7.
2. Bianco NE. The immunopathology of systemic anergy in infectious diseases: a reappraisal and new perspectives. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62:253-7.
3. Hegde HR. Anergy, AIDS and tuberculosis. *Med Hypotheses* 1995;45:433-40.
4. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124:654-63.
5. Martínez-Marcos FJ. Análisis de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de su variación temporal y de la asociación con parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 2000.
6. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-8.
7. Huebner RE, Schein MF, Hall CA, Barnes SA. Delayed-type hypersensitivity anergy in human immunodeficiency virus-infected persons screened for infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 1994;19:26-32.
8. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267:369-73.

9. Blatt SP, Hendrix CW, Butzin CA, et al. Delayed-type hypersensitivity skin testing predicts progression to AIDS in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1993;119:177-84.
10. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
11. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Estudio de las variables que se relacionan de manera independiente con la anergia cutánea en los pacientes con infección por el VIH. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-03.
12. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49(RR-6):1-51.
13. Lobo CA, Pérez E. Biopotencia de las tuberculinas utilizadas en España. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:599.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47(RR-20):1-58.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(RR-5):27-33.
16. Moreno S, Guerrero C, Ramírez C. Tuberculosis. En: Soriano V, González-Lahoz J, eds. *Manual del SIDA*, 3ª ed. Barcelona: Idepsa, 1999: 322-34.
17. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-9.
18. Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 1995;274:143-8.
19. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126:123-32.
20. Ayuela PM. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:463-72.
21. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;337:315-20.
22. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:801-8.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997;46(RR-15):1-10.
24. Salive ME, Vlahov D, Brewer TF. Coinfection with tuberculosis and HIV-1 in male prison inmates. *Public Health Rep* 1990; 105:307-10.
25. Gourevitch MN, Hartel D, Selwyn PA, et al. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-infected drug users at high risk for active tuberculosis. *AIDS* 1999; 13:2069-74.
26. Martínez E, Cuadra F, Solera J, et al. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:161-5.

Capítulo 8. Utilidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la valoración de los pacientes con infección por el VIH

27. Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:457-68.
28. Blatt SP, McCarthy WF, Bucko-Krasnicka B, et al. Multivariate models for predicting progression to AIDS and survival in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1995; 171:837-44.
29. Bix DL, Brundage J, Larson K, et al. The prognostic utility of delayed-type hypersensitivity skin testing in the evaluation of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:1248-57.
30. Gordin FM, Hartigan PM, Klimas NG, et al. Delayed-type hypersensitivity skin tests are an independent predictor of human immunodeficiency virus disease progression. *J Infect Dis* 1994; 169:893-7.
31. Dolan MJ, Clerici M, Blatt SP, et al. In vitro T cell function, delayed-type hypersensitivity skin testing, and CD4+ T cell subset phenotyping independently predict survival time in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995;172:79-87.
32. Elliot AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:78-82.
33. Whalen C, Okwera A, Johnson J, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1977-81.
34. Miedema F, Petit AJ, Terpstra FG, et al. Immunological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic homosexual men. HIV affects the immune system before CD4+ T helper cell depletion occurs. *J Clin Invest* 1988; 82:1908-14.
35. Miller WC, Thielman NM, Swai N, et al. Delayed-type hypersensitivity testing in Tanzanian adults with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996;12:303-8.
36. Emery S, Lane HC. Immune reconstitution in HIV infection. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:568-72.
37. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Reconstitución funcional del sistema inmune medida por la recuperación de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-04.
38. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Recuperación de pacientes para quimioprofilaxis antituberculosa tras la restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la infección por el VIH tratada con TARGA. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-05.
39. Kniker WT, Anderson CT, McBride JL, Roumiantzeff M, Lesourd B. Multitest CMI for standardized measurement of delayed cutaneous hypersensitivity and cell-mediated immunity: normal values and proposed scoring systems for healthy adults in the USA. *Ann Allerg* 1984;52:75-82.
40. Martínez-Marcos FJ, López-Cortés LF, Pachón J, et al. Comparison of two methods for the assessment of delayed-type hypersensitivity skin responses in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1330-4.

Capítulo 9

INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH

Dolores Merino Muñoz, Ricardo Creagh Cerquera e Ignacio Martín Suárez

INTRODUCCIÓN

En 1984 se describió la primera infección aguda secundaria al VIH en una enfermera infectada tras un pinchazo accidental (1). Desde entonces, han sido numerosos los casos descritos de este síndrome que han permitido caracterizar tanto su espectro clínico como importantes aspectos inmunológicos y virológicos de este estadio precoz de la infección (2). El diagnóstico de este síndrome requiere un alto índice de sospecha y su reconocimiento es fundamental por los potenciales beneficios clínicos que conlleva el tratamiento en esta fase temprana de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección aguda por el VIH-1 puede ser asintomática, pero en una proporción de casos que se estima entre un 50 y 90 % ocasiona un cuadro clínico agudo semejante a una mononucleosis infecciosa (3-5). No está claro qué factores son los que influyen en el desarrollo de los síntomas. La dosis infectante, la virulencia intrínseca de la cepa y la capacidad de respuesta del huésped son factores que pueden tener importancia. Este cuadro se ha descrito en todo tipo de pacientes, independientemente del mecanismo de transmisión de la infección por el VIH-1.

El periodo de incubación desde que se produce la infección por el VIH-1 hasta que se inicia el cuadro clínico es variable, siendo la duración típica entre 2 y 6 semanas. El inicio suele ser agudo y la duración media de los síntomas oscila entre 1 y 2 semanas (se han descrito casos entre 5 a 56 días).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, la infección aguda sintomática por el VIH-1 produce un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa, siendo los síntomas y signos más frecuentes la fiebre (96%), linfadenopatía (74%), faringitis (70%), exantema (70%), artralgias o mialgias (54%). Son frecuentes también las manifestaciones neurológicas y digestivas (6) (tabla 1).

La fiebre es el síntoma más constante, suele ser de inicio agudo, a diferencia de la mononucleosis infecciosa, y puede acompañarse de escalofríos y sudores nocturnos.

La linfadenopatía aparece hasta en un 74 % de los casos, hacia la segunda semana de la enfermedad y aunque puede ser generalizada, las áreas más comúnmente afectadas son las axilares, cervicales y occipitales. También se ha descrito la hepatoesplenomegalia hasta en un 14% de los pacientes.

El exantema es otra de las manifestaciones predominantes de este síndrome. Característicamente se trata de una erupción maculopapular, poco o nada pruriginosa, con lesiones de 5-10 mm de diámetro, que afectan al tronco y a la cara y desaparecen en 2-15 días. Pueden también afectarse las extremidades, incluidas las palmas y plantas. Además de esta forma típica, se han descrito también otro tipo de lesiones como pápulas con centro hemorrágico o necrótico, lesiones de tipo urticariforme, lesiones vesículo-pustulosas semejantes a las de la varicela, descamación de palmas y plantas y alopecia. Por otra parte, las lesiones maculosas pueden tener un carácter muy fugaz y roseoliforme pudiendo semejar a una sífilis secundaria.

Otro síntoma habitual en esta fase de la enfermedad es el dolor de garganta, apreciándose en la exploración física una faringe hiperémica y edematosa en una proporción importante de casos (70%). Las amígdalas no suelen estar hipertróficas. En un 40% de los casos aproximadamente, puede apreciarse un enantema a nivel del paladar duro.

Son frecuentes también las úlceras orales que afectan típicamente a la mucosa de la lengua, paladar, encías y al esófago. En un porcentaje importante de pacientes también se describen úlceras mucocutáneas en genitales (23%).

El sistema nervioso se afecta de forma precoz en la infección por el VIH-1, no siendo infrecuentes las manifestaciones tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico. Los síntomas más frecuentes son la cefalea, el dolor retroorbitario, y la fotofobia. Trastornos cognitivos en forma de depresión, irritabilidad o alteraciones del carácter así como cuadros psicóticos se han descrito de forma no excepcional. La meningoencefalitis o meningitis aséptica es la manifestación más característica pudiendo aislarse el VIH-1 en el LCR durante la infección aguda. Otras manifestaciones más raras descritas son: neuropatía periférica, mielopatía, meningoradiculitis, neuritis braquial, parálisis facial, síndrome de Guillén-Barré y síndrome de la cola de caballo.

A nivel gastrointestinal, entre un 10% y 70% de los pacientes presentan náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal.

Los síntomas respiratorios son infrecuentes aunque la tos seca puede ser un síntoma común en algunos pacientes. También se han descrito, aunque más raramente, casos de neumonitis con infiltrados difusos intersticiales inespecíficos. Asimismo, en los adictos a drogas por vía intravenosa no son infrecuentes los casos de neumonías bacterianas diagnosticados en el momento de la infección aguda.

Por último, la inmunodepresión transitoria que se produce durante esta fase de la enfermedad puede ser profunda y dar lugar a infecciones oportunistas propias de estadios más avanzados, siendo las más frecuentes la candidiasis oral y esofágica, habiéndose descrito de forma excepcional casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis tuberculosa o infecciones sintomáticas por citomegalovirus.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones virales producidas por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, hepatitis viral, infección primaria por virus herpes simple, la sífilis secundaria, infección gonocócica diseminada, la toxoplasmosis y las reacciones de hipersensibilidad a drogas.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO

Hematología

Durante las dos primeras semanas tras la infección suele desarrollarse una linfopenia transitoria, en relación con un descenso de los linfocitos CD4+ y CD8+. Simultáneamente, puede objetivarse una trombopenia moderada sin significación clínica. A esta fase le sigue, 3-4 semanas después de la exposición, un periodo donde suele desarrollarse una linfocitosis constituida en ocasiones por linfocitos atípicos y que es debida a un aumento de los linfocitos CD8+, dando lugar a la inversión del cociente CD4+/CD8+. La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva son parámetros que pueden aumentar en esta fase de la enfermedad.

Bioquímica hepática

Los valores de fosfatasa alcalina y transaminasas a menudo se encuentran elevados aunque no tienen significado clínico.

Parámetros virológicos e inmunológicos

La primoinfección sintomática por el VIH-1 se caracteriza por altos títulos virales, detectados por la concentración de antígeno p24 en el suero y las concentraciones virales en plasma y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (7) (figura 1). Los valores máximos de carga viral y antigenemia p24 se detectan entre 1-2 semanas tras el inicio de los síntomas y llegan a hacerse indetectables a las 2-4 semanas post-exposición. Coincidiendo con el descenso de la carga viral y antigenemia se observa una intensa respuesta de anticuerpos frente a las proteínas env (gp160) y gag (p24), entre 9 y 24 días tras el inicio de los síntomas (8). Los valores de la carga viral del VIH-1 en plasma y células mononucleares en sangre periférica pueden ser tan elevados como los que se alcanzan en la fase de SIDA. El descenso brusco en la antigenemia p24 y de la carga viral en la sangre periférica durante la primoinfección puede ser debido tanto a la respuesta inmune inicial por parte del huésped como al atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo del VIH-1 en el tejido linfóide por las células dendríticas foliculares y al secuestro de los linfocitos CD4+ infectadas en los centros germinales del tejido linfóide. Se ha demostrado que la carga viral en el tejido linfático es significativamente más alta que en la sangre periférica en un paciente dado (entre 5 y 10 veces) y en estadios precoces de la infección es comparable con los niveles en circulación periférica de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad. Esto sugiere que muy pronto en el curso de la infección VIH-1, cuando la carga viral en las células mononucleares de la sangre periférica es baja, los órganos linfoides pueden ser el principal reservorio para el VIH-1.

Desde el punto de vista inmunológico, durante la infección aguda se observa una activación del sistema inmune que se refleja en una elevación de las concentraciones séricas de neopterina, secretada a partir de los macrófagos, beta-2-microglobulina, un componente del complejo de histocompatibilidad clase I, interferón alfa, citocinas, receptores solubles para citocinas e inmunoglobulinas séricas. Esta activación de la respuesta inmune se caracteriza por la aparición de células T activadas en la circulación, coincidiendo con un rápido descenso de la carga viral en sangre periférica. Por otra parte, la respuesta proliferativa linfocítica frente a antígenos y mitógenos está muy disminuida en esta fase aguda de la infección VIH-1 (9).

El perfil inmunológico típico muestra una reducción inicial en el número total de linfocitos (CD4+ y CD8+) seguido de un aumento transitorio en los linfocitos CD8+ con inversión del cociente CD4+/CD8+. Los linfocitos CD8+ desempeñan un papel importante en el control de la replicación del VIH, mediante mecanismos de citotoxicidad directa e indirectos, como la producción de citocinas. Aunque algunos pacientes pueden recuperar el número de linfocitos CD4+ previos a la infección, lo habitual es una tendencia a seguir disminuyendo, de manera que la cifra de linfocitos CD4+ alcanzada al salir de la infección aguda es uno de los principales marcadores pronósticos de progresión a SIDA.

DIAGNÓSTICO

La detección de altos niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 ó del antígeno p24 en ausencia de anticuerpos frente al VIH-1 establece el diagnóstico de la infección aguda (periodo ventana). La detección de ARN viral (carga viral plasmática, CVP) es una técnica más sensible que la determinación de la antigenemia, estimándose que detecta la infección VIH-1 entre tres y cinco días antes que el antígeno p24 y entre una y tres semanas antes que los test serológicos habituales. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH-1 en plasma es del 100% y del 97% respectivamente, siendo la sensibilidad y especificidad de la antigenemia p24 en plasma del 89% y del 100%, respectivamente (10). La demostración de la seroconversión posterior mediante pruebas de ELISA y *Western blot* es esencial para confirmar el diagnóstico.

En pacientes con síntomas y signos compatibles con este síndrome y con riesgo de infección por el VIH-1 debe determinarse en una primera muestra de sangre tanto el ARN viral (BII) (o el antígeno p24 cuando no se disponga de éste) y un test ELISA VIH. Cuando ambos tests son negativos deben volver a repetirse entre dos y cuatro semanas tras la resolución de los síntomas.

FACTORES PRONÓSTICOS

Varios estudios han puesto de manifiesto la existencia de una serie de factores durante la infección aguda por el VIH-1 relacionados con una más rápida evolución a SIDA. Entre estos factores destacan: la primoinfección sintomática, la duración de los síntomas (más de dos semanas) (11), especialmente la fiebre (más de una semana) (12), niveles muy elevados de carga viral (superiores a 100.000 copias/ml ó a 10.000 copias/ml al salir

de la infección) y niveles bajos de linfocitos CD4+. Otros factores que se han asociado a una más rápida evolución de la enfermedad durante esta fase son: la presencia de síntomas o signos neurológicos, la infección a partir de un caso índice en estadio avanzado, la infección por cepas formadoras de sincitio y la antigenemia persistente (9).

TRATAMIENTO

En el momento actual todavía son escasos los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la infección aguda por el VIH-1, por lo que la información de la que disponemos es limitada. Además estos ensayos tienen una serie de limitaciones como son el escaso tamaño de las muestras, una duración breve del seguimiento y el empleo de regímenes terapéuticos con una actividad antirretroviral subóptima según los patrones actuales. Datos preliminares sugieren que el tratamiento de la primoinfección por el VIH con terapia combinada tiene un efecto beneficioso sobre los marcadores inmunológicos y virológicos a corto y medio plazo (13-17), existiendo menos información sobre el beneficio clínico del mismo. El tratamiento antirretroviral en esta fase de la infección tiene como fin lograr la supresión de la replicación viral, con objeto de intentar recuperar y preservar el sistema inmunitario. Por otra parte, la supresión de la replicación viral conlleva una posible reducción de la tasa de mutaciones virales, una reducción de la gravedad de la enfermedad aguda y una posible disminución de la capacidad de contagio durante esta fase. Frente a estas ventajas teóricas existen una serie de riesgos asociados a un tratamiento precoz y prolongado como son la toxicidad farmacológica, la disminución de la calidad de vida por el elevado número de dosificaciones y el potencial desarrollo de resistencias en caso de no alcanzarse una completa supresión de la replicación viral o de no mantenerse una adecuada adherencia, lo que limitaría futuras opciones terapéuticas. Por todo ello, el TAR en la infección aguda es muy controvertido, no existiendo actualmente recomendaciones firmes respecto al mismo (18,19), debiendo ser una decisión consensuada entre el médico y paciente una vez conocidas las ventajas e inconvenientes del mismo.

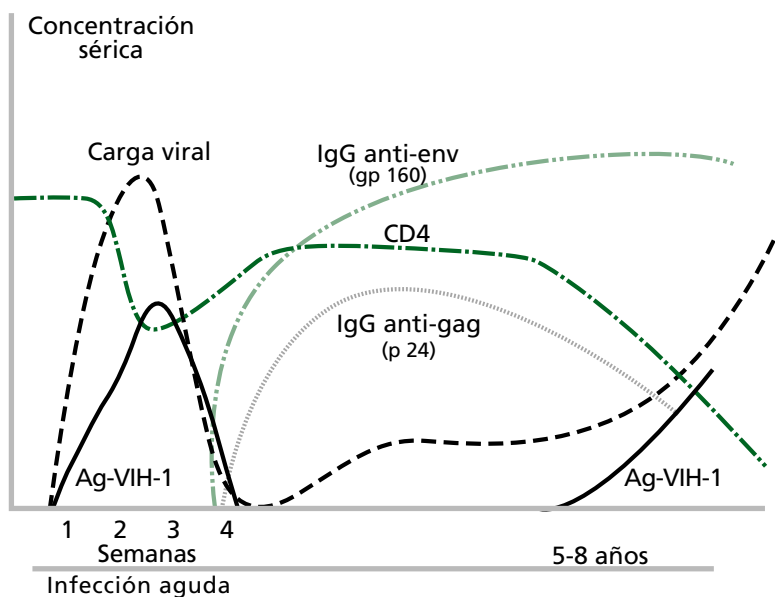
Con respecto a los regímenes terapéuticos recomendados si se decide iniciar tratamiento en esta fase, teniendo en cuenta que el objetivo primordial es conseguir una supresión lo más potente posible de la replicación viral (AIII), hoy en día se recomiendan las mismas pautas de tratamiento utilizadas cuando se inicia el tratamiento de la infección crónica. Hasta el momento actual las pautas utilizadas, aunque han conseguido suprimir la replicación viral de manera profunda y prolongada, sin embargo, no han conseguido la erradicación del ADN proviral en el tejido linfoide. Se desconoce cuál debe ser la duración óptima del tratamiento antirretroviral cuando éste se inicia en la fase aguda, aunque muchos especialistas recomiendan que ésta sea indefinida ya que se ha demostrado que la viremia reaparece o aumenta cuando se interrumpe el tratamiento (CII). Actualmente se están evaluando otras estrategias terapéuticas como las basadas en la administración de TAR junto a vacunas terapéuticas o las interrupciones estructuradas del tratamiento con el objeto de inducir el control inmune frente al VIH a largo plazo (20,21). El escaso número de pacientes incluidos en estos estudios no permiten por ahora hacer recomendaciones basadas en estos regímenes.

Tabla 1. **Signos y síntomas asociados a la primoinfección VIH-1**

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre	96
Adenopatías	74
Faringitis	70
Exantema	70
Mialgia, artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarrea	32
Cefalea	32
Náuseas, vómitos	27
Niveles elevados de enzimas hepáticas	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidiasis oral	12
Neuropatía	6
Encefalopatía	6

Modificado de Niu MT, Stein DS and Schnittman SM (6)

Figura 1. **Evolución de los parámetros inmuno-virológicos tras la primoinfección**



Bibliografía

1. Editorial. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984; 1:1376-7.
2. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.
3. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. *Lancet* 1985; 1:539-42.
4. Kinloch-de Loes S, de Sausure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17:59-65.
5. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the Acute Clinical Illness Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ach Inter Med* 1988;148: 954-9.
6. Niu MT, Stein DS, Schnitman SM. Primary Human Immunodeficiency virus type 1 infection: Review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501.
7. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho D. Transient high levels of viremia en patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:961-4.
8. Clark SJ, Saag MS, Don Decker W, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991: 324:954-60.
9. Carr A, Cooper DA. Primary HIV Infection. In: Sande MA, Volberding The Medical . Management of AIDS. Philadelphia: Saunders Company: 1997. p. 89-106.
10. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134:25-9.
11. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Br Med J* 1989; 299:154-7.
12. Veugelers PJ, Kaldor JM, Strathdee SA, et al. Incidence and prognostic significance of symptomatic primary human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1997; 176:112-7.
13. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, et al. The Effect of Commencing Combination Antiretroviral Therapy Soon after Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Viral Replication and Antiviral Immune Responses. *J Infect Dis* 1999; 179:527-37.
14. Zaunders JJ, Cunningham PH, Kelleher AD, et al. Potent Antiretroviral Therapy of Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Partial Normalization of T Lymphocyte Subsets and Limited Reduction of HIV-1 DNA Despite Clearance of Plasma Viremia. *J Infect Dis* 1999; 180:320-29.
15. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al. Effects of combination of zidovudine, didanosine and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect dis* 1997; 175:1051-5.
16. Malhotra U, Berrey MM, Huang Y, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000; 181:121-31.
17. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F, et al. Viral load and burden modification following early anti-retroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS* 1999; 13:791-6.

18. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:244-303.
19. Dybul M, Fauci AS, Barlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002; 137 (Supl) :381-433.
20. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000; 407:523-26.
21. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001;286:2981-7.

Capítulo 10

OTITIS Y SINUSITIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Francisca Guerrero Sánchez y José Antonio Girón González

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el área de cabeza y cuello están presentes en un 70% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las causas de la mayoría de las manifestaciones otorrinolaringológicas en estos enfermos se centran en tres áreas: infecciones, neoplasias y lesión neurológica primaria. Las infecciones en esta región están causadas por los mismos patógenos que afectan a inmunocompetentes.

OTITIS

Infecciones de oído externo y tímpano

Incluye la pericondritis y/o condritis del pabellón auricular, herpes zóster, otitis externa localizada o forúnculo, otitis externa difusa, otitis externa maligna y miringitis. Los gérmenes más frecuentemente implicados y la clínica de estas enfermedades se presentan en la tabla 1 (1,2). El diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas de las mismas y en la práctica de la otoscopia. A menudo, en la otitis externa, el dolor y estenosis del conducto auditivo impiden sin embargo practicar el examen otoscópico. Entre las exploraciones complementarias debe obtenerse muestra del exudado ótico para cultivo (que debe incluir la siembra en medios para hongos) en los casos de otitis externas difusas y otitis externa maligna. Salvo en la otitis externa maligna no están indicadas otras exploraciones complementarias; en esta enfermedad se recomienda biopsia y cultivo del tejido de granulación del conducto auditivo y tomografía axial computadorizada (TAC) o resonancia magnética (RM) de oído y craneal. La gammagrafía con TC99m y Ga67 es poco precisa para delimitar la extensión del proceso, pero resulta más sensible y precoz que la TAC para descubrir la presencia de osteítis (3).

El tratamiento incluye medidas generales, tratamiento antimicrobiano empírico y tratamiento específico en función de los microorganismos aislados. Las medidas generales incluyen evitar contacto con agua y el rascado, limpiar el conducto auditivo con gasa bordeada con alcohol al 70% boricado y analgésicos-antiinflamatorios. El tratamiento antimicrobiano empírico se detalla en la tabla 1 (2,4).

INFECCIONES DEL OÍDO MEDIO

Las dos patologías otológicas más comunes en el individuo infectado por el VIH son la otitis media aguda y la otitis media crónica (supurada). Ambas afectan con mayor frecuencia a niños en los que la disfunción de la trompa de Eustaquio se combina con la depresión inmunitaria para favorecer la mayor predisposición a las mismas. En adultos, la disfunción de las trompas de Eustaquio puede ser consecuencia de la hiperplasia linfoide nasofaríngea, sinusitis, neoplasias nasofaríngeas o fenómenos alérgicos (5).

Otitis media aguda

Está producida por los gérmenes que habitualmente causan esta enfermedad en el sujeto inmunocompetente y la clínica y otoscopia son orientativas del diagnóstico (tabla 1). Los estudios microbiológicos habitualmente no son necesarios; en aquellos enfermos en los que ha ocurrido perforación timpánica, pueden obtenerse muestras de la secreción. En aquellos otros en los que el tratamiento empírico no sea efectivo, se requiere toma de muestras por timpanocentesis. La práctica de hemocultivos se llevará a cabo en situaciones de afectación sistémica (6).

Las técnicas de imagen (radiografía lateral de cráneo, TAC/RM craneal) se reservan para los enfermos con sospecha de complicaciones por extensión a estructuras vecinas (mastoiditis, osteomielitis, parálisis facial, laberintitis) o a cavidad craneal (meningitis, tromboflebitis de senos venosos, absceso intracraneal) (3). No existe evidencia de que los sujetos con infección por el VIH presenten una mayor frecuencia de complicaciones que la población general. Las complicaciones referidas son más frecuentes en sujetos con otitis media crónica reagudizada. El tratamiento incluye medidas generales (evitar contacto con agua, analgésicos-antiinflamatorios) y antibioterapia (tabla 1). En situaciones de infección grave, complicada o con otalgia persistente y severa, debe practicarse drenaje mediante timpanocentesis o miringotomía. Debe controlarse la evolución hasta la resolución del cuadro. Si persistiera el derrame en oído medio (otitis secretora u otitis media crónica con derrame) más de 2-3 meses, puede ensayarse de nuevo tratamiento antibiótico durante 2-3 semanas. Si a pesar de ello persistiera, debe valorarse la eliminación de obstáculos o la malfunción de la trompa de Eustaquio, miringotomía e inserción de tubos de timpanostomía (7).

Otitis media crónica supurada

Se trata de una infección crónica del oído medio y mastoides. Las alteraciones anatómicas son irreversibles y pueden incluir perforación timpánica, necrosis de huesecillos, fijación osicular, timpanoesclerosis. Puede asociarse a colesteatoma. Es una infección generalmente polimicrobiana (tabla 1). En casos en los que no existe respuesta al tratamiento habitual, se han detectado ocasionalmente, además de piógenos resistentes, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis* o *Candida* spp., generalmente en sujetos con infección por el VIH avanzada (3).

Para el diagnóstico, adicionalmente a los hallazgos clínicos y otoscópicos, se realizará una analítica general básica, radiografía lateral del cráneo y/o TAC, con objeto de

valorar la posible afectación de estructuras vecinas (celdas mastoideas, hueso temporal). Se tomarán cultivos repetidos de las secreciones óticas. El tratamiento se indica en la tabla 1(2).

SINUSITIS

Estudios prospectivos de enfermos infectados por el VIH describen la presencia de patología en nariz o senos paranasales en un 30%-68% de casos. Las entidades más frecuentes incluyen la obstrucción nasal, rinitis alérgica, sinusitis y neoplasia. La sinusitis supone un 6% de los casos de fiebre de origen desconocido en el enfermo infectado por el VIH (8).

Sinusitis aguda

La infección sinusal se produce por acúmulo de pus no drenado, debido a la alteración del drenaje mucociliar, a obstrucción del orificio de entrada al seno o a reducción de la actividad ciliar. El antecedente más común en la sinusitis es un infección viral de las vías respiratorias altas, pero solo el 0,5% de estas infecciones se complican con sinusitis bacteriana aguda con repercusión clínica. Los senos maxilares se afectan con mayor frecuencia y a menudo de forma aislada; la infección de los senos restantes es generalmente pansinusal. La elevada frecuencia de pansinusitis por el VIH sugiere que la infección infundibular puede ser un fenómeno secundario a inflamación de la mucosa causada por un estado inmune alterado (8).

La bacteriología de la sinusitis aguda se presenta en la tabla 2. Otras causas, tales como micobacterias, citomegalovirus o linfomas se detectan en menos del 10% de casos. La sinusitis por hongos debe considerarse en la infección por el VIH avanzada, especialmente con historia de neutropenia y uso de corticoides; a pesar de ser habitualmente incluida en este apartado, su curso tiende a ser crónico (9).

El diagnóstico está basado en la clínica y radiografía de senos paranasales. La presencia en la radiografía de opacidad del seno paranasal, nivel hidroaéreo o engrosamiento de la mucosa mayor de 6 mm son indicativos de sinusitis. La TAC coronal de senos está indicada en los casos de dudas diagnósticas (fundamentalmente ante sospecha de afectación de senos etmoidales o esfenoidales) y para el estudio de las complicaciones (10). La endoscopia rinosinusal permite inspeccionar el ostium y meatos sinusales, tomar muestras para cultivo y biopsiar la mucosa; en general, se reserva para sinusitis que no han respondido al tratamiento empírico o afectan gravemente el estado general. La biopsia de mucosa es necesaria para el diagnóstico de infección fúngica. Los estudios microbiológicos habitualmente no son necesarios. En caso de persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento, se requieren cultivos de secreción sinusal obtenida por rinoscopia y aspiración del pus de meato medio (alta incidencia de contaminación de tal modo que se requieren estudios cuantitativos y demostración de más de 105 ufc/ml para descartar la existencia de contaminación) o, preferiblemente, por punción directa del seno, canulación del ostium o cirugía. En casos de fiebre y afectación grave del estado general está indicada la práctica de hemocultivos (9).

La punción del seno paranasal afectado está indicada en caso de alteración grave del estado general, complicaciones (locales -osteitis-, afectación de tejidos de la órbita -celulitis o absceso orbitario- o intracraneales -meningitis, tromboflebitis de senos venosos, absceso intracraneal-), infección intrahospitalaria, neutropenia o curso desfavorable a pesar del tratamiento empírico adecuado. Se ha comprobado que la gravedad de la sinusitis en pacientes con infección por VIH se correlaciona directamente con los valores de linfocitos CD4+/ml (9-11).

El tratamiento incluye: 1) Tratamiento descongestionante tópico (fenilefrina u oximetazolina) durante los 4-5 primeros días. En sinusitis recurrente, los esteroides en spray nasal reducen los síntomas inflamatorios (cefalea, dolor facial, congestión) (12). 2) Tratamiento antibiótico (tabla 2). La antibioterapia está indicada en sujetos con evolución de la sintomatología mayor de 14 días, fiebre y/o dolor facial o edema. En caso de que la sintomatología sea exclusivamente secreción mucosa o mucopurulenta se recomienda iniciar el tratamiento exclusivamente con descongestionantes de la mucosa (evidencia A1) (13). 3) Drenaje quirúrgico mediante antrostomía o preferiblemente mediante cirugía funcional endoscópica en los siguientes casos: falta de respuesta al tratamiento antibiótico, infección con signos de gravedad sistémica, complicaciones (ver anteriormente), sinusitis fúngica o infección crónica (14).

Como en la otitis media aguda, en caso de que no exista respuesta al tratamiento antibiótico es preciso considerar las siguientes posibilidades: 1) El enfermo no sufre una infección; puede tratarse de un tumor sinusal, de una sinusitis alérgica o de una granulomatosis. 2) El tratamiento antibiótico no es adecuado. 3) Existe alteración anatómica o funcional que dificulta el drenaje (tumor, pólipo, cuerpo extraño). 4) Se trata de una sinusitis aguda recurrente que obliga a repetir el tratamiento.

Sinusitis crónica

A medida que el número de linfocitos CD4+/ml disminuye, la prevalencia de sinusitis crónica es mayor (9-11). En los casos de sinusitis crónica, la etiología no siempre es evidente y puede ser multifactorial: lesiones del complejo ostium-meatos durante sinusitis aguda previa, sinusitis y poliposis alérgica y/o infección odontógena (periodontitis en arcada superior). La infección suele ser polimicrobiana (tabla 2).

El diagnóstico en estos casos, además de la clínica (tabla 2), requiere radiografía y TAC de senos paranasales, ortopantomografía (si existe sospecha de periodontitis), endoscopia rinosinusal con toma de cultivos y, en caso de ausencia de respuesta a tratamiento antibiótico empírico y/o complicaciones (similares a las de la sinusitis aguda), punción del seno (15).

El tratamiento incluye descongestionantes sistémicos, similares a los indicados en la sinusitis aguda y tratamiento antibiótico (tabla 2). En caso de que el tratamiento no sea efectivo, se requiere drenaje quirúrgico con nueva toma de cultivos y biopsia.

Estudios preliminares muestran que la profilaxis con cotrimoxazol no aporta beneficio sobre la aparición de otitis y sinusitis bacterianas en estos enfermos (16,17).

Tabla 1. Otitis en enfermos infectados por el VIH

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	CLÍNICA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO
Pericondritis y/o condritis de pabellón auditivo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Eritema, edema, dolor y calor de pabellón auditivo	Ciprofloxacino 500 mg/12 horas más cloxacilina 500 mg/6 horas, vía oral, 7-14 días. Considerar la posibilidad de tratamiento intravenoso si manifestaciones sistémicas.
Herpes zóster	Virus varicela zóster	Vesículas, pústulas, costras en el pabellón auditivo y conducto externo. Se asocia con frecuencia a parálisis facial periférica.	Famciclovir 250 mg/8 horas, vía oral, durante 1 semana. En caso de parálisis facial, añadir prednisona, 60 mg/día durante 4 días y descenso gradual posterior durante los siguientes 10 días.
Otitis externa localizada	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Forúnculo	Medidas locales
Otitis externa difusa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacterias <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp.</i>	Otalgia, otorrea, prurito, dolor a la tracción del pabellón auricular y a la presión sobre el trago, sensación de taponamiento con leve hipacusia por edema del conducto auditivo. Puede haber linfadenitis local.	Asociación de neomicina, polimixina y dexametasona o trimetoprim, polimixina y dexametasona, 2 gotas/8 horas durante 1 semana. Alternativa, ciprofloxacino 3 gotas/8 horas. Si manifestaciones sistémicas antibioterapia intravenosa similar a otitis externa maligna. Ante sospecha de etiología fúngica (masas de hongos, blanquecinas en infección por <i>Candida</i> y amarillas o negras en infección por <i>Aspergillus</i>), clotrimazol tópico, una aplicación/12 horas durante 1 semana.
Otitis externa maligna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A la clínica de la otitis externa aguda, se añaden complicaciones locales por propagación de la infección a base del cráneo. Se observa tejido de granulación en el conducto auditivo. No suele existir fiebre ni leucocitosis.	Desbridamiento quirúrgico. Antibioterapia intravenosa: imipenem 500 mg/6 horas intravenoso o ciprofloxacino 400 mg/12 horas o cefepima 2 g/8 horas o ceftazidima 2 g/8 horas, durante al menos 14 días (para la elección valorar la sensibilidad de la flora local).

Tabla 1. Otitis en enfermos infectados por el VIH			
ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	CLÍNICA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPIRICO
Miringitis desconocida	Desconocida. <i>Virus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Dolor local, hipoacusia, acúfenos, otorrea ocasionalmente hemorrágica.	Asociación de neomicina, polimixina y dexametasona o trimetoprim, polimixina y dexametasona, 2 gotas/8 horas durante 1 semana.
Otitis media aguda Otitis media crónica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacterias	Fiebre (30-60% de casos), otalgia intensa y pulsátil, otorrea y otorragia. Puede acompañarse de acúfenos, hipoacusia y parálisis facial. En la mastoiditis se añade dolor a la presión de la mastoides y tumefacción retroauricular con despegamiento del pabellón auricular. Otoscopia: enrojecimiento y abombamiento del tímpano. En fase más avanzada perforación timpánica, generalmente punti-forme.	Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas o levofloxacin 500 mg/24 horas o moxifloxacin 400 mg/24 horas. Si el paciente requiere ingreso hospitalario, tratamiento intravenoso: ceftriaxona 2 g/24 horas o levofloxacin 500 mg/24 horas. El tratamiento se mantiene durante 5-10 días. En caso de desarrollo de complicaciones se requiere tratamiento quirúrgico.
	Polimicrobiana: Enterobacterias <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios: <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>	Otorrea crónica. Episodios recurrentes y similares a los descritos en la otitis media aguda. Otoscopia: perforación central o marginal seca, enrojecimiento timpánico.	Asociación de neomicina, polimixina y dexametasona o trimetoprim, polimixina y dexametasona, 2 gotas/8 horas. En caso de reagudizaciones, tratamiento antibiótico vía sistémica: Amoxicilina-clavulánico 1000/200 mg/8 horas o levofloxacin 500 mg/24 horas o ciprofloxacino 400 mg/12 horas asociados a metronidazol 500 mg/8 horas. El tratamiento se mantiene durante 2-3 semanas. Si existe colesteatoma o complicaciones locales o intracraniales se requiere limpieza quirúrgica.

Tabla 2. Sinusitis en enfermos infectados por el VIH

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	CLÍNICA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO
Sinusitis aguda	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Legionella pneumophila</i> Citomegalovirus Hongos <i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> spp. <i>Rhizopus</i> spp.</p>	<p>Fiebre, cefalea, dolor facial y drenaje nasal mucopurulento. A menudo, los enfermos refieren concomitantemente historias de tos y expectoración, ocasionalmente con broncoespasmo. A pesar de que el drenaje postnasal puede ser en ocasiones el único síntoma de estos sujetos, los estudios radiológicos revelan usualmente una afectación paranasal extensa.</p>	<p>Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas, o levofloxacin 500 mg/24 horas o moxifloxacin 400 mg/24 horas. En la infección grave o complicada ingreso hospitalario y tratamiento parenteral: imipenem 500 mg/6 horas o cefepima 2g/8 horas o piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/8 horas. El tratamiento se mantiene durante 10-14 días. En caso de sinusitis fúngica anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) hasta completar una dosis total de al menos 2 g.</p>
Sinusitis crónica	<p>Polimicrobiana: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Otros gram negativos. Anaerobios: <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.</p>	<p>Similar a la sinusitis aguda. La fiebre es menos frecuente salvo en reagudizaciones.</p>	<p>Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas o levofloxacin 500 mg/24 horas o ciprofloxacino 500 mg/12 horas asociados a metronidazol 500 mg/8 horas. Corticosteroides en spray nasal (furoato de mometasona 400 mg/12 horas) 21 días El tratamiento se mantiene durante 4-6 semanas.</p>

Bibliografía

1. Youngs R. Human immunodeficiency virus in otolaryngology. *J Laring Otol* 1997;111:209-211.
2. Klein JO. Otitis externa, otitis media y mastoiditis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas principios y prácticas*. Ed. Médica Panamericana. Madrid 2002. p. 812-819.
3. Linstrom CJ, Pincus RL, Leavitt EB, Urbina MC. Otolologic neurologic manifestations of HIV-related disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108:680-7.
4. Mensa J, Gatell JM, Escofet MC, Martínez JA, Torres A, Serrano R. *Infecciones en neumología y ORL*. Antares. Collbató 1998.
5. Chen AM, Ohlms LA, Stewart G, Kline MW. Otolaryngologic disease progression in children with human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:1360-1363.
6. Marchisio P, Principi N, Sorella S, Sala E, Tornaghi R. Etiology of acute otitis media in human immunodeficiency virus-infected children. *J Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 58-61.
7. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Masson. Barcelona 2003.
8. Zurlo JJ, Feurerstein IM, Lebovics R, Lane C. Sinusitis in HIV-1 infection. *Am J Med* 1992; 93:157-62.
9. Upadhyay S, Marks SC, Arden RL, et al. Bacteriology of sinusitis in human immunodeficiency virus-positive patients: implications for management. *Laryngoscope* 1995; 105:1058-60.
10. Godofsky EW, Zinreich J, Armstrong M, et al. Sinusitis in HIV-infected patients: a clinical and radiographic review. *Am J Med* 1992; 93:163-70.
11. Maurer J, Vlad J, Knollmann F, Schroder R, Feliz R. The correlation between the CD4 count in HIV-positive patients and the radiological findings in diseases of the paranasal sinuses. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000;125:69-74.
12. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:630-7.
13. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134:495-7.
14. Tarp B, Fiirgaard B, Moller J, et al. The occurrence of sinusitis in HIV-infected patients with fever. *Rhinology* 2001;39:136-41.
15. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J. clin Epidemiol* 2000; 53: 852-862.
16. Maynard M, Lievre L, Sow PS, et al. Primary prevention with cotrimoxazole in HIV-infected patients: results of a pilot study in Dakar, Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:130-6.
17. Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, et al. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1175-81.

Capítulo 11

NEUMONÍAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Elisa Cordero Matía, María Jesús Rodríguez Hernández y Jerónimo Pachón Díaz

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones respiratorias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el VIH, con una incidencia de 61-87/100 pacientes/año (1), siendo la causa más importante de ingreso hospitalario de estos enfermos, incluso en la era de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (2). Además, constituyen un motivo común de muerte en esta población. En un estudio que analiza los hallazgos de 75 autopsias se comprueba como el 85% de los enfermos fallecieron por causas respiratorias. En otro estudio realizado en nuestro país, las neumonías bacterianas supusieron la primera causa de muerte entre los pacientes con infección por el VIH hospitalizados (3).

ETIOLOGÍA

La etiología de las neumonías en los pacientes con infección por el VIH es muy diversa. A lo largo de la historia de la epidemia de SIDA se ha observado un cambio en la etiología de las infecciones pulmonares. Así, mientras que en los primeros años éste era el agente etiológico más frecuente, posteriormente se observó una mayor incidencia de neumonías bacterianas, probablemente motivado por una profilaxis más eficaz para *Pneumocystis carinii* (ahora renombrado como *Pneumocystis jirovecii*). En un estudio multicéntrico realizado en Andalucía en el que se incluyeron 759 casos de neumonía de adquisición comunitaria se constata esta misma tendencia, la etiología bacteriana es la más frecuente (46%), seguida por *Mycobacterium tuberculosis* (28,2%) y *P. carinii* (21,4%) (4). Otras infecciones menos frecuentes son: otras micobacterias, fundamentalmente *Mycobacterium avium-intracellulare* y *Mycobacterium kansasii*; infecciones víricas como citomegalovirus o varicela; candidiasis, criptococosis, aspergilosis, criptosporidiasis y toxoplasmosis. Además deben considerarse otras etiologías no infecciosas como el sarcoma de Kaposi, linfoma, otras neoplasias, hipertensión pulmonar primaria, insuficiencia cardíaca, neumonitis intersticial linfoide, embolismo pulmonar o hemorragia pulmonar.

Dentro de las neumonías bacterianas el microorganismo más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de forma variable por *Haemophilus influenzae*,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhodococcus equi* o *Chlamydia pneumoniae*. En general los bacilos gramnegativos son bastante comunes (29-44%). Puede existir una etiología polimicrobiana en el 3%-17% de los casos (4-7) (tabla 1). Con la generalización del TARGA, se ha observado un aumento de las neumonías bacterianas respecto a las no bacterianas (8,9). No obstante no se han observado grandes cambios en lo que respecta a la etiología de las neumonías bacterianas, salvo una disminución del número de neumonías por *P. aeruginosa* (9,10) (tabla 1).

APROXIMACION DIAGNÓSTICA

La orientación diagnóstica de estos síntomas se ve en gran medida dificultada por la similitud clínica que pueden tener distintas patologías y el gran polimorfismo con el que se puede expresar una misma enfermedad.

Antecedentes personales

Es necesario conocer el grado de inmunodepresión. La neumonía por *P. carinii* suele afectar a pacientes con linfocitos CD4+ <200 cel/μL, fracasando la profilaxis principalmente en aquellos con linfocitos CD4+ <100 cel/μL. Aunque la tuberculosis puede ocurrir en cualquier fase de la infección por el VIH, suele afectar a pacientes menos inmunodeprimidos (media de linfocitos CD4+ 377 cel/μL). Las neumonías bacterianas pueden ocurrir desde etapas precoces de la infección por el VIH con una frecuencia seis veces superior a la de la población general, aunque su frecuencia aumenta a medida que el paciente se deteriora inmunológicamente (5,11). Determinadas bacterias como *R. equi* o *P. aeruginosa* afectan básicamente a enfermos con linfocitos CD4+ <50 cel/μL (12,13).

Otro aspecto a tener en cuenta son las infecciones oportunistas previas, pues algunas recidivan si no se realiza una profilaxis secundaria o tratamiento mantenido, como es el caso de la neumonía por *P. carinii* o la infección por *R. equi*.

Existen otros antecedentes epidemiológicos de interés como el contacto con enfermos con tuberculosis, estancia en prisión o hábitos tóxicos. En los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral hay que tener en cuenta la posibilidad de la endocarditis tricuspídea. El contacto con gatos, palomas o caballos alertarán al clínico sobre la posibilidad de toxoplasmosis, criptococosis o infección por *R. equi*, aunque con frecuencia estos antecedentes no están presentes.

Manifestaciones clínicas

Es importante intentar discernir si los síntomas sugieren una infección bacteriana o una infección oportunista. Aunque existen manifestaciones características de estos dos grupos de enfermedades, en muchos casos es muy difícil realizar esta diferencia desde el punto de vista clínico.

La neumonía por *P. carinii* suele tener un curso subagudo, en el que el enfermo refiere fiebre, astenia, tos no productiva y disnea progresiva. Las neumonías bacterianas suelen tener un curso más abrupto, aunque algunas como *R. equi* pueden cursar de forma subaguda (13). Los pacientes aquejan con frecuencia tos con expectoración

purulenta. Aunque la tuberculosis en estos pacientes tiene un curso más acelerado que en inmunocompetentes, los síntomas generalmente se desarrollan a lo largo de semanas, predominando los síntomas sistémicos en los pacientes muy inmunodeprimidos. Selwyn et al identificaron aspectos clínicos orientadores del diagnóstico diferencial de las neumonías de adquisición comunitaria, así la presencia de disnea de esfuerzo e infiltrado intersticial ocurría con mayor frecuencia en los pacientes con neumonía por *P. carinii*, un infiltrado lobar y un cuadro febril de menos de una semana de duración en las neumonías bacterianas y la sudoración nocturna junto con tos de más de una semana de duración en la tuberculosis (14).

Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax es una prueba diagnóstica fundamental pero no existen imágenes patognomónicas.

La neumonía por *P. carinii* suele presentarse en forma de infiltrados difusos perihiliares y patrón reticular o reticulonodular hiliofugaz que puede progresar a un patrón alveolar bilateral. Otras formas más raras (<5%) son infiltrados focales, nódulos cavitados, derrame pleural y adenopatías. El 10% de los enfermos presentan neumatoceles (15). En las fases iniciales de la infección por el VIH, los hallazgos radiológicos de la tuberculosis son similares a los del inmunocompetente. Sin embargo, a medida que la infección por el VIH progresa son más frecuentes las manifestaciones radiológicas sugestivas de una primoinfección tuberculosa. Las neumonías bacterianas suelen tener un patrón alveolar y lobar (16), aunque presentan con mayor frecuencia que la población general formas atípicas con infiltrados intersticiales difusos. Ante un infiltrado cavitado las etiologías a tener en cuenta son básicamente *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *R. equi* o micobacterias. Un patrón radiológico normal no excluye una infección pulmonar, ocurriendo esto hasta el 26% de las neumonías por *P. carinii* y el 14% de las tuberculosis.

Estudios microbiológicos

En los pacientes con síntomas sugestivos de una neumonía bacteriana deben realizarse dos hemocultivos. En esputo es recomendable realizar una tinción de Gram y cultivo de bacterias aerobias, tinciones y cultivo de micobacterias, y estudio de *P. carinii*. En el caso de las neumonías bacterianas, el cultivo de esputo ha mostrado una notable utilidad en el diagnóstico de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH, entre otros motivos, por la buena disponibilidad y fácil realización de esta técnica y su buena relación con los aislamiento de muestras estériles en los pacientes con infección por el VIH (17).

En caso de no existir una buena respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial debe realizarse una punción aspirativa pulmonar si la condensación es periférica (18), o una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y cepillo telescópico ocluido, para llegar a un diagnóstico o descartar otra patología asociada (algoritmo 1).

Si a pesar de estas pruebas no se consigue un diagnóstico etiológico se puede realizar una biopsia transbronquial o una biopsia pulmonar abierta con minitoracotomía, indicada fundamentalmente en los nódulos pulmonares periféricos.

En casos sugestivos de una etiología no bacteriana o evolución subaguda-crónica en pacientes estables, se debe intentar identificar la etiología, evitando el tratamiento empírico siempre que la situación clínica lo permita (19) y pasando, por lo tanto, a la realización de técnicas invasivas (fibrobroncoscopia, biopsia, ver algoritmo 2) ante la negatividad de los estudios de esputo.

TRATAMIENTO Y NIVEL DE CUIDADOS

Al igual que en el paciente inmunocompetente con neumonía, la decisión sobre el lugar donde un paciente con infección por el VIH y neumonía va a ser atendido es una decisión importante y que puede repercutir de forma importante en el pronóstico del mismo. Para establecer el nivel de cuidados en la población general con neumonía de adquisición comunitaria el sistema pronóstico PORT constituye una herramienta de gran utilidad, al identificar a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, esta regla pronóstica no es válida en el paciente con infección por el VIH, para identificar qué pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria dada la alta mortalidad de los pacientes infectados por el VIH clasificados en los grupos de bajo riesgo (20). Aquellos pacientes con más de 100 linfocitos CD4+ cel/ μ L y hemodinámicamente estables que no presenten en la radiografía de tórax afectación multilobar, cavitación o derrame pleural, tienen una mortalidad muy baja (1,1-1,4%) (4,21) y por lo tanto podrían ser tratados ambulatoriamente (A-II). Además deberían ser observados en el ámbito hospitalario al menos durante 24 horas aquellos pacientes con hipoxemia (B-III). La situación de inmunodepresión del paciente no debe condicionar la decisión de ingreso en unidades de cuidados intensivos en pacientes con neumonías graves, ante la ausencia de asociación entre el recuento de linfocitos CD4+ y la mortalidad (22).

Dada la gran variedad etiológica, la elección del tratamiento antimicrobiano debe venir condicionada por los hallazgos microbiológicos siempre que sea posible. En ausencia de éstos debe realizarse un tratamiento empírico basado en los antecedentes del paciente, la clínica y los datos radiológicos. Tras una evaluación inicial se planteará si el cuadro es sugestivo de una infección bacteriana u oportunista. Con frecuencia existen casos intermedios difíciles de encuadrar para cuyo manejo se requieren otras pruebas diagnósticas.

Si el paciente tiene un cuadro sugestivo de una infección bacteriana (algoritmo 1) hay que instaurar un tratamiento empírico en el momento del diagnóstico (23) ya que es una patología potencialmente grave en la que se llega a un diagnóstico etiológico tan sólo en algo más de la mitad de los casos. Determinadas exploraciones complementarias, como la tinción de Gram de esputo o las características radiológicas, deben ser utilizadas para orientar el tratamiento empírico.

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico viene determinado por la etiología más frecuente, entre las que destacan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y otros bacilos gramnegativos. El tratamiento debe realizarse por vía intravenosa en casos de afectación grave (insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o afectación

radiológica extensa o con cavitación). Tan sólo existe un ensayo clínico de tratamiento de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH, en el que se comprueba una efectividad equivalente de cefepima y cefotaxima en estos pacientes (24) (A-I). Por ello, se recomienda utilizar ceftriaxona o cefotaxima siempre que los datos disponibles no sugieran una neumonía por *P. aeruginosa* (shock séptico, cavitación, linfocitos CD4+ <50 cel/μL, múltiples tratamientos antibióticos, neutropenia o bronquiectasias). En este caso la cefalosporina debe ser cefepima (B-III). Si el paciente presenta una insuficiencia respiratoria grave debe asociarse tratamiento para *P. carinii* (B-III).

Si la clínica es subaguda y/o no sugestiva de infección bacteriana el tratamiento debe venir dirigido por los estudios complementarios (algoritmos 2 y 3). En caso de compromiso respiratorio se puede plantear tratamiento empírico para *P. carinii* y bacterias piógenas (tabla 2).

Tabla 1. Principales agentes etiológicos de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH.

Etiología	PreTARGA (4)%	PostTARGA (21)%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38,9	33,3
Bacilos gramnegativos	25,2	29,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,9	11,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,6	3,3
<i>Escherichia coli</i>	2,1	2,8
<i>Salmonella</i> spp	1	6,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	13,6	12,5
<i>Rhodococcus equi</i>	6,3	2,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,7	12
<i>Streptococcus viridans</i>	4,2	0,9
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4,2	2,8
<i>Coxiella burnetii</i>	1,5	1,4
<i>Nocardia asteroides</i>	1	0,5
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	1,4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	0,9
<i>Polimicrobiana</i>	6,8	10

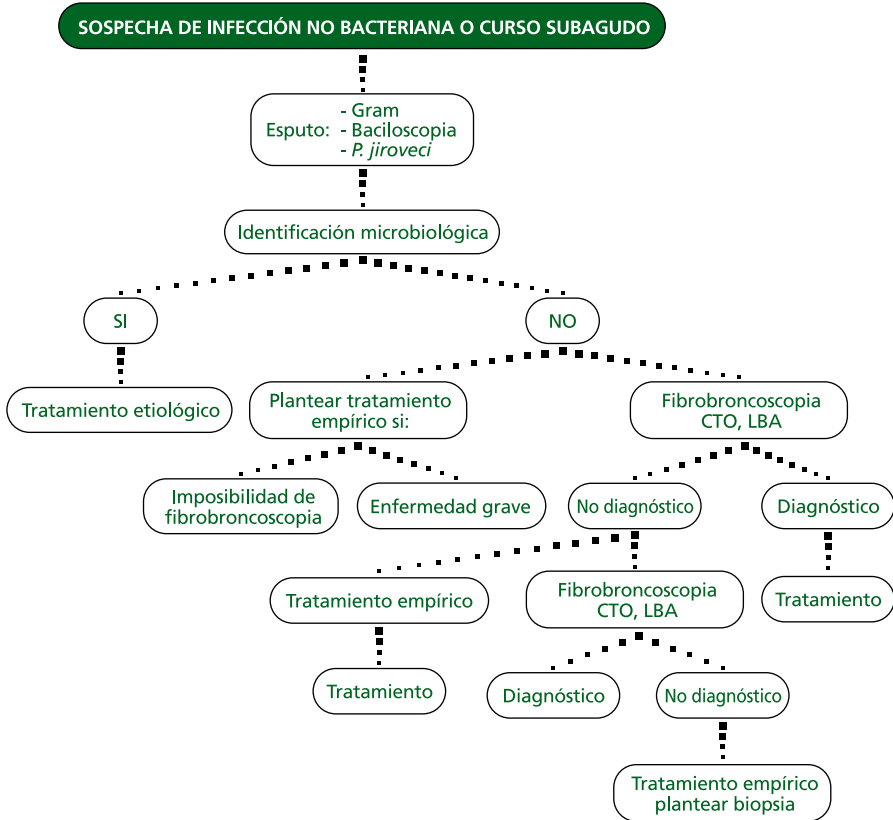
Tabla 2. Tratamiento de las neumonías en pacientes con infección por el VIH

Etiología	Tratamiento
N. bacteriana (no sospecha de <i>P. aeruginosa</i>)	Ceftriaxona 1 g/día i.m ó i.v. ó moxifloxacino 400 mg/día v.o. (7-14 días)
N. bacteriana (sospecha de <i>P. aeruginosa</i>)	Cefepima 2 g/8horas i.v., (14 días)
Neumonía por <i>Rhodococcus equi</i>	Imipenem 500 mg/6 horas i.v. más vancomicina 1 g/12 horas i.v (14 días) Seguir con al menos dos fármacos activos, con buena penetración intracelular, incluyendo generalmente un macrólido, durante meses
<i>Nocardia asteroides</i>	Cotrimoxazol 20/100 mg/kg/día o sulfadiacina 4-6 g/día (varios meses)
<i>Pneumocystis carinii</i>	Cotrimoxazol 15-20/75-100 mg/día (21 días) Alternativa: Pentamidina 3-4 mg/kg/día Asociar corticoides si PO2<70 mm Hg
Tuberculosis y otras micobacterias	Ver capítulos específicos

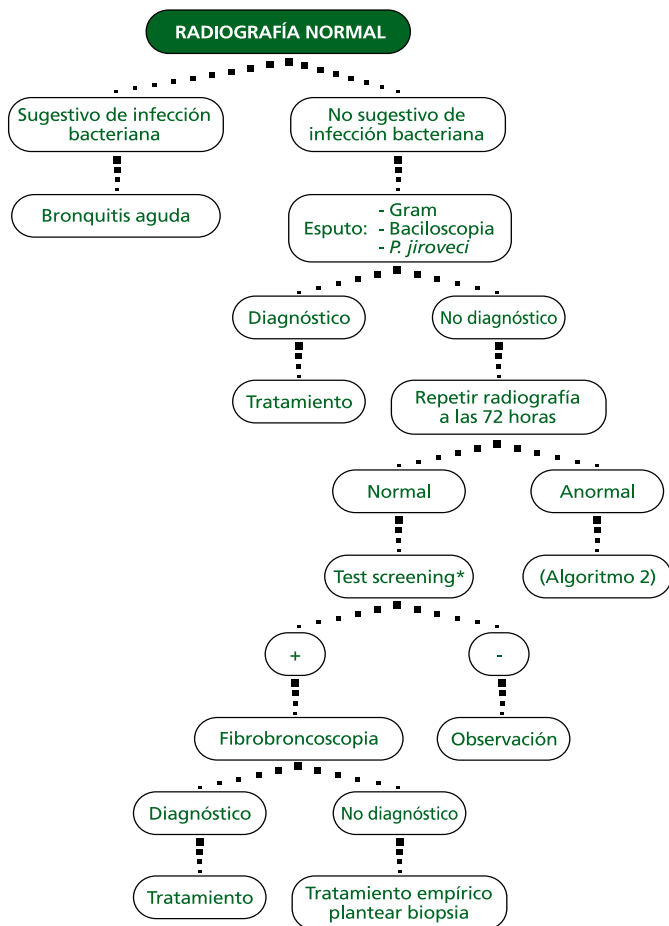
Algoritmo 1. Aproximación al paciente con sospecha de neumonía bacteriana



Algoritmo 2. Aproximación al paciente con neumonía no sugestiva de etiología bacteriana y/o curso subagudo.



Algoritmo 3. Aproximación al paciente con síntomas respiratorios y radiografía normal.



Bibliografía

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:72-80.
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy 1997; 11:1731-8.
3. Teira R, Virosta M, Muñoz J, Zubero Z, Cisterna R, Santamaría JM. Un estudio sobre cohortes históricas sobre las neumonías bacterianas como predictores de progresión de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15:418-21.
4. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in HIV infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Dis Crit Care Med* 2000; 162: 2063-8.
5. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333:845-51.
6. Tumbarello M, Tacconelli E, Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acq Immum Def Synd* 1998; 18:39-45.
7. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NMH, et al. Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug users. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1493-8.
8. Wolff AJ, O'donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infections in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120:1888-93.
9. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in HIV-infected patients: changes in the HAART era. In: Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001 December 16-19; Chicago, IL, USA. Washington DC, American Society for Microbiology, 2001; abstract I-243.
10. Boumis E, Petrosillo N, Girardi E, et al. Changing patterns in the etiology of HIV-associated bacterial pneumonia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:71-3.
11. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523-9.
12. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, Zenilman J, Sears CL. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995; 171: 930-7.
13. Verville ET, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections of humans. 12 cases and a review of the literature. *Medicine* 1994; 73:119-32.
14. Selwyn P, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *P. carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:885-93.
15. Naidich DP, McGuinness G. Pulmonary manifestations of AIDS. CT and radiographic correlations. *Radiol Clin N Am* 1991; 29:999-1017.
16. Amin Z, Miller F, Shaw PJ. Lobar or segmental consolidation on chest radiographs of patients with HIV infection. *Clin Radiol* 1997; 52:541-5.
17. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for the diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:362-7.

18. Falguera M, Nogues A, Ruiz-González, García M, Puig T, Rubio-Caballero M. Transthoracic needle aspiraton in the study of pulmonary infections in patients with HIV. *Chest* 1994; 106:697-702.
19. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin N Am* 1998; 12:807-20.
20. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Validation of the pneumonia PORT prediction rule in HIV-infected patients with community-acquired pneumonia (CAP). In Program and Abstracts of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milan, Italy, 2002; abstract P876.
21. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-Acquired Pneumonia (CAP) in HIV-Infected Patients. Validation of a Prognostic Rule. In: Program and Abstracts of the 42st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002 September 27-30; San Diego, Ca, USA. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002; abstract H-1148.
22. Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. *Chest* 2000; 118:138-145.
23. Battleman DS, Callahan M, Thaller HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce lenght of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
24. Cordero E, Bouza E, Ruiz I, Pachón J. Cefepime versus cefotaxime for empirical treatment of bacterial pneumonia in HIV-infected patients: an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:527-34.

Capítulo 12

TUBERCULOSIS E INFECCIÓN VIH

José María Kindelán Jaquotot, Elisa Vidal Verdú y Clara Natera Kindelán

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Tuberculosis

Un tercio de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y se producen unos 3 millones de muertes anuales por esta enfermedad. Aunque la tuberculosis (TB) es una pandemia, su distribución mundial es muy desigual, siendo los países más pobres o en vías de desarrollo los más afectados. España, a pesar de encontrarse entre los países desarrollados, presenta una tasa de incidencia anual de TB muy elevada: 38,5/100.000 habitantes/año, según datos del Proyecto Multicéntrico de Investigación de Tuberculosis (PMIT) (1).

Infección por el VIH

Desde otro punto de vista, España también es el país de la Unión Europea con mayor número de casos de SIDA, con una incidencia de nuevos casos de 5,8/100.000 habitantes en el año 2001, siendo la adicción de drogas por vía parenteral (ADVP) la práctica de riesgo más frecuente (52%) (2).

Tuberculosis e infección por el VIH

Como cabría esperar, en nuestra región la coinfección por *M. tuberculosis* y el VIH es también elevada. La tasa de co-enfermedad TB-SIDA oscila entre el 3,4 y el 7,6 por 100.000 habitantes; dato muy significativo si se compara con igual índice en países colindantes como Francia (tasa de 1,1/100.000). La TB es la enfermedad oportunista más frecuentemente diagnosticada en pacientes con infección por el VIH: en el 2001, el 31% de los diagnósticos de SIDA en adultos debutaron con tuberculosis (2). Se estima que más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio desarrollarán tuberculosis en el transcurso del tiempo. El riesgo de muerte de los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis es dos veces superior al de los infectados por el VIH sin tuberculosis.

El porcentaje de pacientes de Andalucía con TB que se encuentran coinfectados por el VIH es mayor (27%) que en el resto de las comunidades (media nacional de 17,7%) (1).

En los últimos años, especialmente en EE.UU., se han referido brotes de TB multi-resistente entre pacientes con infección por el VIH, observándose siempre una altísima

mortalidad. Más recientemente, estos mismos brotes también han podido comprobarse en nuestro país y en nuestra comunidad, con índices similares de mortalidad (3).

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa, transmisible por vía aérea de personas con TB pulmonar a otras personas de su entorno próximo. Es importante recordar que se trata de una enfermedad oportunista prevenible y curable. Ello va a depender en gran medida de la correcta actuación médica y de la adecuada cumplimentación del tratamiento por parte del enfermo. Estas serán además las herramientas adecuadas para evitar las multirresistencias y los brotes nosocomiales.

Todos los trabajadores sanitarios, voluntariado, ONGs, etc. y especialmente las autoridades sanitarias deben ser especialmente sensibles para arbitrar programas de seguimiento, vigilancia e intervención adecuados que mejoren el problema de salud pública que supone la TB.

ETIOLOGÍA

A diferencia de lo que ocurre en EE.UU., el agente etiológico de la TB en nuestro país es *M. tuberculosis*, siendo muy infrecuentes el resto de las micobacteriosis (*Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, entre otras).

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Clínica (4,5)

La clínica de la TB en general suele ser poco específica, más aún en pacientes con infección por el VIH, en los cuales son más frecuentes las formas de presentación atípicas.

La forma clínica predominante en los pacientes con cifras más altas de linfocitos CD4+ es la pulmonar clásica, presentando fiebre, sudoración nocturna, tos productiva, pérdida de peso y radiología de tórax patológica con infiltrado-cavitación. Mientras que en los pacientes con infección por el VIH avanzada y cifras menores de linfocitos CD4+ son más frecuentes las localizaciones extrapulmonares (digestiva, poliadenopatías, etc.), las pulmonares con patrones radiológicos atípicos (miliar, adenopatías hiliares, etc.) y la negatividad de la tuberculina.

Las formas clínicas más usuales son:

- Tuberculosis pulmonar: localización exclusiva pulmonar.
- Tuberculosis extrapulmonar: localización exclusiva extrapulmonar (meníngea, genitourinaria, ganglionar, etc.)
- Tuberculosis diseminada: localización de dos órganos diferentes (incluya o no a pulmón), y las formas miliares o con hemocultivos positivos.

Procedimientos diagnósticos (6)

- Test tuberculínico (TT) según técnica de Mantoux. Tiene escaso valor como ayuda diagnóstica dado que resulta falsamente negativo en el 75% de los pacientes infectados por el VIH con TB demostrada.

- Radiología de tórax: la diversidad de hallazgos patológicos va a depender del grado de inmunodepresión del paciente. Con cifras de linfocitos CD4+ >200 cel/μL los hallazgos radiológicos son parecidos a los referidos para pacientes no inmunodeprimidos (infiltrado-cavitación de predominio en vértices, derrame pleural, etc.), mientras que con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/μL se observan sobre todo adenopatías hiliares bilaterales, patrón miliar o, incluso, radiología normal.
- Los estudios microbiológicos tienen, lógicamente, especial importancia (6) (A-II). Es obligado el estudio seriado de esputo, investigando la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen), y proceder siempre al cultivo sistemático en medios para micobacterias (Löwenstein, Middlebrook, etc.) para su identificación posterior. Actualmente se considera obligada la realización de antibiograma y estudiar al menos la sensibilidad a los tuberculostáticos de primera línea.
- La ecografía abdominal tiene especial interés para el diagnóstico de formas extrapulmonares y/o diseminadas, al poderse comprobar la presencia de adenopatías abdominales significativas (B-III).

Situaciones de Sospecha y Procedimientos

1. *Tuberculosis Pulmonar*

- Situaciones de sospecha:

- Tos de más de 14 días sin causa evidente que la justifique.
- Cuadro compatible con infección respiratoria de más de 7 días, sin respuesta a tratamiento empírico.
- Radiología de tórax patológica, aún sin signos sugerentes de TB.
- Hemoptisis, aún en presencia de radiología de tórax normal.

- Procedimientos:

- Aislamiento respiratorio ante sospecha fundada (6) (A-II).
- Rápida recogida de baciloscopias seriadas de esputo, con cultivo de Löwenstein, identificación y antibiograma con fármacos de primera línea (6) (A-II).
- Bacteriología de esputo y antibiograma, con investigación simultánea de *Pneumocystis carinii*, para descartar otras posibles infecciones respiratorias concomitantes.
- Radiología de tórax: postero-anterior y lateral.
- Si persiste la sospecha y no se ha llegado al diagnóstico se realizará una fibrobroncoscopia con broncoaspirado para baciloscopia, bacteriología e investigación de *P. carinii*, hongos, etc. Posteriormente se realizarán nuevas baciloscopias seriadas.

2. *Tuberculosis Extrapulmonar y/o Diseminada.*

- Situaciones de Sospecha:

- Fiebre de origen desconocido (FOD). La TB es la primera causa de FOD en pacientes infectados por el VIH de nuestro entorno (7).
- Síndrome adenopático periférico significativo.

- Fiebre y adenopatías periféricas.
- Fiebre y colestasis disociada.
- Síntomas focales representativos: síndrome meníngeo, hematuria, etc.
- Dolor abdominal inespecífico, especialmente si se observan adenopatías abdominales significativas por ecografía.
- Procedimientos:
 - Remitir a Microbiología todas las muestras de que se puedan disponer para estudio de micobacterias: esputo, orina, biopsias ganglionares, PAAF, médula ósea, biopsia hepática, LCR, punciones nodulares, etc. Ante cuadros atípicos siempre hay que incluir en el diagnóstico diferencial a la TB (úlceras esofágicas, abscesos subcutáneos, lesiones orales, ...).
 - Realización sistemática de ecografía abdominal.
 - Siempre que se detecten adenopatías periféricas se realizará PAAF y/o biopsia ganglionar con estudio anatomopatológico convencional más tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo sistemático en medios de Löwenstein.
 - En determinados casos (por ejemplo: FOD y adenopatías exclusivamente abdominales), después de haber descartado razonablemente otras causas posibles de FOD, se puede instaurar empíricamente tratamiento específico y observar la respuesta, teniendo en cuenta que ésta a veces es tardía.

TRATAMIENTO

Independientemente del tratamiento farmacológico, deben establecerse unas recomendaciones generales, cuya cumplimentación es relevante.

Recomendaciones generales

1. Aislamiento respiratorio en todo paciente con TB de localización pulmonar (6) (A-II).

Este consistirá en:

- Habitación individual. El enfermo deberá permanecer durante todo el tiempo en su habitación. Las visitas se restringirán a las exclusivamente necesarias.
- Aireación adecuada. En principio las habitaciones deberían tener presión negativa con respecto al pasillo y eliminación del aire al exterior del edificio, consiguiéndose un mínimo de 6 recambios de aire por hora en la habitación. En cualquier otra circunstancia sería recomendable una ventilación exterior de al menos 30 minutos diarios con aire renovable y no recirculable.
- Uso de mascarilla. Deberán filtrar partículas de 1 micra con una eficacia del 95% a flujos superiores a 50 l/min. Deberán ponérsela todas las personas que entren en la habitación. El enfermo deberá usar mascarilla quirúrgica siempre que salga de la habitación.

Este aislamiento se mantendrá:

- De 15 a 21 días desde el inicio del tratamiento, si éste es la primera vez que se instaura e incluye a la rifampicina como parte de la terapia.

- En el resto de las circunstancias, el paciente deberá permanecer en aislamiento hasta que presente 3 baciloscopias seriadas de esputo negativas, que se solicitarán semanalmente.

2. Se recomienda el Tratamiento Directamente Observado en todos los pacientes (TDO) (A-II) (8,9). Especialmente indicado si existen sospechas de baja adherencia: ADVP, antecedentes de mala cumplimentación de otros tratamientos, enfermos psiquiátricos, presos, internos de instituciones cerradas y hospitales. En nuestra comunidad los TDO deberán apoyarse en los Equipos Básicos de Asistencia Primaria, Centros de Drogodependencias y voluntariado de ONGs, con los que deberá existir una adecuada coordinación. Si se establecen conjuntamente programas de TDO, se podrán instaurar regímenes de tratamiento intermitentes (2 ó 3 veces por semana) o simultáneos con programas de metadona.

3. El seguimiento de los pacientes en tratamiento requerirá visitas mensuales hasta completar la pauta establecida. En cada visita se evaluará la adherencia, la respuesta clínica (ocasionalmente ocurre una respuesta paradójica inicial especialmente en aquellos pacientes que realizan simultáneamente TAR), respuesta microbiológica (negativización de baciloscopias y cultivos en caso de TB pulmonar o genitourinaria), interacciones farmacológicas (metadona) y efectos secundarios clínicos o biológicos (incremento de AST, ALT, bilirrubina, creatinina, uricemia, etc.). Es recomendable que en cada Unidad se arbitren las medidas administrativas oportunas que sirvan de alerta en caso de que un paciente con TB falte a una revisión clínica, y pueda realizarse una búsqueda activa.

4. Declaración con prontitud de cada caso de TB (6) (A-III). Con objeto de conocer si en la comunidad hay más casos no tratados e implementar las medidas profilácticas oportunas.

Pautas farmacológicas recomendadas (6, 10-12)

1. *¿Cuántos fármacos?* Asociar al menos 3 fármacos (A-III). En nuestra región en principio no parece necesario añadir un cuarto fármaco (etambutol) (D-III).

2. *¿Qué fármacos?*

- Incluir en la pauta siempre que sea posible isoniacida y rifampicina, además de pirazinamida.
- La rifampicina (RIF) es un potente inductor del citocromo P450. Puede alterar los niveles plasmáticos de otras drogas de frecuente uso: baja los niveles de metadona de forma muy significativa, y los de dapsona, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, anticoagulantes, corticoides, sulfonilureas, diazepam, beta-bloqueantes, anticonceptivos y otros. En relación con los fármacos antirretrovirales, RIF no interfiere con los análogos de nucleósidos (zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, zalcitabina) y nucleótidos (tenofovir) de la transcriptasa inversa, pero sí que puede interferir de forma significativa con determinados inhibidores de la proteasa (nelfinavir, indinavir, amprenavir,...) y no análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa. Otra rifamicina, la rifabutina (RFB) (Ansatin®) tiene un efecto menos potente sobre el citocromo P450 y por lo tanto se asume que presenta

menos interacciones farmacológicas. Como norma general se recomienda su uso en caso de no poder indicar RIF (tabla 1).

- Prescribir presentaciones farmacológicas que asocien varios tuberculostáticos, por ejemplo Rifater® (isoniacida, rifampicina y pirazinamida), Rifinah® o Rimactazid® (isoniacida y rifampicina).

3. *¿Durante cuánto tiempo?* La duración habitual deberá ser de 9 meses, o al menos 6 meses tras la negativización de los cultivos (10). Podría asumirse una duración acortada de 6 meses en casos de linfocitos CD4+ elevados. Una duración mayor de 12 meses no aporta ventajas consistentes.

4. *¿En qué régimen?* En casos en que se plantee TDO éste podrá desarrollarse cómodamente siguiendo la pauta:

A. Fase de inducción: 2 primeros meses.

- Rifater® diariamente según peso del enfermo.
- Plan: de día 0 al 15: TDO en régimen de ingreso hospitalario. Al alta notificación al Centro de Salud de Atención Primaria y/o Coordinador de Tuberculosis. Revisión el día 30 y 60 de TDO.

B. Fase de mantenimiento: 4 meses.

- Rifampicina (15 mg/kg/2 veces por semana, máximo: 600 mg/día) más isoniacida (15 mg/kg/2 veces por semana), lo que para un peso de 60 kg corresponde a 2 comprimidos de Rifinah® 300 + 4 comprimidos de Cemidon 150®, ambos juntos, sólo 2 veces por semana, en toma directamente observada.

5. *¿Cuándo comenzar con tratamiento antirretroviral?*

• Pacientes no tratados previamente de la infección por el VIH. Suele ser la situación más habitual. Como una consideración general se aconsejaría priorizar inicialmente el tratamiento de la TB y posponer dentro de lo posible el tratamiento antirretroviral (TAR). En este sentido, no existen estudios que avalen ninguna propuesta concreta. Una actitud razonable podría ser:

- Pacientes con más de 500 linfocitos CD4+ cel/μL: realizar tratamiento TB completo y posponer el inicio de TAR, vigilando periódicamente linfocitos CD4+ y carga viral del VIH.
- Pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 500 cel/μL: iniciar sólo TB. A los 2 meses, coincidiendo con el cambio y simplificación de la pauta de tratamiento TB, iniciar TAR.
- Pacientes con linfocitos CD4+ menores de 200 cel/μL: iniciar tratamiento TB y TAR simultáneamente desde el principio. En este caso, iniciar el TAR cuando el tratamiento antituberculoso ya lleve establecido al menos 15 días, para evitar la reacción paradójica.
- Síndrome de reconstitución inmune (5). La implantación simultánea de TAR y tratamiento antituberculoso puede desencadenar una reacción paradójica con empeoramiento clínico en más de la tercera parte de los enfermos, caracterizado por fie-

bre, mayor extensión radiológica de las lesiones pulmonares y crecimiento de las adenopatías periféricas o mediastínicas. El cuadro suele autolimitarse en 10-40 días, aunque en ocasiones precisa el tratamiento con corticosteroides. Para evitar esta respuesta paradójica, se recomienda posponer entre 4 y 8 semanas el inicio del TAR.

- Pacientes con TB que ya estaban con TAR: Se aconsejaría continuar con él (siempre que fuese eficaz) y buscar en lo posible pautas que incluyan rifamicinas, dejando las otras pautas para situaciones excepcionales.
- ¿Qué TAR es compatible?
 - Como anteriormente se comentaba, las interacciones de las rifamicinas y los anti-retrovirales son amplias y no lo suficientemente estudiadas. Estas interacciones pueden ser unidireccionales (pe., RIF disminuye un 35% los niveles de ritonavir y ritonavir no influye sobre los niveles de RIF), bidireccionales droga a droga (pe: RFB disminuye un 34% los niveles de indinavir e indinavir aumenta un 173% los niveles de RFB); o bien, interacciones complejas de rifamicinas con las distintas asociaciones de antirretrovirales (pe, aunque RIF disminuye hasta en un 80% los niveles plasmáticos de saquinavir-HGC, no parece influir de forma significativa sobre dichos niveles si se asocia saquinavir (1000 mg/12 h) con ritonavir (100 mg/12h). Por último, existen pocos trabajos con puntos finales clínicos que avalen que estos hallazgos farmacocinéticos tienen trascendencia clínica y que las asociaciones y cambios de dosis recomendadas de antirretrovirales son los adecuados.
- En general se acepta que (12):
 - Rifampicina puede administrarse conjuntamente con efavirenz, ritonavir o saquinavir/ritonavir.
 - Rifabutina, en su caso, se puede administrar con saquinavir/ritonavir o efavirenz (aumentar la dosis de RFB a 450 mg/día).
 - También hay que tener en cuenta que recientemente se han comercializado al menos otros dos nuevos antirretrovirales que por sus características farmacocinéticas tienen interés en el TAR de pacientes que tomen concomitantemente RIF. Son abacavir, un nuevo nucleósido, y tenofovir, el primer nucleótido. Sin embargo, aún no hay estudios clínicos que apoyen directamente su recomendación como primera opción de TAR en pacientes con TB.
- De acuerdo con la situación clínica y el TAR, las pautas de tratamiento con ajuste de dosis serán las expuestas en la tabla 1.

Tuberculosis no iniciales

1. *Fracaso terapéutico*: situación definida como la del paciente en el que a pesar de realizar correctamente el tratamiento, se observa:

- Presencia de 2 cultivos positivos al 4º mes de tratamiento.
- Aparición de 2 cultivos consecutivos positivos tras disponer de 2 cultivos consecutivos anteriores negativos.

Presupone la aparición de resistencia. Se deberá retirar toda la medicación y evaluar la necesidad de remitir al enfermo a un centro de referencia.

2. *Recidiva*: situación definida como el paciente que realizó en su totalidad tratamiento correcto para TB y vuelve a ser diagnosticado de TB (al menos 2 cultivos positivos). La indicación es tratar de nuevo con igual pauta.

3. *Abandono*: Interrupción de todo el tratamiento por un periodo superior a 1 mes. La actitud deberá ser:

- Si el paciente tiene baciloscopias o cultivos positivos: solicitar antibiograma y reiniciar igual pauta.
- Si el paciente tiene microbiología negativa: completar la pauta ya iniciada.

Tratamiento en circunstancias especiales

En la práctica clínica no es infrecuente que por distintos motivos (interacciones, intolerancias o por resistencias) no pueda utilizarse uno de los tres fármacos antituberculosos planteados en primera línea: rifampicina, isoniacida y pirazinamida. En estos casos puede replantearse la pauta de tratamiento específico según el esquema de la tabla 2 (5,10).

PROFILAXIS

Indicaciones establecidas para la realización del Test Tuberculínico (TT)

En pacientes infectados por el VIH son (13):

- Tan pronto como sea posible después del diagnóstico de infección VIH (primera visita).
- Inmediatamente tras una exposición a un paciente con TB pulmonar.
- Periódicamente (anual) en pacientes con TT previo negativo.

Indicaciones aceptadas de profilaxis antituberculosa

En pacientes infectados por el VIH son:

- Pacientes con TT superior a 5 mm de induración.
- Pacientes que han tenido un contacto reciente con un paciente con TB pulmonar.
- Pacientes con historia anterior de TB curada pero parcial o inadecuadamente tratada.
- Considerar en pacientes con TT negativo pero con alta exposición habitual.
- No existe una recomendación general de profilaxis en pacientes anérgicos (test cutáneos y TT negativos)

Pautas de profilaxis

Las pautas recomendadas (14-18) se resumen en la tabla 2.

El patrón de profilaxis continúa siendo el régimen de isoniacida durante 9 meses (AII).

La pauta de dos meses de rifampicina más pirazinamida (BI) (16) tiene una buena eficacia pero una toxicidad que hay que sopesar adecuadamente (18). La pauta de tres meses de rifampicina más isoniacida está menos evaluada (BII) pero sería una opción válida en pacientes que aún no han iniciado TAR por su reducido número de comprimidos. Otras pautas posibles serían rifampicina sola durante cuatro meses o rifabutina más pirazinamida durante 2 meses (CIII).

En caso de indicar cualquier pauta que incluya rifampicina a un paciente en tratamiento simultáneo con metadona se deberá aumentar la dosis de metadona progresivamente en un 20%-50%, a partir del 3º ó 4º día del inicio.

Se recomienda estimular la adherencia y cumplimentación del tratamiento de la infección tuberculosa, para lo cual sería recomendable efectuar visitas mensuales, al menos al inicio de la quimioprofilaxis.

OTRAS MICOBACTERIOSIS

Mycobacterium avium complex (MAC)

Por su baja incidencia en nuestro país, no está indicada la profilaxis primaria. El tratamiento de la enfermedad por MAC consistirá en la asociación de un macrólido (claritromicina o azitromicina) y etambutol, sin existir consenso sobre la necesidad de un tercer fármaco (rifabutina). Se aconseja quimioprofilaxis secundaria de por vida con un macrólido y etambutol en los casos de enfermedad por MAC (AII) (10,19). Quizás pudiera suspenderse (CIII) tras 12 meses de tratamiento y linfocitos CD4+ mantenidos superiores a 100 cel/ μ L.

Tabla 1. Pautas de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH (10-12,14)

TRATAMIENTO DE LA TB	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
2 RHZ / 4 RH	Sin indicación actual de TAR y CD4+ > 350/ml en el momento de diagnóstico de la TB (B-III)
2 RHZ / 7 RH	Sin indicación inicial de TAR y CD4+ < 350/ml en el momento del diagnóstico de la TB (B-III)
2 RHZ / 7 RH	2 AN + EFV (800mg/24h) (A-III) 2 AN + SQV-CGD/RTV (1000/100/12h) (A-III) 2 AN + RTV (600 mg/12h) (A-III) 1 AN + TDF + EFV (800 mg/24 h) (B-III) 3 AN (incluido ABC) (C-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 150 mg/día	2 AN + NFV (1000mg/8h) (B-III) 2 AN + IDV (1200mg/8h) (B-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 150 mg 2- 3 veces por semana	2 AN + RTV (+/- otro IP) (C-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 450 mg/día	2 AN + EFV (600 mg/24h) (C-III)
2 HSZE / 7 HSZ 2 EHZ / 16 EH	Cualquier TAR (C-III)

R: rifampicina; Rfb: rifabutin; H: isoniácida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomycin; EFV: efavirenz; RTV: ritonavir; SQV-CGD: saquinavir, cápsulas de gelatina dura; IDV: indinavir; NEL: nelfinavir; TDF: tenofovir; ABC: abacavir. Los meses de duración quedan indicados por el número anterior a las abreviaturas.

Tabla 2. Pautas de tratamiento de la tuberculosis en la infección por el VIH en circunstancias especiales (5,11)

FÁRMACO A EXCLUIR	LINFOCITOS CD4+ > 350/μL	LINFOCITOS CD4+ < 350/μL
R	2 EHZ / 16 EH	2 EHZ / 16 EH
H	2 REZ / 10 RE	2 REZ / 16 RE
Z	2 RHE / 7 RH	2 RHE / 10 RH
RH	2 ZEOFs / 22 ZEOf 24 meses desde cultivo negativo	2 ZEOFs / 22 ZEOf 24 meses desde cultivo negativo

R: rifampicina; H: isoniácida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomycin; Of: ofloxacino. Los meses de duración quedan indicados por el número anterior a las abreviaturas.

Tabla 3. Pautas de profilaxis de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH (14-18)

RÉGIMEN	DOSIS/KG PESO	POSOLOGÍA	DURACIÓN	COMENTARIO	PRESENTACIÓN
Isoniacida diaria	5 mg	300 mg	6-12 meses*	Asociar vit. B6	Cemidon®
Isoniacida intermitente	15 mg	900 mg/ 2 días/semana	6-12 meses	Asociar vit. B6	Cemidon®
Rifampicina + Pirazinamida Diaria	10 mg + 25 mg	600 mg + 1-2 g	2 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifaldin 300® Rifaldin 600® + Pirazinamida Prodes 250®
Rifampicina + Pirazinamida Intermitente	10 mg + 50 mg	600 mg/ 2 días/semana + 2-2,5 g/ 2 días/semana	2 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifaldin 300® Rifaldin 600® + Pirazinamida Prodes 250®
Rifampicina + Isoniacida Diaria	10 mg + 5 mg	600 mg + 300 mg	3 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifinah 300®

H: isoniacida; Z: pirazinamida; R: rifampicina; IP: inhibidores de la proteasa; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; MT: metadona.

* No existen estudios comparativos de eficacia y tolerancia de 6, 9 ó 12 meses con H. Se recomienda un tiempo mínimo de 6 meses, deseable de 9 meses y no superior a 12 meses.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Med Clin 2000; 114:530-7.
2. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. En: VIH y SIDA en España. Situación Epidemiológica 2001. Ministerios de Sanidad Y Consumo. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. 2002. P. 59-82.
3. Rivero A, Márquez M, Santos J, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a Nosocomial Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* Strain B. Clin Infect Dis 2001; 32:159-61.
4. Aguado JM, Rufí G, García Rodríguez JF, Solera J, Moreno S. Protocolos Clínicos SEIMC. <http://seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
5. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1999; 340:367-73.
6. Horsburgh CR, Feldman S and Ridzon R. Practice Guidelines for the treatment of tuberculosis. Guidelines from The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:633-9.

7. Lozano F, Torre-Cisneros J, Bascunana A, et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:705-11.
8. Unidad de Investigación en Tuberculosis (UITB), Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la SEPAR, Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la SEIMC. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:710-5.
9. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:749-57.
10. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:376-92.
11. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:24-31 .
12. CDC. Update Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampicin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitor or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR* 2000; 49:185-9.
13. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49(RR-6):1-54.
14. Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR* 1998; 47(RR-20).
15. Walen CC, Johnson JL, Okewra A. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda in adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:801-8.
16. Rey R, López-Cortés L, Rivero A, et al. Grupo Andaluz de Enfermedades Infecciosas (GAEI) and Instituto de Salud Carlos III. Preventive therapy (PT) for Tuberculosis (Tb) in HIV-Infected Patients. 5TH Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. Febrero, 1998.
17. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Persons. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
18. CDC. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001; 50:733-5.
19. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51(RR-8):1-52.

Capítulo 13

PATOLOGÍA OROFARÍNGEA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

José Juan Hernández-Burruezo y Mohamed Omar Mohamed-Balghata

INTRODUCCIÓN

Las lesiones orofaríngeas constituyen un problema esencial en la evolución de la infección por VIH por ser a menudo los primeros signos de la enfermedad y por asociarse a una mayor progresión a SIDA. De ello se deduce la importancia de la exploración de la cavidad bucal para el diagnóstico, clasificación e intervenciones terapéuticas y profilácticas en estos pacientes. Por otra parte, hay que resaltar que a partir de 1996 y con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad se produce un cambio sustancial en la historia natural de la enfermedad por el VIH, con una tendencia a la disminución de la morbimortalidad. Por todo ello, hemos de recurrir al tópico de que la mejor profilaxis de las enfermedades asociadas al SIDA es el propio tratamiento antirretroviral.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las lesiones orales del VIH, el diagnóstico y tratamiento se resumen en las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5.

LESIONES MICÓTICAS

Candidiasis orofaríngea

Es la micosis que con mayor frecuencia aparece en los pacientes infectados por el VIH y un factor conocido de predicción de desarrollo de SIDA. En la mayoría de los casos, el agente responsable es *Candida albicans* aunque también se han descrito casos por *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*.

La candidiasis puede adoptar cuatro patrones (1-3). La forma pseudomembranosa (muguet) caracterizada por la presencia de placas blanquecinas que se desprenden fácilmente sobre una mucosa eritematosa y que puede aparecer en cualquier lugar de la cavidad oral. La candidiasis eritematosa (atrófica) consistente en áreas rojizas, parcheadas, desprovistas de papilas que se localizan en paladar y dorso de lengua. La forma hiperplásica, a modo de placas blanquecinas que no se desprenden por frotamiento y plantea el diagnóstico diferencial con la leucoplasia oral. Y, por último, la

queilitis angular que se caracteriza por la presencia de grietas o fisuras, dolorosas, situadas en las comisuras de los labios. El diagnóstico se establece por la clínica y por la visión directa de hifas de *Candida* en el frotis del exudado faríngeo y no suele ser necesaria la biopsia de las lesiones.

Respecto al tratamiento, para las formas leves se puede utilizar nistatina o clotrimazol tópicos, pero las respuestas son escasas, las recaídas frecuentes y por su alto contenido en sacarosa pueden provocar caries. Los azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) son los de elección (tabla 2) y si no responde se recomienda anfotericina B (4). La profilaxis primaria no está indicada y sólo en casos muy recurrentes se pueden utilizar los azoles (5).

Otras micosis

Se han descrito casos aislados de afección mucocutánea en la histoplasmosis, criptococosis y aspergilosis, pero en el contexto de una infección sistémica. Asimismo se han descrito casos raros de peniciliosis y de geotricosis que remedan una candidiasis eritematosa. Las recomendaciones terapéuticas (6-8) de las distintas micosis se recogen en la tabla 3.

LESIONES BACTERIANAS. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis ulcerosa necrosante (periodontitis por el VIH) es poco frecuente, la etiología es desconocida y la pérdida de actividad de linfocitos CD4+, los defectos de los polimorfonucleares, los cambios en la flora bacteriana comensal o el consumo de tabaco parece que intervienen en su patogenia. El diagnóstico se realiza por el aspecto clínico de las úlceras que causan dolor, gingivorragia y una destrucción rápida y amplia de los tejidos periodontales y del hueso de sostén. El tratamiento se basa en el empleo de medidas locales con desbridamiento y aplanamiento de raíces dentarias, junto con antibióticos (amoxicilina-clavulánico, clindamicina o metronidazol (tabla 5) y enjuagues orales con povidona yodada o clorhexidina, así como el abandono del hábito tabáquico (9).

El eritema gingival lineal (gingivitis por el VIH) es un proceso poco común, de causa desconocida y asociado a una dilatación capilar relacionada con citocinas vasoactivas. La aparición de bandas o líneas rojas edematosas pero no inflamadas que aparecen sobre la mucosa gingival permiten el diagnóstico. El tratamiento no siempre es eficaz y consiste en la adecuada higiene bucal y enjuagues con clorhexidina (10).

Se han descrito casos aislados de úlceras orales asociadas a *Mycobacterium tuberculosis* y a *Mycobacterium avium complex*, angiomatosis bacilar, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Actinomyces israelii*. El diagnóstico se establece por cultivo o biopsia y el tratamiento es el específico de la bacteria identificada (9,10).

LESIONES VIRALES

Virus herpes simple (VHS)

Las lesiones orales herpéticas son frecuentes y se presentan, en general, como consecuencia de la recurrencia de una infección latente por el VHS (herpes labial) siendo más rara la primoinfección o gingivostomatitis herpética. Tras un pródromo de prurito o ardor aparecen las vesículas de bordes geográficos, dolorosas, que se ulceran fácilmente y se localizan en labios, paladar o gíngiva (11). El diagnóstico se establece por el aspecto de las lesiones y se confirma mediante citología o la identificación del virus. En la mayoría de los casos (tabla 4) y sobre todo si persiste 7-10 días, hay que recurrir a aciclovir (12,14), famciclovir (12-14) o valaciclovir (14). En los casos de resistencia a aciclovir (infección avanzada por el VIH con afectación mucocutánea crónica, diseminación de la infección o no resolución de las lesiones a pesar de tratamiento óptimo con aciclovir, se puede administrar foscarnet.

Virus varicela zóster (VVZ)

La mayoría de los pacientes con infección por el VIH han sido previamente infectados por el VVZ (el 10% desarrollan, al menos, un episodio de herpes zóster). Los casos de primoinfección o varicela pueden presentar un curso más severo con afectación visceral. La afección oral por VVZ consiste en un pródromo de dolor dentario, que precede a la aparición de vesículas y a la formación de úlceras que siguen el trayecto de una o varias ramas del trigémino (11). El diagnóstico se basa en el aspecto de las lesiones, la citología y la identificación viral. Para el tratamiento (15-17) son útiles los mismos fármacos que para el VHS pero a dosis más elevadas (tabla 4).

Citomegalovirus (CMV)

Se estima que entre el 30% al 50% de los adultos y, prácticamente, todos los varones homosexuales han estado en contacto con el CMV. Sin embargo, queda por dilucidar qué cofactores permiten predecir a los pacientes seropositivos que van a desarrollar la enfermedad por CMV. En pacientes infectados por el VIH, las lesiones orales por CMV acontecen en aquéllos que presentan una inmunodepresión grave (linfocitos CD4+ < 100 cel/μL) y en el contexto de una enfermedad por CMV diseminada; sólo raramente aparecen como primer signo de la infección. Las características clínicas de las lesiones orales son superponibles a las del virus herpes simple e incluso, en algunos casos, se han descrito una infección simultánea por ambos virus. Para el diagnóstico se precisa de la demostración de vasculitis y de los cuerpos de inclusión por CMV mediante estudio histopatológico de las lesiones. El tratamiento de la enfermedad extraocular por CMV (tabla 4) consiste en la administración de ganciclovir, cidofovir o foscarnet (18). No obstante, y a pesar de estos fármacos, existen importantes limitaciones en el manejo de esta infección (efectos tóxicos, administración parenteral) por lo que resulta fundamental el tratamiento antirretroviral óptimo que permita cifras mantenidas de linfocitos CD4+ superiores a 100 cel/μL, para así disminuir el número de casos y/o recidivas de la enfermedad por CMV. Como tratamiento de mantenimiento se debe administrar ganciclovir o valganciclovir oral (5).

Verrugas

Las verrugas orales son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH y su prevalencia aumenta conforme progresa la enfermedad por el VIH. Múltiples tipos de virus del papiloma humano (VPH) se han implicado, aunque no hay evidencia de que la transmisión venérea esté involucrada en la aparición de las lesiones orales. Las características principales de las verrugas, además de su aspecto morfológico, son su multiplicidad y las recurrencias. Las verrugas más frecuentes son las vegetantes y, en menor cuantía, la verruga plana o hiperplasia epitelial focal. Si bien algunas verrugas presentan atipias celulares no se han descrito casos de malignización (a diferencia de las verrugas anogenitales). El diagnóstico se establece por la apariencia clínica y por la demostración del VPH en la biopsia. El tratamiento quirúrgico, por láser o con podofilino (tabla 4) es, en general, poco satisfactorio ya que la recidiva es la norma (1-3).

Leucoplasia oral vellosa (LOV)

La LOV, lesión característica de los infectados por el VIH, es un marcador de progresión a SIDA y su prevalencia en estos pacientes (20%) es mucho mayor que en el resto de la población. Está asociado con el virus de Epstein-Barr. Se trata de una lesión blancogrisácea, de aspecto "piloso", que se localiza casi exclusivamente en el borde lateral de la lengua. Suele ser asintomática y no se ha relacionado con malignización ni con lesiones anogenitales. El diagnóstico se basa en su aspecto morfológico aunque no sea patognomónico, por lo que a veces, es necesario demostrar la presencia del virus de Epstein-Barr. El tratamiento en general no es necesario. En los casos excepcionales en los que originen molestias (tabla 4) se puede utilizar antivirales con actividad frente a virus de Epstein-Barr (1-3).

LESIONES PARASITARIAS

Leishmaniasis

Es una zoonosis endémica de nuestro medio causada por *Leishmania infantum* que en infectados por el VIH aparece con mayor frecuencia en usuarios de drogas por vía parenteral (transmisión por jeringuillas), muy inmunodeprimidos y con una mayor proporción de formas atípicas (tubo digestivo, piel y paladar). Las infrecuentes lesiones orales se presentan en el contexto de la infección sistémica (Kala-Azar) y raramente aparecen de forma aislada. El diagnóstico se realiza por la visualización y/o cultivo del parásito en la biopsia. El tratamiento es el de la infección sistémica (antimoniales pentavalentes: estibogluconato, a dosis de 20 mg/kg/día durante 3-4 semanas; pentamidina a dosis de 3-4 mg/kg/día durante 2-3 semanas; anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,5 mg/kg/día hasta dosis total de 1-1,5 gramos. En insuficiencia renal, considerar anfotericina B liposomal a dosis de 4-5 mg/kg/día, mínimo 8 dosis (19,20).

LESIONES NEOPLÁSICAS

Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK asociado a SIDA o SK epidémico es una neoplasia que aparece sobre todo en varones homosexuales y presenta una alta agresividad clínica. La cavidad oral es una de las localizaciones habituales y, en muchos pacientes, su primera manifestación. En los últimos años se ha identificado al herpes humano tipo 8 como el responsable de la transmisión sexual del SK. Las lesiones se localizan en el paladar duro, aunque también en la pared faríngea posterior, amígdalas o encías y es muy raro observarlo en mucosa bucal y lingual. Estas lesiones, inicialmente asintomáticas, aparecen como pequeñas manchas rojas o púrpuras y, posteriormente, al crecer se transforman en nódulos que se ulceran o necrosan si sufren traumatismo, pudiendo entonces causar dolor, sangrar o sobreinfectarse. Las lesiones grandes, estéticamente desagradables, pueden dificultar el habla y la alimentación. El diagnóstico diferencial se plantea con angiomatosis bacilar, hemangioma, hematoma y granuloma piógeno. Para el diagnóstico se requiere estudio histológico, pero si el paciente ya está diagnosticado de SK se puede obviar la biopsia (21). Respecto al tratamiento (22), para las lesiones nodulares y pequeñas localizadas en gingiva y mucosa bucal se puede intentar la excisión quirúrgica o por láser, mientras que para las localizadas en el paladar se precisa del empleo de vinblastina. También se han comunicado buenos resultados con agentes esclerosantes. Las lesiones extensas suelen requerir radioterapia.

Linfomas

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) representan el 3-5% de los casos declarados de SIDA, aparecen en pacientes muy inmunodeprimidos y suelen ser de expresión fenotípica B. Es común la afección extraganglionar y las lesiones orales no son infrecuentes (7%). En la génesis de los LNH se han implicado los virus de Epstein-Barr y herpes humano tipo 8, así como diversos oncogenes (C-MYC, RAS, BCL-1, BCL-2, BCL-6, P-53). Las lesiones más frecuentes son las úlceras únicas o múltiples, tumefactas que se localizan en cualquier zona de la mucosa oral y son similares a las úlceras aftosas recurrentes o a las de infecciones oportunistas por lo que hay que realizar biopsia para descartar esta neoplasia (23). Las recomendaciones terapéuticas de los LNH asociados a la infección por VIH (24) se recogen en la tabla 5.

Carcinoma

El carcinoma de células escamosas se ha descrito en los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, no está demostrado que su incidencia sea mayor en este grupo de pacientes (21).

LESIONES AUTOINMUNES Y/O IDIOPÁTICAS

Úlceras aftosas recurrentes (UAR)

Las UAR no son más frecuentes en los pacientes con infección por VIH pero sí más graves y con un curso más prolongado. Se desconoce su causa, aunque se ha relacio-

nado con alteraciones de la inmunidad celular. Las úlceras son múltiples, muy dolorosas y suelen localizarse en mucosa bucal, labial, orofaringe y borde lateral de la lengua. Se han descrito tres formas clínicas; las UAR mayores a modo de úlceras (más de 1 cm) que causan dolor, dificultad para el habla o masticación y pueden persistir meses; las UAR menores (menos de 1 cm) cubiertas por una pseudomembrana y rodeadas de un halo eritematoso que suelen curar pero que recurren con frecuencia; y las úlceras herpetiformes (1 mm) que tienen una gran tendencia a la coalescencia. El diagnóstico se basa en la exclusión de otros procesos (linfomas, hongos, herpes, CMV, micobacterias) por lo que se precisa de estudio histológico. El tratamiento tópico con corticoides (tabla 5) alivia los síntomas. En casos de úlceras de gran tamaño y que no ceden al tratamiento tópico, la talidomida es el tratamiento de elección (25).

Enfermedad de las glándulas salivales

La etiología del síndrome seco (queratoconjuntivitis seca y xerostomía) que aparece en la infección por el VIH no está clara, aunque se ha relacionado con una hiperespuesta de linfocitos CD8+. Se ha señalado una progresión más lenta a SIDA en estos pacientes, y no se ha descrito enfermedad de tejido conectivo ni autoanticuerpos característicos (SS-A, SS-B) asociados. El diagnóstico se realiza por la clínica y la biopsia de una glándula salival que revela un infiltrado linfoplasmocitario difuso con predominio de linfocitos CD8+. No precisa tratamiento (tabla 5) salvo profilaxis de la caries dental, estimulantes salivales para la xerostomía y, en los casos de gran hipertrofia glandular, se puede realizar exéresis o radioterapia para reducir su tamaño (3,10).

Púrpura trombocitopénica autoinmune

Suelen aparecer gingivorragias o equimosis. Se diagnostica al identificar el trastorno hematológico y el tratamiento es el de la enfermedad de base (tabla 5).

Tabla 1. Clasificación de las lesiones orales en la infección por el VIH

MICÓTICAS	VIRALES
Candidiasis	Virus herpes simple
Pseudomembranosa	Virus varicela zóster
Eritematosa	Citomegalovirus
Hiperplásica	Leucoplasia oral vellosa
Queilitis angular	Verrugas (papiloma virus)
Otras micosis	PARASITARIAS
Criptococosis	Leishmaniasis
Histoplasmosis	NEOPLÁSICAS
Aspergilosis	Sarcoma de Kaposi
Peniciliosis	Linfoma
Geotricosis	Carcinoma
BACTERIANAS	AUTOINMUNES/IDIOPÁTICAS
Enfermedad periodontal	Úlceras aftosas recurrentes
Periodontitis ulcerosa necrotizante	Enfermedad de las glándulas salivales
Eritema gingival lineal	Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
Otras bacterianas	OTRAS
Micobacterias	Epidermiolisis tóxica
Angiomatosis bacilar	Pigmentación melánica
Estomatitis por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Actinomyces israelii</i>	

Modificado de JS Greenspan and D Greenspan. DeVita et al (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 355-63.

Tabla 2. Diagnóstico y tratamiento* de la candidiasis orofaríngea en la infección por el VIH

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Pseudomembranosa (muguet)	<i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>	Clínica: Placas blanquecinas sobre mucosa normal o enrojecida y desprendimiento fácil. En cualquier zona de cavidad bucal. Diagnóstico: Clínica y visión de hifas en frotis exudado lesión. No precisa cultivo ni biopsia.	Higiene bucal, evitar tabaco y abuso de corticoides o antibióticos. Formas leves: <i>Nistatina</i> oral: 500.000 Ux5/d, 7-14d (BII) <i>Clotrimazol</i> oral: 10 mgx5/d, 7-14d (BII) Respuesta irregular, recaídas frecuentes. Cuidado caries (contienen sacarosa).
Eritematosa (atrófica)	<i>Similar</i>	Clínica: Areas rojizas, parcheadas, lisas y depapiladas en paladar y dorso lengua. Diagnóstico: Clínica y visión de hifas.	Azoles (pilar fundamental): Fluconazol (cáps.,sol.): 100 mg/d, 7-14 d.(AI) Itraconazol (cáps.,sol.):200 mg/d, 7-14 d.(AI) Ketoconazol (comp.): 400 mg/d, 7-14 d.(AI) (menor absorción)
Hiperplásica (rara)	<i>Similar</i>	Clínica: Placas blanquecinas, no se desprenden por frotamiento. Diferenciar de LOV. Diagnóstico: Clínica y visión de hifas.	Fracaso o Resistencia Azoles: Anfotericina B iv: 0,3-0,5 mg/kg/d, 7-14 d (BII) Anfotericina B (susp.): 100 mg/d, 7-14 d (BII)
Queilitis angular	<i>Similar</i>	Clínica: Grietas, fisuras en comisura labios. Diagnóstico: Clínica y visión de hifas.	Profilaxis: No precisa. Si recaídas frecuentes, considerar azoles: Fluconazol (cáps., sol.): 100-200 mg/d (CI) Itraconazol (sol.): 200 mg/d (CI)

* El tratamiento específico irá asociado al antirretroviral correspondiente.

Tabla 3. Diagnóstico y tratamiento* de las micosis orofaríngeas (no candidiásicas) en la infección por el VIH

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Aspergilosis Histoplasmosis Criptococosis	<i>C. neoformans</i> <i>H. capsulatum</i> <i>A. fumigatus</i>	<p>Clínica: Úlceras en mucosa oral, en contexto infección sistémica. Muy raras.</p> <p>Diagnóstico: Biopsia y cultivo.</p>	<p>Aspergilosis (sistémica) Inducción (al menos 4-8 semanas) Anfotericina B iv: 1-1,5 mg/kg/d (BIII) Itraconazol oral: 200 mg/8h (3 d)→200mg/12h (BIII) Anfotericina B liposomal iv: 5 mg/kg/d** Voriconazol iv: 6 mg/kg/12h (2 dosis)→4 mg/kg/12h →oral, 100-300 mg/12h** Caspofungina iv: 70 mg, 1erdía→50 mg/d, 4 sem.** Mantenimiento Itraconazol oral: 200 mg/12 h, (CIII)</p> <p>Histoplasmosis (sistémica) Inducción (12 semanas) Anfotericina B iv: 0,7-1mg/kg/d (All) Itraconazol oral: 200mg/8h (3 d)→200 mg/12h (All) Fluconazol: 800 mg/día (BII) Anfotericina B liposomal iv: 3-5 mg/kg/d (CIII) Mantenimiento Itraconazol oral: 200 mg/12h (AI) Anfotericina B iv: 1mg/kg/semana (AI)</p> <p>Criptococosis (sistémica) Inducción (2 semanas) Anfotericina B iv (0,7-1mg/kg/d) más flucitosina (25mg/kg/6h) (AI) Anfotericina B iv: 0,7-1 mg/kg/d (BI). Fluconazol (400-800 mg/d) más flucitosina (CI) Anfotericina B liposomal: 4 mg/kg/d** Consolidación (8 semanas) Fluconazol, caps.: 400 mg/d (AI) Itraconazol, caps.: 200 mg/12h (BI) Mantenimiento (indefinido) Fluconazol, caps.: 200 mg/d (AI) Itraconazol, caps.: 200 mg/d (BI) Anfotericina B iv: 1 mg/kg/ semana (AI)</p>

Tabla 3. **Diagnóstico y tratamiento* de las micosis orofaríngeas (no candidiásicas) en la infección por el VIH**

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Peniciliosis	<i>P. marneffe</i>	Clínica: Remeda candidiasis eritematosa. Muy rara. Diagnóstico: Biopsia y cultivo	Peniciliosis (sistémica) Inducción Anfotericina B iv: 0,7-1mg/kg, 2 sem→Itraconazol oral: 400mg/d, 4-8 sem (BI) Mantenimiento Itraconazol oral: 200 mg/d (AI) Anfotericina B iv: 50 mg/semana**
Geotricosis	<i>G. candidum</i>		Anfotericina B iv: 0,7-1 mg/kg

* El tratamiento específico irá asociado al antirretroviral correspondiente. **No estudios comparativos.

Tabla 4. **Diagnóstico y tratamiento* de las lesiones virales orales en la infección por el VIH.**

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Herpéticas	Herpes simple (VHS)	Clínica: Pródromo de prurito o ardor seguido de vesículas de bordes irregulares, dolorosas que se ulceran en labios, paladar o gíngiva. Diagnóstico: Clínica, citología e identificación de VHS	INDUCCIÓN Aciclovir oral: 400-800x3-5/d, 7-10 d (AI) iv: 5-10mg/kg/8h, 7-10 d (AI) Famciclovir oral:125-250mg/12h, 7-10 d(AI) Valaciclovir oral: 500mg-1g/8-12h, 7-10d (AI) No respuesta: Foscarnet iv: 40 mg/8h,10d (AI) PROFILAXIS No precisa, salvo recurrencias frecuentes Aciclovir oral: 200-400 mg/8-12h (AI) Famciclovir oral: 250 mg/12 h (AI) Valaciclovir oral: 500 mg/12 h (CIII)
	Varicela zóster (VVZ)	Clínica: Pródromo de dolor dentario seguido de vesículas/úlceras en trayecto del trigémino. Diagnóstico: Clínica, citología, e identificación de VHZ	INDUCCIÓN Aciclovir oral: 800 mgx5/d, 10-14 d (AI) iv: 5-10 mg/kg/8h, 10-14 d (AI) Valaciclovir oral: 1000 mg/8h, 10-14 d (BIII) Famciclovir oral: 250-500mg/8h, 10-14d (BIII) No respuesta: Foscarnet iv: 40mg/8h, 10-14d (AI) PROFILAXIS No fármacos eficaces

Tabla 4. **Diagnóstico y tratamiento*** de las lesiones virales orales en la infección por el VIH.

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Herpéticas	Citomegalovirus (CMV)	<p>Clínica: Similar a VHS. A veces coinfección por ambos virus.</p> <p>Diagnóstico: Demostración vasculitis y cuerpos de inclusión por CMV.</p>	<p>INDUCCIÓN</p> <p>Ganciclovir iv: 5mg/kg/12 h, 14-21 d (AI)</p> <p>Cidofovir iv: 5mg/kg/sem (2 sem) con probenecid 2 g (3 h antes) y 1 g (2 h después) del cidofovir (AI)</p> <p>Foscarnet iv: 90 mg/kg/12h, 14-21 d (AI)</p> <p>MANTENIMIENTO</p> <p>Ganciclovir iv: 5mg /kg/d (AI) oral: 1000 mg/8h (AI)</p> <p>Cidofovir iv: 5 mg/kg cada 2 sem con probenecid 2 g (3 h antes) y 1 g (2 h después) del cidofovir (AI)</p> <p>Foscarnet iv: 90–120 mg/kg/d (AI)</p> <p>Valganciclovir: 900 mg oral/d (BI)</p>
Verrugas	Papilomavirus (VPH)	<p>Clínica: Múltiples verrugas vegetantes o planas, recurrentes. No casos descritos de malignización.</p> <p>Diagnóstico: Clínica y demostrar VPH.</p>	<p>Excisión quirúrgica, láser, podofilino. Recidivas frecuentes.</p>
Leucoplasia oral vellosa (LOV)	Epstein-Barr (VEB)	<p>Clínica: lesión blancogrisácea, "pilososa", en borde lateral lengua.</p> <p>Diagnóstico: Clínica, a veces demostrar VEB.</p>	<p>No suele precisar tratamiento.</p> <p>Si molestias: Aciclovir, 1,2-2 g/día, 5-7 d (CIII)</p> <p>Podofilino sol, 1aplic/d, 5d (CIII)</p>

* El tratamiento específico irá asociado al tratamiento correspondiente

Tabla 5. **Diagnóstico y tratamiento de lesiones bacterianas, idiopáticas y neoplásicas en la infección por el VIH**

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
BACTERIANAS Periodontitis por el VIH	Desconocida Tabaco Alt. CD4+ Alt. PMN* Alt. flora	Clínica: Úlceras dolorosas, gingivorragia y destrucción de tejido periodontal y óseo Diagnóstico: Aspecto clínico	Higiene bucal, evitar tabaco y enjuagues orales con clorhexidina. Desbridamiento y aplanamiento raíces con antisépticos (povidona yodada) Antibióticos: Amoxicilina-clavulánico oral: 250-500/8h, 7-14d Clindamicina oral: 300 mg/8h, 7-14d Metronidazol oral: 250-500 mg/8h, 7-14d
Gingivitis por el VIH	Desconocida	Clínica: Bandas o líneas rojas y edematosas en mucosa gingival Diagnóstico: Apariencia clínica	Higiene bucal Enjuagues orales con clorhexidina
IDIOPATICAS Úlceras aftosas Recurrentes (UAR)	Desconocida	Clínica: UAR mayor, menor y herpetiforme. Persistentes y recurrentes Diagnóstico: Por exclusión, precisa biopsia	Menores: Elixir dexametasona (tópico): 5ml/8-24h Mayores: Talidomida: 200mg/d, 6 sem→100mg/2sem Prednisona: 40 mg/día, 1-2 sem
Enfermedad de glándulas salivales	Desconocida ≠respuesta CD8+	Clínica: Aumento parótidas, xerostomía y queratoconjuntivitis seca. Aumenta caries y enfermedad periodontal Diagnóstico: Clínica, infiltrado glándula salival linfoplasmocitario, predominio CD8.Descartar fármacos	Profilaxis caries y estimulantes salivales Si gran hipertrofia: exéresis o radioterapia
PTI**	Autoinmune	Clínica: gingivorragia y equimosis Diagnóstico: Proceso hematológico	Tratamiento de enfermedad subyacente

Tabla 5. **Diagnóstico y tratamiento de lesiones bacterianas, idiopáticas y neoplásicas en la infección por el VIH**

FORMA CLÍNICA	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
NEOPLASIAS Sarcoma Kaposi	Herpes humano 8	Clínica: Máculas o nódulos que se ulceran o necrosan. A veces dificulta habla o masticación Diagnóstico: Clínica y biopsia	No existen pautas establecidas Pequeñas: crioterapia, cirugía, láser, inyecciones intralesionales de vinblastina (BIII) Extensas: Radioterapia (BIII)
LNH***	Herpes humano 8 Epstein-Barr Oncogenes	Clínica: Úlceras múltiples tumefactas y recurrentes en cavidad oral Diagnóstico: Biopsia	Similar a otras localizaciones de LNH CHOP (AII) EPOCH (BII) Estadío AI: 3-4 ciclos más RT (AIII) Resto: 6-8 ciclos. Añadir: FSCG**** (AI)
Carcinoma	Carcinoma de células escamosas	Clínica: Pápulas y nódulos orales Diagnóstico: Biopsia.	Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos irán asociados al antirretroviral correspondiente. *PMN: polimorfonucleares. **PTI: púrpura trombocitopénica idiopática. ***LNH: linfoma no hodgkiniano. ****FSCG: factor estimulante

Bibliografía

1. Greenspan JS and Greenspan D. Oral disease in human immunodeficiency infection. In: DeVita VT Jr, Hellman S, and Rosenberg SA. AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention, 4th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 355-363.
2. Soriano V y González-Lahoz J. Manual del SIDA, 4ª edición. Permanyer ; 2001.
3. Phelan JA. Oral manifestations of human immunodeficiency virus infection. Med Clin North Am 1997; 81:511-31.
4. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662-78.
5. 2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Recomm Rep 2002; 51(RR-8):1-52.
6. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30:688-95.
7. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30:710-8.

8. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000; 30:696-709.
9. Pistorius A, Willershausen B. Cases of HIV-associated characteristic periodontal diseases. Eur J Med Res 1999; 4:121-5.
10. Greenspan D and Greenspan JS. HIV-related oral disease. Lancet 1996; 348:729-33.
11. Itin PH, Lautenschlager S. Viral lesions of the mouth in HIV infected patients. Dermatology 1997;194:1-7.
12. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. AIDS 2000; 14:1211-7.
13. Schacker T, Hu H, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128:21-8.
14. Balfour HH. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999; 340:1255-68.
15. Gnann JW Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1139-45.
16. Vafai A, Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. Am J Med Sci 2001; 321:372-80.
17. Gnann J, Whitley RJ. Herpes Zoster in HIV-seropositive patients. N Engl J Med 2002; 347:340-6.
18. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of the potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. Arch Intern Med 1998; 158:957-69.
19. Gradoni L, Bryceson A, Desjeux P. Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. Bulletin of the World Health Organization 1995; 73:191-7.
20. Laguna F. Coinfección por *Leishmania* y VIH. Novedades terapéuticas. AIDS Cyber J 2000; 3: 106-9.
21. Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. Lancet 1996; 348:587-91.
22. Miralles P, Podzamczar D, De la Calle M, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi y el cáncer de cérvix uterino en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2002; 118:788-95.
23. Ribera JM. Linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1999; 112:349-56.
24. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2002; 118:225-36.
25. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J. Thalidomide for aphthous ulcers in HIV infection. N Engl J Med 1997; 337:1086-7.

Capítulo 14

ENFERMEDAD ESOFÁGICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Ignacio Moreno Maqueda, Manuel Torres Tortosa y Jesús Canueto Quintero

INTRODUCCIÓN

La disfagia y odinofagia son síntomas frecuentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que un tercio de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) presentan síntomas esofágicos en el trascurso evolutivo de su enfermedad. La aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado esta incidencia al reducir la frecuencia de infecciones oportunistas.

Otras circunstancias han influido en los últimos años en el manejo de esta patología. El reconocimiento de formas de candidiasis esofágica refractarias al tratamiento estándar ha dado paso a la aparición de pautas de tratamiento alternativas y nuevos fármacos, así como al uso de técnicas de sensibilidad in vitro a antifúngicos. Por otra parte, el TARGA modifica la evolución de la patología esofágica del paciente con infección por el VIH y disminuye el número de recurrencias de la misma (1).

En la actualidad el abordaje del paciente con infección por el VIH y síntomas esofágicos, puede llevarse a cabo de un modo sistematizado y secuencial. En la mayoría de los casos la causa es una enfermedad tratable, que requiere exclusivamente una evaluación clínica detallada y un tratamiento empírico. No obstante, es preciso conocer cuáles son sus causas menos frecuentes, los procedimientos diagnósticos más apropiados en su evaluación, sus indicaciones concretas y la actitud ante el fracaso del tratamiento.

EVALUACIÓN INICIAL

Causas no directamente relacionadas con la infección por el VIH

Una consideración importante en el abordaje inicial de esta patología, es la posibilidad de que los síntomas del paciente se deban a procesos no asociados a la infección por el VIH. Las principales son:

- Medicamentos: Son causa conocida de síntomas esofágicos un amplio grupo de medicamentos entre los que cabría destacar algunos fármacos antirretrovirales (zalcitabina, zidovudina), antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, cloruro potásico,

hierro, teofilina, anticolinérgicos o antagonistas del calcio. Por otra parte, los antibióticos, corticoides e inmunosupresores son causa de mayor incidencia de candidiasis esofágica en los pacientes con infección por VIH.

- Otras causas no relacionadas directamente con la infección por el VIH son posibles, como el reflujo gastro-esofágico, la impactación alimentaria o el carcinoma de esófago.

Causas más frecuentes de síntomas esofágicos en los pacientes con infección por el VIH

La causa más frecuente de síntomas esofágicos en pacientes con infección por el VIH es la infección por *Candida* spp. (50%-70%). Le siguen en frecuencia la infección por citomegalovirus (CMV) (10%-20%), las úlceras idiopáticas (10-20%) y la esofagitis herpética (2%-5%). Dos consideraciones adicionales permiten profundizar en estos diagnósticos.

- El estado de inmunodepresión del paciente. La candidiasis esofágica y la esofagitis herpética aparecen por debajo de 200 linfocitos CD4+ cel/ μ L, mientras que la esofagitis por CMV y las úlceras idiopáticas lo hacen casi exclusivamente por debajo de 100 linfocitos CD4+ cel/ μ L. La consideración del estado inmunológico debe hacerse teniendo en cuenta si el paciente está recibiendo TARGA con respuesta virológica adecuada, dado que actualmente se considera que la frecuencia de infecciones oportunistas para un determinado nivel de inmunosupresión es diferente según se esté o no realizando tratamiento antirretroviral de alta eficacia.
- La forma de presentación clínica. Una evaluación detallada de los síntomas pretende clásicamente diferenciar entre la presencia de patología esofágica ulcerada y la infección esofágica por *Candida*:
 - La disfagia leve-moderada de carácter difuso acompañada de muguet y en ausencia de úlceras orales es sugestiva de candidiasis. El valor predictivo positivo y negativo de la candidiasis orofaríngea en el diagnóstico de la candidiasis esofágica es, respectivamente, del 90% y 82% (2).
- La mayor intensidad de los síntomas, su carácter más localizado, en ausencia de muguet y con aparición concomitante de úlceras orales orienta hacia una patología ulcerada como causa de los síntomas. La sensibilidad y especificidad del hallazgo de úlcera orofaríngea para el diagnóstico de patología ulcerada esofágica es, respectivamente, 11% y 97% (2).

Las principales limitaciones de esta aproximación son: a) la falta de especificidad del perfil clínico para diferenciar ambos grupos etiológicos, b) que hasta un 30% de pacientes con candidiasis esofágica comprobada endoscópicamente se presentan sin muguet, y c) que hasta en un 25% de los casos de candidiasis esofágica puede presentarse con otra causa concomitante de afectación esofágica. La aparición de fiebre no explicable por otra causa o la presencia de lesiones oculares asociadas, son datos a favor de la etiología por CMV como causa de los síntomas esofágicos.

Causas infrecuentes de síntomas esofágicos en pacientes con infección por el VIH

Existen un conjunto amplio de patologías que, de un modo infrecuente, pueden ser causa de síntomas esofágicos en los pacientes con infección por el VIH. La presencia de síntomas asociados o el conocimiento de su presencia en otros órganos deben alertar sobre la posibilidad de que puedan ser la causa de los síntomas esofágicos. Entre ellas cabe considerar sarcoma de Kaposi, tuberculosis, linfoma, primoinfección por el VIH, *Mycobacterium avium complex*, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiasis e histoplasmosis.

Objetivo de la evaluación inicial

Permitir elegir entre las siguientes actitudes:

- Actitud diagnóstico-terapéutica dirigida a una entidad no relacionada con la infección por el VIH.
- Retirada de medicamentos que pudieran ser responsables de los síntomas.
- Endoscopia oral.
- Tratamiento empírico: El uso de fluconazol como tratamiento empírico en pacientes con infección por el VIH y disfagia de nueva aparición, arroja resultados positivos en términos de coste-eficacia y coste-beneficio respecto a la endoscopia oral (3).

EVALUACIÓN TRAS FRACASO DE TRATAMIENTO EMPÍRICO

El tratamiento con fluconazol produce una rápida mejoría de los síntomas en pacientes con candidiasis esofágica, por lo que en general se considera que una semana de tratamiento puede ser suficiente para considerar otras posibles etiologías como causa de la persistencia de los síntomas (4). La causa más frecuente de fracaso de tratamiento empírico es la patología ulcerada esofágica (5).

La exploración fundamental en el diagnóstico de la patología esofágica en el paciente con infección por el VIH es la endoscopia oral, que permite el diagnóstico en el 70%-95% de los casos (6). El esofagograma baritado no es un procedimiento diagnóstico recomendado en esta patología por su baja rentabilidad diagnóstica (20%-30%), salvo que la orientación del paciente se esté llevando a cabo en busca de una patología concreta en la que la rentabilidad de la prueba la haga de elección.

La realización de endoscopia oral llevada a cabo por fracaso de tratamiento empírico o por sospecha inicial de patología no abordable de modo empírico, debe orientarse a conseguir información adecuada en dos sentidos:

Morfológica:

- Lesiones de candidiasis esofágica. En presencia de lesiones de pseudomembranas esofágicas el diagnóstico de candidiasis esofágica está establecido. *Candida albicans* es la causa más frecuente de candidiasis esofágica. Es necesario considerar la posibilidad de existencia de lesiones ulceradas bajo las lesiones de candidiasis.

- Lesiones ulceradas:
 - Úlceras pequeñas, superficiales y coalescentes, con zonas de esofagitis erosiva y a veces con aspecto crateriforme ("volcano ulcers") son sugestivas de infección herpética.
 - Úlceras únicas o escasas, distales, bien circunscritas y con mucosa restante respetada orientan hacia la infección por CMV o las úlceras idiopáticas.
 - Úlceras de localización en tercio medio de esófago son sugestivas de ser secundarias a medicamentos.
- Lesiones de estenosis. La estenosis complica la enfermedad ulcerativa esofágica en el paciente con infección por el VIH en un 8% de los casos, siendo habitualmente consecuencia de la infección por CMV, herpes simple o de las úlceras idiopáticas, pero también de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (7).
- Otras posibles lesiones se ha descrito en estos pacientes, tales como sarcoma de Kaposi, linfoma o fístula traqueoesofágica. La fístula traqueoesofágica o mediastínica se ha descrito habitualmente como complicación de la tuberculosis pero puede deberse a otras causas como *Mycobacterium avium complex*, CMV, herpes o úlceras idiopáticas.

Microbiológica:

- Esofagitis por *Candida* resistente a fluconazol. Ante la existencia de fracaso de tratamiento con fluconazol comprobado por persistencia de lesiones de candidiasis en endoscopia, es necesaria la toma de muestra para identificación y sensibilidad a antifúngicos. Recientemente se viene reconociendo una mayor frecuencia de infecciones por *C. albicans* refractarias al tratamiento con fluconazol, así como de infección por *Candida* no albicans.
- Es necesario distinguir entre resistencia clínica y resistencia in vitro. En el primer caso hay fracaso en la erradicación de la infección en ausencia de resistencia in vitro; sus causas pueden ser niveles séricos bajos del medicamento por incumplimiento terapéutico, malabsorción o interacciones con otros fármacos, así como secundaria a inmunosupresión muy intensa. En el caso de resistencia in vitro hay que distinguir entre resistencia primaria o intrínseca y resistencia secundaria o adquirida.
- Lesiones ulceradas. El diagnóstico de las lesiones ulceradas esofágicas pasa invariablemente por la biopsia de las lesiones (8). Las biopsias deben realizarse del centro y de la periferia de las lesiones. Se desconoce con certeza el número de biopsias necesarias para alcanzar la máxima rentabilidad diagnóstica, pero pueden ser necesarias al menos 10 biopsias para el diagnóstico de la etiología viral, especialmente por CMV (9). El diagnóstico de la infección por CMV se realiza habitualmente por la identificación del efecto citopático en las células (inclusiones intranucleares) mediante hematoxilina-eosina, pudiendo ser de valor las tinciones inmunohistoquímicas para la confirmación de la infección y siendo inútil tanto la serología como el estudio de muestras de citología. Las inclusiones intracitoplasmáticas de la infección por herpes simple son visibles tanto en muestras de biopsia como de citología y el cultivo tiene

valor diagnóstico en esta patología. El diagnóstico de las úlceras idiopáticas se lleva a cabo por exclusión.

TRATAMIENTO

Candidiasis esofágica

- El tratamiento tópico es ineficaz. La candidiasis esofágica debe tratarse con azoles sistémicos. El tratamiento de elección es fluconazol oral, que es superior a ketoconazol y a itraconazol en cápsulas (10-12). Ketoconazol tiene mayor número de efectos indeseables e interacciones medicamentosas. Itraconazol en solución (13) y la combinación itraconazol en cápsulas más fluorocitosina (14) tienen eficacia similar a fluconazol en cápsulas.
- Candidiasis esofágica refractaria a fluconazol:
 - *Candida albicans*. Son factores predisponentes de la misma: episodios previos de candidiasis mucosa, tratamiento previo con fluconazol, duración del mismo e inmunosupresión avanzada (15,16). Una primera aproximación a este problema sería aumentar la dosis de fluconazol a dosis de 400 mg/día o superiores. Más del 80% de los pacientes con candidiasis refractaria a fluconazol responden a itraconazol en solución (17). Anfotericina B IV es también efectiva (18). Recientemente se ha descrito que caspofungina IV es tan eficaz como fluconazol IV y tan eficaz como anfotericina B IV en el tratamiento de la candidiasis esofágica (19,20). Vori-conazol (400 mg/día) es tan efectivo como fluconazol (200 mg/día) por lo que podría ser una opción también en estos pacientes (21), existiendo estudios in vitro en este sentido (22). El uso de test de sensibilidad a antifúngicos tienen capacidad predictiva de la respuesta a fluconazol e itraconazol (23,24).
 - En los pacientes con infección por el VIH con inmunosupresión profunda y candidiasis refractaria a tratamiento, fluconazol de mantenimiento puede ser efectivo en la profilaxis de recidivas (25). No obstante, la mayor frecuencia de aparición de resistencia a fluconazol en su uso prolongado, obligan a reservar esta recomendación para casos muy concretos y la recomendación válida para la mayoría de pacientes es tratar los episodios agudos evitando la profilaxis primaria o secundaria de esta infección. En los casos recidivantes el TARGA es de importancia crítica en el tratamiento y la prevención de recidivas (1, 26).
 - *Candida* no *albicans*. Entre otras, se han descrito casos de infección por *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Estas especies tienen un porcentaje significativo de resistencia a itraconazol y anfotericina B. *C. krusei* presenta resistencia intrínseca a fluconazol. *C. glabrata* puede presentar resistencia al fluconazol y en ocasiones la sensibilidad al mismo es dosis-dependiente.
- Esofagitis herpética. El tratamiento con aciclovir, inicialmente intravenoso y continuado oral hasta completar 2-3 semanas, es el de elección. Ganciclovir y foscarnet son también efectivos, pero el perfil de toxicidad de este último hace que deba reservarse a casos resistentes a aciclovir.

- Esofagitis por CMV. Ganciclovir es el tratamiento de elección produciendo respuesta clínica en el 75% de los pacientes. Hasta un 30% de ellos presentan toxicidad por ganciclovir, siendo foscarnet la alternativa al mismo. Cidofovir se ha usado en casos esporádicos. En general, la recidiva ocurre hasta en un 30% de los pacientes, requiriéndose nuevo tratamiento y posterior terapia de mantenimiento. La instauración del TARGA es fundamental en la evolución de estos pacientes (1, 27).
- Úlceras esofágicas idiopáticas. Los corticoides orales son el tratamiento de elección (28). Talidomida es efectiva en el tratamiento de esta patología, con una tasa de respuesta clínica y endoscópica de un 90% (29,30). Los principales efectos secundarios de la misma son somnolencia, exantema y neuropatía periférica y está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil. La administración intralesional de corticoides debe considerarse una terapia de segunda línea. La tasa de recidivas de las úlceras idiopáticas es del 40%-50%. El uso de talidomida en dosis bajas intermitentes no previene las recurrencias (31).

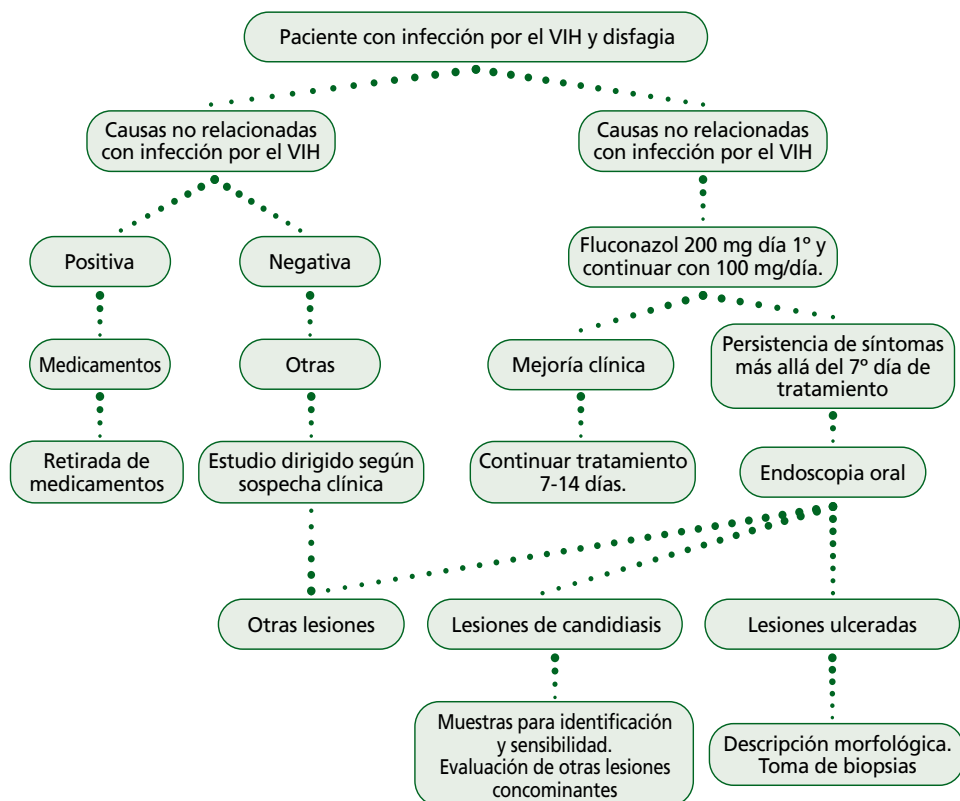
Tabla 1. **Principales recomendaciones en el manejo de la patología esofágica en pacientes con infección por el VIH: calidad de evidencia y potencia de la recomendación**

Recomendación	Grado
Uso empírico de tratamiento con fluconazol previo a endoscopia en pacientes con infección por el VIH y síntomas esofágicos de reciente aparición.	BII
Uso de tratamiento vía sistémica	BII
Tratamiento de elección inicial en la candidiasis esofágica fluconazol cápsulas (100 mg/día) o itraconazol solución (200 mg/día) durante 14-21 días.	AI
Menor eficacia de ketoconazol e itraconazol cápsulas que fluconazol en cápsulas.	AI
Itraconazol solución (200 mg/día o superior) como tratamiento de elección en candidiasis esofágica refractaria a fluconazol.	AII
Anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg/día) eficaz en candidiasis esofágica refractaria a opciones previas.	BII
Utilidad de test de sensibilidad a antifúngicos en pacientes con infección refractaria a tratamiento.	BII
Importancia del TARGA en el manejo del paciente con SIDA y patología esofágica.	BII

Tabla 2. Tratamiento de las causas más frecuentes de patología esofágica en pacientes con infección por el VIH

	Candidiasis esofágica	Esofagitis por citomegalovirus	Esofagitis herpética	Úlceras esofágicas idiopáticas
Tratamiento en fase aguda	Fluconazol (100-400 mg/día o superior)	Ganciclovir (5 mg/kg IV/12h)	Aciclovir (5 mg/kg IV/8h)	Prednisona (40 mg/día 14-28 días, posterior descenso progresivo de dosis)
	Itraconazol suspensión (200 mg/día)	Foscarnet (40-60 mg/kg IV/8h)	Famciclovir (250 mg/8h)	Talidomida (200 mg/día, 14 días)
	Anfotericina B (0,3-0,5 mg/kg/día IV)		Valaciclovir (1000 mg/12h)	Corticoides en administración intralesional
	Caspofungina (50 mg/día IV)		Foscarnet (40 mg/kg IV/8h)	
	Voriconazol (400 mg/día)			
	Duración: 14-21 días	Duración: 14-21 días	Duración: 14-21 días	
Tratamiento de mantenimiento	Se desaconseja en general. Importancia del TARGA	Tras tratamiento de la primera recurrencia. Importancia del TARGA	Arbitrario	No

Figura 1. Diagrama de flujo para el manejo del paciente con infección por el VIH y síntomas esofágicos.



Bibliografía

1. Bini EJ, Micale PL, Weinshel EH. Natural history of HIV-associated esophageal disease in the era of protease inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1301-7.
2. Wilcox CM, Straub RF, Clark WS. Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1938-41.
3. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996; 110:1803-9.
4. Wilcox CM. Short report: time course of clinical response with fluconazole for *Candida* oesophagitis in patients with AIDS. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:347-50.
5. Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN, Clark WS. Etiology of esophageal disease in human immunodeficiency virus-infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med* 1996; 101:599-604.
6. Sor S, Levine MS, Kowalski TE, Laufer I, Rubesin SE, Herlinger H. Giant ulcers of the esophagus in patients with human immunodeficiency virus: clinical, radiographic, and pathologic findings. *Radiology* 1995; 194:447-51.
7. Wilcox CM. Esophageal strictures complicating ulcerative esophagitis in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:339-43.
8. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:481-4.
9. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with HIV infection and esophageal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:587-93.
10. Laine L, Rabeneck L. Prospective study of fluconazole suspension for the treatment of esophageal candidiasis in patients with AIDS. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:553-6.
11. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:613-7.
12. Laine I, Dretler RH, Contreas CN, et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:655-60.
13. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176:227-32.
14. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study. The *Candida* Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. *Chest* 1996; 110:1507-14.
15. Masia Canuto M, Gutierrez Rodero F, Ortiz de la Tabla Ducasse V, et al. Determinants for the development of oropharyngeal colonization or infection by fluconazole-resistant *Candida* strains in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:593-601.
16. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:749-56.

17. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses* 1996; 39 (Suppl 1):102-6.
18. Lake DE, Kunzweiler J, Buell DN, Islam MZ. Fluconazol versus amphotericin B in the treatment of esophageal candidiasis in cancer patients. *Chemotherapy* 1996; 42:308-14.
19. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized, double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529-35.
20. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
21. Ally R, Scumman D, Kreisel W, et al, and the Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447-54.
22. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:575-7.
23. Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2369-73.
24. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro- in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24:235-47.
25. Agreti MG, de Bernardis F, Mondello F, et al. Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients: an open, multicenter study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10:17-22.
26. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1291-4.
27. Monkemuller KE, Wilcox CM. Esophageal ulcer caused by cytomegalovirus: resolution during combination antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 2000; 93:818-20.
28. Wilcox CM, Schwartz DA. Comparison of two corticosteroid regimens for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2163-7.
29. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1999; 180:61-7.
30. Alexander LN, Wilcox CM. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:301-4.
31. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. *J Infect Dis* 2001; 183:343-6.

Capítulo 15

SÍNDROME DIARREICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Ignacio Suárez Lozano, José María Fajardo Picó y José Adolfo Chacón

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea en el paciente con infección por el VIH se define como la presencia de 2 ó más deposiciones al día o por la presencia de deposiciones líquidas. Para definir una diarrea como crónica debe estar presente durante al menos 30 días.

La diarrea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en las personas infectadas por el VIH. Su prevalencia en series clínicas varía en función de la procedencia de los pacientes y del momento evolutivo de la enfermedad. En un estudio de cohortes la incidencia de diarrea fue de 14,2 por 100 personas-año. En los pacientes con menos de 50 linfocitos CD4+ la probabilidad de desarrollar diarrea fue del 48,5% al cabo de un año, 74,3% a los dos años, y de un 95,6% a los tres años (1). Otros aspectos importantes que influyen en la prevalencia son el ámbito geográfico y las costumbres sexuales: la diarrea en el paciente infectado por el VIH es más frecuente en el varón homosexual y en países subdesarrollados. La diarrea también puede aparecer como consecuencia del tratamiento con antimicrobianos o ser un efecto secundario del tratamiento antirretroviral (2).

La diarrea en el paciente infectado por el VIH evoluciona hacia la cronicidad con frecuencia y tiene una morbilidad asociada importante. Los pacientes con SIDA y diarrea crónica consumen más recursos médicos, tienen menos calidad de vida, pierden peso con mayor rapidez y su supervivencia es menor. La persistencia de la diarrea durante más de un mes, acompañada de una pérdida de peso no explicada superior a un 10% es una condición incluida en la definición de caso de SIDA. A pesar de que en la era del TARGA su incidencia en las personas infectadas por el VIH ha descendido de manera drástica (3), la diarrea fue la causa del 2,8 % de los ingresos en el estado de New York durante 1998 (4).

ETIOLOGÍA

La diarrea aguda en el paciente infectado por el VIH tiene un espectro etiológico similar a la de las personas no inmunodeprimidas (Tabla 1). *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. son los causantes de los cuadros más graves y es frecuente que cursen con bacteriemia. La posibilidad de una infección por *Clostridium difficile*

debe tenerse siempre en cuenta en pacientes con hospitalización reciente o que han sido tratados con antibióticos recientemente. Los virus entéricos causan el 15%-30% de los cuadros diarreicos agudos. Entre un 25%-40% de los pacientes no hay ninguna causa infecciosa subyacente; en estos casos la diarrea puede estar relacionada con medicamentos, la dieta, o el síndrome del intestino irritable. Hay que tener siempre presente que la diarrea es un efecto secundario frecuente del tratamiento antirretroviral.

Las infecciones por parásitos son una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes más inmunodeprimidos (tabla 2). La afectación del intestino delgado puede estar causada por una infección por *Cryptosporidium*, *Isoospora*, *Giardia* o *Microsporidium*. *Entamoeba histolytica* afecta de forma preferente al ciego, íleon terminal y colon ascendente. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado puede producir un síndrome diarreico crónico con cultivo de heces negativo.

Microsporidium es un protozoo intracelular obligado que forma esporas muy pequeñas, con una transmisión sobre todo fecal-oral. Incluye más de 90 géneros y miles de especies, pero las que producen infección intestinal asociada al VIH (con menos de 100 linfocitos CD4+ cel/ μ L) son *Enterocytozoon* y *Encephalitozoon* (5). La más frecuente de éstas, *Enterocytozoon bienewisi*, provoca más del 90% de los casos. Se ha detectado en heces de pacientes sin diarrea, lo que crea cierta incertidumbre a la hora de valorar su papel en la génesis de la diarrea crónica. Hasta en el 28% se detecta conjuntamente con *Cryptosporidium*. *E. bienewisi* produce diarrea crónica, malabsorción y pérdida de peso en pacientes inmunodeprimidos, permaneciendo en los enterocitos del intestino delgado y el epitelio de la vía biliar. Por ello además puede producir colangitis o colecistitis, y elevación de la fosfatasa alcalina. En cambio *Encephalitozoon intestinalis* (*Septata*) puede diseminarse más allá del intestino porque infecta a los macrófagos.

Cryptosporidium parvum es un protozoo capaz de producir diarrea autolimitada en huéspedes inmunocompetentes. Penetra en el organismo por vía oral y se elimina por las heces en forma de ooquistes, que son inmediatamente infectantes y tienen una elevada resistencia en el medio ambiente. Prácticamente está ausente de los pacientes con más de 200 linfocitos CD4+ cel/ μ L. Su espectro clínico abarca desde la eliminación asintomática de ooquistes hasta la diarrea colérica fulminante. Puede presentar complicaciones como colitis, megacolon tóxico y neumatosis intestinal; la infección de la vía biliar, que sucede en el 10%-15%, se manifiesta por colostasis extrahepática. En varios estudios se ha encontrado una relación mayor que la casual entre la candidiasis esofágica y la criptosporidiasis.

Isoospora belli produce un cuadro clínico de diarrea acuosa abundante, superponible al del *Cryptosporidium*. Aparece en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+ cel/ μ L y se trata con cotrimoxazol eficazmente.

Los varones homosexuales tienen una mayor propensión a desarrollar una colitis invasiva por *E. histolytica*. Su forma de presentación es tórpida, con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, que evoluciona típicamente durante varias semanas. El diagnóstico puede realizarse mediante la identificación de parásitos en heces, aunque a veces es necesario recurrir a la rectosigmoidoscopia. La presencia de signos de colitis

con ulceración superficial distribuida a lo largo de todo el colon sugiere el diagnóstico. En una población con baja prevalencia la serología frente *E. histolytica* puede ser de cierta utilidad.

El tracto gastrointestinal es una importante puerta de entrada desde la cual el *Mycobacterium avium complex* (MAC) puede diseminarse. El mayor factor de riesgo para la infección por MAC es el nivel de linfocitos CD4+, siendo rara en pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 100 cel/ μ L. Es frecuente que se asocie a fiebre, síntomas constitucionales, anemia, hepatomegalia y fosfatasa alcalina elevada. La presencia de hepatomegalia, adenopatías y engrosamiento de las paredes del intestino delgado en la TAC debe hacernos sospechar su presencia. Los hemocultivos para micobacterias tienen una importante rentabilidad diagnóstica.

Citomegalovirus (CMV) puede producir infección intestinal grave. Frecuentemente ocasiona vasculitis que puede llegar a producir isquemia, perforación colónica y cuadro de abdomen agudo (son la causa del 33% de todas las indicaciones quirúrgicas urgentes en pacientes con SIDA). Ocurre solamente cuando existe inmunodepresión avanzada.

La infección por el VIH del enterocito y la disfunción del sistema inmune local, se han barajado como probable hipótesis para explicar la presencia de diarrea crónica idiopática (enteropatía del VIH). El diagnóstico de enteropatía por el VIH debería establecerse sólo tras haberse descartado otras enfermedades potencialmente tratables (6).

La diarrea crónica en el paciente con infección por el VIH puede estar producida por varios gérmenes de forma simultánea. En un estudio reciente de 155 individuos infectados por el VIH con diarrea crónica, se identificaron 2 ó más patógenos en el 29% de los individuos, siendo los más frecuentes *Microsporidium*, *Cryptosporidium* y CMV (7). La persistencia de los síntomas tras el tratamiento y erradicación de los patógenos identificados es una indicación para investigar la presencia de otros gérmenes.

Actualmente, la terapia antirretroviral, cuando es eficaz, mantiene la competencia inmunológica de los pacientes con infección por el VIH en un nivel que no permite el desarrollo de muchas de las infecciones oportunistas que antes les provocaban diarrea crónica y emaciación. Hay que tener en cuenta que algunos antirretrovirales pueden ocasionar diarrea, que puede afectar hasta a un 40% de los pacientes.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica en la práctica clínica debe estar orientada a identificar una causa infecciosa o una neoplasia susceptible de tratamiento, mediante una utilización juiciosa de los recursos diagnósticos. El enfoque diagnóstico de la diarrea en la persona infectada por el VIH debe integrar los datos obtenidos de una cuidadosa historia clínica, las características del paciente, el grado de inmunodepresión, el espectro etiológico y la información suministrada por los estudios complementarios.

El grado de inmunodepresión y el tratamiento antirretroviral son dos factores distintivos para evaluar la diarrea en este particular tipo de paciente (8). Es imprescindible

tener en cuenta la alta frecuencia de infecciones intestinales múltiples en enfermos con inmunodepresión avanzada, así como los efectos indeseables que produce el tratamiento antirretroviral.

En la historia clínica es importante valorar la intensidad, duración de los síntomas y los fármacos utilizados por el paciente, incluyendo el empleo inadvertido de catárticos (megadosis de vitamina C, medicamentos que contienen lactosa, comidas ricas en sorbitol). Es importante investigar la presencia de síntomas sugestivos de intolerancia a la lactosa o a las grasas. La asociación de síntomas digestivos altos, dolor umbilical, deposiciones abundantes y pastosas sugieren una afectación del intestino delgado con malabsorción, que en pacientes con linfocitos CD4+ <150 cel/μL pueden orientar hacia la posibilidad de una infección por *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *I. belli* o *Giardia*. El dolor en hemiabdomen izquierdo, asociado a deposiciones poco abundantes, tenesmo y hematoquecia son más frecuentes en la afectación del intestino grueso por citomegalovirus, *Shigella* o *Campylobacter*. La utilización previa de antibióticos debe alertarnos sobre la posibilidad de *C. difficile*. Siempre hemos de tener en cuenta las costumbres sexuales de los pacientes, viajes, su procedencia geográfica, exposición a animales, contacto con personas enfermas o el cuidado de niños pequeños. Siempre hay que valorar la presencia de fiebre o síntomas sistémicos de infección o neoplasia. La exploración ofrece poca información para el diagnóstico etiológico de la diarrea en el paciente infectado por el VIH; únicamente la pérdida reciente de peso orienta hacia gérmenes que cursan con malabsorción y/o diarrea crónica.

La evaluación inicial incluye:

1. Examen en fresco de heces recientes para evaluar la presencia de leucocitos, hemáties o trofozoitos móviles. Debe hacerse sobre un mínimo de tres muestras. La presencia de leucocitos sugiere una infección por gérmenes que causan diarrea inflamatoria y la sospecha diagnóstica puede restringirse aún más en presencia de sangre (tablas 1 y 2).
2. Determinación de sangre oculta en heces.
3. Coprocultivos.
4. Estudio parasitológico en al menos tres muestras de heces para la identificación de huevos y parásitos.
5. Tinciones modificadas para bacilos ácido-alcohol resistentes, y tinciones adecuadas para identificar oocistos de *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *I. belli*, en pacientes con linfocitos CD+ <200 cel/μL. También debe repetirse al menos tres veces.
6. Determinación de citotoxina de *C. difficile*.
7. Hemocultivos, si el paciente tiene fiebre o síntomas de infección sistémica. Hemocultivos para micobacterias si el paciente está intensamente inmunodeprimido o hay datos que sugieran infección por MAC.

Es importante la recolección, el transporte adecuado de las muestras para estudio y una comunicación fluida con el microbiólogo para obtener el mayor rendimiento posible del estudio.

Cuando en la evaluación inicial identificamos un patógeno potencial, debe administrarse el tratamiento específico dirigido al germen causante de la diarrea. Si la investigación inicial es negativa, o si tras erradicar el germen implicado, persiste una diarrea importante la evaluación posterior debe de individualizarse en cada caso (9).

En función de los síntomas podemos elegir entre varias opciones:

1. Sospecha de afectación del intestino delgado.
 - Endoscopia alta, biopsia del tracto gastrointestinal superior y aspirado duodenal. Deben obtenerse muestras para anatomía patológica y para cultivo de bacterias, virus, hongos y micobacterias. Hay que biopsiar todas las lesiones sospechosas. Si no hay lesiones mucosas deben tomarse varias muestras al azar de la mucosa del intestino delgado. La endoscopia es diagnóstica en la mayoría de los casos de infección por *Microsporidium* y su rentabilidad baja al 50 % en infecciones por *Giardia*, *Cryptosporidium* o MAC (10).
 - La biopsia del intestino delgado es útil para identificar parásitos presentes de forma intermitente en las heces, demostrar la existencia de atrofia vellosa o la presencia de macrófagos con MAC.
2. Sospecha de afectación del colon.
 - Rectosigmoidoscopia, que puede aprovecharse, si se realiza sin preparación, para obtener muestras para estudios microbiológicos. Deben biopsiarse todas las lesiones sospechosas. Si no hay lesiones mucosas deben tomarse varias muestras al azar de la mucosa rectal, que pueden permitir la identificación de inclusiones víricas (CMV), parásitos o infiltración por MAC. La realización de colonoscopia completa sólo debe hacerse en casos muy seleccionados, ya que su relación coste-eficacia es controvertida (11,12). Si se realiza, deberían obtenerse muestras del íleon terminal.
 - Test del aliento con determinaciones de C14 o hidrógeno, en caso de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la diarrea en el paciente infectado por el VIH, en aquellos casos en los que hemos identificado uno o varios gérmenes causales, está resumido en las tablas 1 y 2. En algunos casos seleccionados (figuras 1-2) puede optarse por un tratamiento antimicrobiano empírico, en espera del resultado de los estudios diagnósticos.

La rehidratación oral, mediante la fórmula de la OMS, permite aportar cantidades adecuadas de agua, glucosa y electrolitos, favoreciendo el restablecimiento de la función del epitelio intestinal. Las bebidas para deportistas generalmente contienen una cantidad inadecuada de electrolitos, por lo que no son un buen sustituto. La intolerancia a la lactosa es frecuente, por lo que es recomendable suprimir la leche y los derivados lácteos; algunos yogures bioactivos naturales son mejor tolerados.

Independientemente del tratamiento específico, el tratamiento sintomático, basado en la utilización juiciosa de medidas de tratamiento inespecíficas, es aconsejable para mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente. Para evitar el riesgo de

desencadenar un megacolon tóxico no deben emplearse en pacientes con fiebre, diarrea sanguinolenta, en presencia de leucocitos o hematíes en el examen en fresco de heces, ni en pacientes con dolor abdominal intenso o con signos de irritación peritoneal.

La fibra dietética y los suplementos de fibra pueden ser útiles como tratamiento sintomático. La fermentación bacteriana de la fibra suministra ácidos grasos de cadena corta que favorecen la función del epitelio del colon. La colestiramina, aunque puede ser de cierta utilidad, interfiere la absorción de múltiples fármacos y sólo debe emplearse en casos muy seleccionados.

Los medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal ofrecen un alivio sintomático útil en muchos casos. Su empleo puede producir algunos efectos indeseables que hay que tener en cuenta, tales como sequedad de boca, náuseas, vómitos o retraso en el vaciamiento gástrico. Los fármacos más empleados son el difenoxilato (1-2 comprimidos/6 horas) y la loperamida (4 mg, seguido de 2 mg después de cada deposición). En pacientes con diarrea asociada al tratamiento con nelfinavir puede ser útil la utilización de gluconato cálcico o enzimas pancreáticos.

La eficacia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia juega un papel fundamental en el tratamiento de la diarrea crónica idiopática y en el control de infecciones oportunistas con pocas opciones terapéuticas. En estudios retrospectivos su utilización se ha asociado a una disminución en la frecuencia de diarrea, un descenso en el número de recidivas y en un aumento significativo de peso en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. Su eficacia ha hecho que la utilización de octreótido o de la nutrición parenteral sean de uso excepcional en la actualidad.

Tabla 1. **Diarrea aguda**

AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
<i>Salmonella</i>	5-15%. Más frecuente con linfocitos CD4+ bajos	Diarrea acuosa, fiebre, leucocitos en heces +/-	Coprocultivo Hemocultivo	Ciprofloxacino, 750 mg/12 h, 14 d.
<i>Shigella</i>	1-3%	Diarrea acuosa, fiebre, heces sanguinolentas, leucocitos en heces +	Coprocultivo	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 3 días. Antiperistálticos contraindicados
<i>Campylobacter</i>	4-15%	Diarrea acuosa o sanguinolenta, fiebre. Leucocitos en heces +/-	Coprocultivo	Eritromicina 500 mg/6 h, 5 días. Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 5 d.
<i>Clostridium difficile</i>	3-15%. 50% en hospitalizados	Diarrea acuosa, colitis, megacolon tóxico, fiebre, leucocitosis. Tratamiento antibiótico previo. Leucocitos en heces +/-	Test de toxina en heces Endoscopia TAC	Metronidazol 250-500 mg/6 h, 14 d. Vancomicina 125 mg/6 h, 10-14 d. Antiperistálticos contraindicados
<i>E. coli entero-adhesivo</i>	10-20%	Diarrea acuosa, malabsorción	Ninguno útil	-
Virus entéricos	4-15%	Diarrea acuosa, de carácter crónico en el tercio de los casos	Ninguno útil actualmente	Soporte sintomático
Idiopática	25-40%	Variable. Causas no infecciosas: medicación, dieta, colon irritable	Todos los tests diagnósticos son negativos	Si diarrea aguda grave: ciprofloxacino 500 mg/12 h más metronidazol 250-500 mg/6 h, 5 d.

(+) positivos; (-) negativos

Tabla 2. **Diarrea crónica**

Linfocitos CD4+	AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
	<i>Giardia</i>	1-3%	Enteritis. Diarrea acuosa. Malabsorción, flatulencia	Estudio parasitológico en heces	Metronidazol 250 mg/8 h, 10 d.
Cualquiera	<i>Entamoeba</i>	1-3%	Colitis, heces sanguinolentas. No fiebre. Muchos portadores asintomáticos	Estudio parasitológico en heces	Metronidazol 750 mg/8 h, 10 d. Luego yodoquinol 650 mg/8 h, 21 d.

Tabla 2. **Diarrea crónica**

Linfocitos CD4+	AGENTE	FRECUENCIA	CLÍNICA	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
Cualquiera	Sobrecrecimiento bacteriano	?	Diarrea acuosa, malabsorción, caquexia. Asociación con hipoclorhidria	Test del hidrógeno en el aliento. Cultivo del aspirado duodenal	Amoxicilina-clavulánico, 500-125 mg/8 h. Doxiciclina 100 mg/12 h.
	Idiopática	20-30%	Más frecuente con < 200/μL linfocitos CD4+. Diarrea acuosa, malabsorción, y leucocitos en heces	Biopsia sin causa infecciosa identificable	Tratamiento de soporte y nutricional
	TAR	15-50%	Diarrea acuosa moderada, indolora, sin clínica constitucional.	Sin causa identificable	Loperamida. Carbonato cálcico
<200/μL	<i>Cryptosporidium</i>	10-30%	Enteritis, diarrea acuosa. Fiebre variable. Dolor abdominal y heces abundantes. Malabsorción. Leucocitos en heces -	Tinciones modificadas específicas, para mostrar micobacterias u oocitos	No hay tratamiento que haya demostrado mejor rendimiento que el placebo. El TAR es eficaz
<100/μL	<i>Microsporidium</i>	15-30%	Enteritis, diarrea acuosa, sin fiebre. Malabsorción. Caquexia. Remite en meses. Leucocitos en heces -	Biopsia (Examen microscópico o Giemsa). Fluorescencia con calcoflúor	Albendazol 400-800 mg/12 h, 3 semanas. Fumagilina 20 mg/8 h, 2 semanas
	<i>Isoospora</i>	1-3%	Enteritis, diarrea acuosa, sin fiebre. Caquexia y malabsorción. Sin leucocitos fecales	Tinción de heces para oocitos o micobacterias	Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg/6 h 10 d. Pirimetamina 50-75 mg más ácido fólico 10 mg al día
<50/μL	CMV	15-40%	Colitis y/o enteritis. Fiebre, calambres, perforación, hemorragia, úlceras. Sangre en heces posible. Leucocitos +	Biopsia. TAC (enteritis y/o pancolitis o afectación segmentaria)	Ganciclovir iv, 5 mg/kg/12 h. Foscarnet iv, 90 mg/kg/12 h. 3-6 semanas.
	MAC	10-20%	Enteritis, diarrea acuosa, fiebre y caquexia. Dolor abdominal difuso. Leucocitos en heces +	Hemocultivo. Biopsia intestinal. TAC (datos sugestivos)	Claritromicina 500 mg/12 h más etambutol 15 mg/kg/d más rifabutina 300 mg/d.
Cualquiera	TAR	15-50%	Diarrea acuosa moderada, indolora, sin clínica constitucional	Sin causa identificable.	Loperamida Carbonato cálcico

(+) positivos; (-) negativos

Figura 1. Diarrea Aguda

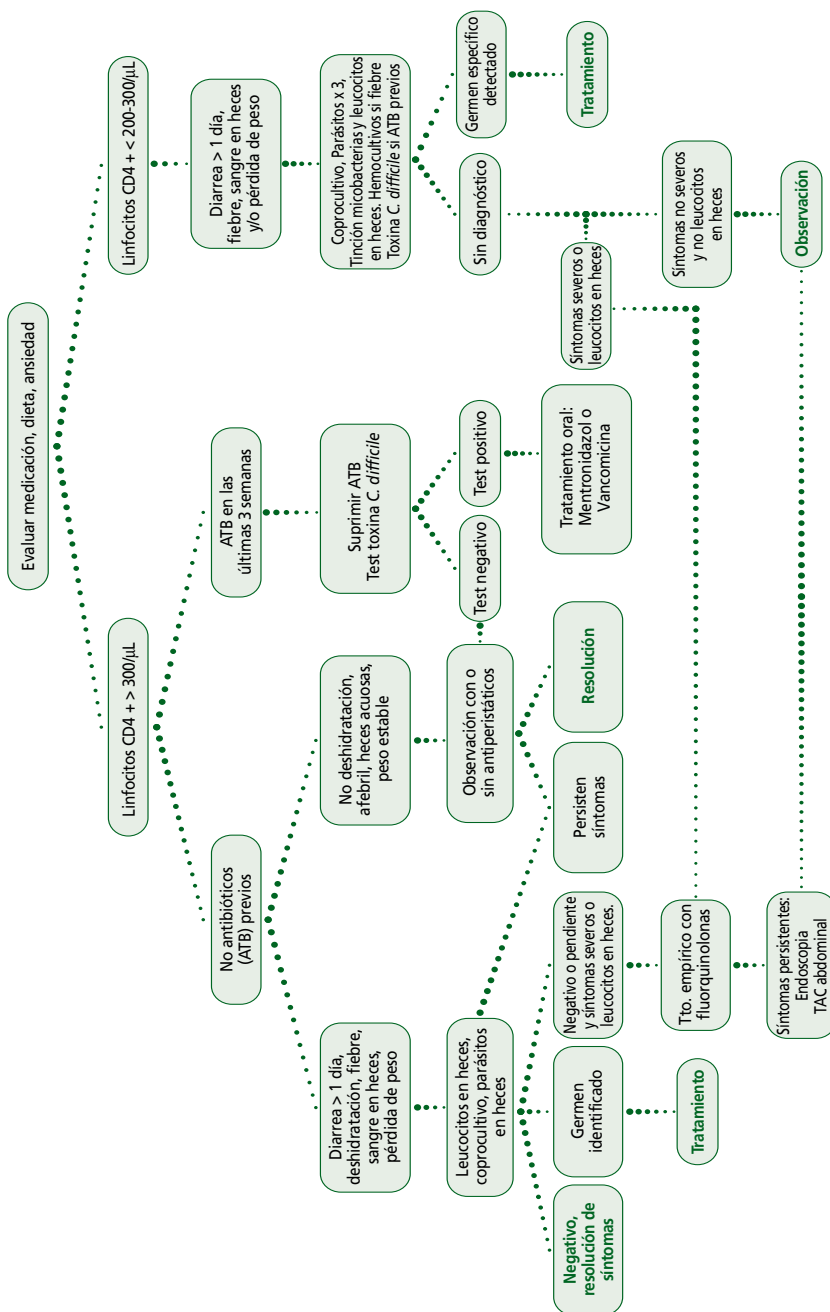
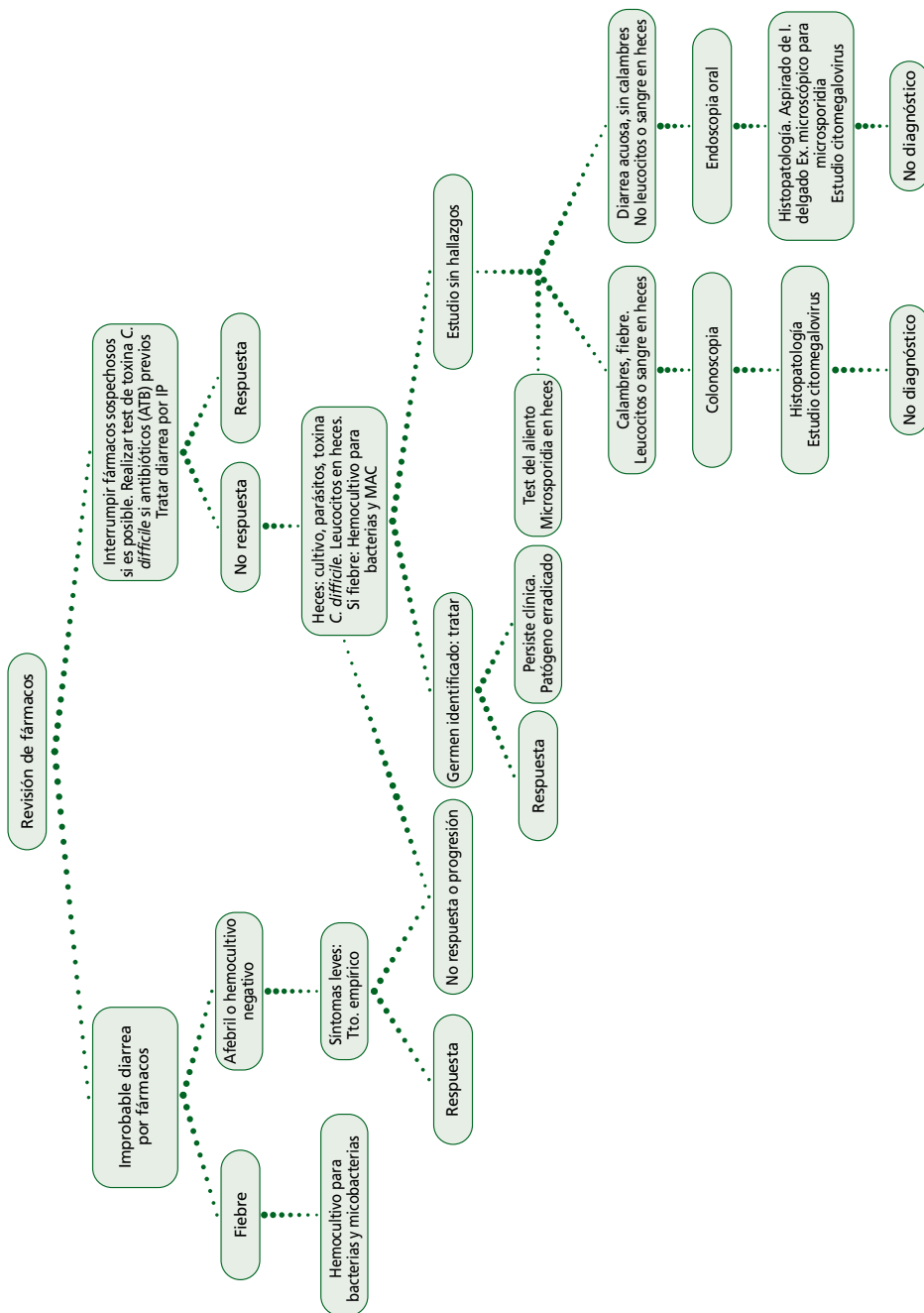


Figura 2. Diarrea Crónica (Linfocitos CD4+ < 300/μL)



Bibliografía

1. Weber R, Ledergerber B, Zbinden R, et al. Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons: prospective community-based cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med* 1999; 159:1473-80.
2. Kartalinja M, Sande MA. Diarrhea and AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 28:701-7.
3. Bini EJ, Cohen J. Impact of protease inhibitors on the outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3553-9.
4. Anastasi JK, Capili B. HIV and diarrhea in the era of HAART: 1998 New York State hospitalizations. *Am J Infect Control* 2000; 28:262-6.
5. Didier ES. Microsporidiosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1-8.
6. Ulrich R, Zeitz M, Heise W, et al. Small intestine structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): Evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med* 1989; 111:15-21.
7. Blanshard C, Francis N, Gazzard BG. Investigation of chronic diarrhoea in acquired immunodeficiency syndrome: a prospective study of 155 patients. *Gut* 1996; 39:824-32.
8. Monkemuller KE, Wilcox CM. Investigation of diarrhea in AIDS. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:933-40.
9. Wilcox CM, Schwartz DA, Cotsonis G, Thompson SE 3rd. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach. *Gastroenterology* 1996; 110:30-7.
10. Wei SC, Hung CC, Chen MY, Wang CY, Chuang CY, Wong JM. Endoscopy in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea and negative stool studies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:427-32.
11. Cohen J, West AB, Bini EJ. Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30:637-64.
12. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, Cello JP. A prospective study of endoscopy in HIV-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:556-9.
13. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1963-9.

Capítulo 16

BACTERIEMIA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Manuel Torres Tortosa y Francisco Javier Caballero Granado

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se incluyen las situaciones de bacteriemia (excluidos los episodios de micobacteriemia) o fungemia de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) condicionadas, en mayor o menor grado, por el deterioro inmune. Los episodios de bacteriemia inducidos por la adicción a drogas parenterales (ADVP), con endocarditis o no, se tratan en otro capítulo de este libro. No obstante en la práctica, a veces concurren ambas circunstancias y el clínico tiene que considerar las dos perspectivas para el manejo adecuado de un enfermo individual.

El paciente infectado por VIH no solo tiene predisposición a padecer infecciones oportunistas, sino también las producidas por microorganismos que causan infecciones habituales en la población general (1). Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente de la enfermedad producida por el VIH (1-4) y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población afecta (5,6), siendo la neumonía y la bacteriemia los cuadros clínicos más frecuentemente asociados a este tipo de infecciones (3). Por otro lado, la invasión del torrente sanguíneo es una circunstancia de especial trascendencia clínica en cualquier infección bacteriana o fúngica (7). Los pacientes infectados por el VIH tienen una incidencia de bacteriemia superior a personas no infectadas de igual edad y este aumento es mayor en enfermos afectados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (8). Han demostrado ser factores favorecedores de bacteriemia los bajos recuentos de linfocitos CD4+, la neutropenia y la presencia de catéter intravenoso previo (9), en añadidura a ADVP. En nuestro entorno y en la época previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad, la bacteriemia representó un problema clínico importante: un 17,1% de los ingresos hospitalarios de pacientes con SIDA estuvieron afectados de bacteriemia o fungemia (10).

ETIOLOGÍA

El espectro causal de gérmenes que causan bacteriemia en pacientes infectados por VIH está influido por varios factores, entre ellos el área geográfica y el nivel socioeconómico de la población afecta (8-11) y por determinadas prácticas de riesgo, por ejemplo la ADVP. Los pacientes infectados por el VIH tienen una incidencia mucho mayor de bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* (12), *Salmonella no typhi* (13) y

Haemophilus influenzae (14) que la población sin infección por el VIH de igual edad. En un estudio realizado en cuatro hospitales de la provincia de Cádiz se evaluaron 274 episodios de bacteriemia o fungemia en pacientes con SIDA (10) y los gérmenes identificados se expresan en la tabla 1. Aunque el 87,2% de los pacientes adquirieron la infección por el VIH por la ADVP, solo 121 enfermos se administraban drogas intravenosas en el momento del diagnóstico de la bacteriemia. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (20,8%), *Staphylococcus aureus* (20,1%), *Streptococcus pneumoniae* (10,4%), *Salmonella no typhi* (9,7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (7%). Los episodios de fungemias estuvieron producidos por *Candida* spp. (4,7%) y *Cryptococcus neoformans* (3%). En series de bacteriemias en enfermos con infección por el VIH no ADVP, *S. aureus* ha sido también el germen descrito con mayor frecuencia (2,15).

ASPECTOS CLÍNICOS

Virtualmente siempre, la presencia de bacteriemia o fungemia en el paciente infectado por el VIH cursa como una enfermedad febril con diversos grados de gravedad y su diagnóstico depende de que se tomen hemocultivos en el momento y condiciones adecuadas (antes de administrar antibióticos). Con frecuencia hay evidencia clínica del foco de origen de la bacteriemia, hecho que debe ser tenido en cuenta. En la serie antes descrita (10) el origen de la bacteriemia fue en piel y/o tejidos blandos en el 23,4% de los episodios, catéter intravenoso en el 23,4%, respiratorio en 18,2%, digestivo en 6,6%, urinario en 2,6% y en otras localizaciones en el 2,2%. El origen de la bacteriemia fue desconocido en el 23,7% de los episodios. Hubo evidencia de metástasis sépticas en el 17,5% de los episodios y la mayoría de ellas fueron pulmonares.

Existe cierta correlación entre el foco de origen y el germen causal de la bacteriemia. Cuando es un catéter intravenoso el microorganismo productor de bacteriemia suele ser *Staphylococcus coagulasa negativo*; predomina *S. pneumoniae* en origen respiratorio y *S. aureus* en piel y tejidos blandos o cuando hay evidencia de endocarditis tricuspídea. Por otro lado *P. aeruginosa* y *Salmonella* spp. producen bacteriemia en pacientes con recuentos muy bajos de linfocitos CD4+. La bacteriemia con foco de origen desconocido con mayor frecuencia está producida por gérmenes gramnegativos u hongos, adquisición comunitaria y se trata inadecuadamente (10). Todas estas consideraciones son útiles para elegir el mejor tratamiento empírico antes de conocer el resultado de los hemocultivos.

PRONÓSTICO

En series generales de bacteriemias se ha estudiado qué variables influyen negativamente en la evolución de los enfermos. Se han identificado como factores de mal pronóstico -entre otros- el tratamiento antimicrobiano inadecuado (16-18), hipotensión arterial (16-19), enfermedad subyacente rápidamente fatal (17,19), edad avanzada (17,19,20), foco de origen desconocido (18), respiratorio o intrabdominal (17).

Desde un punto de vista microbiológico, se ha comprobado que influyen negativamente en el pronóstico la identificación en los hemocultivos de hongos (17,20) o la bacteriemia polimicrobiana (20). En dos estudios sobre candidemias la mortalidad global descrita fue del 59% (21) y 57% (22), respectivamente, y en un estudio realizado sobre candidemia nosocomial en pacientes con SIDA se comprobó una mortalidad del 38 % (23). Por otro lado, en enfermos con SIDA y meningitis criptocócica se ha demostrado una peor evolución en pacientes que tuvieron además cultivo del microorganismo fuera del sistema nervioso central (24).

En una amplia serie de pacientes con SIDA afectados de bacteriemia o fungemia y con un diseño especialmente dirigido para estudiar el pronóstico de esta complicación, se pudo comprobar que la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia fue de un 21,3% (10). La mortalidad fue inferior cuando el foco de origen fue digestivo o por catéter y superior si era desconocido o respiratorio. De igual manera, el mejor pronóstico fue el de las bacteriemias producidas por *Salmonella no typhi* y peor en las fungemias (*Candida* spp. y *Cryptococcus* spp.). Las variables que se asociaron de forma independiente con la mortalidad por bacteriemia fueron hipotensión arterial, fungemia, tratamiento antibiótico inadecuado y foco de origen desconocido (10). La mortalidad relacionada de los pacientes con SIDA y bacteriemia que presentaron alguna de estas variables fue de un 46,7% y la de los enfermos sin ninguna de ellas de un 4,9% ($P < 0,001$). La ausencia de cualquiera de estos factores selecciona un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de muerte por bacteriemia y por el contrario, la presencia de alguno de ellos hace que el pronóstico empeore de forma sustancial. Dado que estos cuatro factores pueden ser conocidos en los primeros días de hospitalización, deben realizarse todos los esfuerzos para influir precozmente sobre aquellos que sean modificables y poder así mejorar la evolución del proceso.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Lo señalado anteriormente demuestra que la pronta administración del tratamiento antibiótico apropiado es esencial en el manejo del paciente con bacteriemia, con o sin infección por el VIH. Las consideraciones expuestas también deben de servir para ayudar a elegir el tratamiento antimicrobiano más adecuado para cada paciente. En la tabla 2 se señalan algunas recomendaciones sobre el tratamiento antibiótico empírico inicial ante un enfermo infectado por el VIH con sospecha de bacteriemia y en diferentes situaciones clínicas. Antes de la administración de los antimicrobianos deben de tomarse hemocultivos correctamente y tras la confirmación del diagnóstico microbiológico deben de prescribirse los antimicrobianos adecuados para los gérmenes identificados.

Por otro lado, debe de realizarse todas las acciones necesarias (médicas, quirúrgicas o de drenaje) para la erradicación de cualquier foco supurativo. En un interesante estudio sobre bacteriemias por *S. aureus*, ello se correlacionó con mejoría del pronóstico y con menor probabilidad de recurrencia (25). Parece razonable asumir la misma actitud para cualquier microorganismo productor de bacteriemia o fungemia.

Tabla 1. Microorganismos aislados y lugar de adquisición (10)

Microorganismos	Número (%) de aislamientos		
	Comunitaria	Nosocomial	Total
Bacterias aerobias facultativas			
• Bacterias Gram positivas	118 (56,5)	60 (67,4)	178 (59,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	52 (24,9)	8 (9)	60 (20,1)
Estafilococo coagulasa negativo	22 (10,5)	40 (44,9)	62 (20,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	29 (13,9)	2 (2,2)	31 (10,4)
<i>Streptococcus viridans</i>	4 (1,9)	2 (2,2)	6 (2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (1,4)		3 (1)
<i>Streptococcus intermedius</i>	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Otros estreptococos	2 (1)		2 (0,7)
<i>Aerococcus viridans</i>		1 (1,1)	1 (0,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>		3 (3,4)	3 (1)
<i>Bacillus</i> spp.	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>		2 (2,2)	2 (0,7)
<i>Corynebacterium</i> spp.	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Rhodococcus equi</i>	3 (1,4)		3 (1)
• Bacterias Gram negativas	70 (33,5)	19 (21,3)	89 (29,9)
<i>Salmonella no typhi</i>	29 (13,9)		29 (9,7)
<i>Salmonella typhi</i>	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (5,7)	9 (10,1)	21 (7,1)
<i>Escherichia coli</i>	10 (4,8)	2 (2,2)	12 (4)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	2 (1)	2 (2,2)	4 (1,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (2,4)		5 (1,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1,4)		3 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1)		2 (0,7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2 (2,2)	2 (0,7)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2 (1)		2 (0,7)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Serratia marcescens</i>		1 (1,1)	1 (0,3)
<i>Serratia plymuthica</i>		1 (1,1)	1 (0,3)
<i>Flavobacterium breve</i>	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Moraxella</i> spp		1 (1,1)	1 (0,3)
Bacterias anaerobias	4 (1,9)	4 (4,5)	8 (2,7)
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (0,5)	3 (3,4)	4 (1,3)

Tabla 1. Microorganismos aislados y lugar de adquisición (10)

Microorganismos	Número (%) de aislamientos		
	Comunitaria	Nosocomial	Total
<i>Bacteroides</i> spp.	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Fusobacterium</i> spp.	1 (0,5)		1 (0,3)
Hongos	17 (8,1)	6 (6,7)	23 (7,7)
<i>Candida albicans</i>	6 (2,9)	1 (1,1)	7 (2,4)
<i>Candida parapsilosis</i>		3 (3,4)	3 (1)
<i>Candida krusei</i>	1 (0,5)		1 (0,3)
<i>Candida stellatoidea</i>		1 (1,1)	1 (0,3)
<i>Candida</i> spp.	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	9 (4,3)		9 (3)

Tabla 2. Recomendaciones sobre tratamiento empírico inicial.

Contexto clínico	Gérmenes mas probables	Tratamiento recomendado
Sospecha de endocarditis tricuspídea	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacilina + aminoglucósido
Neumonía (26)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefepima
No evidencia de foco de origen	Bacilos gramnegativos (a)	Cefepima
Con catéter central previo	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo bacilos gramnegativos	Glicopéptido + ceftriaxona
Fiebre y diarrea de comienzo agudo	<i>Salmonella no typhi</i>	Ceftriaxona o ciprofloxacino
CD4+ <100 cel/μL	Bacilos gramnegativos (a)	Cefepima

(a) incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*.

Bibliografía

1. Brettle RP. Bacterial infections in HIV: the extent and nature of the problem. *Int J STD AIDS* 1997; 8:5-15.
2. Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med* 1987; 82:900-6.
3. Manfredi R, Costigliola P, Ricchi E, Chiodo F. Sepsis-bacteraemia and other infections due to non-opportunistic bacterial pathogens in a consecutive series of 788 patients hospitalized for HIV infection. *Clin Ter* 1993; 143:279-90.
4. Barat LM, Gunn JE, Steger KA, Perkins CJ, Craven DE. Causes of fever in patients infected with human immunodeficiency virus who were admitted to Boston City Hospital. *Clin Infect Dis* 1996; 23:320-8.
5. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, et al. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93:387-90.
6. Fife D, Crane GL, Bishburg E. Cumulative AIDS incidence and altered mortality from bacterial infections. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990; 6:1203-8.
7. Bryan CS. Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:329-53.
8. Meyer CN, Skinhoj P, Prag J. Bacteremia in HIV-positive and AIDS patients: incidence, species distribution, risk-factors, outcome, and influence of long-term prophylactic antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:635-42.
9. Tumbarello M, Tacconelli E, Caponera S, Cauda R, Ortona L. The impact of bacteraemia on HIV infection. Nine years experience in a large Italian university hospital. *J Infect* 1995; 31:123-31.
10. Torres-Tortosa M, Canueto J, Bascuñana A, et al. Prognostic Evaluation of Bacteremia and Fungemia in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:262-8.
11. Vugia DJ, Kiehlbauch JA, Yeboue K, et al. Pathogens and predictors of fatal septicemia associated with human immunodeficiency virus infection in Ivory Coast, west Africa. *J Infect Dis* 1993; 168:564-70.
12. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992; 117:314-24.
13. Gruenewald R, Blum S, Chan J. Relationship between human immunodeficiency virus infection and salmonellosis in 20- to 59-year-old residents of New York City. *Clin Infect Dis* 1994; 18:358-63.
14. Muñoz P, Miranda ME, Llancaqueo A, Pelaez T, Rodríguez-Creixens M, Bouza E. *Haemophilus* species bacteremia in adults. The importance of the human immunodeficiency virus epidemic. *Arch Intern Med* 1997; 157:1869-73.
15. Jacobson MA, Gellermann H, Chambers H. *Staphylococcus aureus* bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Am J Med* 1988; 85:172-6.
16. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584-602.

17. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10:203-10.
18. Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Samra Z, Drucker M. Bacteremia and fungemia of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1992; 14:436-43.
19. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5:54-70.
20. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factor influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068-78.
21. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989; 11:379-9-0.
22. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414-21.
23. Launay O, Lortholary O, Bouges-Michel C, Jarrousse B, Bentata M, Guillevin L. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late-stage AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1134-41.
24. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:794-9.
25. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinjob P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. A prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162:25-32.
26. Cordero E, Pachón J, Rivero A, et al. Community-Acquired Bacterial Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus B Infected Patients: Validation of Severity Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2063-8.

Capítulo 17

MANEJO DE LAS HEPATITIS AGUDAS Y CRÓNICAS EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

*José Hernández Quero, Eugenio Pérez Guzmán, Federico García García, Miguel Ángel López Ruz y Grupo de Consenso de SAEI**

COINFECCIÓN VIH-VHC

El virus de la hepatitis C (VHC) presenta bastantes similitudes desde el punto de vista microbiológico con el VIH y comparte también con éste los mecanismos de transmisión, especialmente el parenteral. Por ello, en nuestro país en el que la mayoría de los pacientes infectados por el VIH adquirieron la enfermedad por compartir material de inyección en prácticas de drogadicción por vía parenteral (ADVP), es muy frecuente la coinfección VIH-VHC, con una prevalencia estimada del 41.9% y 33.6%, en los años 2000 y 2001 respectivamente, entre pacientes en categoría clínica A de la infección VIH (Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Análisis de la evolución 1995-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo). En Andalucía, en la Encuesta de Prevalencia de SAEI correspondiente a los años 1999-2001, se comprueba que el 44.4% de los encuestados tenían hepatopatía crónica y en el 88% de estos la causa era el VHC, lo que permite afirmar que 38.7% de la población encuestada tenían hepatitis crónica por VHC (Figura 1). Este porcentaje es aún mas alto en todas las series de hemofílicos, en los que se aproxima al 100%. En pacientes VIH infectados por vía sexual se encuentran cifras de prevalencia de hasta el 10% en algunas series (1), muy superior al 1-2% de la población general, lo que puede relacionarse con una mayor carga viral C en los coinfectados, con presencia del mismo en la secreciones genitales.

La coinfección VIH-VHC ha adquirido una especial relevancia a partir del año 1997 con la generalización del TARGA y el consiguiente aumento de la supervivencia de los pacientes con infección VIH, pues hasta entonces fallecían de SIDA antes de que se presentaran las complicaciones propias de la enfermedad hepática terminal, a pesar de que la coinfección acelera la historia natural de la hepatitis, con progresión a cirrosis en el tercera parte del tiempo que en los pacientes mono infectados por VHC (2). Todo esto determina que en muchas series sea una de las principales causas de muerte de los pacientes con infección VIH, superando con mucho otras infecciones oportunistas.

En sentido inverso, aunque no existen datos unánimes al respecto, la infección por VHC puede modificar la evolución de la infección VIH, aumentando la probabilidad de muerte por evento SIDA (3), lo que podría explicarse porque la infección por VHC produce una permanente inmunoadactivación, que aumenta la transcripción del VIH y

consiguientemente la destrucción de los linfocitos CD4+ (4). De otra parte, los pacientes con hepatopatía crónica presentan frecuentemente hepatotoxicidad a los antirretrovirales y esto podría ser causa indirecta de una peor evolución de la infección VIH (5).

1.- Diagnóstico de coinfección por VHC.

Dada la elevada prevalencia de coinfección, en todos los pacientes con infección VIH debe investigarse infección por VHC y aquellos ADVP, con prácticas activas de alto riesgo para contraer la infección por VHC, que sean negativos deben revisarse anualmente. (6)

1.1.-Técnicas de diagnóstico

Se pueden clasificar en serológicas (indirectas) y moleculares (directas). Recientemente se ha incorporado la detección de antígeno de VHC (diagnóstico directo) que se hace mediante métodos serológicos.

1.1.1.- Las técnicas serológicas se basan en la capacidad del enzimo-inmunoensayo (EIA) para detectar anticuerpos ó antígenos. Los EIA que se utilizan para el diagnóstico de anti-VHC son en general de segunda ó tercera generación; y en el paciente VIH muestran una sensibilidad y especificidad superiores al 99%. Además de los EIA se pueden utilizar, como técnicas suplementarias, los ensayos de Inmunoblot, aunque la excelente especificidad de los EIA en el paciente coinfectado con VIH no justifica en la actualidad el empleo de estos ensayos, que deben reservarse para la confirmación de la infección por VHC en poblaciones de bajo riesgo (7,8).

1.1.2.- Las técnicas moleculares detectan el genoma (ARN) de VHC. Lo que puede hacerse mediante ensayos en los que se amplifica la diana (Reacción en Cadena de la Polimerasa -PCR- y mediante Amplificación Mediada por la Transcripción-TMA-) o ensayos en los que se amplifica la señal (ADN ramificado, "Branched DNA", -bDNA-). Además, pueden ser **cuantitativos o cualitativos**. Los resultados cuantitativos se expresan en UI/ml y proporcionan una idea de la cantidad de virus existente -el factor de conversión de UI/ml a copias/ml, es diferente para cada ensayo comercializado- En el diagnóstico molecular de la infección por VHC se mantienen las técnicas cualitativas que superan en sensibilidad a las cuantitativas.

Mediante técnicas moleculares se puede identificar también el genotipo (1 a 6) y el subtipo (más de 100) que infecta al paciente; los ensayos comerciales disponibles discriminan correctamente el genotipo y con menor exactitud el subtipo. Finalmente, los métodos moleculares permiten una aproximación, todavía en fase de investigación, al estudio de la influencia de los factores virológicos en la sensibilidad al interferón (secuenciación de la Región Determinante de la Sensibilidad a Interferón -ISDR-) y a la ribavirina (estudio de cuasiespecies virales para conocer la cinética e inducción de la catástrofe de error por parte del fármaco).

1.2.- Aplicación clínica de las técnicas de diagnóstico y seguimiento.

1.2.1.- *En el diagnóstico:* El cribado inicial debe realizarse utilizando EIAs aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) para la determinación de anti-VHC en sangre. Los resultados positivos se deben estudiar posteriormente, en la población VIH, mediante una técnica molecular "sensible" (cualitativa) para determinar ARN-VHC. Un resultado positivo indica infección activa por el VHC y uno negativo la excluye. Todo paciente VIH con signos de lesión o daño hepático debe ser sometido a la determinación de ARN-VHC, incluso en ausencia de anti-VHC; de este modo se podrá diagnosticar en algunos casos hepatitis C aguda (documentando posteriormente la seroconversión) o la hepatitis crónica C seronegativa (para lo cual deben existir al menos dos determinaciones positivas con más de seis meses de diferencia). Las dos últimas situaciones son extremadamente infrecuentes.

Ni la viremia ni el genotipo están relacionados con la gravedad de la lesión hepática ni con la fibrosis.

1.2.2.- *En el tratamiento:* En pacientes con viremia demostrada y criterios de tratamiento se debe determinar el genotipo y la carga viral antes de iniciar éste. Pues la eficacia y la duración del mismo, así como las dosis de ribavirina (RBV), como se comentará en el apartado correspondiente, está relacionada con ambas determinaciones. En el curso del tratamiento se harán determinaciones cualitativas a las 24, 48 y 72 semanas, como se explica en el apartado del tratamiento (9).

2.- Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por VHC son absolutamente inespecíficas, hasta que existe un deterioro muy importante de la función hepática y aparecen las complicaciones típicas de la enfermedad hepática terminal o cirrosis (10).

3.- Diagnóstico bioquímico.

La cifra de la transaminasa ALT/GPT es el parámetro más barato y no invasivo de actividad de enfermedad hepática, pero es muy poco sensible. En la mayoría de los estudios existe una mínima relación entre el valor de esta enzima y la severidad de los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática (11).

4.- Lesión hepática.

La lesión hepática se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio linfocítico, necrosis hepatocelular de intensidad variable y fibrosis que es determinante del pronóstico, habiéndose propuesto diferentes sistemas de clasificación de la intensidad de estas alteraciones. El más utilizado es el **METAVIR**, que valora la actividad inflamatoria con una escala que va desde A0, cuando es nula, a A4 cuando es muy importante; en lo que respecta a la fibrosis, su ausencia se puntúa como F0 y la presencia de cirrosis como F4 (12).

En los pacientes coinfectados, la fibrosis, en general, es más grave y el riesgo de cirrosis se incrementa 2.2 veces con respecto a los no coinfectados (13).

La biopsia hepática es la única prueba diagnóstica que permite conocer el grado de fibrosis. Cuando es superior a F1, está indicado el tratamiento anti-VHC, mientras que los que están aún en fases más precoces se podría posponer, pero habría que repetirla cada 2-3 años, dado que la progresión es más rápida en los coinfectados, como se dijo. No existe, sin embargo, un criterio unánime en relación con la necesidad de hacer biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento, que en cualquier caso no debe ser un requisito imprescindible para ofertar éste (B-III) (5).

5.- Tratamiento.

Los datos actualmente disponibles muestran que la respuesta al tratamiento con interferón convencional (INF) más Ribavirina (RBV) es inferior a la observada en individuos no infectados por VIH, sin embargo las tasas de respuesta se incrementan considerablemente con las nuevas formulaciones de interferón pegilado (INF-PEG), como se desprende del análisis interino de estudios actualmente en marcha (14-19), aunque en una serie relativamente corta, recientemente publicada, la respuesta se sitúa solamente en el 28%. (20). En cualquier caso, actualmente existe suficiente evidencia como para recomendar únicamente (INF-PEG) + (RBV) en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (A I) (20-23).

Deben ser considerados candidatos a tratamiento todos los pacientes coinfectados con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 350 cel/ μ L, en tanto que la respuesta del VHC es dependiente de la cifra de estos. (6). Un recuento de linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cel/ μ L la decisión debe tomarse en función de otros factores, tales como la gravedad de la enfermedad hepática, duración de la misma y control de la infección VIH con el tratamiento antirretroviral. Si los linfocitos CD4+ están por debajo de 200 cel/ μ L existe un riesgo aumentado de infecciones oportunistas que se agravarían con el INF, con el que cabe esperar una mayor reducción de los linfocitos CD4+. El control de la carga viral VIH debe ser prioritario y debe diferirse el inicio del tratamiento de la hepatitis hasta que esto ocurra (A II) (5).

Los actuales fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC solo están indicados en pacientes con ALT elevada.

Las dosis y duración del tratamiento se presentan en la tabla 1.

Tanto el INF-PEG, como la RBV tienen numerosos efectos adversos que limitan su cumplimentación, con altas tasas de abandonos y, en el mejor de los casos, precisan reducciones de la dosis. La hemólisis es el efecto adverso más frecuente asociado a la RBV, mientras que con el INF los más frecuentes son: síntomas gripales, astenia, alteraciones psiquiátricas, cefalea, alteraciones dermatológicas y depresión de la médula ósea.

Adicionalmente, existen múltiples interacciones de los fármacos antirretrovirales con RVB. El uso concomitante de ésta, que es un análogo de la guanósina, con otros análogos de nucleósidos que forman parte del tratamiento antirretroviral, puede ocasionar importantes efectos adversos, como resultado de las interacciones farmacológicas existentes entre ellos, o de la suma de sus efectos tóxicos individuales. A esta última circunstancia se debe que la asociación de RBV y zidovudina produzca anemia más frecuentemente que cada uno de ambos fármacos por separado. Por ello se aconseja,

siempre que sea posible, no usar zidovudina en combinación con ribavirina. No obstante, la zidovudina no está absolutamente contraindicada, pues en el caso de que sea estrictamente necesario administrarla y aparezca anemia, ésta puede ser controlada reduciendo la dosis de ribavirina o administrando eritropoyetina (24). En cualquier caso, si hay que usar zidovudina siempre debe hacerse bajo un estrecho control hematológico.

La ribavirina favorece la fosforilización de la didanosina, circunstancia que incrementa las concentraciones intracelulares de dicho fármaco y aumenta su toxicidad. A este respecto se han comunicado más de una treintena de casos, muchos de ellos graves, de pancreatitis, acidosis láctica y otras manifestaciones de daño mitocondrial, en pacientes que estaban siendo tratados simultáneamente con ribavirina y didanosina (25-28). Así pues, también se recomienda, pero de forma más tajante que en el caso anterior, no usar didanosina junto a la ribavirina. Esta recomendación incluye tanto a la didanosina administrada a dosis convencionales como si se hace a dosis más reducidas por combinarla con tenofovir. Asimismo, se han descrito algunos casos de acidosis láctica en pacientes tratados simultáneamente con ribavirina y estavudina (27), pero no se sabe si la incidencia de dicha complicación es mayor con los dos fármacos juntos que con estavudina sola. No obstante, dado el potencial de toxicidad mitocondrial que tiene la estavudina, se aconseja estrechar la vigilancia respecto a la aparición de acidosis láctica en caso de que se use conjuntamente con ribavirina. Por ello debe realizarse una determinación de lactato en plasma siempre que existan síntomas sugestivos de hiperlactatemia/acidosis láctica.

Al contrario de lo que ocurre cuando se combina con didanosina, la ribavirina inhibe *in vitro* la fosforilización intracelular de zidovudina, estavudina y zalcitabina, aunque esta circunstancia no tiene repercusión clínica al no disminuir la actividad antirretrovírica de dichos fármacos *in vivo*. No se conoce ninguna interacción farmacológica ni efecto aditivo de toxicidad de la ribavirina con los restantes antirretrovíricos, por lo que puede usarse conjuntamente con todos ellos.

Aunque, teóricamente, la combinación de interferón y efavirenz puede incrementar el riesgo de depresión, no existen evidencias acerca de una mayor incidencia de esta complicación en la práctica clínica. No obstante, se debe estar alerta al respecto si se usan ambos fármacos, especialmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos (24).

Por otra parte, la hepatotoxicidad asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC, como se explica en el capítulo correspondiente de este mismo libro.

VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA)

La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis A depende del desarrollo socioeconómico de la población. En España la prevalencia de anticuerpos frente a dicho virus en los mayores de 40 años es superior al 40%.

En los pacientes VIH existe mayor riesgo de adquirir la infección por VHA, especialmente en homosexuales. Es importante conocer el estado serológico y en aquellos que

son IgG negativos debe procederse a la vacunación (E III), pues es probable que exista más riesgo de hepatitis fulminante en los pacientes VIH, que sean a su vez portadores de una hepatopatía crónica de otro origen y adquieran una infección aguda por VHA. La vacunación con menos de 200 linfocitos CD4+ se sigue de escasa respuesta. (29)

La hepatitis aguda por VHA no se cronifica y tampoco tiene tratamiento específico, solo de soporte, requiriendo excepcionalmente otras medidas.

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El 80% de la población VIH tiene positivo algún marcador de infección actual o pasada para VHB y de éstos, entre el 8-11% son HBsAg positivos. La mayor prevalencia de infección activa o pasada por VHB se presenta en pacientes adictos a drogas por vía parenteral y en aquellos con prácticas de riesgo para transmisión sexual, aunque tiene una clara tendencia a ir disminuyendo debido a los cambios en la epidemiología del VIH y a la vacunación de las poblaciones de riesgo. El genotipo más frecuente es el A como corresponde a nuestra área geográfica.

La tasa de cronificación de la Hepatitis B en pacientes coinfectados por VIH es mayor, lo que se asocia a un aumento de los niveles del DNA-VHB y reducida tasa de seroconversión espontánea (30). Se calcula que en España existen entre 5.000 y 10.000 pacientes con hepatitis crónica B e infección VIH.

Los coinfectados tienen una menor actividad necro-inflamatoria en la biopsia hepática, ya que ésta depende de la inmunidad celular (31). Sin embargo, el aumento de los niveles de DNA-VHB puede ser responsable del mayor daño hepático, aún con ALT solo moderadamente elevadas. Esto conduce a un incremento del riesgo de fibrosis y a mayor progresión a cirrosis.

No parece que el VHB influya negativamente en la evolución del VIH, aunque la hepatopatía originada por el VHB puede estar implicada en una mayor toxicidad de los antirretrovirales en estos pacientes (32).

Los pacientes con hepatitis crónica por VHB (HbsAg y DNA-VHB) deben ser considerados candidatos a tratamiento. Si el paciente precisa tratamiento antirretroviral, Lamivudina (3TC) y Tenofovir (TNF) deben incluirse, junto con un tercer antirretroviral de alta barrera genética. Con 3TC se seleccionan precozmente mutantes de VHB resistentes, cosa que no ocurre con TNF que además es más potente. En aquellos pacientes que no precisan TARGA por su situación viro-inmunológica, debe iniciarse tratamiento con INF, aunque la tasa de respuesta es baja. Adefovir es otro fármaco que puede considerarse en el tratamiento de pacientes sin TARGA que fracasan con INF, con el inconveniente de que su utilización selecciona la mutación K65R del VIH (33).

Los pacientes sin marcadores de VHB deben ser vacunados, una respuesta eficaz (Hbs-Ac > 10 U.l) no se obtiene en todos los casos, aún haciendo repetidas vacunaciones. En todo caso un factor determinante, es el estado inmunológico del paciente cuando se administra la vacuna.

Figura 1. Encuesta SAEI

ENCUESTA DE PREVALENCIA HOSPITALARIA VIH/SIDA 1999-2001
HEPATOPATÍA CRÓNICA SINTOMÁTICA
44,4% encuestados (n=1.348)

- 58,6 HEMO, 59,3% UDVP, 44,4% HOUD, 19,7% HTSX, 13,8% HOBI.
- 69% > 200 CD4/ μ L (mediana 322), 47,5% carga viral indetectable

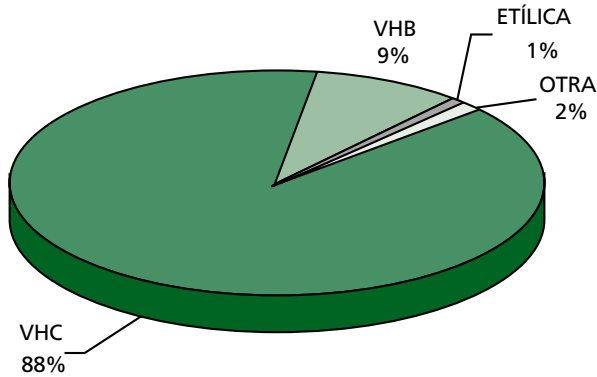


Tabla 1.

Tratamiento: ^{1,2,3}

- Interferón pegilado (PEG-INF 12 Kd (1,5 mg/Kg)/ PEG-INF 40 Kd (180 mg.) / vía s.c. semanalmente
- RBV: 1000/1200 mg/día. Genotipo 1/4 (A I).
- RBV: 800 mg/día. Genotipo 2/3 (A I).

Seguimiento: ^{3,5}

- ARN-VHC negativo 24 semanas
Genotipo 2,3: Final de tratamiento (A-I)
Genotipo 1,4: Continuar a 48 semanas. (A I)
- ARN-VHC 24 semanas postratamiento: RVS (A I)
- ARN-VHC positivo 24 semanas.
Suspender tratamiento. (A I)

Duración del tratamiento: ³

- Genotipo 1/4: 48 semanas. (A I)
- Genotipo 2,3: 24 semanas. (A I)

* En este capítulo se han incluido apartados y opiniones expresadas en una Reunión de Consenso sobre Hepatitis crónica C y VIH, que se celebró en Antequera el día 8 de Abril, auspiciada por la SAEI, que generó una GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA sobre el manejo de la hepatitis crónica.

Participaron en la misma:

- Arizcorreta Yarza, Ana. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- García García, Federico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada
- Girón González, José Antonio. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- Hernández Quero, José. Hospital Clínico San Cecilio. Granada
- Jiménez Mejías, M. Enrique. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla
- Lozano de León-Naranjo, Fernando. Hospital Universitario de Valme. Sevilla
- Merino Muñoz, Dolores. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva
- Pérez Guzmán, Eugenio. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- Prada Pardal, José Luis. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)
- Rivero Román, Antonio. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- Santos González, Jesús. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- Segador, Aureliana. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- Torre Cisneros, Julián. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Bibliografía

1. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Inf* 2001; 28: 725-729.
2. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J.Hepatol.* 1997; 26:1-5.
3. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1800-1805
4. Daar E, Lynn H, Donfield S, et al. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001; 183: 589-595.
5. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828.
6. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-Infected Persons. *Annals of Internal Medicine.* 2002, 137: 454-455.
7. Pawlotsky, JM. Use and Interpretation of Virological tests for Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 65-73.
8. Thomas DL. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Hepatology* 2002; 36: 201-209.

9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C. 2002.
10. Seeff. LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 35-46.
11. Marcellin P, Sselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: 47-56.
12. Bedossa P, Poynard T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289–93.
13. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J.Hepatol.* 1998; 28:945-950.
14. Goelz J, Klausen G, Moll A, et al. Efficacy and tolerance of therapy with IFN-alpha/RBV and pegIFN-alpha/RBV in HIV/HCV-coinfected IVDUs. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract MoPeB3258].
15. Perrone C, Carrat F, Bani S, et al. RIBAVIC trial (ANRS HCo2): a controlled randomized trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin versus interferon alfa2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients: preliminary results. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract LbOr16].
16. Rockstroh J, Schulz C, Mauss S, et al. Pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for hepatitis C in HIV-coinfected patients: 24 weeks results. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract WePeB6025].
17. Hopkins S, Lyons F, Brannigan E, Mulcahy F, Bergin C. Tolerability of pegylated interferon and ribavirin in the HIV/HCV co-infected population. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract ThPeC7531].
18. Chung R, Andersen J, Alston B, et al. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alpha 2a with RBV vs interferon alpha 2a with RBV for the treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfection. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 2002 [abstract LB15].
19. Quereda C, Moreno L, Moreno A, et al. Early prediction of response to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients coinfecting with HIV and HCV. 42nd ICAAC, San Diego, Sept 2002 [abstract H-1724].
20. Perez-Olmeda M, Nuñez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alfa 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003, 17:1023–1028.
21. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
23. Hazdziyannis SJ, Cheinquer J, Morgan T, et al. Peginterferon alfa 2a (40 Kd) in combination with ribavirin (RBV) : efficacy and safety results from a fase III, randomized, double blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol.* 2002: 36:3.
24. García-Samaniego J, Soriano V, Miró JM, et al. Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: spanish consensus conference. *HIV Clin Trials* 2002; 3:99-114.
25. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357:280-281.

26. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, et al. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357:1803-1804.
27. Montes Ramírez ML, Rodríguez Zapata M. A propósito de tres casos de hiperlactacidemia/acidosis láctica tras el tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH. *Rev Clin Esp* 2002; 202:543-545.
28. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. (FDA Adverse Event Reporting System). Evidence suggesting mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients receiving ribavirin and didanosine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abstract 763).
29. Confección por VIH y virus de las hepatitis A ,B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. Mayo 2002.
30. Hadler S, Judson F, O'Malley P, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454-459.
31. Rector W, Govindarajan S, Horsburgh C, et al. Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to HIV. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 262-266.
32. Puoti M, Airoidi M, Brunno R, et al. Hepatitis B co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS reviews*. 2002; 4: 27-36.
33. Delaugerre C, Marcellin A, Thibault V, et al. HIV-1 reverse transcriptase resistance mutations in HBV/HBV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 mg of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1586-1588.

Capítulo 18

PÉRDIDA DE PESO EN EL PACIENTE VIH

Jorge Marín Martín, Aristides de Alarcón González y Pilar Serrano Aguayo

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH y sus complicaciones, así como las terapias empleadas tienen un gran impacto sobre el estado nutricional del individuo. La desnutrición, aunque no es universal, es muy frecuente en la población de infectados por el VIH y abarca un amplio abanico de alteraciones, con déficits de macro y micronutrientes, cuya máxima expresión es el Síndrome de Consunción ("*Wasting syndrome*"), definido como una pérdida involuntaria de peso superior o igual al 10% del peso habitual, acompañada de astenia y fiebre (intermitente o constante) o diarrea crónica, en ausencia de otra etiología que la propia infección retroviral. A principios de los 90 se estimaba que hasta un 20% de los nuevos diagnósticos de casos de SIDA se hacían basándose en este criterio y que la desnutrición se registraba, en algún momento de la enfermedad, hasta en un 50-90% de pacientes VIH (1). En la actualidad, las nuevas terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) han modificado estas cifras, estimándose en menos del 20% la incidencia de desnutrición en pacientes que reciben tratamiento en el mundo occidental (2).

Sin embargo, la desnutrición sigue siendo un problema en los países menos desarrollados y también en los pacientes de nuestro medio que no toleran o abandonan la TARGA ó se hacen resistentes a la misma y así, hasta un 24% de los pacientes con esta terapia no recuperan la pérdida de peso, e inclusive un tercio de los que reducen su carga viral aún tienen pérdidas de la masa celular corporal. Por otra parte en la era TARGA se han generado otros problemas de índole nutricional y metabólica como son los síndromes de lipodistrofia, que serán objeto de revisión en otro capítulo de este manual.

Las consecuencias de la malnutrición en personas infectadas por el VIH son múltiples, y podrían resumirse en: un acortamiento de la supervivencia (inclusive con agravamiento de la propia inmunodeficiencia asociada al VIH) y un descenso de la autonomía y la calidad de vida con evidentes repercusiones psicológicas, familiares y sociales. Merece la pena destacar que aunque la malnutrición es mucho más frecuente y grave en fases avanzadas de la enfermedad, también puede estar presente desde estadios precoces de la infección por lo que la intervención nutricional precoz es un pilar básico del abordaje inicial de un paciente con infección VIH.

Causas de pérdida de peso

El síndrome de consunción no es una consecuencia inevitable de la infección por el VIH, sino más bien el resultado de múltiples insultos nutricionales que son aditivos, sin que haya períodos de recuperación entre los mismos. Las causas de la malnutrición en pacientes con infección por el VIH son múltiples. A efectos didácticos podemos considerarlas en dos grupos según el mecanismo fundamental a través del que actúan:

1. Factores que disminuyen la disponibilidad de nutrientes para el huésped: En este grupo se encuadran:

a) Factores que conllevan una disminución de la ingesta de nutrientes: son variadas y vienen resumidas en la tabla 1.

b) Factores asociados a malabsorción intestinal: Es preciso resaltar que aunque la malabsorción es frecuente en la infección por el VIH avanzada, la malabsorción subclínica sin evidencia de diarrea ha sido demostrada en estadios precoces de la enfermedad y puede jugar un papel en la malnutrición que en ocasiones se evidencia en esta fase, por lo que siempre merece la pena investigarla si existen sospechas fundadas. Factores asociados a malabsorción son las patologías orales, esofágicas, gástricas, pancreáticas, biliares, hepáticas y de intestino grueso y delgado, especialmente las infecciones entéricas que son causantes de diarrea crónica: citomegalovirus (CMV), herpes simple, adenovirus, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Campylobacter* sp, micobacterias, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium* e *Isohora belli* (3). Otras causas de malabsorción que deben considerarse son los efectos secundarios de tratamientos farmacológicos (especialmente los inhibidores de la proteasa), tumores que afecten al tracto digestivo (linfomas, sarcoma de Kaposi), déficits de micronutrientes (vitamina A, niacina, ácido ascórbico, Zn), la denominada "enteropatía por el VIH" e inclusive la malnutrición por sí misma.

2. Factores asociados a alteraciones metabólicas: En esta situación, no solo no hay adaptación metabólica, sino que son las propias alteraciones metabólicas las que facilitan la situación de malnutrición.

En individuos normales se produce una adaptación metabólica al ayuno, con una respuesta hormonal dirigida a preservar la masa celular corporal, y a emplear la grasa como fuente de energía. Esta adaptación ocurre en tres fases: una inicial, de pocos días de duración, con pérdida de peso acelerada y catabolismo proteico; otra propiamente adaptativa, en la que ocurre una disminución del gasto metabólico y se utiliza la grasa preferentemente como sustrato energético; y finalmente una fase de agotamiento, que se presenta cuando se ha perdido un 50% de masa celular corporal, con aumento de la oxidación proteica, y en la que ocurre la muerte del individuo. Ante la presencia de un estrés metabólico (infección, traumatismo...), esta respuesta adaptativa es inadecuada o incompleta, la disminución del gasto metabólico es menor y existe un mayor consumo de proteínas, siendo los balances energético y proteico muy negativos en esta situación.

En pacientes con infección VIH avanzada se han descrito alteraciones diversas en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, así como un incremento de los ciclos fútiles, (es decir, ciclos metabólicos inútiles en los que se gasta energía que se disipa como calor, sin una ganancia neta en producto). En cuanto al gasto energético varios resultados han arrojado resultados contradictorios, dependiendo de la selección de los sujetos y la falta de homogeneidad en los grupos de estudio. Algunos autores han observado una elevación del gasto energético basal (energía necesaria para el mantenimiento de las funciones vitales en estado de reposo) en todos los estadios de la infección por el VIH, mayor cuanto más avanzada esté la misma y especialmente en presencia de una infección oportunista. En estas situaciones, la simple reposición nutricional no sería suficiente para controlar la pérdida de masa magra y es preciso el tratamiento enérgico del proceso intercurrente. Sin embargo, otros estudios que han evaluado el gasto energético total (suma del basal, el debido a procesos digestivos y el debido a actividad física) apuntan hacia que éste no está aumentado, y ello sería debido a una disminución del gasto por actividad física, especialmente durante las infecciones oportunistas y es preciso resaltar además que durante éstas el factor más importante en la pérdida de peso observada es el déficit de la ingesta que puede reducirse hasta un 30% tan solo por la pérdida de apetito, por lo que se hace especialmente necesario el soporte nutricional en sus diferentes intervenciones que veremos más tarde (4).

Características de la malnutrición en la infección por el VIH

Se reconocen dos patrones en la pérdida de peso asociada a la infección por el VIH:

1. **Pérdida de peso aguda (caquexia).** Generalmente en asociación con infecciones oportunistas, particularmente no gastrointestinales (por ejemplo, la neumonía por *Pneumocystis carinii*). A menudo la pérdida de peso precede a otros síntomas de infección, y generalmente se produce una recuperación hasta los niveles previos a la enfermedad si la infección es tratada eficazmente y el soporte nutricional es adecuado.
2. **Pérdida de peso crónica, progresiva (patrón de ayuno).** Más frecuentemente asociada a afectación gastrointestinal (por ejemplo, una parasitación crónica por *Isoospora belli*).

Es probable que las alteraciones metabólicas subyacentes a estos dos tipos distintos de pérdida de peso sean muy diferentes y ello afectará a la composición del tejido corporal perdido. La pérdida aguda de peso se debe probablemente a una respuesta de tipo catabólico o caquético, mediada por diversas citocinas (Factor de Necrosis Tumoral, IL-1, IL-6, interferón alfa y gamma) y no va a ser revertida por la simple realimentación (aunque una adecuada ingesta puede aminorar el deterioro), mientras que la pérdida de peso crónica es más probablemente consecuencia de una desnutrición mantenida en el tiempo.

Aproximación diagnóstica

Para empezar se debe realizar una evaluación nutricional del paciente que permita conocer en qué estado se encuentra, valorar si existe riesgo o problemas nutricionales y cuáles son las causas de éstos. Una adecuada evaluación debe constar de:

1. **Historia dietética anterior y actual:** Deben detallarse la cantidad y calidad de los alimentos ingeridos, cambios en el apetito y hábitos dietéticos. La investigación de situaciones socioeconómicas y de complicaciones de la enfermedad que puedan provocar malnutrición es un punto importante.
2. **Medidas antropométricas:** Como mínimo se deben medir peso y altura. El peso corporal total (PCT) es un parámetro global, que se puede desglosar en diversos compartimentos de interés en la valoración nutricional. La Masa Celular Corporal (MCC) incluye todo el componente celular con metabolismo activo, incluyendo todas las células no adipocitos y el componente acuoso de los adipocitos, y se correlaciona mejor con la situación clínica y el pronóstico que el PCT. Otro modelo de composición corporal es el que divide el peso corporal en masa corporal magra o masa libre de grasa (que incluye MCC y el material extracelular) y la masa corporal grasa. La simple medida del peso corporal infraestima la depleción de masa magra, que es la mejor determinante de la supervivencia. Por tanto, es aconsejable recoger alguna medida de la composición corporal, al menos la circunferencia del brazo y el pliegue tricipital (permiten el cálculo indirecto a través de diversas fórmulas). Aunque la mayoría de los métodos de análisis de la composición corporal son costosos y complejos, el análisis por impedancia bioeléctrica que puede medir indirectamente la masa celular corporal, es fácil de usar y de bajo costo, aunque no distingue con claridad problemas de redistribución asociados a lipodistrofia (ver capítulo 36) y sus resultados no están totalmente estandarizados (5).
3. **Pruebas analíticas:** Las proteínas plasmáticas albúmina, prealbúmina, proteína ligada al retinol y transferrina pueden ser útiles en situación de estabilidad clínica, pero no hay que olvidar que son reactantes de fase aguda negativos (sus niveles plasmáticos descienden en situación estrés catabólico), por lo que pierden su valor como marcadores del estado nutricional en situaciones de infección o inflamación. En algunos casos puede ser necesario demostrar mediante pruebas complementarias la existencia de malabsorción o maldigestión (grasa en heces, test de xilosa, etc.), especialmente en pacientes con ingesta adecuada y que sin embargo pierden peso. Los déficits de micronutrientes son frecuentes y pueden agravar la inmunosupresión por lo que en ocasiones es conveniente medirlos. Se han documentado niveles séricos bajos de Zn, Se, déficits de B1, B6, E, malabsorción de vitaminas liposolubles y de B12. Hay que recordar que los niveles de algunos de ellos, como el Zn, también descienden en situaciones de infección o inflamación. Es recomendable la determinación de testosterona en especial si hay síntomas de hipogonadismo, ya que éste puede conllevar una disminución de la masa muscular del individuo.
4. **Pruebas microbiológicas:** debe descartarse siempre la presencia de una infección oportunista asociada de curso subagudo o lento (Ej. infección por *Mycobacterium*

avium complex), que en ocasiones es precedida de la disminución de peso como único síntoma. Los gérmenes productores de diarrea deben ser investigados mediante cultivos y examen minucioso de las heces en fresco, con diversas tinciones.

5. **Otras exploraciones:** pueden ser necesarias pruebas más agresivas (endoscopia oral con toma de biopsia intestinal, colonoscopia, colangiografía endoscópica...) si se sospechan infecciones u otras alteraciones que sólo puedan descartarse mediante estos métodos (Ej. colitis por CMV, sarcoma de Kaposi, linfomas, parasitación crónica por *Microsporidium*, *Cryptosporidium*...), ya que aunque el soporte nutricional sea el adecuado, si no se tratan, el problema persistirá.

Intervención nutricional

La malnutrición asociada a la infección por el VIH es potencialmente reversible y debería ser evaluada y tratada agresivamente (6). Las recomendaciones terapéuticas específicas dependerán de en qué fase de la infección por el VIH se encuentre el paciente, de si tiene o no infección oportunista, y de la presencia o no de malabsorción (figura 1). Los pasos necesarios de la actuación se enumeran a continuación:

1. **Educación nutricional de los pacientes:** es una parte más del soporte nutricional, con especial enfoque hacia la prevención de la malnutrición y normas de seguridad alimentaria. En general se acepta que cualquier régimen dietético debe proporcionar al menos las Cantidades Diarias Recomendadas (RDA) para todos los nutrientes (7). Algunos consejos muy sencillos se detallan en la tabla 2. Aunque no es una intervención nutricional, el ejercicio físico ha demostrado ser beneficioso, produciendo aumento de la fuerza muscular con una ganancia progresiva de peso y masa celular corporal, así como mejora del perfil lipídico (8).
2. **Cálculo de las necesidades nutricionales:** puede realizarse de varias formas y se describen algunas en la tabla 3.
3. **Suplementos nutricionales.** Los suplementos artificiales, no deben utilizarse rutinariamente sino en casos en que haya fallado una atención estricta a la dieta. Los suplementos de uso más común son las fórmulas poliméricas, no muy diferentes en general de los alimentos comunes, salvo que los primeros son líquidos y exentos de fibra. Algunos de ellos contienen proteína hidrolizada en lugar de intacta, carecen de lactosa y llevan la mayor parte de la grasa como triglicéridos de cadena media. Estos pueden ser aptos para su utilización en presencia de malabsorción.

El uso de fórmulas especiales inmunomoduladoras tiene resultados contradictorios en general no significativos en parámetros nutricionales a largo plazo (1 año) cuando se usan con TARGA o en pacientes estables (9), pero pueden mejorar parámetros inflamatorios en estudios a corto plazo (8 semanas), con mejores resultados en ganancia de masa magra que las fórmulas convencionales/consejos dietéticos(10).

Los suplementos de micronutrientes pueden estar recomendados en situaciones de déficit de aporte y malabsorción, en especial Selenio, Zinc y diversas vitaminas grupo B y A, cuyo déficit se asocia a peor progresión y respuesta inmunológica. Las

intervenciones específicas han aportado no obstante resultados muy variables, siendo más deseables los aportes multivitamínicos y minerales no suprafiológicos, que se pueden conseguir con una dieta equilibrada. Los estudios randomizados no han demostrado mejoría en la transmisión materno fetal con Vitamina A y otras vitaminas (11).

4. **Intervención farmacológica.** En general los estudios sólo permiten realizar recomendaciones de nivel C, bien por no tener un diseño doble ciego o por la corta duración de los mismos y ausencia de objetivos finales clínicos. Merece la pena reseñarlos pues no hay que olvidar que una de las principales causas del déficit de ingesta es la intensa anorexia presente en los estados avanzados de la enfermedad (12).

Estimulantes del apetito: El acetato de megestrol (320-800 mg/día) actúa como un potente estimulante del apetito a través de un mecanismo desconocido (¿acción inhibitoria de las citocinas?). Diversos estudios han demostrado que produce un aumento de la ingesta y también del de peso (7 kg de media en 12-14 semanas), aunque a expensas de la masa grasa fundamentalmente, con escasa repercusión en la masa magra. Efectos secundarios son molestias gastrointestinales, disminución de la libido, alteraciones menstruales, hipogonadismo, tromboflebitis, rash, trastornos neurológicos, HTA y edemas, así como interacciones con el alcohol y otros fármacos tales como fenitoína, teofilina y corticoides, en los que aumenta sus niveles por inhibición del metabolismo. El dronabinol (2.5mg/12h), un componente activo de la marihuana, ha sido utilizado sobre todo en EEUU por sus propiedades antieméticas, de aumento de la sensación de bienestar y de estimulante del apetito, aunque las ganancias de peso observadas son menores que con megestrol. Puede provocar dependencia, trastornos cognitivos, confusión y raras reacciones paranoides, así como taquicardias, rinitis, conjuntivitis y dificultad en la visión.

Agentes anabólicos: Actúan estimulando la síntesis proteica y la oxidación de los lípidos. La hormona de crecimiento (GH) produce aumento de la masa magra con disminución de la grasa corporal, aumento de la fuerza y la resistencia física. Tiene los problemas de ser cara y no estar aprobada para este uso en España. Se desconocen sus efectos a largo plazo por lo que se han sugerido pautas cortas (12 semanas) y dosis bajas (6 mg/día vía SC) de tratamiento para mejorar la relación coste-beneficio. Los esteroides anabólicos (Oxandrolona, Stanozolol, Nandrolona) y la testosterona han mostrado su capacidad para aumentar la masa magra sin producir aumento de la grasa, aunque se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. Puede administrarse en inyecciones IM depot (200-300 mg cada dos semanas) ó vía transdérmica (parches) a dosis de 5 mg/d o incluso en gel (aún no aprobado en España). Presenta importantes efectos secundarios tales como toxicidad hepática, edemas y alteración del perfil lipídico, así como virilización en las mujeres (menos probable en parches.)

Moduladores de citocinas: Dado que las citocinas tienen un importante papel en la malnutrición asociada a la infección VIH, su modulación podría resultar interesante en el manejo de la misma. Se han utilizado pentoxifilina y talidomida. No están aprobadas en pacientes con infección VIH, y su uso se considera experimen-

tal. La Talidomida (100-300mg/día) tiene riesgo de teratogenicidad además de asociarse a neuropatía, taquicardia, hipotensión, prurito, reacciones cutáneas y fiebre. Es también un estimulante del apetito y puede ser muy útil en el tratamiento de las úlceras aftosas (13).

5. **Nutrición enteral.** Es la forma de soporte nutricional no voluntario de elección (tabla 4), salvo en los raros casos en que no sea posible o deseable (obstrucción intestinal o íleo, diarrea severa no controlada, resección intestinal masiva, malabsorción severa, fistulas entéricas de medio o alto débito, shock, negación del paciente...). Varios estudios han demostrado la eficacia de la nutrición enteral en pacientes con infección por el VIH. El factor limitante para la nutrición enteral es la capacidad de absorción. Aún así existen fórmulas específicas que pueden emplearse incluso en presencia de daño intestinal extenso.
6. **Nutrición parenteral.** Esta modalidad debe reservarse para pacientes en los que el tubo digestivo no es accesible, funcional, o no debe utilizarse. No debe utilizarse en pacientes que pueden nutrirse por vía enteral. También habrá que tener en cuenta el pronóstico y la voluntad del paciente a la hora de establecer la indicación de nutrición parenteral. Sus indicaciones se resumen en la tabla 5 y el algoritmo para su utilización se describe en la figura 2.

Tabla 1. **Causas de disminución de ingesta.**

Trastornos de la deglución y masticación.

- Infecciones y tumores del tracto digestivo superior.
 - Candidiasis orofaríngea.
 - Aftas herpéticas.
 - Esofagitis por Citomegalovirus.
 - Sarcoma de Kaposi.
- Piezas dentales en mal estado.
- Alteraciones neurológicas.
 - Disminución del nivel de conciencia por infecciones o tumores o alteraciones degenerativas del sistema nervioso central.

Incapacidad física para alimentarse o para adquirir y preparar los alimentos.

- Trastornos neurológicos periféricos.
- Postración.

Mala información nutricional.

- Desconocimiento de los principios básicos alimentarios.
- Modas dietéticas (dietas macrobióticas, etc...).

Trastornos sociales.

- Aislamiento y segregación por la situación de infección por el VIH.
- Escasos ingresos económicos por la pérdida de empleo u otros motivos.

Tabla 1. **Causas de disminución de ingesta.**

Trastornos sociales.

- Presencia de síntomas digestivos.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal, plenitud epigástrica, miedo a desencadenar la diarrea con la ingesta...

Trastornos sensoriales.

- Gusto y olfacción alterados.

Anorexia.

- Asociada a fármacos.
- Infecciones agudas.
- Secundaria a malabsorción.
- Trastornos psicológicos.

Tabla 2. **Consejos nutricionales básicos.**

1. Comer cuando se tiene apetito y no esperar a la "hora tradicional" de las comidas, aprovechando los momentos de más apetito. Son aconsejables ingestas frecuentes y de pequeña cantidad. Tener siempre a mano algo para picar (frutos secos, fiambres, etc.).
2. Es aconsejable probar alimentos variados a ser posible que requieran poca preparación o que estén preparados por familiares y amigos. Comer siempre que se pueda en un ambiente agradable y con compañía. Un paseo al aire libre antes de las comidas constituye un buen estímulo.
3. Es mejor beber líquidos entre las comidas y no al mismo tiempo, para evitar que los líquidos quiten las ganas de comer.
4. Evitar los alimentos con mucho olor o excesivamente sabrosos, en caso de náuseas o si resultan desagradables.
5. Algunos alimentos pueden suplementarse con otros, aumentando su valor energético. A las sopas pueden añadirse: queso gratinado, crema de leche, pan frito, arroz, pequeñas albóndigas, dados de jamón o huevo troceado. Las ensaladas pueden suplementarse con huevo, atún o anchoas en conserva, frutos secos, jamón, aceitunas o trozos de queso. Las carnes y pescados pueden ir acompañados de verduras y salsa. La leche puede suplementarse con cucharadas de leche en polvo, evaporada o condensada. Los yogures pueden enriquecerse con frutos secos o cereales, así como miel y fruta fresca o en almíbar. Los postres de fruta pueden suplementarse con miel, nata líquida o batida, virutas de chocolate, así como con bolas de helado.
6. Si existe diarrea deben evitarse los alimentos ricos en fibra: pan y galletas integrales, salvo, cereales con fibra, y cierta legumbres y verduras (judías, garbanzos, lentejas, guisantes, habas). Evitar la fruta con piel y semillas y los frutos secos. Puede aumentarse la cantidad de pectina (fibra que puede tener un efecto astringente): incluir manzana o patata hervida, plátanos maduros, peras o albaricoques.

Tabla 2. **Consejos nutricionales básicos.**

7. Si se sospecha intolerancia a la lactosa, debe evitarse la leche, utilizando leches especiales sin lactosa o leche de soja o utilizar pastillas para fermentar la lactosa antes de consumirla. Pueden usarse yogures, leche fermentada (Bio) o kefir. Usar quesos con poca grasa tipo Burgos.
8. Si existen lesiones esofágicas o dificultad para tragar deben evitarse las especias fuertes o los sabores ácidos (cítricos, vinagre). Empezar por alimentos fríos para suavizar el dolor, evitar los secos o pegajosos (arroz, tostadas, frutos secos...) y licuar si es preciso, pero sirviéndolos por separado (parecen más apetitosos). En caso de dificultad para tragar pueden ser útiles los líquidos con alto contenido en nutrientes (ver punto 9).
9. Pueden utilizarse suplementos dietéticos (hipercalóricos/hiperproteicos) que pueden ser caseos (batidos con leche y frutas, leche y helado, enriquecidos con leche en polvo, evaporada o condensada). Utilizar aceite con triglicéridos de cadena media (MCT) en caso de malabsorción.
10. Pueden usarse estimulantes del apetito (acetato de megestrol) y favorecedores del vaciamiento gástrico (metoclopramida, cleboride...).

Tabla 3. **Cálculo de las necesidades calóricas según diversas modalidades**

Modalidad	Ecuación	Observaciones
Cálculo del Gasto metabólico basal (Harris Benedict)	Varones: $66+(13,8 \times P)+(5 \times A)-(6,8 \times E)$ Mujeres: $655+(9,6 \times P)+(1,8 \times A)-(4,7 \times E)$	P = peso (en Kg), A = altura (en cm), E = edad (en años)
Cálculo de las Calorías Totales Necesarias	Gasto del metabolismo basal x factor de actividad x factor de infección y/o estrés	Factor de actividad en cama: 1,2 y ambulatorio: 1,3. Factor de estrés: 1,2-1,6. Factor térmico: +7% sobre el basal por cada ° C por encima de 38*
Cálculos simplificados	35-40 Kcal/kg/día	Debe considerarse el peso habitual. El aporte mínimo de proteínas es de 1 g/kg. de peso/día. En situaciones de estrés catabólico puede ser necesario aumentar el aporte hasta 1,5 ó 2 g/kg/día.

*Si el paciente ya está desnutrido pueden añadirse 500 kcal sobre este total para la repleción. En pacientes muy malnutridos, para evitar el síndrome de renutrición, el aporte de calorías debe ser gradual, comenzando por menos de la mitad de sus requerimientos diarios y aumentando en varios días hasta llegar a los requerimientos totales.

Tabla 4. Indicaciones de la nutrición enteral

- Lesiones esofágicas dolorosas.
 - Obstrucción parcial de tracto digestivo superior.
 - Demencia o coma.
 - Malnutrición con ingesta voluntaria inadecuada.
 - Nivel de ingesta menor del 50% de las necesidades estimadas.
 - Fístulas enterocutáneas distales de bajo débito.
-

Tabla 5. Indicaciones de la nutrición parenteral.

- Pacientes que hayan demostrado una intolerancia a la nutrición enteral.
 - Obstrucción intestinal.
 - Pancreatitis severa.
 - Diarrea muy copiosa no controlada.
 - Vómitos refractarios al tratamiento.
 - Enteritis severa por radioterapia.
 - Fístulas enterocutáneas de alto débito.
 - Simultáneamente a nutrición enteral cuando ésta no sea capaz de cubrir por completo los requerimientos del paciente.
-

Figura 1. Algoritmo ante paciente con pérdida de peso.

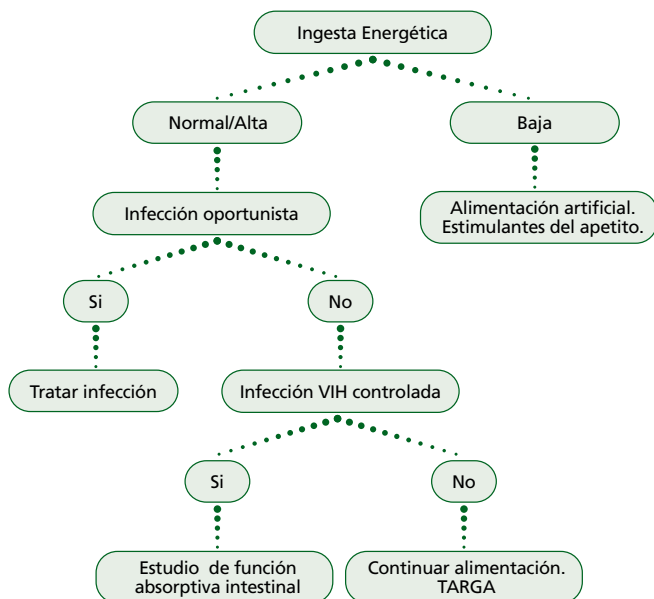
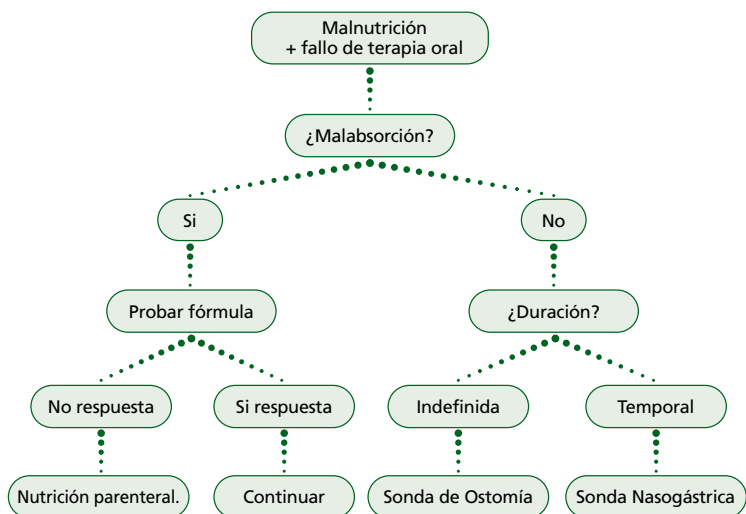


Figura 2. Algoritmo de decisión para nutrición por sonda.



Bibliografía

1. Watson R, ed. Nutrition and AIDS. Florida: CRC Press, Inc; 1994.
2. Smit E, Skolasky RL, Dobs AS, et al. Changes in the incidence and predictors of wasting syndrome related to human immunodeficiency virus infection, 1987-1999. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156:211-8
3. Cuff PA. Acquired immunodeficiency syndrome and malnutrition: Role of gastrointestinal pathology. *Nutr Clin Pract* 1990; 5:43-5.
4. Macallan DC. Metabolic syndromes in human immunodeficiency virus infection. *Horm Res* 2001; 55 (Suppl 1): 36-41
5. Wanke C, Polsky B, Kotler D. Guidelines for using body composition measurement in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16:374-88.
6. Corcoran C, Grinspoon S. Treatment for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1740-50.
7. Polo R. Manual de nutrición y SIDA 3ª edición. Madrid: Fundación Wellcome España. 2002.
8. Arey BD, Bela MW. The role of exercise in the prevention and treatment of wasting in acquired immunodeficiency syndrome. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2002; 13: 29-49
9. Keithley JK, Swanson B, Zeller JM, et al. Comparison of standard and immune-enhancing oral formulas in asymptomatic HIV-infected persons: a multicenter randomized controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:6-14.
10. Clark RH, Feleke G, Din M, et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:133-9
11. Dreyfuss ML, Fawzi WW. Micronutrients and vertical transmission of HIV-1. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:959-70.
12. Polsky B, Kotler DR, Steinhart C. HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis and treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15: 411-23.
13. Wohl DA, Aweeka FT, Schmitz J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic effects of thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus: AIDS Clinical Trials Group 267. *J Infect Dis* 2002; 185:1359-63.

Capítulo 19

SÍNDROME MENÍNGEO EN EL PACIENTE INFECTADO POR VIH

M^a Carmen Gálvez Contreras, Antonio R. Collado Romacho y Ana M^a Lazo Torres

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El Sistema Nervioso puede verse afectado en el curso de la infección por el VIH, además de por el propio retrovirus, por otros virus, bacterias, hongos y tumores. Con el término meningitis se designa la inflamación de las leptomeninges producida por cualquiera de dichos procesos (Tabla I). Se define clínicamente por la existencia del síndrome meníngeo, caracterizado por cefalea, fonofotofobia, vómitos sin relación con la ingesta, fiebre, signos de irritación meníngea y en ocasiones alteración del nivel de conciencia, convulsiones, afectación de pares craneales, etc. (1). El diagnóstico etiológico puede ser complejo dado que no existen signos, síntomas o patrones del LCR específicos para cada etiología (2,3), lo que requiere en ocasiones una amplia batería de estudios microbiológicos.

MANEJO DEL SÍNDROME MENÍNGEO EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Ante la existencia del síndrome meníngeo hay que realizar una punción lumbar con objeto de extraer y analizar el LCR. Es imprescindible haber descartado previamente mediante el examen clínico la existencia de signos de hipertensión intracraneal o focalidad neurológica. La presencia de éstos o la alteración del nivel de conciencia obligan a realizar una TAC previa para descartar la posibilidad de lesiones ocupantes de espacio como abscesos, empiema, hidrocefalia, etc.

En LCR se valorará el aspecto, el número y tipo de células, las proteínas, glucosa, ADA y determinados estudios encaminados a demostración de patógenos que inicialmente debe incluir tinción de Gram, tinción de Ziehl-Neelsen, tinta china, detección de antígeno criptocócico, cultivos habituales para bacterias, hongos y micobacterias, VDRL y citología. Paralelamente se determinará la glucemia, VDRL y antígeno criptocócico en suero.

Si el LCR presenta un perfil purulento –pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (>1000), glucosa baja (<30mg/dl) y proteínas elevadas (>150 mg/dl) sin otros hallazgos, se instaurará tratamiento empírico de meningitis bacteriana en espera de confirmación diagnóstica y evolución clínica.

Si la tinción de tinta china o el test de aglutinación con látex para la detección del antígeno capsular criptocócico son positivos se instaurará tratamiento específico.

Si VDRL es positivo en suero y el LCR presenta un perfil linfocítico con glucosa baja y proteínas elevadas o VDRL en LCR es positivo se instaurará tratamiento específico.

Si el LCR presenta un perfil linfocítico con glucosa baja y proteínas elevadas con niveles de adenosin deaminasa superiores a 10 UI/l o lesiones a otro nivel sugestivas de tuberculosis activa se instaurará tratamiento específico en espera del diagnóstico de certeza. Si se dispone de ella se solicitará PCR por ser una prueba con una alta sensibilidad y especificidad que permitirá confirmar precozmente el diagnóstico.

Si en LCR aparece pleocitosis linfocitaria con glucosa normal y proteínas normales o poco elevadas con deterioro del nivel de conciencia o aparición de síntomas focales y ante la sospecha de una meningitis herpética es obligado la instauración precoz de tratamiento con aciclovir en tanto se dispone de confirmación diagnóstica.

La actitud diagnóstica inicial ante un síndrome meníngeo sin signos neurológicos focales se esquematiza en la figura 1, estudios más específicos dependiendo de la sospecha etiológica se detallan en el siguiente apartado.

ETIOLOGÍAS

1. MENINGITIS BACTERIANAS

1.1 *Meningitis Tuberculosa*: Los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis presentan mayor riesgo de meningitis especialmente los usuarios de drogas por vía parenteral. En nuestro medio la incidencia de meningitis en pacientes infectados por el VIH con tuberculosis es de un 10%. La forma de presentación, las manifestaciones clínicas, alteraciones del LCR y mortalidad son similares a la de los pacientes con meningitis tuberculosa no infectados por el VIH (4). Habitualmente se presenta como síndrome meníngeo de evolución subaguda, con fiebre, cefalea y confusión, complicado en ocasiones con parálisis de pares craneales, hidrocefalia, infartos cerebrales por arteritis, tuberculomas y abscesos cerebrales (4,5). Con menor frecuencia puede presentarse como síndrome meníngeo agudo. La meningitis tuberculosa presenta una elevada mortalidad a pesar de un tratamiento adecuado. El análisis del LCR suele mostrar pleocitosis de predominio mononuclear, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia (4-6). La tinción de Zielh-Nielsen tiene una baja sensibilidad, en torno al 25% (4). La presencia de niveles de Adenosin deaminasa (ADA) superiores a 10 UI/l como criterio diagnóstico de meningitis tuberculosa en meningitis aséptica tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 98.4%, con valor predictivo positivo del 0.83 y valor predictivo negativo de 0.92 (7). Aunque el cultivo de LCR continúa siendo el principal método diagnóstico de la meningitis tuberculosa, tiene una baja sensibilidad (en algunas series inferior al 50%) y no permite un diagnóstico precoz. La reacción de polimerasa en cadena (PCR), combina una alta sensibilidad (80-100%) y especificidad (100%) y un corto periodo de tiempo para su determinación. Es una técnica valiosa para el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa, si bien no está disponible de forma generalizada, su positividad permite iniciar precozmente el tratamiento antituberculoso e incluso algunos estudios han demostrado una negativización tras el tratamiento,

lo que podría sugerir su utilidad en la monitorización de la eficacia terapéutica de los fármacos antituberculosos (8, 9). Hasta dos terceras partes de los pacientes con meningitis tuberculosa presentan signos sugestivos de tuberculosis extrameningea (4). La prueba de la tuberculina es de escaso valor diagnóstico, siendo positiva en sólo el 10-30% de los pacientes con meningitis tuberculosa. Esta baja sensibilidad se debe a alta frecuencia de anergia en estos pacientes (10). Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados por el VIH con meningitis tuberculosa presentan menos de 200 linfocitos CD4+ cel/ μ L, con una media de 120 cel/ μ L. Las técnicas de imagen como TAC y RNM craneal, muestran alteraciones hasta en el 70% de los casos -Tabla 2- (11, 12).

El tratamiento, a la espera de la confirmación diagnóstica y del estudio de sensibilidades, se establecerá asociando rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol a las dosis habituales durante 2 meses, seguido de 7 a 10 meses más con rifampicina e isoniacida (13). El uso de esteroides es discutido, se ha indicado en aquellos pacientes que presentan alteraciones del nivel de conciencia o signos neurológicos focales (B II) (14).

1.2 Meningitis purulenta. La meningitis purulenta en pacientes infectados por el VIH tiene características clínicas y hallazgos en LCR similares a los de la población inmunocompetente. En el paciente con infección VIH adquiere especial protagonismo la meningitis neumocócica que en algunas series resulta hasta 150 veces más frecuente que en la población general (15). La meningitis por *Listeria monocytogenes*, si bien no es una entidad común en el paciente infectado por el VIH, es también significativamente más frecuente que en la población general (16). El tratamiento empírico inicial de la meningitis purulenta se deberá basar en el resultado de la tinción de Gram. La presencia de cocos grampositivos o bacilos gramnegativos requerirá iniciar tratamiento con cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima a dosis de 300 mg/kg/día o ceftriaxona 75 mg/kg/día (dosis máxima 4 g), dada la alta prevalencia de neumococo resistente a penicilina en España. Si la tinción de Gram es negativa se puede asociar ampicilina a dosis de 2 gramos cada 4 horas de forma que el espectro antimicrobiano incluya a *Listeria monocytogenes*, especialmente en pacientes que no estuvieran recibiendo profilaxis con cotrimoxazol (15). La duración de tratamiento dependerá del microorganismo responsable, recomendándose 7 días en las meningitis causadas por meningococo y *Haemophilus influenzae*, 10-14 días en las meningitis neumocócicas y 21 días en infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* o bacilos gramnegativos. El tratamiento precoz con dexametasona ha demostrado que mejora el pronóstico de la meningitis bacteriana en pacientes no infectados por el VIH (AI) (17). Por ello y pese a no disponer de datos específicos en pacientes con infección por el VIH parece prudente realizar la misma recomendación de uso que para la población general.

1.3 Mycobacterium avium complex (MAC): Aunque la infección por MAC es frecuente en pacientes infectados por VIH, la meningitis es rara. La enfermedad por MAC se produce en pacientes con grave inmunocompromiso, con recuentos de linfocitos CD4+ habitualmente inferiores a 50-100 cel/ μ L. Su diagnóstico requiere

una elevada sospecha clínica. La meningitis por MAC se presenta típicamente con afección del estado general, alteración del nivel de conciencia y convulsiones. El examen del LCR muestra discreta pleocitosis de predominio linfocítico, a menudo con glucosa y proteínas normales. La tinción de LCR es habitualmente negativa, el diagnóstico definitivo lo ofrece el cultivo. Presenta una elevada mortalidad -67%-(18). El número de casos comunicados de meningitis por MAC es escaso, con una mortalidad muy elevada y sin uniformidad en el tratamiento seguido, por lo que no es posible hacer una recomendación concreta (19). En principio el tratamiento será el de la enfermedad diseminada por MAC -claritromicina 500 mg/12 horas + etambutol 15 mg/kg/día ± rifabutina 300 mg/día- (20), debiendo ajustar la dosis de esta última si se utiliza TARGA con inhibidores de proteasas o efavirenz, la duración es indefinida en ausencia de reconstitución inmune. No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente de retirada de la terapia de mantenimiento. Se ha sugerido retirar la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 12 meses de tratamiento para el MAC, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/μL en respuesta al TARGA (CIII) (21) .

- 1.4 Lúes:** Las manifestaciones neurológicas de la sífilis en el paciente con infección VIH –meningitis sífilítica y sífilis meningovascular- no son infrecuentes, pudiendo aparecer de forma aislada o asociadas a otras alteraciones inducidas por el *Treponema pallidum*. En un 30% de pacientes la infección del SNC por el *T. pallidum* cursa de forma asintomática. El periodo de latencia suele ser más corto que en la población general, la clínica puede ser atípica con rápida progresión, y la respuesta al tratamiento antibiótico habitual puede ser incompleta. La meningitis sífilítica clínicamente se presenta con fiebre, cefalea, rigidez de nuca y afectación de pares craneales (más frecuentemente el II y VIII) y en ocasiones conjuntivitis, uveítis y retinitis. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria, hiperproteorraquia e hipogluorraquia. La serología VDRL suele ser positiva, aunque dado que su sensibilidad es de aproximadamente un 70%, su negatividad no excluye el diagnóstico. La sífilis meningovascular cursa con signos de afectación encefálica (tronco de encéfalo, cápsula interna...) secundarios a infartos focales (22). El tratamiento de elección es penicilina G sódica 2-4 MUI iv cada 4 horas durante 10-14 días, seguido de penicilina benzatina 2.4 MUI im semanales durante 3 semanas (A II) (23) .

2. MENINGITIS VÍRICAS

- 2.1 VIH:** El VIH es un virus neurotrópico que puede causar gran variedad de manifestaciones en el SNC, periférico y también a nivel meníngeo. La infección aguda por el VIH puede cursar como una meningitis aguda linfocitaria, en algunas ocasiones asintomática y en otras con fiebre, cefalea, mialgias, rigidez de nuca e incluso afectación de pares craneales, con recuperación clínica generalmente sin secuelas en 2-3 semanas aunque es posible la persistencia de una pleocitosis leve de forma indefinida (24). En el LCR se observa linfocitosis, discreta hiperproteorraquia y glucosa normal, siendo posible el cultivo del VIH. El tratamiento de cualquiera de las posi-

bles formas de afección neurológica primaria por el VIH sería el de la propia infección VIH, si bien no se dispone de evidencia científica concluyente para recomendar terapia antirretroviral a todos los pacientes con infección aguda por VIH (C III).

2.2 Meningoencefalitis por el virus de la Varicela Zóster (VVZ): Habitualmente el VVZ causa una encefalitis con desmielinización multifocal, necrosis y trombosis. Suele presentarse tras un episodio de varicela o herpes zóster especialmente oftálmico. Las alteraciones del LCR son inespecíficas, siendo el diagnóstico de certeza difícil -biopsia/cultivos de tejido cerebral-, si bien la detección del virus por PCR ha facilitado significativamente el mismo (25). Se recomienda el tratamiento con aciclovir 15-30 mg /kg /día al menos 10 días

2.3 Meningoencefalitis por el Virus del Herpes Simple (VHS): El VHS causa a nivel del SNC un cuadro de encefalitis, casi siempre en pacientes gravemente inmunodeprimidos. Es un proceso poco frecuente que suele cursar con manifestaciones atípicas y en ocasiones de curso fulminante. Los hallazgos del LCR son compatibles con meningitis aséptica, y para el diagnóstico definitivo es precisa la biopsia cerebral o PCR-DNA de VHS en LCR que actualmente es considerada como técnica de referencia por su sensibilidad y especificidad (26). El tratamiento de elección es aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas/ IV durante al menos 10 días.

2.4 Meningoencefalitis por CMV: Excepcionalmente el CMV causa meningitis pura, siendo lo habitual el desarrollo de una encefalitis de curso subagudo e indistinguible de la causada por otros agentes víricos. Se presenta en pacientes con inmunodepresión grave y suele ser habitual la evidencia previa de infección sistémica por CMV. Deberá sospecharse en pacientes con encefalopatía subaguda que presenten fiebre, cefalea, pleocitosis linfocítica con tendencia a hipoglucorraquia en LCR y especialmente si la TAC o RNM con gadolinio sugieren ventriculitis. El cultivo de CMV en LCR es habitualmente negativo, requiriendo el diagnóstico definitivo la demostración histológica de células citomegálicas con cuerpos de inclusión. La PCR se ha mostrado como un método de diagnóstico precoz y altamente específico (27). El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se sospeche la infección y consiste en la administración de ganciclovir 5 mg/kg/12 horas iv, foscarnet 90 mg/kg/12h iv ó ambos (28). Cidofovir es tratamiento de segunda línea. A pesar del tratamiento la supervivencia a largo plazo es baja en los casos comunicados previos al TARGA. Los pacientes que experimenten mejoría o estabilización con el tratamiento de inducción deben seguir con terapia de mantenimiento hasta que se produzca la reconstitución inmune (29) con el TARGA, considerando ésta si el paciente presenta una cifra de linfocitos CD4+ superior a 100-150 cel/μL por un periodo de tiempo superior a seis meses (BII) (21).

3. MENINGITIS FÚNGICAS

3.1 Meningitis criptocócica: La infección del SNC por *Cryptococcus neoformans* es frecuente en el paciente infectado por el VIH gravemente inmunodeprimido (linfocitos CD4+ <200 cel/μL), su incidencia ha disminuido en los últimos años en

relación con la introducción de la TARGA. Se presenta habitualmente como una meningitis subaguda que puede dar lugar a hipertensión intracraneal, hidrocefalia y parálisis de pares craneales. Hay un cierto componente encefalítico -30%-, además de fiebre y cefalea intensa, siendo poco frecuentes los signos de irritación meníngea -25-35%-. Asocia una elevada mortalidad aguda -10-25%- y baja supervivencia al año del diagnóstico -30-60%- en series previas al tratamiento anti-retroviral de gran actividad; siendo el factor pronóstico de mortalidad más importante el nivel de conciencia. También pueden ser predictivos de mal pronóstico en fase aguda la presencia de un título de antígeno criptocócico en LCR superior a 1/1054, la ausencia de pleocitosis en el LCR, la edad superior a 35 años, la hiponatremia y el aislamiento de *Clostridium neoformans* a partir de un foco diferente al SNC (30).

Las alteraciones que reflejan las pruebas de neuroimagen son inespecíficas, el LCR, normal hasta en el 25% de casos (31), muestra habitualmente una pleocitosis variable, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia, pudiendo objetivarse la presencia de criptococos mediante tinción -tinta china- o test de aglutinación con látex para la detección del antígeno capsular criptocócico que posee una sensibilidad del 75% (32). Se realizará cultivo de LCR y sangre. El aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en cualquier muestra deberá siempre ser interpretado como valorable. El tratamiento de inducción con anfotericina B -0.7 mg/kg/día- asociada a flucitosina -100 mg/kg/día- durante 2 semanas, seguido de fluconazol -400 mg/día- durante 8 semanas más (A I), ha demostrado una alta tasa de esterilización del LCR -60%- con una baja mortalidad -5,4%- (33). Sin tratamiento de mantenimiento la tasa de recidivas se aproxima al 40%, por lo que debe realizarse una profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día (A I) (34), que ha demostrado ser más eficaz en la prevención de recaídas que itraconazol a igual dosis (35). La profilaxis secundaria se mantendrá al menos seis meses tras la estabilización del cuadro y una cifra de linfocitos CD4+ superior a 100-250 cel/ μ L (CIII) (21).

Debe controlarse la presión intracraneal, y si es preciso realizar drenaje lumbar, no se considera indicado el uso de corticoides (C III).

4. MENINGITIS TUMORALES

4.1 Linfomatosis meníngea: Resulta de la diseminación encefálica y meníngea del linfoma en el paciente con infección VIH. Origina parálisis de pares craneales, déficits focales e hidrocefalia obstructiva. El estudio citológico del LCR refleja la presencia de células linfoproliferativas. La supervivencia a corto plazo es baja a pesar de diferentes pautas de quimioterapia intratecal ensayadas.

Tabla 1: Principales causas de síndrome meníngeo en la infección VIH

a. Bacterianas:	Tuberculosis Meningitis bacterianas habituales <i>M. avium-complex</i> Lúes
b. Víricas:	VIH: Meningitis aguda Meningitis asintomática crónica Virus Varicela Zóster Virus Herpes Simple Citomegalovirus
c. Fúngicas:	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida spp</i>
d. Tumores:	Linfomatosis meníngea.

Figura 1: Síndrome meníngeo sin focalidad neurológica

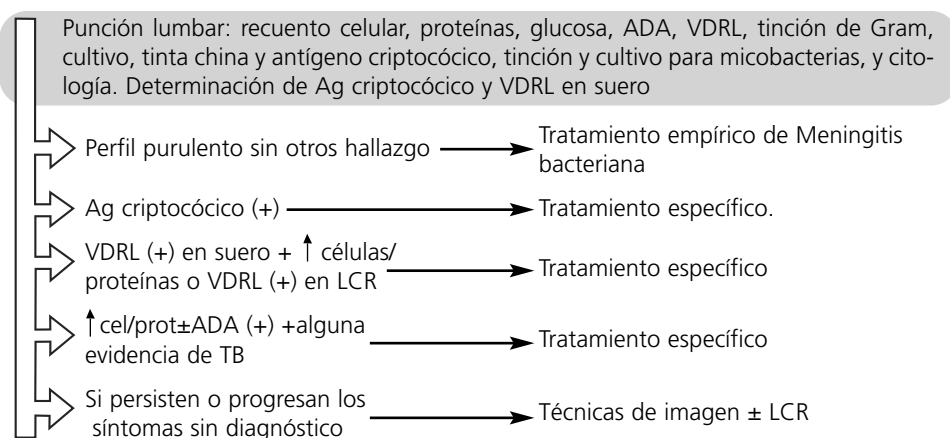


Tabla 2: Hallazgos radiológicos en TAC y RNM en pacientes con infección VIH y meningitis tuberculosa.

Hallazgos	Neuroradiology 1992;34:11	AJNR 1995;16:1319
Normal	25%	
Hidrocefalia	51%	32%
Hiper captación meníngea	45%	36%
Afectación parenquimatosa	37%	44%
Complicaciones vasculares	23%	36%

Bibliografía

1. Attia J, Átala R., Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis?. JAMA 1999; 282:175-81.
2. Hollander H, McGuire D, Burack JH. Diagnostic lumbar puncture in HIV-infected patients: analysis of 138 cases. Am J Med 1994; 96:223-28.
3. Friedmann PD, Samore MH. Diagnostic characteristics of cerebrospinal fluid analysis for secondary meningitis in HIV-infected adults. J Investing Med 1998;46:153-160.
4. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992; 326:668-72.
5. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis 1993;17:987-94.
6. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002; 360:1287-92.
7. López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. Clin Infect Dis 1995; 20: 525-30.
8. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena Ch, et al. Clinical Evaluation of Gen-Probe Amplified Direct Test for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Organisms in Cerebrospinal Fluid. J.Clin.Microbiol. 1998; 36:2191-2194.
9. Scarpellini P, Racca S, Cinque P, et al. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. AIDS 1995;9:895-900.
10. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of Tuberculin Positive and Skin Test Anergy in HIV-1 –Seropositive and –Seronegative Intravenous Drug Users. JAMA 1992;267: 369-73.
11. Villoria MF, de la Torre J, Fortea F, Muñoz L, Hernández T, Alarcón. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. Neuroradiology 1992;34:11-14.
12. Whiteman M, Espinoza L, Post MJ, Bell MD, Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. Am J Neuroradiol 1995;16: 1319-27.
13. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340: 367-73.
14. Dooley DP, Carpenter JL. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: A critical reappraisal of the literature. Clin Infect Dis 1997; 872-87.
15. Almirante B, Saballs M, Ribera E, Pigrau C, Gavalda J, Gasser I. Favorable prognosis of purulent meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1998; 27:176-80.
16. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, et al. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1993;17: 224-27.
17. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adult with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56.
18. Jacob CN, Henein SS, Heurich AE, Kamholz S. Nontuberculous mycobacterial infection of the central nervous system in patient with AIDS. South Med J 1993;86:638-40.

19. Flor A, Capdevila JA, Martin N, Gavalda J, Pahissa A. Nontuberculous mycobacterial meningitis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996;23:1266-73.
20. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of claritromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-1085.
21. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2002;51(RR-8):1-52.
22. Flood JM, Weistock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998;177:931-40.
23. Pao D, Goh BT, Bingham JS. Management issues in syphilis. *Drugs* 2002;62:1447-61.
24. Hollander H, Stringari S. Human immunodeficiency virus-associated meningitis. Clinical course and correlations. *Am J Med* 1987;83:813-16.
25. Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-645.
26. Tang YW, Mitchell PS, Espy MJ, Smith TF, Persing DH. Molecular diagnosis of Herpes simplex virus infection in the Central Nervous System. *J Clin Microbiol* 1999;37:2127-2136.
27. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995;172:527-31.
28. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 517-24.
29. Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002;16:303-15.
30. Miró JM, Mallolas J, Moreno A. Criptococosis. En: Podzamczar DM, Graus F, Clotet B, Portegies P. Sistema nervioso y SIDA. Barcelona : Prous SA; 1995.p 93-110.
31. Martínez Fernández EM, López Cortés LF, Regordan C, Cordero Matía E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con infección por el VIH. *Neurol* 1999;14:218-23.
32. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-799.
33. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
34. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;28:580.
35. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:291-6.

Capítulo 20

ENCEFALITIS Y ENCEFALOPATÍAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Luis Aliaga Martínez, Antonio Sampedro Martínez y Fernando Cobo Martínez

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurológicas constituyen la primera manifestación de SIDA en el 7-20% de pacientes seropositivos para VIH (1-2); pero se ha estimado que la prevalencia de alteraciones neurológicas durante el curso de la infección puede alcanzar al 39-70% de enfermos (1,3). En una serie de 390 autopsias de pacientes con SIDA, se encontraron alteraciones neuropatológicas cerebrales en el 63% de los fallecidos (4). Sin embargo, algunos estudios observacionales recientes sugieren que la incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes con SIDA, puede estar descendiendo en relación con el uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (5,6).

Las complicaciones neurológicas suponen un aumento sustancial en las necesidades asistenciales de estos enfermos; y, además, conllevan una reducción de la supervivencia con respecto a los pacientes que presentan otras enfermedades indicadoras de SIDA como primera manifestación (1).

El espectro de enfermedades neurológicas que se observan en personas infectadas por el VIH está estrechamente vinculado a la evolución de la infección y la competencia del sistema inmune. Los enfermos de SIDA, como grupo particular de pacientes inmunodeprimidos, pueden sufrir infecciones oportunistas, neoplasias, o alteraciones debidas al efecto directo del VIH sobre el sistema nervioso. Estas complicaciones aparecen generalmente con grados avanzados de inmunosupresión, es decir, con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 100 cel/ μ L (3). Por otro lado, estos enfermos son susceptibles a las alteraciones neurológicas que afectan a otras poblaciones de pacientes agudos o crónicos, tales como encefalopatías metabólicas, accidentes cerebro-vasculares, efectos tóxicos de fármacos o trastornos psiquiátricos. Nos referiremos a continuación a las alteraciones neurológicas cerebrales (tabla 1) que se observan en adultos y que distinguen a los enfermos con SIDA de otros grupos de pacientes.

Las directrices actuales para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurológicas en pacientes con infección VIH, se basan generalmente en la experiencia personal y en la revisión de la literatura (7). Por tanto, las recomendaciones de este capítulo, a menos que se especifique, reflejan un grado de evidencia clínica moderada (categoría B), que habitualmente se sustenta en "evidencias" de categoría II, ó III con un amplio consenso (7).

DEMENCIA ASOCIADA-VIH

La encefalopatía que aparece en pacientes infectados por VIH, y que ahora conocemos con el nombre de "demencia asociada-VIH", ha recibido diversas denominaciones en la literatura médica. Los términos "*complejo demencia-SIDA*", "*complejo demencia asociada-VIH*", "*encefalopatía por VIH*", y "*demencia por VIH*" son sinónimos.

Se llama "*trastorno menor cognitivo/motor asociado-VIH*" a las alteraciones menores cognitivomotoras que no son suficientes para el diagnóstico de demencia en pacientes VIH. Dado que no se sabe si estas alteraciones progresan siempre a demencia, debe mantenerse esta terminología (8). El término "*encefalitis por VIH*" debe reservarse al hallazgo en el cerebro de células gigantes multinucleadas en pacientes con infección VIH, y no para la descripción del síndrome clínico (8).

El 4% de pacientes seropositivos para VIH presentan demencia como primera manifestación de SIDA (2). Sin embargo, es más frecuente que ésta aparezca durante la evolución de la infección, tras el diagnóstico de otros procesos oportunistas y con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/ μ L (3,8). En la actualidad, hasta un 15% de pacientes desarrollarán demencia franca (8).

Anatomía Patológica

Los pacientes con demencia muestran atrofia cerebral moderada-severa (3,8) de distribución frontotemporal (8). Microscópicamente, se observan infiltrados inflamatorios perivasculares de linfocitos y monocitos/macrófagos; así como, nódulos inflamatorios, denominados nódulos microgliales, que están constituidos por macrófagos, linfocitos y microglía (3,8). Estos nódulos (que pueden aparecer en otras infecciones del SNC) se localizan en la sustancia blanca y sustancia gris subcortical de los núcleos de la base y tronco del encéfalo. De forma característica, se aprecian células gigantes multinucleadas (3,8), cuya presencia se correlaciona con la gravedad de la demencia (8).

Manifestaciones Clínicas

La demencia tiene un comienzo relativamente insidioso a lo largo de meses (aunque en algunos enfermos puede aparecer en semanas). En contraste, las infecciones oportunistas tales como la encefalitis por citomegalovirus o la toxoplasmosis tienen una presentación más rápida (3,8).

La demencia asociada-VIH es un síndrome clínico que comprende alteraciones cognitivas, motoras, y en ocasiones de la conducta. Los síntomas cognitivos se traducen en dificultad de concentración, falta de memoria para hechos recientes ("olvidos frecuentes"), enlentecimiento mental y pérdida de la espontaneidad. Las alteraciones del comportamiento consisten en cambios de personalidad, apatía, desconexión del medio, irritabilidad y depresión. Los síntomas motores incluyen dificultad para realizar movimientos rápidos y finos con las manos (p.ej.: movimientos alternantes de las muñecas), temblor y debilidad en las extremidades inferiores. Puede haber hiperreflexia, clonus, signos de liberación frontal y dificultad para la marcha en tándem. Con la evolución de la enfermedad las alteraciones intelectuales y motoras se hacen eviden-

tes, y en los estadios finales el síndrome se manifestará por demencia, paraplejía y mutismo (3,8).

La sintomatología de esta demencia traduce la afectación precoz y predominante de áreas subcorticales. En consecuencia, el lenguaje, la atención y el cálculo no están afectados, al menos precozmente, en la demencia asociada-VIH. A la inversa, la pérdida de memoria y los déficits de la velocidad psicomotora son característicos de esta demencia, y su alteración es siempre más grave que la afectación de otras áreas cognitivas (8). Una forma rápida y simple para evaluar a estos pacientes es la Escala de Demencia-HIV, que es una modificación del Mini-Mental Status Exam, y que puede realizarla cualquier médico (Fig. 1).

La evolución de este proceso puede variar de unos pacientes a otros, pero generalmente la demencia tiene un curso rápidamente progresivo, con una supervivencia media de 6 meses (8).

Diagnóstico

Las alteraciones del LCR son inespecíficas y pueden encontrarse en enfermos VIH sin clínica neurológica (3). Estas pueden incluir pleocitosis linfocítica ligera, aumento de proteínas (65% de casos), y de IgG (80% de casos). Pueden aparecer bandas oligoclonales en el 35% de enfermos, pero la proteína básica de mielina no se encuentra habitualmente elevada. La determinación de β_2 -microglobulina puede ser de utilidad diagnóstica (C-III): en ausencia de infecciones oportunistas una cifra $\geq 3,8$ ng/ml tiene un valor predictivo positivo del 88%. La carga viral en LCR no tiene valor diagnóstico; pero debe determinarse en pacientes con carga viral plasmática indetectable que desarrollan un cuadro neurológico compatible con demencia, dado que se ha señalado en algunas observaciones la posibilidad de este "escape" del virus en el sistema nervioso (C-III) (8).

Las alteraciones que se observan en los estudios de neuroimagen consisten en atrofia cortical y central y alteraciones de la sustancia blanca. La atrofia cerebral no se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La afectación de la sustancia blanca se traduce en hiperintensidad en la RM o atenuación en la TAC. No se produce captación de contraste en estas lesiones ni tienen efecto masa.

La técnica de SPECT (single-photon emission CT) con Talio-201 y la tomografía de emisión de positrones (positron emission tomography, PET) no han sido útiles para la detección ni para la evaluación de la respuesta terapéutica en la demencia asociada-VIH (E-III) (8).

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento específico para la demencia asociada-VIH en este momento (3,8). La revisión de la literatura sugiere que el tratamiento atirretroviral triple puede ser beneficioso en el tratamiento y profilaxis de este síndrome (3,8). En el momento actual, sin embargo, no se conoce el tratamiento antirretroviral óptimo para estos pacientes. Dado que muchos de ellos son pacientes pretratados, la determinación de resistencias del VIH en plasma puede ser útil para seleccionar el tratamiento. Gene-

ralmente, existe una concordancia entre las mutaciones de resistencia genotípica en el plasma y LCR, por lo que no parece necesario determinar las resistencias en LCR (8).

El tratamiento sintomático de estos pacientes es importante. Debe recordarse que son especialmente susceptibles a los efectos de los psicofármacos. Los ansiolíticos e hipnóticos deben evitarse. Se pueden administrar dosis reducidas de neurolepticos (p.ej.: 0,5 mg de Haloperidol) a los pacientes agitados. Para los pacientes con inercia marcada se pueden administrar antidepresivos tricíclicos o fluoxetina, a dosis del 25-50% las habituales. Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar delirio.

INFECCIONES OPORTUNISTAS

1. Toxoplasmosis cerebral

Tradicionalmente, el *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular obligado, ha sido el agente etiológico más frecuente de las lesiones focales del SNC en pacientes con SIDA (9,10). Sin embargo, la incidencia de toxoplasmosis puede estar descendiendo (9). En pacientes con SIDA, la encefalitis toxoplásmica representa la reactivación de una infección latente cuando el paciente se encuentra en situación de inmunosupresión grave (3,9,10). La mayoría de pacientes (>80%) presentan una cifra de linfocitos CD4+ <100 cel/ μ L (3,9,10).

Anatomía Patológica

Las lesiones asociadas con la toxoplasmosis comienzan como un foco de encefalitis y progresan hasta formar abscesos necróticos con inflamación en la periferia (9,10). Puede también observarse vasculitis con necrosis fibrinoide (10). Los taquizoitos de *T. gondii* se localizan habitualmente en la periferia de las lesiones (9,10). Las lesiones pueden ser unifocales o multifocales, variando en tamaño desde lesiones microscópicas hasta abscesos de tamaño ostensible (9). Los abscesos se localizan característicamente en la zona corticomédular de los lóbulos frontales y parietales, y en los ganglios basales (9,10).

Manifestaciones Clínicas

La presentación de los síntomas suele ser subaguda, a lo largo de varias semanas (9). Los síntomas incluyen cefalea (49-55% de pacientes), fiebre (41-47%), alteraciones de la conducta (37-38%), confusión (15-52%), apatía (12-43%), hemiparesia (39-49%), convulsiones (24-29%), ataxia (~30%) y parálisis de pares craneales (17-28%). Hasta un 10% de pacientes pueden presentar una encefalitis difusa sin signos de focalidad (9,10). Asimismo, se han descrito diversas presentaciones atípicas (10).

Neurorradiología

Característicamente, los pacientes con toxoplasmosis presentarán 2 ó más lesiones cerebrales con realce del contraste en la periferia y rodeadas de edema. En una serie retrospectiva de pacientes con toxoplasmosis cerebral, las lesiones detectadas mediante TAC fueron únicas en un 27% de enfermos, y en el 14% con RM (11). La RM, por

tanto, tiene una mayor sensibilidad que la TAC para el diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica (7,9). En la imagen en T1 en la RM, las lesiones aparecen como áreas focales de baja intensidad que captan contraste (gadolinio) en la periferia. Las lesiones en la imagen en T2 tienen una intensidad relativamente alta.

Diagnóstico

La mayoría de pacientes con toxoplasmosis cerebral tienen evidencia serológica de infección latente (IgG), aunque el 3-17% de enfermos son seronegativos (10,11). Por tanto, en pacientes con infección VIH que muestren lesiones únicas neurorradiológicas y serología negativa para *Toxoplasma* debe pensarse en otros diagnósticos alternativos a la toxoplasmosis cerebral (7).

El diagnóstico definitivo de la toxoplasmosis se establece por la demostración de taquizoitos en la muestra de biopsia cerebral (9,10). Sin embargo, en una serie retrospectiva no hubo diferencia en la evolución en pacientes con diagnóstico histológico respecto a los tratados empíricamente (12). Por consiguiente, en la práctica, la mayoría de pacientes con abscesos cerebrales múltiples se tratan empíricamente frente a esta infección (7). Con el tratamiento anti-toxoplasma la mejoría clínica y neurorradiológica debe esperarse en 7-14 días. La mejoría terapéutica rápida permite confirmar el diagnóstico, reservando la biopsia cerebral para aquellos casos sin respuesta al tratamiento o diagnóstico incierto (7,9). La administración de corticoides debe reservarse a pacientes con importante efecto masa de las lesiones, ya que su administración concomitante puede conducir a la mejoría transitoria de lesiones linfomatosas y dificultaría la valoración de la respuesta al tratamiento empírico antibiótico (7,9).

La detección de DNA de *T. gondii* en LCR mediante PCR para el diagnóstico de toxoplasmosis no tiene una buena sensibilidad (9,10), y la punción lumbar no se recomienda en general por el riesgo de herniación cerebral (7).

Tratamiento

El tratamiento de elección en la encefalitis toxoplásmica consiste en la administración de pirimetamina (100 mg/12 h inicialmente, seguidos por 50-100 mg/d) y sulfadiazina (1-2 g cada 6 horas) durante 6 semanas. Posteriormente, se administrará terapia de mantenimiento (pirimetamina, 25 mg/d; sulfadiazina, 500 mg 4 veces al día) durante toda la vida. Los pacientes intolerantes a la sulfadiazina pueden recibir clindamicina (300-600 mg cada 6 h, orales ó IV) (7,10). La clindamicina es menos eficaz que la sulfadiazina para la prevención de las recidivas en la profilaxis secundaria de la toxoplasmosis cerebral (10).

En todos los casos se administrará ácido fólico (15 mg/d) para contrarrestar la toxicidad hematológica de la pirimetamina.

El tratamiento de la toxoplasmosis cerebral debe administrarse durante toda la vida. Sin embargo, en pacientes en los que la cifra de linfocitos CD4+ aumenta por encima de 200 cel/ μ L durante al menos 6 meses, por efecto del tratamiento antirretroviral, puede considerarse la interrupción del tratamiento de mantenimiento sin riesgo de recidiva (13).

2. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

La LMP está producida por el virus JC, un virus ADN perteneciente a familia de los papovavirus, que infecta al 90% de la población general (9,14). La infección se adquiere durante la infancia o en fases tempranas de la edad adulta. El virus permanece latente en el tejido linfóide y en el riñón, reactivándose en situaciones de inmunosupresión.

En España, la incidencia de LMP como primera manifestación de SIDA es de aproximadamente el 3% (2), y la prevalencia en una serie consecutiva de autopsias de pacientes con SIDA fue de 5,3% (14).

Anatomía Patológica

Las características histopatológicas de la LMP consisten en: a) desmielinización encefálica; b) oligodendrocitos con núcleos agrandados e hiper cromáticos; y c) astrocitos agrandados con núcleos lobulados hiper cromáticos (9,14). La microscopía electrónica permite observar los viriones en las células oligodendrogiales, y con mucha menor frecuencia en astrocitos reactivos y algunos macrófagos (14).

La desmielinización, característicamente, es multifocal, y puede afectar a cualquier región de la sustancia blanca. Las lesiones desmielinizantes, macroscópicamente, varían en tamaño desde 1 mm a algunos centímetros (14).

Manifestaciones clínicas

La LMP suele ser una manifestación tardía del SIDA, con una mediana de linfocitos CD4+ entre 35-104 cel/ μ L. Sin embargo, en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 7-25%, la cifra de linfocitos CD4+ se sitúa por encima de las 200 cel/ μ L (9,14). Los síntomas y signos varían dependiendo de la localización de las lesiones, e incluyen déficits cognitivos, alteraciones del lenguaje, dificultad para la marcha, e incoordinación de los miembros inferiores. Se registran alteraciones visuales en forma de hemianopsia homónima, cuadrantonopsia, o ceguera cortical en el 30-50% de los pacientes.

El pronóstico de la enfermedad ha sido en general infausto, con una media de supervivencia desde el diagnóstico entre 1-6 meses. Se ha señalado que un porcentaje reducido de pacientes (~8%) pueden tener un curso más benigno con remisiones transitorias e incluso remisión completa espontánea. En estos pacientes la supervivencia puede ser superior a los 12 meses (9,14).

Neurorradiología

La TAC revela lesiones hipodensas en la sustancia blanca sin efecto masa ni captación de contraste. La RM es más sensible, y muestra áreas hipointensas en T1 con intensidad incrementada en T2. Puede existir afectación de la sustancia gris concomitantemente con las lesiones de la sustancia blanca (9). Las lesiones habitualmente son múltiples y bilaterales, pero algunos pacientes pueden presentar lesiones únicas (9,14).

Diagnóstico

El examen del LCR puede mostrar pleocitosis mononuclear (<20 cel/ μ L), proteinorraquia moderada y proteínas básicas de mielina, hallazgos todos ellos inespecíficos y

que pueden observarse en sujetos seropositivos sin LMP (3,14). Se puede detectar ADN del virus JC en el LCR mediante técnicas de PCR con una sensibilidad en torno al 80% y una especificidad del 95% (9).

El diagnóstico definitivo de la LMP requiere biopsia cerebral. Sin embargo, en pacientes con un cuadro clínico, neurorradiológico y un resultado positivo en la PCR del LCR para virus JC puede prescindirse de la biopsia (9,14). Al contrario, un resultado negativo de la PCR no descarta este diagnóstico (9).

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para la LMP (9,14). Ni el tratamiento con arabinósido de citosina (15), ni con cidofovir, un análogo de los nucleótidos con actividad in vitro frente al virus JC, han sido eficaces (9).

Varios estudios han señalado la mejoría en la supervivencia de pacientes con LMP que reciben TARGA, especialmente asociado con inhibidores de la proteasa (9,14). Por tanto, el TARGA es el tratamiento estándar de estos pacientes.

3. Encefalitis por citomegalovirus (CMV)

La infección previa por CMV es casi universal en pacientes VIH. En consecuencia, la mayoría de complicaciones por CMV son el resultado de la reactivación del virus cuando se ha producido inmunosupresión muy grave (linfocitos CD4+ <50 cel/ μ L) (16). La infección por CMV generalmente se manifiesta como retinitis en pacientes VIH, pero puede afectar a otros órganos incluyendo el sistema nervioso.

En el cerebro de muchos pacientes seropositivos se encuentran células citomegálicas aisladas cuya significación clínica es incierta. Asimismo, pueden detectarse nódulos microgliales (agregados de macrófagos y microglía) que contienen CMV. La lesión histológica cerebral por CMV con correlato clínico más evidente corresponde a una ventriculoencefalitis, caracterizada por destrucción focal o difusa de las células del epéndimo con destrucción y necrosis periventricular (16).

La ventriculoencefalitis, y en algunos casos la encefalitis micronodular, se asocian con la aparición de demencia subaguda en pacientes VIH (16). En contraste con la demencia asociada al VIH, el 40% de pacientes muestran signos de focalidad neurológica en forma de déficits de pares craneales, oftalmoplejía internuclear, y signos de fosa posterior (sordera, nistagmo, ataxia, vértigo) (9,16). La mayoría de pacientes con encefalitis por CMV tienen infección concomitante por CMV en otros órganos, particularmente en la retina (9,16).

El LCR muestra habitualmente cifras elevadas de proteínas, pleocitosis (con predominio de PMN si coexiste radiculomielitis), y/o hipogluorraquia (9). En los estudios de neuroimagen característicamente se observa realce periventricular con o sin agrandamiento de los ventrículos (14,16). Es característica la afectación del núcleo semioval (14). No obstante, muchos pacientes pueden presentar una RM normal o inespecífica (16).

Ni la serología plasmática o del LCR son útiles en el diagnóstico de la enfermedad por CMV (9). Los cultivos de CMV en el LCR son casi siempre negativos en casos de

ventriculoencefalitis (9,16). La detección del DNA del virus por PCR en el LCR tiene una sensibilidad del 79-100% (17). La especificidad, sin embargo, debe ser problemática en una prueba de sensibilidad tan elevada.

Los pacientes con encefalitis por CMV fallecen, por lo general, en 1-7 meses del diagnóstico. El ganciclovir, el fármaco base del tratamiento de la retinitis por CMV, alcanza niveles más bajos en el cerebro y LCR que en suero, y no se asocia con una respuesta terapéutica favorable (9,16). El foscarnet, un análogo del pirofosfato, penetra mejor la barrera hematoencefálica y se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. Dado que tiene efecto sinérgico con ganciclovir, y la escasa respuesta a la monoterapia, puede estar justificado el tratamiento combinado en estos enfermos (9,16) (C-III).

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC (LPSNC)

El LPSNC es la tercera causa de enfermedad cerebral focal en pacientes con SIDA (2). El linfoma primario cerebral suele tener un asiento supratentorial. El 30-50% de pacientes presentan una lesión única, siendo multicéntricos en el resto. Casi todos muestran un fenotipo de células B de alto grado de malignidad y tienen un curso muy agresivo. La histología más frecuente es de linfoma inmunoblástico de células grandes o de células pequeñas no hendidas. Las lesiones muestran afectación perivascular, frecuentes figuras de mitosis, con un grado variable de necrosis (9,17). La enfermedad excepcionalmente se disemina fuera del SNC (9).

Diagnóstico

Los linfomas no Hodgkin sistémicos en pacientes VIH pueden aparecer a lo largo de todo el curso de la infección (17). En contraste, el LPSNC es una manifestación tardía de la infección por VIH, y los pacientes tienen recuentos de linfocitos CD4+ <50 cel/ μ L (9,17). En el momento del diagnóstico los enfermos frecuentemente tienen otras manifestaciones de SIDA y un estado general comprometido. Los síntomas y signos de presentación incluyen alteración del estado mental (confusión, pérdida de memoria, apatía) en el 48-60% de los casos; hemiparesia, disfasia, o trastornos sensoriales en el 31-78%; convulsiones (15-41%); afectación de pares craneales (10-18%); y cefalea (5-45%) (9,17). La mayoría de pacientes presentan síntomas B en el momento de la presentación, tales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. La duración media de los síntomas antes del diagnóstico oscila entre 22-54 días (9).

El LCR puede mostrar niveles de proteínas elevados y ligera pleocitosis mononuclear. El examen citológico tiene poca sensibilidad en el diagnóstico del linfoma no Hodgkin en pacientes con SIDA (9,17). Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la punción lumbar en pacientes con lesiones ocupantes de espacio cerebral debe realizarse con precaución extrema y asegurándose mediante examen neurorradiológico que no hay riesgo de herniación (3,7).

En cerca del 100% de pacientes con LPSNC asociado al SIDA puede detectarse el genoma del virus de Epstein-Barr en las células linfomatosas mediante PCR (9,17,18).

Por este motivo, la detección del ADN del virus de Epstein-Barr en el LCR, en un contexto apropiado, es suficiente para instaurar tratamiento (9) o indicar biopsia cerebral (7,17).

Neurorradiología

Tanto en la RM como en la TAC los linfomas se presentan como lesiones hipodensas con captación de contraste (homogénea y menos veces "en anillo") con efecto masa y edema periférico. La RM tiene mayor sensibilidad que la TAC, pudiendo poner de manifiesto lesiones no visibles en esta última exploración. Las lesiones se localizan en los hemisferios cerebrales, ganglios basales, cerebelo, y, ocasionalmente, en el tronco cerebral. Son características del LPSNC las lesiones de localización periventricular, yuxtameníngeas, en el cuerpo calloso o subependimarias.

La PET y el SPECT pueden ofrecer algunas ventajas marginales en el diagnóstico diferencial de las lesiones malignas del SNC con respecto a la toxoplasmosis (7,9) (C-III).

Tratamiento

La supervivencia media del LPSNC sin tratamiento ha sido de 1-2,5 meses. En el 50-75% de pacientes la irradiación holocraneal produce disminución del tumor, alcanzándose una supervivencia media de 3-4 meses (9,17). La quimioterapia no ha sido eficaz en el tratamiento del LPSNC, pero puede ser una consideración futura si mejora el pronóstico de estos enfermos.

El papel del tratamiento antirretroviral actual no está determinado en los pacientes con linfoma; si bien algunas evidencias sugieren que el tratamiento con inhibidores de proteasa puede ser beneficioso (9,17).

Consideraciones Finales

El diagnóstico diferencial de las complicaciones neurológicas del SIDA es un proceso integrado, que comienza con la localización neuroanatómica de los síntomas y signos. En el caso de las encefalopatías es útil dividir las en aquellas enfermedades que producen síntomas y signos predominantemente focales de aquellas que producen una disfunción cerebral más generalizada; y éstas últimas, atendiendo al nivel de conciencia como queda recogido en la tabla 1.

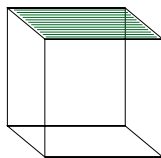
En la figura 2, por otra parte, ofrecemos una guía para la orientación diagnóstica de pacientes con encefalopatía e infección por VIH.

Tabla 1. **Encefalitis (encefalopatías) en pacientes con infección avanzada por VIH**

I. Encefalopatías Focales	II. Encefalopatías Difusas
A) Subagudas <ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmosis cerebral - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Linfoma primario del SNC - Micobacterias - Criptococosis - Encefalitis herpética (VHS-1, VHS-2) - Encefalitis por virus varicela-zóster - Otros 	A) Con conciencia preservada <ul style="list-style-type: none"> - Demencia asociada al VIH
B) Agudas <ul style="list-style-type: none"> - Accidentes cerebrovasculares 	B) Con depresión de conciencia <ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatías metabólicas - Toxoplasmosis ("forma encefalítica") - Encefalitis por CMV - Encefalitis herpética (VHS-1, VHS-2)

Figura 1. **Escala de demencia asociada-VIH**

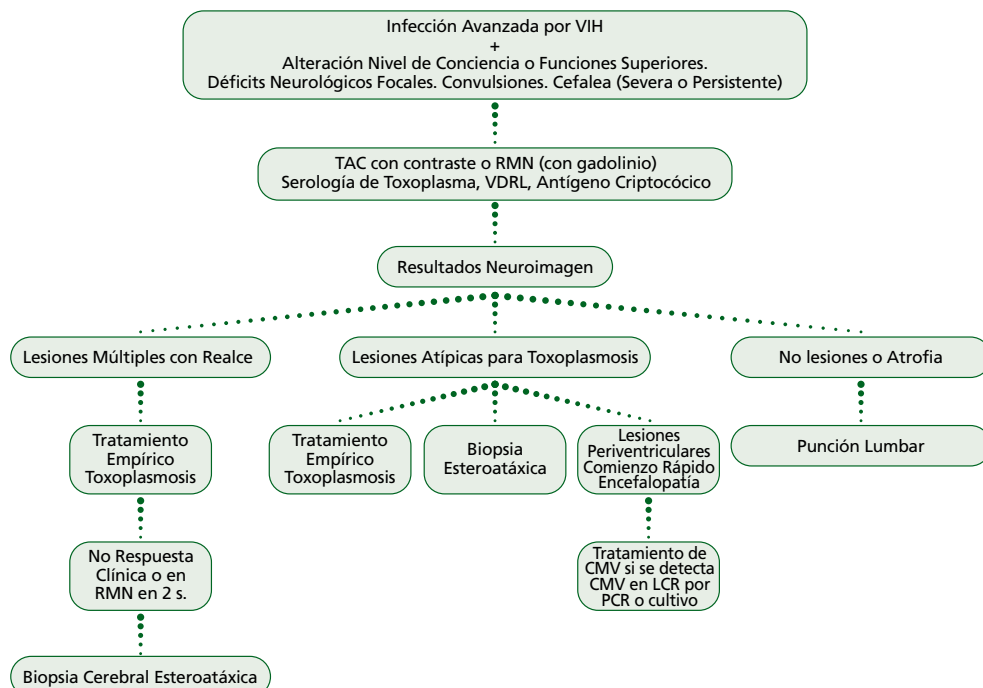
Puntuación	Máx.	
		Registro de memoria Decir cuatro palabras para recordar, en un segundo por palabra (perro, sombrero, verde, melocotón). Preguntárlas a continuación al paciente.
()	6	Velocidad psicomotora Pedir al paciente que escriba el alfabeto en mayúsculas y registrar el tiempo en segundos. ≤ 21 seg = 6; 21,1-24 seg = 5; 24,1-27 seg = 4; 27,1-30 seg = 3; 30,1-33 seg = 2; 33,1-36 seg = 1; >36 seg = 0
()	4	Memoria reciente Solicitar las cuatro palabras registradas anteriormente. Dar un punto por cada una de ellas dichas correctamente
()	2	Construccional Copiar el cubo en 3 dimensiones de abajo. Registrar el tiempo en segundos. < 25 seg = 2; 25-35 seg = 1; >35 seg = 0.



_____ / 12 TOTAL

En general, una puntuación <6/12 indica una alteración significativa

Figura 2. Procedimiento Diagnóstico de los Síntomas Neurológicos



Bibliografía

1. Lanska DJ. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and associated neurologic illness. *Semin Neurol* 1999;19:105-11.
2. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de casos de SIDA, situación a 30 de junio de 2002. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología.
3. Holloway RG, Kiebertz KD. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5ª ed. Vol 1. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1432-9.
4. Masliah E, De Teresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000;14:69-74.
5. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-60.
6. d'Arminio Monforte A, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:1856-9.

7. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;50:21-6.
8. McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus-associated dementia. *Semin Neurol* 1999;19:129-50.
9. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:103-15.
10. Cohen BA. Neurologic manifestations of toxoplasmosis in AIDS. *Semin Neurol* 1999;19:201-11.
11. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-8.
12. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, et al. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:521-7.
13. Guex A, Radziwill A, Bucher H. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:602-3.
14. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999;19:193-200.
15. Hall C, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:1345-51.
16. Clifford DV. Opportunistic viral infections in the setting of Human Immunodeficiency Virus. *Semin Neurol* 1999;19:185-92.
17. Ciacci JD, Tellez C, VonRoenn J, Levy RM. Lymphoma of the central nervous system in AIDS. *Semin Neurol* 1999;19:213-21.
18. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by polymerase chain reaction. *AIDS* 1997;11:1-17.

Capítulo 21

MIELOPATÍAS Y SÍNDROMES DE NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Miguel Ángel García Ordóñez y Manuel Causse Prado

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia ha disminuido de forma drástica la aparición de complicaciones neurológicas en los pacientes con infección por VIH (1). Sin embargo, los trastornos neurológicos siguen siendo una manifestación frecuente, sobre todo en aquellos pacientes con infección avanzada (40-60%). Entre ellos, los trastornos intracraneales y las enfermedades del sistema nervioso periférico son más frecuentes que la afección de la médula espinal (2).

MIELOPATÍAS

Los pacientes con disfunción de la médula espinal presentan alteraciones progresivas e indoloras de la marcha, paraparesia espástica, hiperreflexia, deficiencias sensitivas con nivel definido e incontinencias urinaria y rectal, lo que provoca una merma importante en la calidad de vida. Aunque el espectro etiológico puede ser extremadamente variado (tabla 1), la mayoría de los casos corresponden a mielopatía vacuolar (3). Cuando aparece afección mielopática en el curso de la infección por VIH el pronóstico suele ser sombrío incluso en aquellos casos en los que existen posibilidades terapéuticas.

1. Mielopatía vacuolar

• *Incidencia*

Es la causa más frecuente de mielopatía en pacientes con SIDA (15-30% de los casos en series clinicopatológicas) (4).

• *Etiopatogenia*

Es una degeneración vacuolar de la sustancia blanca que afecta principalmente a los cordones posteriores y laterales y en menor medida a los anteriores. Afecta con mayor frecuencia a la región dorsal baja de la médula, aunque puede extenderse cranealmente a medida que progresa la enfermedad. La etiopatogenia se desconoce (5). No hay evidencia de invasión directa del VIH. Se han postulado mecanismos indirectos, donde los macrófagos desempeñarían un destacado papel en la patogenia, ya que se hallan y preceden a la formación de las vacuolas, mediante la liberación de citocinas (factor de necrosis tumoral alfa -TNF-) que dañarían la mielina y

oligodendrocitos. Aunque no existen evidencias claras, parece que se correlaciona con la demencia por VIH.

- **Manifestaciones clínicas**

Se presenta en estadios avanzados de la enfermedad (linfocitos CD4+ < 200 cel/ μ L). Se manifiesta por déficit motores y sensitivos de progresión subaguda, con reflejos osteotendinosos preservados. Es frecuente que coexista con neuropatía periférica, lo que puede dificultar su identificación.

- **Procedimientos diagnósticos**

El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra alteraciones inespecíficas, siendo su mayor utilidad la de excluir otros procesos. Generalmente, se observa hiperproteinorraquia moderada y en ocasiones se evidencia pleocitosis mononuclear igualmente moderada. Las técnicas de neuroimagen (TAC/RMN) suelen ser normales, al menos en las fases iniciales de la enfermedad, o muestran alteraciones inespecíficas como atrofia de la médula espinal o imágenes difusas, hiperintensas en secuencias en T2, siendo normales en secuencia en T1 (6).

- **Tratamiento.**

No existe tratamiento específico para la mielopatía vacuolar, siendo necesario medidas sintomáticas: agentes contra la espasticidad (baclofén), y la disfunción de los esfínteres, así como fisioterapia. Diversos estudios han mostrado mejoría clínica con L-metionina (evidencia CIII) (7).

2. Mielopatías infecciosas

En el curso de procesos infecciosos diseminados o intracraneales la médula espinal puede verse implicada. Se han descrito mielitis transversa por *Toxoplasma*, mielitis necrosante herpética, mielitis por virus de la varicela zóster, afectación mielopática en la neurosífilis, tuberculomas medulares por *Mycobacterium tuberculosis*, mielitis fúngicas (8,9). En estos casos la mielopatía es una extensión del proceso infeccioso coexistiendo sintomatología del síndrome mielopático con aquellos síntomas producidos en otra localización. El diagnóstico se establece por aislamiento del germen o su respuesta serológica en el LCR. El tratamiento sería el específico para cada germen.

3. Mielopatías neoplásicas

En pacientes con linfoma cerebral primario puede ocurrir diseminación meníngea a partir de focos intracraneales, sobre todo en estadios avanzados, con clínica de mielopatía. Asimismo, se han comunicado casos de afectación paraneoplásica de la médula espinal.

4. Otras mielopatías

En pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva puede afectarse la médula coexistiendo con lesiones intracraneales. Se han descrito casos aislados de mielitis aguda en pacientes con seroconversión sintomática por el VIH en el contexto del síndrome retroviral agudo (10). Asimismo pueden aparecer casos en relación con deficiencia de vitamina B12 y de causa isquémico-vascular.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Los síndromes de neuropatías periféricas son los trastornos neurológicos más comunes en la infección por VIH, a pesar de que frecuentemente están infradiagnosticados (11). Su incidencia aumenta según avanza la enfermedad. No obstante, desde la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, la neuropatía ha experimentado un importante descenso (12). Enfermedades sistémicas graves u otras afecciones del sistema nervioso central pueden enmascarar los síntomas o signos de neuropatías periféricas.

Las causas que afectan el sistema nervioso periférico en pacientes con infección por VIH son variadas: infección primaria por el VIH, secundarias a procesos oportunistas y tratamientos antirretrovirales que pueden causar o exacerbar la neuropatía periférica. Otras causas de neuropatía periférica, como déficits nutricionales, son infrecuentes.

El tipo, frecuencia y mecanismos de las neuropatías periféricas pueden variar según el estadio de inmunodepresión (Tabla 2).

1. Polineuropatía simétrica distal (PSD)

• *Incidencia*

Es la forma más frecuente de neuropatía en la infección por VIH, afectando al 15-35% de los pacientes (13,14). La incidencia de la PSD aumenta conforme se agrava la inmunodepresión, apareciendo en estadios avanzados de la enfermedad.

• *Etiopatogenia*

Al igual que en la mielopatía vacuolar, en su patogenia se ha implicado al VIH que mediante un mecanismo indirecto neurotóxico de liberación de productos de activación celular (TNF y otras citocinas).

Varios fármacos neurotóxicos de uso frecuente en la infección por VIH como la isoniacida, vincristina y talidomida pueden producir cuadros similares al descrito. Consideración especial merece la neuropatía por análogos nucleósidos (didanosina, zalcitabina, estavudina y amprenavir), clínicamente indistinguible de la PSD. La neurotoxicidad dosis-dependiente de estos agentes resulta de la interferencia de la síntesis del DNA mitocondrial y puede ser reversible con la retirada del fármaco (15).

• *Manifestaciones clínicas*

Clínicamente se manifiesta por entumecimiento, disestesias y parestesias dolorosas distales de los miembros inferiores que puede dificultar incluso la marcha. Si existe debilidad suele ser moderada y suele limitarse a músculos distales. En casos avanzados puede afectarse incluso las extremidades superiores. En la exploración se observa disminución o abolición de los reflejos aquileos, aumento de los umbrales vibratorios y pérdida sensitiva al dolor y la temperatura con distribución en guante y calcetín (16).

• *Procedimientos diagnósticos*

Los estudios electrofisiológicos generalmente no son necesarios para el diagnóstico de la PSD aunque pueden resultar de ayuda en casos complejos (velocidad de con-

ducción reducida, potenciales sensitivos de baja amplitud o ausentes junto a signos de denervación) (17).

- **Tratamiento**

El tratamiento de la PSD es principalmente sintomático. El control del dolor se puede obtener con antiinflamatorios no esteroideos junto a fármacos coadyuvantes como los antidepresivos tricíclicos en aquellos casos leves-moderados. En casos de dolor severo se utilizarán anticonvulsivos (carbamacepina, gabapentina, lamotrigina) y opiáceos (18).

En la neuropatía por análogos nucleósidos se retirará el fármaco, con un periodo de resolución de los síntomas neuropáticos entre 8-16 semanas, aunque puede haber una intensificación inicial de los síntomas tras la retirada.

Recientemente, se ha utilizado el factor recombinante de crecimiento nervioso humano por su potencial como factor trófico en los nervios desmielinizados (evidencia A) (19,20).

2. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI)

- **Incidencia**

Esta entidad es una complicación neuropática relativamente infrecuente en individuos infectados por VIH. Generalmente aparece en estadios iniciales de la infección VIH, existiendo una forma aguda que suele ocurrir en el momento de la seroconversión VIH (similar al síndrome de Guillain-Barré) y una forma crónica que tiene un comienzo más lento y una progresión gradual (21).

- **Etiopatogenia**

Aunque la patogénesis es desconocida, parece que están involucrados mecanismos autoinmunes.

- **Manifestaciones clínicas**

Aparece debilidad progresiva y simétrica de la musculatura proximal de ambas extremidades asociada con arreflexia generalizada y alteraciones sensitivas poco importantes. En la progresión del cuadro pueden afectarse los nervios craneales y en casos severos puede comprometerse la musculatura respiratoria.

- **Procedimientos diagnósticos**

El LCR muestra pleocitosis de 10-50 cel/ml (comparado con la típica acelularidad de los casos de PDI en individuos sin infección VIH) y elevación de las proteínas de 50-200 mg/dl. En los estudios de conducción nerviosa se objetiva un enlentecimiento de la conducción multifocal. El EMG muestra signos de denervación en los músculos con debilidad clínica.

- **Tratamiento**

El tratamiento de la PDI se basa en corticoides, plasmaféresis y altas dosis de gammaglobulinas intravenosas (400 mg/kg/día durante cinco días).

3. Polirradiculopatía progresiva (PP)

- **Incidencia**

Es una entidad poco frecuente (<2%), que aparece en pacientes con SIDA con inmunodepresión profunda (linfocitos CD4+ < 50 cel/μL) (22).

- **Etiopatogenia**

La causa es por infección directa por CMV. Estudios necrópsicos han demostrado inclusiones de CMV en áreas de necrosis alrededor de las raíces lumbosacras y cauda equina.

- **Manifestaciones clínicas**

Se manifiesta inicialmente por debilidad bilateral en las piernas y dificultad en la marcha, seguido de dolor irradiante y parestesias con distribución de cauda equina seguido de paraparesia flácida rápidamente progresiva, arreflexia de extremidades inferiores y disfunción de esfínteres.

- **Procedimientos diagnósticos**

El examen del LCR muestra una marcada pleocitosis de PMN, proteínas elevadas e hipoglucoorraquia. La RNM debería realizarse para excluir lesiones compresivas u ocupantes de espacio, así como, frecuentemente, se observaría realce de las raíces espinales bajas. Los estudios electrofisiológicos son útiles para localizar la lesión en las raíces espinales, excluyendo otras causas de debilidad.

- **Tratamiento**

La PP tiene mal pronóstico si no se administra tratamiento de forma precoz, siendo este el factor más determinante de una buena respuesta terapéutica. El tratamiento de elección es ganciclovir, foscarnet y cidofovir, solos o en combinación (23).

4. Mononeuritis múltiple (MM)

- **Incidencia**

Aunque se desconoce con certeza su incidencia, este síndrome es infrecuente.

- **Etiopatogenia**

La patogénesis de este cuadro no está claramente definida. Existen dos trastornos diferentes. La forma de MM que aparece en pacientes relativamente inmunocompetentes (linfocitos CD4+ > 200 cel/μL) tiene una extensión limitada, estando probablemente mediada por mecanismos inmunes. Suele ser autolimitada o responde bien a esteroides. Una forma más extensa y progresiva de MM que ocurre en individuos con inmunodepresión profunda se ha relacionado con infección directa por CMV.

- **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas se presentan de forma subaguda, con déficit motores y sensitivos multifocales o asimétricos, en la distribución de los nervios periféricos o las raíces espinales. Los reflejos osteotendinosos mediados por los nervios afectados están disminuidos o ausentes, pero no existe arreflexia difusa. Las neuropatías de los pares craneales pueden aparecer al inicio de la enfermedad.

La mononeuritis múltiple asociada a CMV puede ser extensa, afectar a varios miembros o pares craneales, o afectar preferentemente al nervio laríngeo recurrente, lo que ocasiona una paresia de las cuerdas vocales.

- **Procedimientos diagnósticos**

Los signos neurológicos asimétricos y la importante debilidad ayudan a diferenciar este cuadro de la polineuropatía distal simétrica. Los estudios electrofisiológicos muestran, de forma característica, desmielinización y pérdida axonal.

- **Tratamiento**

Aquellos pacientes sin inmunodepresión profunda (linfocitos CD4+ > 200 cel/μL presentan, por lo general, un curso autolimitado de la enfermedad, con extensión limitada de la misma siendo recomendado su vigilancia clínica estrecha. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 50 cel/μL que presentan una mayor extensión de la enfermedad tienen un mal pronóstico funcional, pudiéndose administrar ganciclovir o foscarnet.

5. Neuropatía autonómica

La disfunción autonómica, mucha veces subclínica, es común en pacientes con infección por VIH, manifestándose por trastornos parasimpáticos (taquicardia de reposo, impotencia, disfunción urinaria) o simpáticos (hipotensión ortostática, síncope, diarrea, anhidrosis). Entre los mecanismos de disfunción autonómica asociada al VIH se han incluido trastornos a nivel central y periférico, malnutrición, deshidratación y fármacos (vincristina, antidepresivos tricíclicos, pentamidina). El tratamiento es de soporte, con control tensional y del ritmo cardiaco.

Tabla 1. **Causas de mielopatía en el curso de la infección por VIH.**

1. Mielopatía vacuolar (15-30% de los casos)
2. Mielopatías infecciosas.
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Toxoplasma gondii</i>. - Virus varicela zóster. - Virus herpes simple. - <i>Treponema pallidum</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - Hongos (<i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>)
3. Mielopatías neoplásicas
<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma cerebral primario - Paraneoplásicas
4. Otras causas
<ul style="list-style-type: none"> - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Síndrome retroviral agudo - Mielitis isquémica - Mielitis metabólica (deficiencia de vitamina B12)

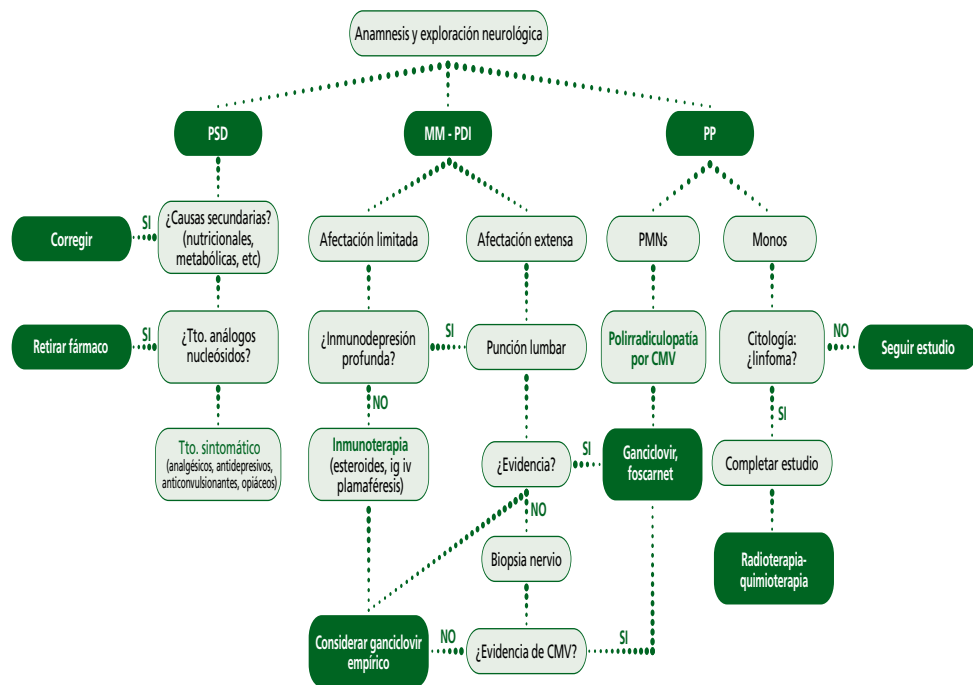
Tabla 2. **Características de las neuropatías asociadas a la infección por VIH.**

Neuropatía	Linfocitos CD4+	Síntomas Clínicos	Signos neurológicos	Estudios diagnósticos	Tratamiento
Polineuropatía Simétrica Distal	< 200	Insensibilidad distal, parestesias, dolor	Insensibilidad en "guante-calcetín" Hiporreflexia aquilea.	EMG: Axonopatía distal	Retirada de fármacos neurotóxicos y análogos nucleosídeos. Analgésicos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y opiáceos.
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria	> 500 < 50	Debilidad progresiva. Parestesias	Debilidad, arreflexia, pérdida sensitiva mínima	LCR: Pleocitosis linfocítica. EMG: Desmielinización.	Esteroides, plasmáferesis, Ig iv. Ganciclovir, foscarnet, cidovofir
Mononeuritis Múltiple	> 500 (limitada) < 50 (progresiva)	Déficits motores y sensitivos.	Afectación de pares craneales y periféricos multifocales	EMG: Neuropatía axonal multifocal	Estadios iniciales: ninguno, (¿esteroides?). Estadios tardíos: ganciclovir, foscarnet, cidovofir.

Tabla 2. Características de las neuropatías asociadas a la infección por VIH.

Neuropatía	Linfocitos CD4+	Síntomas Clínicos	Signos neurológicos	Estudios diagnósticos	Tratamiento
Polirradiculopatía Progresiva	< 50	Debilidad MMII, parestesias, disfunción vesical.	Paraparesia flácida, anestesia en "silla de montar", hiporreflexia, retención urinaria.	LCR: Pleocitosis PMNs EMG: polirradiculopatía	Ganciclovir, foscarnet, cidofovir (solos o en combinación)
Neuropatía Autonómica	< 200	Ortostatismo Diarrea. Palpitaciones. Impotencia.	Hipotensión. Alteraciones pupilares. Taquicardia de reposo.	Hipotensión. ortostática. ECG: arritmias.	Reposición hidroelectrolítica. Antiarrítmicos.

Figura 1. Algoritmo para el manejo de la neuropatía periférica en pacientes con infección por VIH.



PSD: polineuropatía simétrica distal. PDI: polineuropatía desmielinizante inflamatoria. MM: mononeuritis múltiple. PP: polirradiculopatía progresiva.

Bibliografía

1. Sacktor, N., Lyles, R.H., Skolasky, R. et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-260.
2. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80:1363-94.
3. Di Rocco, A. Diseases of the spinal cord in human immunodeficiency virus infection. *Semin Neurol* 1999; 19: 151-155.
4. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:874-9.
5. Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, et al. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the espinal cord. *Neurology* 1989; 39:892-6.
6. Quencer RM. AIDS-associated myelopathy: clinical severity, MR findings, and underlying etiologies. *Am J Neuroradiol* 1999; 1387-8.
7. Di Rocco A, Tagliati M, Danisi F, Dorfman D, Moise J, Simpson DM. A pilot study of L-methionine for the treatment of AIDS-associated myelopathy. *Neurology* 1998; 51:266-8.
8. Doll DC, Yarbrow JW, Phillips K, et al. Mycobacterial spinal cord abscess with an ascending polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1987; 106:334.
9. Tucker T, Dix RD, Katzen C, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18:74-9.
10. Denning DW, Anderson J, Rudge P, et al. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *BMJ* 1987; 294:143-4.
11. Griffin J, Crawford T, McArthur J. Peripheral neuropathies associated with HIV infection. En: Gendelman et al. *Chapman and Hall*; 1998. p. 275-91.
12. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002; 8: 115-121.
13. So YT, Holtzman DM, Abrams D, et al. Peripheral neuropathy associated with AIDS: Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988; 45:945-8.
14. Schifitto G, McDermott M.P, McArthur J.C, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1764-1768.
15. Treisman, G.J., Kaplin, A.I. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002; 1201-1215.
16. Marra CM, Butin P, Collier AC. Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical setting. *Neurology* 1998; 51:1678-81.
17. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection. Clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol* 1999; 56:84-9.
18. Breitbart W, McDonald M. Pharmacologic pain management in HIV/AIDS. *Journal of the international association of physicians in AIDS care* 1996; 17-26. *Neurology* 2000; 54: 1080-1088;
19. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology* 2000; 54: 1080-1088.
20. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson M, et al. Long-term treatment recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2001; 57: 1313-1316.

21. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, White AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987; 21:32-40.
22. Said G, Lacreix C, Chemouilli P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome : a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991; 29:139-46.
23. Anders HJ, Weiss N, Bogner JR, Goebel FD. Ganciclovir and foscarnet efficacy in AIDS- related CMV polyradiculopathy. *J Infect Dis* 1998; 36:29-33.

Capítulo 22

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LA INFECCIÓN VIH

Enrique Nuño Álvarez, Elena García Lora, Sonsoles Fernández Sepúlveda y Víctor Gutiérrez-Ravé Pecero

INTRODUCCIÓN

La aparición de alteraciones de la piel es extraordinariamente frecuente a lo largo de la infección por el VIH, pudiendo observarse en más del 90 % de enfermos seropositivos (1). Si bien las enfermedades de la piel se presentan a lo largo de todo el curso de la enfermedad, en ocasiones representan la manifestación inicial de la infección VIH. Por otra parte determinadas lesiones permiten alertar de la progresión a SIDA de un enfermo con infección VIH asintomática.

El abanico de enfermedades cutáneas es muy amplio, pudiendo ir desde un exantema viral a procesos infecciosos o neoplásicos. Aunque con frecuencia la alteración cutánea es la manifestación primaria, en otras ocasiones se trata de la expresión en la piel de una infección sistémica (2).

ENFERMEDADES VIRALES

Signos cutáneos de infección primaria por el VIH

Aunque la primoinfección por el VIH es generalmente asintomática, en ocasiones causa un proceso febril agudo, autolimitado, de 1-2 semanas de duración, parecido a una mononucleosis infecciosa. Con frecuencia se acompaña de lesiones cutáneas que incluyen erupciones máculo-eritematosas en el tronco, erupción morbiliforme que afecta a tronco, porción superior de los brazos y cara y erupciones papuloescamosas de palmas y plantas similares a la sífilis secundaria (3).

Virus herpes simple

Las infecciones recurrentes orales, labiales y genitales por virus herpes simple (VHS) son frecuentes en individuos con infección por el VIH. En enfermos sin inmunodepresión grave se manifiestan como vesículas dolorosas, que cicatrizan en una o dos semanas, similares a las que aparecen en individuos inmunocompetentes. En enfermos con inmunodeficiencia más profunda puede causar úlceras crónicas dolorosas y profundas, localizadas en zonas de unión cutáneo-mucosa, principalmente en región perianal y peribucal que pueden persistir durante meses (4).

Tratamiento: aciclovir 200 mg vía oral 5 veces al día, o famciclovir 250 mg v.o./ 8 h ó valaciclovir 500 mg-1g v.o. / 12 h, durante 5-10 días. En caso de recurrencias frecuentes o graves, tratamiento supresor crónico con aciclovir 400 mg v.o / 12 h, ó famciclovir 125 mg / 12 h ó valaciclovir 500 mg / 12 h. Enfermedad extensa grave: aciclovir 5 mg /kg / 8 h i.v. durante 5-10 días.

Herpes varicela-zóster

La reactivación de la infección ganglionar latente por el virus varicela-zóster (VVZ) causando herpes zóster es frecuente en la infección VIH, y aunque puede aparecer en cualquier estadio de la infección, se ha reconocido como predictor de la progresión a SIDA (5). Asimismo, las recurrencias del herpes zóster ocurren con mayor frecuencia en enfermos seropositivos para el VIH que en individuos seronegativos.

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde una erupción vesicular de distribución metamérica similar a la que ocurre en individuos sin infección por el VIH, a lesiones graves necrótico-hemorrágicas extendidas a varias dermatomas o diseminadas. La infección primaria por VVZ en niños o adultos con infección por el VIH con frecuencia es una enfermedad grave que se disemina, pudiendo dar lugar a neumonía, encefalitis o pancreatitis.

Tratamiento: En caso de herpes zóster monometamérico se podrán emplear las siguientes opciones terapéuticas: aciclovir 800 mg v.o. 5 veces/día o valaciclovir 1 g v.o./ 8 h ó famciclovir 500 mg v.o./ 8 h, durante 7 días.

El tratamiento de formas diseminadas y el de la primoinfección en forma de varicela se deberá realizar con aciclovir 10 mg/kg / 8 h i.v.

Debe administrarse inmunoglobulina contra VVZ a los enfermos con infección VIH que se exponen por primera vez al VVZ. Del mismo modo se debe considerar la administración de la vacuna VVZ a individuos con infección por el VIH, relativamente inmunocompetentes sin evidencia serológica de infección por VVZ (6).

Papilomavirus humano

La infección por este grupo de virus es más frecuente en enfermos con infección por el VIH que en la población general, ocasiona verruga vulgar o condiloma acuminado, y se relaciona con neoplasias malignas de cuello uterino en la mujer. Las verrugas comunes pueden aparecer en localizaciones inusuales, coalescer en grandes placas y diseminarse, a menudo el tratamiento es ineficaz. Los condilomas acuminados son lesiones blandas, sesiles, pudiendo formar placas exuberantes en forma de coliflor en la región perianal.

Tratamiento: El tratamiento de la verruga vulgar se podrá realizar con queratolíticos (ácido salicílico 20g + ácido láctico 20 g + colodión flexible 100 g), crioterapia (nitrógeno líquido) o imiquimod tres veces a la semana 3-4 semanas (aplicar por la noche, y lavar con agua y jabón 6-8 horas después).

En caso de condiloma acuminado se podrá utilizar las siguientes opciones: podofilotoxina dos veces al día durante tres días (aplicar protegiendo la piel adyacente); imiquimod tres veces por semana durante 16 semanas; Interferón-beta intralesional 3

millones UI/día 5 días y en días alternos durante 2 semanas más ó crioterapia con nitrógeno líquido o cirugía (6).

Molusco contagioso

La infección por poxvirus origina el molusco contagioso, que aparece de forma autolimitada en niños inmunocompetentes. Estas lesiones pueden aparecer hasta en un 20 % de enfermos con infección por el VIH (7), generalmente asociado a estados de inmunosupresión avanzada. Se manifiesta en forma de pápulas múltiples, color carne, umbilicadas o lesiones verrugosas grandes, en cualquier parte del cuerpo, especialmente en la cara y áreas genitales. Lesiones similares pueden observarse en el curso de una micosis profunda (criptococosis o histoplasmosis), por lo que es recomendable la confirmación histológica.

Tratamiento: se podrá utilizar las siguientes opciones ácido dicloroacético o ácido tricloroacético 25-50% solución acuosa en aplicación local única; imiquimod 3 veces a la semana durante 3 meses, tretinoína 0.05 % en excipiente graso una aplicación diaria durante 3-4 semanas, crioterapia o cidofovir tópico.

INFECCIONES BACTERIANAS

Infecciones piógenas

Las infecciones bacterianas de la piel ocurren con mayor frecuencia en enfermos con infección por el VIH que en controles de edad similar. Foliculitis bacteriana recurrente o crónica, impétigo bulloso (en axilas o ingles), o forúnculos, se observan a menudo en estos enfermos, especialmente en adictos de drogas parenterales (ADVP). Son causadas comúnmente por *Staphylococcus aureus* o estreptococo beta-hemolítico. También pueden aparecer infecciones bacterianas de tejidos blandos como celulitis, piomiositis o abscesos (8). *Pseudomonas aeruginosa* adquirida en baños puede causar foliculitis, otitis externa y ectima gangrenoso.

Las infecciones bacterianas piógenas responden al tratamiento con cloxacilina, cefalosporinas o ciprofloxacino. Lavados de la piel con clorhexidina y la aplicación de antibióticos tópicos (polimixina-B, mupirocina) ayudan a erradicar la colonización bacteriana.

Angiomatosis bacilar

Es un trastorno vascular causado por *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae*. Clínicamente se manifiesta en forma de lesiones vasculares cutáneas que adoptan la forma de pápulas puntiformes pequeñas o nódulos de color rojo o púrpura, que pueden llegar a ser muy numerosas (9). Puede existir afectación visceral como lesiones vasculares diseminadas o como peliosis hepática bacilar (10). Habitualmente ocurre en enfermos con recuentos bajos de linfocitos CD4+. La biopsia es característica (proliferación vascular lobular, agregados granulares perivasculares que representan masas de *Bartonella*), y permite distinguirla del sarcoma de Kaposi.

Responde bien al tratamiento con eritromicina 500 mg v.o. cuatro veces al día durante cuatro semanas a seis meses. También son eficaces doxiciclina, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y azitromicina.

Infecciones por micobacterias

Las infecciones sistémicas por micobacterias pueden originar lesiones cutáneas en forma de pápulas o pústulas pequeñas similares a foliculitis, abscesos cutáneos localizados, linfadenitis supurativa, ulceraciones inespecíficas, hiperqueratosis palmar y plantar y nódulos. Los agentes etiológicos implicados son *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium marinum* (11). La infección por *Mycobacterium fortuitum* da lugar a nódulos subcutáneos con necrosis, en ADVP infectados por el VIH. Histológicamente se caracterizan por la presencia de infiltrados granulomatosos supurativos.

Al tratarse de lesiones inespecíficas es importante que los procedimientos diagnósticos para erupciones cutáneas inexplicadas incluyan estudio de las muestras de biopsia para micobacterias.

Sífilis

La coinfección *Treponema pallidum* con VIH es frecuente. El 25% de casos de sífilis se presentan en enfermos con infección por el VIH (12). En estos pacientes la sífilis sigue un curso inusual con una respuesta serológica alterada además de una progresión más rápida a estadios avanzados. Las manifestaciones clínicas varían desde las clásicas lesiones papuloescamosas con afectación de palmas, plantas y mucosas, a formas inusuales (lesiones esclerodermiformes, ulceraciones orales extensas, queratoderma, nódulos cutáneos, erupciones morbiliformes o gomas diseminados) (13). El tratamiento consiste en penicilina intramuscular aunque deben emplearse dosis más elevadas y por periodos más prolongados que en huéspedes inmunocompetentes, si existe enfermedad del sistema nervioso central deberá administrarse por vía intravenosa.

INFECCIONES POR HONGOS

Infecciones por dermatofitos

La infección superficial de la piel por dermatofitos aparece hasta en el 20 % de los enfermos con infección por el VIH (14), habitualmente cuando el recuento de linfocitos CD4+ es menor de 400 cel/ μ L. Se manifiesta en forma de placas exfoliativas eritematosas, circunscritas, localizadas en pies, palmas y plantas, pliegues interdigitales o ingles (tinea corporis, cruris, pedis). El agente causal usualmente es *Tricophyton rubrum*. La infección de las uñas se presenta en forma de "onicomicosis subungueal blanca proximal" (15).

En el tratamiento de las infecciones por dermatofitos se dispone de las siguientes opciones: Terbinafina 250 mg/día v.o. durante 2-6 semanas prolongándolo a 12 semanas si hay afectación ungueal; itraconazol 100 mg/día v.o. 4 semanas o bien 200 mg/12 h v.o. 1 semana al mes durante 3-4 meses o fluconazol 100 mg/día v.o. durante 2-6 semanas.

Otros hongos

Las infecciones sistémicas por hongos que aparecen en el SIDA pueden acompañarse de lesiones cutáneas. Mientras que la coccidioidomicosis y la histoplasmosis están circunscritas a áreas endémicas, las infecciones por *Cryptococcus neoformans* son de distribución universal. Algunos enfermos con criptococosis diseminada desarrollan lesiones cutáneas en forma de pápulas o nódulos parecidos al molusco contagioso, úlceras o lesiones herpetiformes (16). El diagnóstico se establece por la biopsia de la piel o el cultivo. El tratamiento requiere la administración intravenosa de anfotericina B.

INFECCIONES PARASITARIAS

Escabiasis (sarna)

La sarna puede presentarse de forma clásica con pápulas y surcos en los pliegues interdigitales y áreas genitales, aunque en pacientes con enfermedad avanzada por VIH puede adquirir la forma de "sarna noruega", con aparición de placas eritemato-escamosas con costras gruesas localizadas en cuero cabelludo, cara, palmas, plantas, tronco y superficies extensoras (17). Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier erupción eritematoescamosa, y se llevará a cabo un raspado de las lesiones para identificar los ácaros al microscopio.

El tratamiento se realizará con crema de permetrina al 5% una aplicación por la noche y lavar a la mañana siguiente; puede repetirse a los 7 y 15 días. Si existen costras gruesas aplicar vaselina salicilica al 10% en pomada. Se ha descrito la eficacia de la administración de ivermectina oral en dosis única.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS NO INFECCIOSAS

Dermatitis seborrética

Es la erupción cutánea más frecuente en la infección por el VIH, aparece en 20-40 % de los infectados y en el 40-80 % de enfermos con SIDA (18). Aunque es una dermatosis frecuente en la población general, cuando aparece en relación con el VIH lo hace de manera más severa y crónica. Se ha relacionado con el hongo *Pityrosporum*, aunque su papel etiológico es controvertido. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas exfoliativas localizadas en pliegues nasogenianos, región retroauricular, cuero cabelludo, y cejas, y más raramente en esternón, axilas e ingles.

El tratamiento se realizará mediante la aplicación tópica de preparados de ketocozol, que generalmente resultan poco eficaces, champús con acetil salicílico, y cremas con corticoides si las lesiones son muy inflamatorias.

Psoriasis

La prevalencia de psoriasis en la infección por el VIH no es mayor que en la población general, sin embargo la presentación es más grave y se acompaña con mayor frecuencia de artritis psoriásica (19). Debe considerarse la posibilidad de infección VIH en

cualquier enfermo que debuta con manifestaciones graves de psoriasis o si se produce un empeoramiento agudo de una enfermedad previa. Puede adoptar la forma de presentación clásica, ya sea con placas rojizas con descamación micácea en superficies extensoras, o la forma "en gotas", o una forma difusa con eritrodermia exfoliativa y queratodermia palmo-plantar.

El tratamiento se realizará con Acitretin 0.5-1 mg/kg/día v.o. durante 4-6 semanas. Son parcialmente eficaces emolientes como vaselina hidrófila o ungüento de ácido salicílico al 3-5% aplicado una o dos veces al día. El tratamiento de la enfermedad generalizada es difícil por el carácter potencialmente inmunosupresor de la mayor parte de los tratamientos (corticoides, metotrexate, ciclosporina). El tratamiento antirretroviral mejora la psoriasis.

Síndrome de Reiter y queratodermia palmoplantar

Entre un 5-10% de enfermos con infección VIH desarrollan un síndrome de Reiter a lo largo de su evolución (20), caracterizado por la presencia de artritis (especialmente sacroileítis), uretritis, conjuntivitis. La queratodermia blenorragica es la lesión cutánea más frecuente en el síndrome de Reiter, y afecta plantas, dorso de las manos y pies, uñas, cuero cabelludo y caras extensoras de las extremidades. Las lesiones están formadas por placas y pápulas hiperqueratósicas de base eritematosa, a menudo con zonas focales de pústulas y vesículas, parecida a la psoriasis pustulosa (2). El tratamiento es similar al de la psoriasis.

Trastornos papulares pruríticos no infecciosos

Los trastornos pruríticos son muy frecuentes en enfermos con infección por el VIH. En todos los casos deberá excluirse la posibilidad de sarna, infecciones por hongos o hipersensibilidad a medicamentos.

Otras entidades de origen no infeccioso pueden causar trastornos papulares pruríticos entre ellas foliculitis eosinófila, dermatitis atópica y xerosis.

Foliculitis pustulosa eosinófila

Es una de las dermatosis pruriginosas más comunes en la infección por el VIH (21). Aparecen pápulas y pústulas foliculares eritematosas, generalmente excoriadas, disseminadas en tronco, extremidades, cabeza y cuello. Las alteraciones histopatológicas características permiten establecer el diagnóstico.

El tratamiento consistirá en luz ultravioleta-B 2-3 sesiones a la semana, corticoides tópicos y antihistamínicos (el uso de astemizol y terfenadina están contraindicados en enfermos que reciban inhibidores de la proteasa, delavirdina o efavirenz). El itraconazol a dosis de 400 mg/12 h vía oral puede mejorar el prurito.

Erupciones cutáneas por fármacos

Son numerosos los medicamentos que pueden producir erupciones cutáneas por hipersensibilidad, los más frecuentemente implicados son trimetoprim-sulfametoxazol, aminopenicilinas, tuberculostáticos y fenilhidantoínas (8). La manifestación más común

es una erupción morbiliforme con máculo-pápulas eritematosas en tronco y extremidades. Manifestaciones más graves son el eritema multiforme con lesiones "en diana" en palmas y plantas, el síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme con afectación de mucosas) o la necrosis epidérmica tóxica (22). Esta última es la manifestación más grave, caracterizada por fiebre y ampollas diseminadas en piel y mucosas de la boca, ojos y genitales. El tratamiento consiste en la retirada del medicamento responsable, y la administración de antihistamínicos. La utilización de corticoides es controvertida.

Algunos antirretrovirales pueden causar exantema cutáneo como es el caso de nevirapina, delavirdina, efavirenz y abacavir, usualmente durante las primeras semanas de tratamiento, que se resuelve tras la retirada del fármaco aunque se han descrito casos graves de hipersensibilidad a abacavir (23). Este aspecto se trata de forma más extensa en otro capítulo de esta obra.

La zidovudina puede causar hiperpigmentación de las uñas de coloración azulada o parda oscura, así como hiperpigmentación de piel y mucosas (24), similar a la que aparece en la insuficiencia suprarrenal.

NEOPLASIAS

Sarcoma de Kaposi

Constituye el trastorno neoplásico más frecuente en enfermos con SIDA, mayoritariamente varones homosexuales (25), muy relacionado con la presencia de inmunosupresión. Etiopatogénicamente vinculado con el herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8 ó KS-HV) (26), que se transmite por contacto sexual. Se trata de una neoplasia vascular que se manifiesta en forma de máculas, placas, nódulos o tumores de coloración rosa, roja o púrpura, que pueden confundirse con equimosis, hemangiomas o la angiomatosis bacilar, por lo que requiere confirmación histopatológica. Puede aparecer como lesiones aisladas o multifocales, inicialmente localizadas en tronco y brazos aunque puede comenzar en las mucosas (paladar) o en la cara. No es raro que los órganos internos estén afectados: tracto gastrointestinal, pulmón, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos.

Las lesiones, por lo general, regresan al recuperarse el sistema inmunitario como consecuencia del tratamiento antirretroviral. Lesiones aisladas pueden tratarse mediante medidas destructivas locales como crioterapia con nitrógeno líquido o radioterapia (27). También resulta eficaz la inyección intralesional de vinblastina (0.2-0.4 mg/ml) a intervalos quincenales, o de interferón-alfa. El tratamiento en caso de enfermedad diseminada se expone en otro capítulo.

Otros tumores

Se ha descrito rara vez la afectación cutánea por linfomas no Hodgkin de células B o por linfomas cutáneos de células T. También se han descrito neoplasias epiteliales como carcinoma basocelular o carcinoma de células escamosas, aunque no se ha establecido relación patogénica con la inmunosupresión asociada a la infección por el VIH.

Tabla 1. Principales fármacos utilizados en enfermedades cutáneas

Fármaco	Dosis, administración	Presentación
<ul style="list-style-type: none"> • Antivirales 		
Aciclovir	200 ó 800 mg / 5 h v.o. x 7 días 5-10 mg / kg / 8 h i.v. x 7-10 días	Comprimidos de 200 y 800 mg Viales de 250 mg
Famciclovir	250 mg / 8 h v.o. x 7 días	Comprimidos de 125 y 250 mg
Valaciclovir	500 mg / 12 h v.o. x 5 días 1000 mg / 8 h v.o. x 7 días	Comprimidos de 500 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Queratolíticos 		
Ácido salicílico + ácido láctico + Colodión flexible	Una aplicación diaria protegiendo la piel adyacente, durante 2-3 semanas	Solución
Ácido dicloro o tricloro-acético solución acuosa 25-50 %	Aplicación única	
<ul style="list-style-type: none"> • Citotóxicos 		
Podofilotoxina	Aplicar sobre la lesión, proteger la piel adyacente, 2 veces al día durante 3 días; repetir a la semana	Solución y crema
Podofilino solución hidro alcohólica 10-25%	Aplicar una vez al día protegiendo la piel adyacente, lavar 6-10 h después	Crema al 5%
Imiquimod	Aplicación sobre la lesión (por la noche, lavar 6-10 h después) 3 veces a la semana, varias semanas	
<ul style="list-style-type: none"> • Interferón 		
Interferón Beta	1-3 millones UI/día intralesional, 3 veces a la semana x 3 semanas	Viales de 1 y 3 millones de UI
<ul style="list-style-type: none"> • Retinoico 		
Tretinoína	Una aplicación al día x 3-4 semanas	Solución 0.05 g 100 ml
<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngicos 		
Terbinafina	250 mg/día v.o. x 2-6 sem.	Comprimidos de 250 mg
Itraconazol	100 mg v.o. al día x 2-4 sem 200 mg/12 h, una sem. al mes x 3 meses	Cápsulas de 100 mg
Fluconazol	100 mg /día v.o. x 2-6 sem.	Comprimidos de 100 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Antiparasitarios 		
Permetrina	Aplicación tópica por la noche, lavando a la mañana siguiente; repetir a los 7-15 días	Crema al 1.5 %; Champú 0.3 % 60 ml

Bibliografía

1. Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 357-361.
2. Myskowski PL, Ahkami R. Dermatologic complications of HIV infection. *Med Clin N Am* 1996; 80: 1415-1435.
3. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988; 148: 945-949.
4. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659-663.
5. Friedman-Kien AE, LaFleur FL, Gendler EC, et al. Herpes zoster: A possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 1023-1028.
6. Porras B, Costner M, Friedman-Kien AE, Cokerell CJ. Update on cutaneous manifestations of HIV infection. *Med Clin N Am* 1998; 82: 1033-1080.
7. Schwartz JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection: a review of twenty-seven patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 583-588.
8. Coopman SA, Johnson RA, Platt RE, et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1990; 328: 1670-1674.
9. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterised, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 501-512.
10. Knobler EH, Silvers DN, Fein KC, et al. Unique vascular skin lesions associated with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1988; 260: 524-527.
11. Zalla MJ, Su WPD, Fransway AF. Dermatologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1089-1108.
12. Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, et al. The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmitted disease clinics. *Arch Intern Med* 1990; 159: 1297-1302.
13. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1061-1067.
14. Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 357-361.
15. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S56-S59.
16. Mantique P, Mayo J, Alvarez JA, et al. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: Nodular, herpes-like, and molluscum-like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 122-124.
17. Donabedian H, Khazan U. Norwegian scabies in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 162-164.
18. Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 947-951.
19. Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV infection other than Kaposi's sarcoma: Clinical and histologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1260-1269.

20. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, et al. Acquired immunodeficiency syndrome associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1622-1623.
21. Buchness MR, Lim HW, Hatcher VA, et al. Eosinophilic pustular folliculitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 1183-1186.
22. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, et al. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 567-574.
23. Escaut L, Liotier J, Albengres E, et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 13: 1419-1420.
24. Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 327-330.
25. Rabkin CS, Biggar RJ, Horm JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. *Int J Cancer* 1991; 47: 692-696.
26. Chang Y, Cesar E, Pessin MS, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1866-1869.
27. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg* 1995; 21: 205-208.

Capítulo 23

TRASTORNOS OCULARES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN VIH

Luis Fdo. López Cortés, Rafael Luque Márquez y M^a Teresa Pastor Ramos

INTRODUCCIÓN

En la época "pre-TARGA", se estimaba que más de la mitad de los pacientes con infección por el VIH podían desarrollar enfermedades oculares a lo largo de su evolución, si bien en la actualidad su incidencia es mucho menor. Las que afectan al polo anterior (patología de anejos, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, infecciones corneales por herpes simple, bacterias u hongos, etc.), no suelen diferir en frecuencia, etiología, manifestaciones clínicas o tratamiento de las que se observan en la población general aunque estos pacientes pueden ser más susceptibles a microorganismos que excepcionalmente aparecen en sujetos inmunocompetentes (p.e.: microsporidiosis). En cambio, la afectación del polo posterior por entidades concretas es más frecuentes que en la población general e incluso casi específicas de fases avanzadas de la infección por el VIH (1). En este capítulo nos centraremos fundamentalmente en algunas de estas últimas. Asimismo, aunque no directamente relacionada con la infección por el VIH, trataremos la endoftalmitis candidiásica por su mayor frecuencia en algunos de estos pacientes (adictos a drogas por vía parenteral).

HERPES ZÓSTER OFTÁLMICO

Aparece hasta en el 5-15% de los pacientes con infección por el VIH; no sólo es más frecuente, sino que su curso suele ser más grave que en pacientes inmunocompetentes. Típicamente se presenta como una erupción vesiculopustulosa en la distribución de una o más de las ramas oftálmicas (frontal, nasociliar y lacrimal) del trigémino, ocasionalmente con afectación dérmica profunda y necrosis hemorrágica. La afectación ocular se observa en más del 50% de los casos de zóster oftálmico en forma de queratitis, escleritis, uveitis o retinitis pudiendo cursar de forma subclínica o con síntomas como dolor, fotofobia, eritema ocular y/o visión borrosa. El diagnóstico preciso requiere examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta. El tratamiento de elección es aciclovir iv a dosis de 10 mg/kg/día durante 7-10 días, dado que las concentraciones necesarias para inhibir al Virus varicela-zóster (VVZ) son difícilmente alcanzables con aciclovir oral. En casos menos graves, puede estar indicado tratamiento oral con valaciclovir 1 g/8 h o famciclovir 500 mg/8 h (2,3). El VVZ puede producir también afectación retiniana. Este aspecto se tratará en un apartado específico.

QUERATOCONJUNTIVITIS POR *MICROSPORIDIUM*

Es infrecuente pero puede afectar a pacientes infectados por el VIH con grave inmunodepresión. Los síntomas incluyen irritación ocular, sensación de cuerpo extraño o visión borrosa secundarios a una queratitis punctata difusa epitelial en la que el examen con lámpara de hendidura demuestra opacidades superficiales puntiformes dispersas con o sin una discreta conjuntivitis. Su curso es crónico, sin respuesta a tratamientos convencionales y con negatividad de los cultivos para virus, bacterias u hongos. El diagnóstico se realiza mediante raspado de córnea y observación del parásito en el interior de las células epiteliales (tinción de Gram o de Giemsa). La identificación definitiva del microorganismo requiere examen mediante microscopía electrónica. El tratamiento con fumagilina tópica debe ser prolongado ya que son frecuentes las recidivas tras su supresión. También se puede utilizar itraconazol y albendazol oral (1).

ENDOFTALMITIS CANDIDIÁSICA

Se asocia con el uso de limón contaminado como disolvente de la heroína "marrón" en adictos a drogas por vía parenteral. Puede presentarse de forma aislada o como parte de un síndrome caracterizado por endoftalmitis, costoadenitis y foliculitis de cuero cabelludo y barba. Habitualmente se manifiesta por dolor y enrojecimiento ocular, visión borrosa y disminución de agudeza visual. El fondo de ojo muestra exudados blanquecinos de bordes imprecisos, como "bolas de algodón", en coroides y retina con opacidad vítrea de vecindad. Si la lesión progresa, el exudado engloba la mayor parte del vítreo y la opacidad vítrea impide visualizar la retina. El diagnóstico se basa en la apariencia de las lesiones oculares. Los hemocultivos son habitualmente negativos. El cultivo de muestras extraoculares (cutánea o costoadenitis) permite alcanzar una mayor seguridad diagnóstica, aunque el diagnóstico de certeza se obtiene al identificar *Candida* spp en humor vítreo. Sin embargo, el cultivo resulta positivo sólo en el 50% de los casos. La detección de ADN de *C. albicans* por PCR en humor vítreo permite un diagnóstico etiológico rápido incluso en casos con cultivo negativo (4).

El tratamiento de la endoftalmitis por *C. albicans* no está bien definido en la literatura. Existen datos farmacocinéticos procedentes de modelos experimentales que nos orientan sobre dosis y vías de administración. En la actualidad se recomienda utilizar anfotericina B intravenosa a dosis de 1 mg/Kg/día combinada 5-fluorocitosina oral a dosis de 100-150 mg/kg/día, asociadas con anfotericina B intravítrea 5-10 µg cada 2-3 días, hasta la resolución o estabilización de las lesiones oculares (habitualmente se requieren de 6 a 12 semanas). Fluconazol a dosis de 200 mg/12h se ha utilizado como tratamiento alternativo, especialmente en casos con escasa afectación vítrea, o como terapia de continuación. Voriconazol alcanza elevadas concentraciones en tejido ocular y podría usarse incluso para especies de *Candida* con sensibilidad disminuida a fluconazol. De momento sólo se ha empleado en casos aislados. La vitrectomía precoz está indicada en pacientes con afectación vítrea severa, progresión de las lesiones oculares a pesar del tratamiento, o diagnóstico incierto. El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento influye de forma crítica en el pronóstico visual (5-8).

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS (RCMV)

Antes de la introducción de los inhibidores de proteasa en el tratamiento de la infección por el VIH, se objetivaba RCMV hasta en el 15-30% de los pacientes coinfectados por ambos virus en situación de inmunodepresión grave (linfocitos CD4+ <50-100 cel/ μ L). La incidencia actual es muchísimo menor y su pronóstico ha cambiado radicalmente en aquellos pacientes que consiguen una recuperación inmunológica con tratamiento antirretroviral (TAR). Su curso es progresivo a menos que se inicie un tratamiento específico aunque existen algunos casos descritos de inactivación sólo con TAR. En caso de afectación periférica, suele cursar sin síntomas. Cuando la afectación es más central, los pacientes aquejan fopsias, escotomas, defectos del campo visual y disminución de la agudeza visual. El diagnóstico se realiza mediante la observación de exudados y necrosis retiniana junto con focos hemorrágicos con o sin estrechamientos vasculares, preferiblemente mediante oftalmoscopia indirecta ya que permite ver las zonas periféricas de la retina. La presencia de uveitis e inflamación vítrea habitualmente es mínima. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la **microangiopatía retiniana asociada al VIH**, consistente en pequeños focos de exudados algodonosos, hemorragias retinianas y microaneurismas que cursa de manera asintomática y no precisa tratamiento. En casos de duda diagnóstica se ha recurrido a la detección de DNA-CMV en muestras de vítreo y humor acuoso mediante la reacción en cadena de la polimerasa con alta sensibilidad y especificidad. También se han utilizado distintos marcadores de replicación viral (PCR cualitativa y cuantitativa, antigenemia, hemocultivos) como predictores de la aparición de retinitis, con distintos grados de sensibilidad y especificidad (habitualmente < 65-80%), para indicar profilaxis primaria o tratamiento anticipado. En estos casos un TAR efectivo negativiza dichos marcadores y suele evitar la aparición de retinitis (1,9).

Actualmente disponemos de varios fármacos y vías de administración para el tratamiento de la RCMV (tabla I). Para el control a medio o largo plazo es fundamental conseguir la mejoría inmunológica. Con la excepción del implante intraocular de ganciclovir, las pautas terapéuticas consisten en una primera fase de inducción (eficacia: 85-95%) en la que la dosificación del fármaco es más frecuente y una segunda fase o mantenimiento en la que la dosificación es más espaciada. En casos de reactivación suele realizarse un nuevo ciclo de inducción con el mismo fármaco, o con otro con el que no existan resistencias cruzadas (posibilidad de resistencia si el tratamiento previo fue muy prolongado o hubo falta de respuesta a la reinducción). Estas pautas de tratamiento están basadas más en un equilibrio entre eficacia, tolerancia y comodidad para el paciente que en estudios farmacocinéticos adecuados y en el conocimiento de las concentraciones de fármaco que se alcanzan en la retina. Es posible que una de las causas de la progresión de la RCMV durante la fase de mantenimiento sea la existencia de concentraciones subterapéuticas en retina durante gran parte del intervalo entre dosificaciones; de hecho, a dosis mayores, la progresión es más tardía. Es importante no pasar a la fase de mantenimiento hasta no haber obtenido una inactivación completa de la RCMV, so pena de una progresión en pocas semanas (10,11). Este aspecto no está especificado en la literatura y en los ensayos clínicos con distintos fármacos se

ha pasado a la fase de mantenimiento tras 2 ó 3 semanas de tratamiento de inducción, independientemente del estado de la RCMV. Es posible que ello haya influido notablemente en sus resultados.

Es difícil recomendar un fármaco o vía de administración concreta ya que no se han realizado estudios comparativos, debiendo adaptarse a la situación concreta de cada paciente. Cada pauta de tratamiento tiene ventajas e inconvenientes. El tratamiento local con implantes intravítreos de ganciclovir tiene la ventaja de que el paciente puede realizar un tratamiento ambulatorio, sin la toxicidad producida por los fármacos o por el catéter venoso. En cambio sus desventajas son la necesidad de reintervención quirúrgica cuando se agota el implante intraocular, el riesgo de desprendimiento de retina tras cirugía y la mayor frecuencia de retinitis contralateral. El tratamiento intravenoso con ganciclovir ó foscarnet tiene la desventajas de necesitar un acceso venoso central permanente, la administración diaria del fármaco y la toxicidad producida tanto por éstos como por el acceso venoso. En caso de usar cidofovir i.v. aunque el intervalo entre dosis es más largo, la nefrotoxicidad es más frecuente. El cidofovir intravítreo puede provocar graves complicaciones locales como uveitis e hipotonía ocular y ceguera.

En casos afectación de mácula, nervio óptico o zonas adyacentes hay que plantearse tratamiento más agresivo, asociando ganciclovir con foscarnet iv ó combinar tratamiento intravenoso con dosis altas de ganciclovir intravítreo, dado el alto riesgo de ceguera (11-15).

Valganciclovir, un profármaco de ganciclovir con alta biodisponibilidad oral, alcanza concentraciones similares a ganciclovir iv y ha demostrado una eficacia similar a ganciclovir iv como tratamiento de inducción y mantenimiento de la RCMV (16).

El tratamiento de mantenimiento puede suspenderse con seguridad en aquellos pacientes que consiguen un aumento sostenido del recuento de linfocitos CD4+ (>100-150 cel/ μ L durante más de 6 meses). Es necesaria una vigilancia oftalmológica regular para la detección precoz de recaídas, sobre todo si los linfocitos CD4+ vuelven a caer por debajo de 100-150 cel/ μ L. En pacientes con RCMV inactiva y mejoría inmunológica con TAR es posible la aparición de vitreitis, papilitis y alteraciones maculares que pueden reducir considerablemente la visión, de etiología probablemente inmunológica, y en cuyo tratamiento hay que contemplar el uso de esteroides tópicos y/o sistémicos (9,17).

RETINITIS POR VVZ Y HERPES SIMPLE

Tras la RCMV, es la segunda causa más frecuente de retinitis necrotizante en estos pacientes, pudiendo acompañarse también de hemorragias retinianas y estrechamientos vasculares. Al contrario que la RCMV, suele ser multifocal, con afectación de capas profundas de la retina y de rápida progresión, con frecuencia es bilateral o con bilateralización en pocos días. El tratamiento debe ser agresivo (p.e.: dosis altas de ganciclovir intravítreo y foscarnet iv.) e inmediato para evitar en lo posible el alto riesgo de ceguera (18).

Tabla I. Opciones terapéuticas en retinitis por CMV

Fármaco	Vía administración	Pauta	Dosificación
Ganciclovir	implante intraocular	inducción	5 mg/kg/12 h
	i.v.	mantenimiento	5 mg/kg/24 h, 5-7 días/semana
	intravítreo	inducción	200-400-2000µg, 2 veces/semana
		mantenimiento	200-400-2000µg/semana
	oral	mantenimiento	1.5-3 g/día
Foscarnet	i.v.	inducción	120 mg/kg/12 h
		mantenimiento	90-120 mg/kg/24 h, 5-7 días/semana
	intravítreo	inducción	2.400µg, 2 veces/semana
		mantenimiento	2.400µg/semana
Valganciclovir	oral	inducción	900 mg/12h
		mantenimiento	900mg/día
Cidofovir	i.v.	inducción	5mg/kg/semana, 2 semanas
		mantenimiento	5mg/kg/semana
Fomivirsen	intravítreo	inducción	165-330µg/semana, 3 semanas
		mantenimiento	165-330µg/2-4 semanas

Bibliografía

1. Cunningham ET Jr, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. N Engl J Med 1998;339:236-244.
2. Withley RJ. Varicella-zoster virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1580-1585.
3. Arribas JR, Arrizabalaga J, Mallolas J, López-Cortés LF. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones causadas por herpesvirus y virus JC. Enf Inf Microbiol Clín 1998;16 (supl 1):11-19.
4. Moyer DV, Edwards JE. *Candida* Endophthalmitis and Central Nervous System Infection. In: Bodey GP ed. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. 331-355.
5. Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. Curr Opin Ophthalmol 1998;9:66-70.

6. Hidalgo JA, Alangaden G, Elliott D, et al. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of *Candida albicans* DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 2000; 181: 1198-201.
7. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
8. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole – better chance for patients with invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002; 7: 242-56.
9. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51: 1-52.
10. López-Cortés LF, Pachón J. Situación actual del tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. *Enf Inf Microbiol Clín* 1996;14:137-141.
11. López-Cortés LF, Pastor-Ramos T, Cordero E, Caballero-Granado FJ, Viciano P, Pachón J. Influence of the response to induction therapy on the rate of progression of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients on intravitreal maintenance therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:385-388
12. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995;333:615-620.
13. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus recurrence in patients with AIDS. *AIDS* 1995;9:471-477.
14. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1531-1539.
15. Young S, Morlet N, Besen G, et al. High-dose (2000- μ g) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998;105:1404-1410.
16. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-26.
17. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;177:1080-1083.
18. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, et al. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:34-45.

Capítulo 24

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Fernando Lozano de León-Naranjo y Juan Enrique Corzo Delgado

INTRODUCCIÓN

La definición más usada de fiebre de origen desconocido en la infección por el VIH (FOD-VIH) es la de Durack y Street, quienes en 1991 fueron los primeros en considerar a esta entidad como una categoría independiente de FOD (1). Los criterios definitorios propuestos por estos autores son los siguientes: a) infección confirmada por el VIH; b) temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ comprobada en diversas ocasiones; c) duración de tres o más semanas en pacientes hospitalizados y de cuatro semanas o más en paciente externos; y d) ausencia de diagnóstico tras tres días de estudio adecuado, incluidos en ellos dos días de incubación de cultivos microbiológicos. En nuestra opinión esta definición es poco precisa y alarga arbitrariamente la duración de la fiebre exigida a los pacientes ambulatorios. Por ello, preferimos utilizar la siguiente: a) infección confirmada por el VIH; b) fiebre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ de al menos tres semanas de duración; c) ausencia de datos clínicos y radiográficos indicativos de focalidad al comienzo de la investigación etiológica; y d) inexistencia de diagnóstico después de una semana de estudio, en régimen de hospitalización o ambulatorio, el cual ha de incluir al menos una radiografía de tórax, dos tandas de hemocultivos convencionales, un urocultivo y tinciones de Ziehl-Nielsen y de *Pneumocystis carinii* en tres muestras distintas de esputos (2-4). Con respecto al tercero de estos criterios, consideramos que las adenomegalias periféricas cuyo diámetro sea mayor de un centímetro deben ser consideradas como un signo de focalidad, al contrario que la existencia de hepatomegalia y de esplenomegalia moderadas, de tos, y de diarrea autolimitada en un periodo inferior a 48 horas, todas las cuales suelen ser en el contexto de la infección por el VIH muy inespecíficas desde el punto de vista etiológico (2,3).

La FOD-VIH es una manifestación clínica de infección avanzada por el VIH, pues una gran mayoría de los pacientes que la sufren presentan recuentos muy exigüos de linfocitos CD4+ y están en fase de SIDA (2,4-12). Su prevalencia era alta en la época en que aún no se disponía de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA), pues entonces los pacientes con infección VIH sufrían numerosas infecciones oportunistas, las cuales, merced a sus peculiares características clínicas, a menudo se presentaban como FOD. Así, por ejemplo, en un estudio multicéntrico del Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI), en el cual se utilizó la definición

anteriormente comentada, su frecuencia fue 3,5% (2). Pero, el uso generalizado del TARGA ha modificado esta circunstancia. En efecto, otro estudio más reciente de GAEI ha revelado que, paralelamente a lo sucedido con todas las infecciones oportunistas, la prevalencia de FOD-VIH ha decrecido de forma significativa en los pacientes que realizan TARGA, (0,6% frente al 3% en los pacientes del grupo control sin TARGA) (4). Dentro del colectivo de pacientes tratados, la FOD-VIH suele aparecer en aquéllos que tienen una profunda inmunodepresión, en los cuales el TARGA no logra incrementar el recuento de linfocitos CD4+, a pesar de que experimenten una respuesta virológica adecuada (4). Pese a ello, el pronóstico de la FOD-VIH en tales pacientes es mejor que en los que no se tratan, como sugiere la mortalidad muy inferior que se ha observado en ellos (4).

ETIOLOGÍA

En casi todas las series de FOD-VIH publicadas en la época anterior al advenimiento del TARGA, la mayor parte de las cuales son españolas, predominaban netamente las causas infecciosas, que originaban más del 80% de los casos (2, 5-12). Esta circunstancia constituye una importante diferencia con respecto a la FOD "clásica" que ocurre en los pacientes inmunocompetentes, pues en ésta solo el 30-40% de aquéllos tienen una etiología infecciosa. En la Tabla 1 se muestran, agrupadas según su frecuencia, las causas de FOD-VIH observadas en las series de casos publicadas en nuestro país correspondientes a pacientes que no realizaban TARGA (2, 7-10). La tuberculosis es, con mucho, su etiología más común, pues constituye en conjunto el 42% de los diagnósticos (límites: 29-51%). Esta gran incidencia se debe sin duda a las peculiaridades clínicas que esta enfermedad presenta en los pacientes con infección avanzada por el VIH, las cuales le confieren una especial dificultad diagnóstica. Entre ellas cabe destacar el predominio de sus formas extra-respiratorias y diseminadas, y el hecho de que la tuberculosis pulmonar se presente a menudo con radiografías de tórax normales o atípicas y con baciloscopias de esputo negativas (13). Siguen a esta enfermedad la leishmaniasis visceral, cuya frecuencia media es del 18% (4-35%), y las micobacteriosis atípicas, entre las que predomina la infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC), con el 9% (0-20%). Causas menos comunes, todas con frecuencia media inferior al 4%, son los linfomas, la enfermedad por citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmosis cerebral, y la sinusitis. Por último, existe una miscelánea de causas, en su mayor parte también de índole infecciosa, que solo ocasionalmente originan FOD-VIH (tabla 1). Un hecho que conviene destacar es la frecuente coexistencia en un mismo enfermo de dos o más procesos potencialmente causantes de FOD-VIH. Ello implica que la persistencia de la fiebre después de la realización de un tratamiento apropiado para una determinada entidad que había sido diagnosticada puede anunciar la presencia de otra, hasta entonces oculta, lo cual obliga a proseguir el estudio y descartar otras causas concomitantes de FOD-VIH.

En los pacientes que realizan TARGA, pese a que, como ya se ha indicado anteriormente, ha disminuido de forma significativa la frecuencia de FOD-VIH (4), no parece, en cambio, haberse modificado sustancialmente la etiología de ésta. En efecto, en

el único estudio realizado hasta el momento en tales pacientes (4), las principales causas etiológicas de la FOD-VIH son las mismas que ocurren en los pacientes que no realizan aquel tratamiento: tuberculosis, leishmaniasis visceral e infección diseminada por MAC (Tabla 2). Además, el mencionado estudio sugiere también que sólo una minoría de los casos de FOD-VIH que presentan los pacientes con TARGA constituyen una manifestación de enfermedad por reconstitución inmune (4).

DIAGNÓSTICO

La complejidad que presenta el estudio de la FOD-VIH y la potencial gravedad de sus causas etiológicas, aconsejan la utilización de protocolos que permitan un manejo más eficiente y rápido de esta entidad (2,3). A este respecto, puede resultar muy útil un algoritmo diagnóstico escalonado en diversas etapas sucesivas (Algoritmo 1). En general, se logra realizar el diagnóstico etiológico de la FOD-VIH en más de tres cuartas partes de los casos (2, 4-12).

Antecedentes

El primer paso en el estudio de una FOD-VIH debe ser la realización de una anamnesis detallada. Ésta ha de incluir, como en cualquier investigación de fiebre o FOD, antecedentes de: enfermedades previas, actividad laboral, exposición ambiental, viajes, contactos con animales, picaduras de insectos o ácaros, hábitos tóxicos y sexuales, tratamientos farmacológicos, etc. Además, ha de indagarse sobre estancias en prisión, pues éstas incrementan el riesgo de desarrollar tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH, y sobre la realización de TARGA y de quimioprofilaxis contra determinadas infecciones oportunistas. Esto último es muy importante, porque durante el TARGA, si su cumplimiento es adecuado, es mucho más rara la aparición de infecciones oportunistas, y cuando ocurren, casi siempre en pacientes con enfermedad muy avanzada y durante las primeras semanas de aquél, suelen ser una manifestación de reconstitución inmune. De igual modo, es muy improbable que la FOD-VIH sea debida a una infección oportunista (neumonía por *P. carinii*, tuberculosis, etc.) para la cual se hace una adecuada quimioprofilaxis.

Clínica

Por definición, el cuadro clínico de la FOD se circunscribe a la presencia de fiebre, acompañada o no de síntomas constitucionales y de malestar inespecífico. No obstante, la anamnesis ha de investigar también la existencia de otros síntomas que orienten a una afectación orgánica sobre la que basar el diagnóstico diferencial. Este mismo objetivo tiene la exploración física, la cual, completada siempre con el estudio del fondo de ojo, debe buscar lesiones cutáneas y mucosas, linfadenopatías, visceromegalias, anomalías neurológicas, etc.

Procedimientos diagnósticos

En las dos primeras etapas del Algoritmo 1 se muestran las pruebas complementarias más utilizadas en el estudio de la FOD-VIH. Las que componen el primer eslabón

constituyen el estudio básico de ésta, y, para no provocar retrasos innecesarios, conviene solicitarlas simultáneamente al comenzar la investigación. En la segunda etapa, por el contrario, no es oportuno realizar todas las pruebas en bloque, sino que hay que ir seleccionándolas según el contexto y el estado de cada paciente. En lo que respecta a las pruebas invasoras, tanto la biopsia hepática (2,6,10,14-17) como la biopsia/aspirado de médula ósea (7,8,18-20) tienen una utilidad bien contrastada (A-II), aunque la primera de ellas ha sido superior en un mayor número de estudios. Además, puesto que ambas resultan seguras en circunstancias adecuadas, no conviene demorar demasiado su realización. No obstante, puede ser difícil establecer la prioridad de una de ellas sobre la otra. A este respecto, consideramos que es preferible realizar antes una biopsia hepática si no existe plaquetopenia, pues, según nuestra experiencia (2), la leishmaniasis visceral es muy improbable (valor predictivo negativo del 95%) en ausencia de trombocitopenia ≤ 100.000 plaquetas/ μL (A-II). Otros autores han observado que la rentabilidad de la biopsia hepática aumenta en presencia de hepatomegalia y de cifras elevadas de fosfatasa alcalina (15,16). La biopsia/aspirado de médula ósea, que resulta especialmente valiosa en zonas geográficas con una alta tasa de leishmaniasis (2,7,19,20), en nuestra opinión tiene prioridad en caso de trombopenia (A-II) y debe realizarse también cuando la biopsia hepática no resulte diagnóstica (2).

TRATAMIENTO

La terapia de la FOD-VIH es la de su proceso causante. No obstante, como existe un porcentaje no despreciable de casos en los que éste no se logra diagnosticar con certeza a pesar de haberse llevado a cabo un estudio adecuado, puede ser necesaria la instauración de un tratamiento empírico. Este proceder está legitimado por la gravedad de la mayoría de las causas de FOD-VIH, y porque ésta tiene una mortalidad considerable en los pacientes que no realizan TARGA (de 8 a 22% en las distintas series) (2,4,5-10). Llegado el caso (Algoritmo 1), y dado que en nuestro entorno la tuberculosis es la etiología más frecuente, debe ensayarse primero el tratamiento antituberculoso (2,5-11) (B-III). Si, transcurrido un tiempo razonable desde la instauración del mismo, persistiese la fiebre, es lícito probar un tratamiento para la leishmaniasis visceral, o añadir claritromicina o una quinolona fluorada al régimen antituberculoso estándar, para cubrir la eventualidad de una micobacteriosis atípica (B-III).

Tabla 1. **Causas de fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH sin TARGA en España** [Modificada de Lozano F et al (3)].

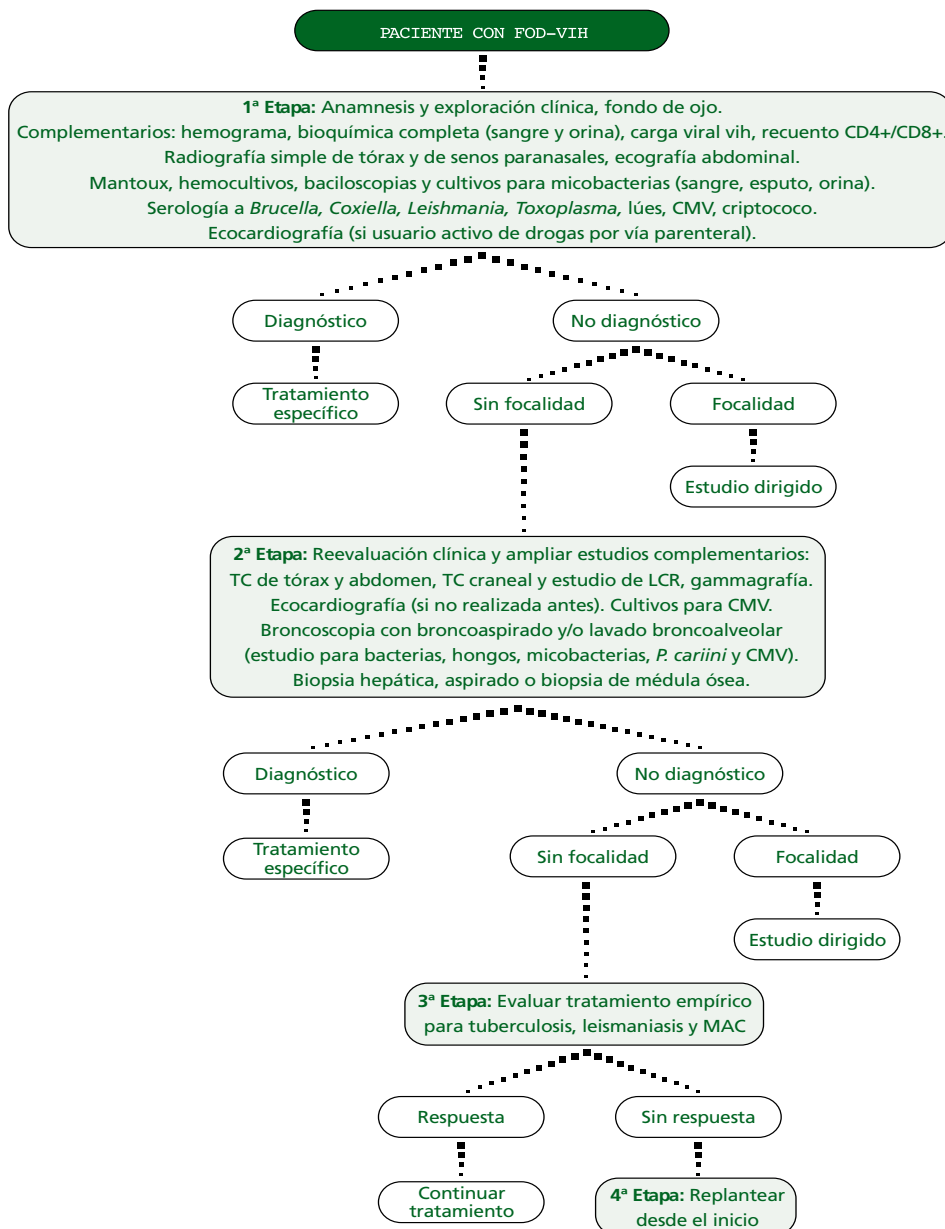
Frecuentes	Menos frecuentes	Raras
Tuberculosis	Linfomas	Criptococosis
Leishmaniasis visceral	Infección por <i>Pneumocystis carinii</i>	Encefalitis por virus herpes
Micobacteriosis atípicas	Infección por citomegalovirus	Salmonelosis
	Toxoplasmosis	Campilobacteriosis
	Sinusitis	Nocardiosis
		Neumonías bacterianas
		Fiebre Q
		Brucelosis
		Aspergilosis
		Mucormicosis
		Candidiasis diseminada
		Criptosporidiosis
		Isosporadiosis
		Angiomatosis bacilar
		Neurosífilis
		Infección por Parvovirus B19
		Fiebre debida al VIH
		Sarcoma de Kaposi
		Fiebre ficticia

Tabla 2. **Causas de fiebre de origen desconocido en 4858 pacientes con infección por el VIH que realizaban TARGA** [Modificada de Lozano F, et al. (4)].

Causa	Nº (%)
Tuberculosis	12 (37)
Leishmaniasis visceral	6 (19)
Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	4 (12,5)
Linfomas	2 (6)
Miscelánea ¹	4 (12)
Desconocida	4 (12)

(1): Neumonitis por citomegalovirus: 1; fiebre Q: 1; neumonía bacteriana: 1; absceso de páncreas: 1.

Algoritmo 1: Diagnóstico y tratamiento de la fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH.



Bibliografía

1. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. En: Remington JS, Swartz MN (ed): Current topics in infectious diseases. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991, p. 35-51.
2. Lozano F, Torres-Cisneros J, Bascuñana A, et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 705-11.
3. Lozano de León F, León Jiménez EM, Gómez Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine (Madrid)* 1998; 7 (77): 3558-66.
4. Lozano F, Torre-Cisneros J, Santos J, et al. Fever of unknown origin in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 137-139.
5. Genné D, Chave JP, Glauser MP. Fièvre d'origine indéterminée dans un collectif de patients HIV positifs. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122:1797-1802.
6. Bissuel F, Lepout C, Peronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective study of 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236: 529-535.
7. Miralles P, Moreno S, Pérez-Tascón M, Cosín J, Díaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 872-75.
8. Carbonell Biot C, Ena Muñoz J, Pasquau Liaño J, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 4-8.
9. Knobel H, Supevia A, Salvadó JM, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: Estudio de 100 casos. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 349-53.
10. Riera M, Altés J, Homar F, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 581-85.
11. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 327-336.
12. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341-345.
13. Hopewell PD. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and the control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 540-547.
14. Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and micobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333-336.
15. Cappell MS, Schawrtz MS, Biempica L. Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88: 123-130.
16. Cavicchi M, Pialoux G, Carnot F, et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and

- elevated serum levels of alkaline phosphatase or g-glutamyl transferase. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 606-610.
17. García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, Martos F, Martínez J, Juárez C. Diagnostic utility of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. *J Infect* 1999; 38: 94-8.
 18. Engels E, Marks PW, Kazanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 427-428.
 19. Benito M, Núñez A, De Górgolas M, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577-1580.
 20. Fernández-Avilés F, Ribera JM, Romeu J, et al. Utilidad del examen de la médula ósea en el diagnóstico etiológico de la fiebre prolongada en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 641-645.

Capítulo 25

LEISHMANIASIS E INFECCIÓN POR EL VIH

Juan A. Pineda Vergara, Juan Macías Sánchez y José Ángel García García

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria de distribución mundial. Existen zonas endémicas en 88 países, que se reparten dentro de cuatro continentes. Se cree que alrededor de 12 millones de personas están infectadas por *Leishmania* en todo el mundo. En ciertas zonas endémicas de leishmaniasis, tales como la India, el Este de África o la Cuenca Mediterránea, se ha producido en las últimas décadas un solapamiento epidemiológico con la infección por VIH (figura 1), que parece estar aumentando debido a dos factores: por un lado, la pandemia de SIDA se está extendiendo hacia áreas rurales y suburbanas en muchos países en vías de desarrollo y, por otro, la leishmaniasis está alcanzando el ámbito urbano en dichas zonas. De esta manera, se espera que en un futuro los casos de coinfección por VIH y *Leishmania* a nivel mundial aumenten (1).

La Cuenca Mediterránea ha sido el área en la que se ha observado un mayor número de casos de coinfección hasta la actualidad. De este modo, de los 1700 casos de leishmaniasis visceral (LV) en pacientes infectados por el VIH recogidos hasta 1998 por la OMS, 1440 casos procedían de esta región y 835 concretamente de España (1). La LV llegó a ser la cuarta enfermedad más frecuente con la que debutaba el SIDA clínico en algunas series de nuestra área antes del año 1997 (2). En estudios realizados en Andalucía antes del uso a gran escala de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA), la prevalencia de LV en pacientes infectados por el VIH era del 11%, siendo un 41% de los casos subclínicos (3). Sin embargo, desde 1996 el panorama de la coinfección VIH/*Leishmania* en España ha cambiado radicalmente, al menos en lo que se refiere a frecuencia de casos sintomáticos de LV. Efectivamente, como ha sucedido con otros procesos oportunistas, desde que se introdujo la TARGA, se observó una caída muy marcada en la incidencia de esta enfermedad (4). Pero a diferencia de lo que ha sucedido con otras entidades, la LV sintomática ha sido la única infección oportunista que ha disminuido su frecuencia relativa como forma de presentación del SIDA clínico (2). Ello probablemente esté asociado no sólo a la introducción de la TARGA, sino también al hecho de que los toxicómanos de nuestro país han cambiado mayoritariamente la vía de administración de la droga, de tal modo que la inhalatoria ha venido a reemplazar a la parenteral, lo cual puede haber determinado que haya menos casos nuevos de infección por este parásito.

ETIOPATOGENIA

De las más de 20 especies conocidas de *Leishmania* únicamente tres originan LV: *L. donovani* en el Sur de Asia y África del Este, *L. infantum* en la Cuenca Mediterránea y *L. chagasi*, que es idéntica a la anterior, en Centroamérica y Sudamérica. La mayoría de los casos de coinfección VIH/*Leishmania* comunicados han sido producidos por *L. infantum*. En la Cuenca Mediterránea el zimodema MON-1 era el responsable del 90% de los casos de LV y de un 20% de los casos de leishmaniasis cutánea antes de la pandemia de SIDA. Sin embargo, entre los pacientes coinfectados por VIH/*Leishmania* se ha observado una gran variabilidad de zimodemas. Así, cepas típicamente dermatrópicas en individuos no infectados por VIH son capaces de producir LV en los pacientes portadores de este virus. Además, en estos enfermos se han encontrado descrito zimodemas previamente no conocidos, así como otros no identificados en perros (5). Esta variabilidad es debida en parte a la visceralización de variantes dermatrópicas, de baja virulencia, que en enfermos con un alto grado de inmunodeficiencia pueden producir LV. No obstante, la transmisión de algunas cepas a través de un ciclo antroponótico es muy probable que haya desempeñado algún papel en este hecho.

La respuesta del huésped a *Leishmania* ha sido ampliamente estudiada en modelos murinos, aunque probablemente en el ser humano los acontecimientos que suceden son mucho más complejos. El resultado de la infección por *L. major* en ratones BALB/c depende de que los linfocitos CD4+ polaricen su actividad hacia un patrón Th1 ó Th2. La producción de interferón gamma por parte de los linfocitos CD4+ Th1, así como por las células natural killer, confiere resistencia a la enfermedad, en tanto que la expansión de células Th2, que producen interleuquina 4 (IL-4) e IL-10, permite la supervivencia del parásito dentro de los monocitos. Durante el periodo inicial de la infección, tanto los ratones que desarrollan la enfermedad, como los que no lo hacen, producen una oleada de citoquinas de tipo Th2. No obstante, en los ratones resistentes se produce un viraje hacia un perfil Th1, lo que les permite controlar la infección. Este cambio de fenotipo Th parece depender en gran medida de la producción de IL-12 por los propios linfocitos CD4+ (6).

En cualquier caso, la respuesta inmune humana que limita la leishmaniasis es mediada esencialmente por células. Por ello, cuando el brazo celular de la inmunidad es cuantitativamente deficiente, como sucede en la infección por VIH, se facilita la aparición de una enfermedad diseminada. Pero además, en pacientes infectados por este virus parece existir una producción de citoquinas alterada, predominando el patrón Th2 en las fases más avanzadas de la enfermedad, si bien este hallazgo no ha sido corroborado universalmente. Asimismo, el VIH parece ejercer un efecto inhibitorio sobre la producción de interferón gamma en respuesta a *L. donovani* (7). Este conjunto de trastornos inmunes celulares que suceden en el paciente portador del VIH puede facilitar tanto la reactivación de infecciones latentes por *L. infantum*, como la parasitación primaria. De hecho, se han observado ambos fenómenos (8, 9), aunque probablemente la mayor parte de los casos de enfermedad correspondan a reactivaciones. La consecuencia de esta mayor susceptibilidad a la leishmaniasis es que en los pacien-

tes con SIDA que viven en áreas endémicas el riesgo de sufrir dicho proceso está aumentado de 100 a 1000 veces.

Pero no sólo la infección por VIH facilita la acción patógena de *Leishmania*, sino que también sucede el fenómeno inverso. Así, se ha demostrado *in vitro* que *L. donovani* induce la expresión del VIH en células latentemente infectadas. Este efecto es mediado por el lipofosfoglicano de la pared del parásito, que a su vez estimula la producción de factor de necrosis tumoral α (10). Hay pocos datos sobre las consecuencias de estos hallazgos *in vivo*, pero se ha observado que los pacientes coinfectados por VIH/*Leishmania* presentan una mayor producción de citoquinas de tipo Th2 que los mono infectados por VIH (11) y que la coinfección se asocia a niveles más altos de viremia plasmática (12). Tampoco se sabe mucho de la traducción clínica de estos hechos. En este sentido, se ha comunicado que los enfermos con doble infección presentan un mayor número de eventos oportunistas y podrían tener una supervivencia menor (13). De este modo, virus y parásito se potencian mutuamente formando un círculo vicioso patogénico.

EPIDEMIOLOGÍA

La LV producida por *L. infantum* ha sido tradicionalmente considerada una zoonosis. El reservorio principal en nuestra área es el perro y el vector un insecto del género *Phlebotomus*. En este ciclo el hombre puede irrumpir como hospedador accidental. En el huésped vertebrado, los parásitos se multiplican dentro de los macrófagos como amastigotes (formas no flageladas). *L. infantum* es adquirida por el vector a partir de la sangre del reservorio, de la cual se alimenta, transformándose en promastigote (flagelado) en el vector (Figura 2).

Sin embargo, hay pruebas de la existencia de otros dos ciclos de transmisión en los que el hombre actuaría de hospedador y reservorio (Figura 2), un ciclo antroponótico natural y otro artificial. Así, se ha demostrado que *Phlebotomus perniciosus* puede adquirir *L. infantum* tras la picadura de pacientes coinfectados por VIH (14). Ello permitiría que este parásito se transmitiese de hombre a hombre por medio del vector animal, de idéntica forma a como lo hace *L. donovani*, lo que supondría la existencia de un ciclo antroponótico natural (Figura 2). Por otro lado, hay datos epidemiológicos y experimentales que demuestran la transmisión de *L. infantum* a través de jeringuillas compartidas, que constituirían el vector de un ciclo antroponótico artificial (Figura 2). Dichos datos son los siguientes: En nuestra área, la prevalencia de marcadores de infección por *Leishmania* es muy alta en consumidores de drogas por vía parenteral (15). Además, cerca de un 8% de estos pacientes son parasitémicos asintomáticos (16). Por otra parte, se ha conseguido la transmisión experimental del parásito a ratones a través de jeringuillas (17). Finalmente, en el material de inyección desechado por consumidores de drogas parenterales asintomáticos se ha podido encontrar el ADN de *L. infantum* con alta frecuencia (18).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico producido por la LV en pacientes coinfectados por el VIH, la mayoría de las veces, es indistinguible del observado en hospedadores mono infectados por *Leishmania* (Tabla 1) (19). Este proceso suele aparecer con recuentos de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/ μ L y frecuentemente acompañado de otras enfermedades oportunistas.

En alrededor de un 10% de los casos la LV presenta manifestaciones atípicas en los pacientes coinfectados por VIH. Así, la afectación gastrointestinal es frecuente. En un 3% de las biopsias obtenidas en endoscopias orales, realizadas por síntomas digestivos no aclarados a estos enfermos en nuestro medio, se hallan amastigotes de *L. infantum*. Este parásito puede invadir cualquier parte del tubo digestivo, produciendo síntomas esofágicos, epigastralgia, diarrea, tenesmo rectal o ninguna manifestación (5). El aparato respiratorio también puede ser colonizado por este parásito. Así, se ha demostrado su presencia en alvéolos, septos alveolares y pleura. Sin embargo, las manifestaciones clínicas respiratorias son menos frecuentes, habiéndose asociado su presencia con neumonitis, derrame pleural y adenopatías mediastínicas (5). La afectación cutánea aislada es rara en los pacientes infectados por el VIH. En cambio, está perfectamente documentada la presencia de lesiones cutáneas en coexistencia con LV. El parásito se ha encontrado en zonas de piel sana, asociado a sarcoma de Kaposi y en lesiones herpéticas. Se han descrito nódulos y manifestaciones cutáneas similares a las de la dermatomiositis en relación con *L. infantum* en estos pacientes. También se puede observar afectación de la mucosa nasal, bucal y laríngea (5).

Sin embargo, los casos de enfermedad sintomática no representan más que un porcentaje no bien definido, pero en cualquier caso muy bajo, del total de las infecciones por *Leishmania* en la población infectada por VIH. La mayor parte de los casos son completamente subclínicos. Por ello, en estos enfermos, al realizar procedimientos diagnósticos con otra finalidad, nos podemos encontrar en algunos casos con la presencia de amastigotes tisulares del parásito cuyo papel patógeno es incierto o definitivamente nulo. La LV subclínica se encuentra en pacientes con cualquier recuento de linfocitos CD4+, al contrario de los que sucede con las formas sintomáticas (3). En pacientes con tratamientos antirretrovíricos no potentes esta entidad podía progresar hacia LV sintomática. Sin embargo, la TARGA parece prevenir dicha evolución, al menos a medio plazo (20). Se desconoce cuál es la prevalencia actual de esta forma clínica de leishmaniasis, así como si su presencia ejerce algún efecto negativo sobre la evolución de la infección por VIH.

DIAGNÓSTICO

Durante la fase aguda de una LV aparece una potente respuesta humoral, con producción de anticuerpos antiparasitarios. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes coinfectados por VIH pueden no mostrar niveles séricos detectables de los mismos (5), lo que limita seriamente la utilidad de la serología en el diagnóstico de la LV en esta población. El rendimiento de este procedimiento diagnóstico depende de la técnica

utilizada. Así, la inmunofluorescencia indirecta comercial presenta una sensibilidad (S) del 30%, una especificidad (E) del 97% y un valor predictivo positivo (VPP) del 97% (21). Se han observado reacciones cruzadas con micobacterias (21, 22), lo que supone un problema añadido. El enzimoimmunoanálisis muestra una S alrededor del 70% (5). El *western-blot* es la técnica serológica de mayor S, alcanzando hasta el 83%.

El estándar diagnóstico de la leishmaniasis en el paciente infectado por VIH continúa siendo la demostración del parásito en muestras tisulares, ya sea mediante visualización directa o cultivo. No obstante, en los últimos años se han desarrollado técnicas que identifican material genético o antígenos del mismo, que han venido a mejorar los procedimientos diagnósticos clásicos.

En España la muestra más empleada para la búsqueda de *L. infantum* es el aspirado de médula ósea (AMO). Se ha estimado que la S del examen directo, incluyendo extensiones finas y gota gruesa teñidos con Giemsa, está entre el 62%-93%, dependiendo en gran medida de la pericia del examinador. Para el cultivo se utilizan diversos medios, siendo los más comunes los agar-sangre, enriquecidos o no con RPMI, tales como el NNN (Novy-Nicolle-McNeal). Su sensibilidad ha oscilado en distintos estudios entre el 50%-100% (5). Dado que la toma del AMO comporta la realización de una maniobra invasiva, también se utilizan el examen y/o cultivo de sangre periférica total y de la capa leucocitaria, que obvia ese problema. La S del examen microscópico de sangre periférica en pacientes con LV sintomática oscila entre el 50%-68%, aunque su rendimiento es mínimo en los casos subclínicos, posiblemente debido a que la parasitemia en estos enfermos es de muy baja cuantía (5, 23). El cultivo de la capa leucocitaria de sangre periférica en pacientes coinfectados por VIH con LV sintomática alcanza una S del 89 % (24).

Probablemente en el futuro próximo la técnica diagnóstica de elección de la leishmaniasis será la detección de material genético del parásito mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es un procedimiento rápido, exento de interpretación subjetiva y útil en muestras obtenidas de modo no invasivo. Actualmente no se encuentra comercializada y su principal problema es la falta de estandarización, habiendo diferencias entre unas técnicas y otras en su diana, en el proceso de amplificación y en el modo de lectura del material amplificado. Así, entre otros, se han empleado como diana el ADN genómico (25) y los minicírculos del ADN del kinetoplasto (kADN) (26). Como procedimientos de amplificación se han usado la PCR simple (26), doble y anidada (25). Se han visualizado los productos de amplificación, además de por la tradicional electroforesis en gel, por medio de técnicas de hibridación (27) y ELISA (26). La S de en sangre periférica de la PCR llega a alcanzar el 97% y el 100% en AMO. El VPP de las técnicas específicas de especie son del 100% en ambas muestras (27, 28).

La PCR en sangre periférica puede ser, además, útil en la monitorización de la terapia. Así, se ha observado que unas semanas después de un tratamiento exitoso la parasitemia suele desaparecer. En los pacientes que recidivan precozmente, muchas veces, no se llega a negativizar la PCR. Además, el ADN del parásito puede volver a detectarse unas semanas antes de la recurrencia en pacientes que presentan una recidiva más tardía (25, 27, 29).

Recientemente se han desarrollado técnicas para la detección de antígenos de *Leishmania* en orina. De ellas, la más conocida es la aglutinación en partículas de látex, que se encuentra comercializada. Aunque todavía la experiencia clínica con este procedimiento no es amplia, sus resultados parecen muy prometedores en cuanto a sensibilidad y especificidad (30).

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe una terapia de la LV en el paciente infectados por VIH que pueda considerarse completamente satisfactoria. Como tratamiento de primera elección se puede optar por la administración de sales de antimonio (Sb^v) o de anfotericina B deoxicolato (nivel de evidencia AII) (31).

El Sb^v es el tratamiento clásico de la LV (32). El antimonio de meglumina (Glucantime®), que es la formulación comercializada en España, se presenta en una solución que contiene 85 mg de Sb^v/ml. Las dosis recomendadas de Glucantime para tratar la LV en el paciente infectado por VIH es de 20 mg/kg/día de Sb^v base por vía IM o IV durante 28 días. Con esta pauta se consiguen tasas de respuesta clínica del 54-75%. Este tratamiento se ve gravado por la aparición de efectos adversos frecuentes y, a veces, severos. Entre ellos se incluyen hiperamilasemia, pancreatitis aguda, nefrotoxicidad y cardiotoxicidad. La tasa de mortalidad atribuible a efectos indeseables ha llegado a ser en algunas series del 12% (5, 32, 33). La aparición de cepas de *Leishmania* resistentes a Sb^v, supone un problema añadido, que aunque se ha documentado mejor con *L. donovani* en la LV india, puede afectar a *L. infantum* (32).

Debido a las limitaciones en la eficacia del Sb^v, la seriedad y frecuencia de los efectos indeseables y la posibilidad de resistencia, se han buscado otras alternativas terapéuticas. La más conocida es la anfotericina B deoxicolato (Fungizona®). Se administran 0.5-1 mg/kg/día en infusión IV lenta hasta una dosis total acumulada de 1-1.5 g. Sus efectos secundarios son muy frecuentes y, a veces, también graves, e incluyen fiebre, insuficiencia renal e hipopotasemia. En un ensayo clínico randomizado y abierto se comparó Sb^v con anfotericina B deoxicolato, sin observarse diferencias en la tasa de curación parasitológica inicial, ni en el análisis por intención de tratamiento (Sb^v 66% vs. anfotericina B 62%), ni en el estudio de los datos observados (Sb^v 85% vs. anfotericina B 93%). Tampoco se encontraron diferencias en la probabilidad de permanecer libre de recidiva 12 meses después de terminado el ciclo. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (31).

La anfotericina B liposomal y otras formulaciones lipídicas de la anfotericina B son también muy eficaces y aportan el beneficio añadido de una menor incidencia de nefrotoxicidad y de requerir ciclos de tratamiento más cortos (34). Por ello han sido aprobadas por la FDA para tratar la LV en inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Su principal inconveniente es su elevado coste. Actualmente se pueden considerar un tratamiento alternativo a los antimoniales y a la anfotericina B deoxicolato (AII). No obstante, recientemente se han presentado los resultados preliminares de un estudio en el que se comparó Glucantime, administrado según la pauta usual, frente a anfo-

tericina B complejo lipídico a dosis de 5 mg/kg/día durante 5 ó 10 días. Se observó una eficacia similar para ambos regímenes, pero la incidencia de efectos secundarios en el grupo tratado con Sb^v fue mayor (35). De confirmarse estos hallazgos, y si se demuestra que el tratamiento con formulaciones lipídicas de anfotericina B es más eficiente que las pautas clásicas, es posible que estas drogas pasen a ser el tratamiento de elección de la LV en los pacientes infectados por VIH en los próximos años.

Otros fármacos se han usado también en el tratamiento de la LV del paciente coinfectado por el VIH, pero existe menos experiencia con ellos. Entre éstos se incluyen la pentamidina, los azoles, el alopurinol, la paramomicina y la atovaquona. Especial interés reviste la miltefosina, un fármaco inicialmente diseñado como antineoplásico, que se ha mostrado igual de eficaz y menos tóxico que la anfotericina B en el kala-azar indio (AII) (36). La enorme ventaja de este tratamiento es su administración oral. No obstante, la experiencia actual con este fármaco en la LV del paciente coinfectado por VIH es mínima.

Las recidivas tras tratar un primer episodio de LV con éxito son muy frecuentes. Los datos disponibles acerca del efecto de la TARGA sobre la tasa de recurrencias de esta enfermedad son escasos y contradictorios. Se han comunicado una alta tasa de recidivas, incluso en pacientes que presentan una buena respuesta virológica e inmunológica a la TARGA (37), mientras que en otras series las recurrencias se han observado fundamentalmente en individuos con escasa repoblación de linfocitos CD4+ (38). En un estudio multicéntrico andaluz (JA Mira, datos no publicados) las recidivas de la LV se produjeron en pacientes con una inmunorreconstitución deficiente, generalmente debida a falta de adherencia a la TARGA. No hay datos acerca de si el tratamiento de las recidivas debe abordarse de una forma distinta o no al de la enfermedad primaria. Parece razonable intentar una terapia con una droga alternativa a la que se usó inicialmente (BIII).

Una cuestión aparte es el manejo del hallazgo de una LV de forma fortuita en un enfermo asintomático o sin síntomas atribuibles a LV. Aunque este es un problema no resuelto, dada la toxicidad de los fármacos antileishmaniásicos y que el tratamiento con TARGA parece prevenir la progresión a LV sintomática (20), probablemente lo más aconsejable sea hacer un seguimiento clínico y diferir el tratamiento en tanto no haya síntomas imputables a la leishmaniasis (CIII).

PROFILAXIS

Como medidas de prevención primaria de la leishmaniasis se pueden plantear la limitación del reservorio, el control del vector y la vacunación del hospedador. La desecación de charcas, el uso de mallas antimosquito y el uso de insecticidas y repelentes son acciones dirigidas contra el vector, al igual que las campañas tendentes a evitar el uso de material de inyección compartido entre los consumidores de drogas parenterales. La eliminación del reservorio es imposible, al existir un ciclo antroponótico, por ser la leishmaniasis canina una enfermedad con pobre respuesta al tratamiento y el sacrificio de los perros enfermos una medida muchas veces mal aceptada por los propietarios.

Actualmente, no existe ninguna vacuna eficaz contra *Leishmania*. Diversos preparados están en situación más o menos avanzada de prueba. Las vacunas de parásitos muertos son las más antiguas y en ensayos clínicos mostraron una baja eficacia. Las constituidas por parásitos vivos atenuados por manipulación genética han sido eficaces experimentalmente, aunque su producción y distribución son complejas. Las vacunas basadas en antígenos recombinantes son las más modernas. Estas se pueden administrar como proteínas purificadas, como el ADN "desnudo" que codifica los antígenos o por medio de vectores bacterianos. Todas ellas se han probado en modelos murinos. Las vacunas de ADN desnudo son las más atractivas, debido a que son capaces de inducir respuestas inmunes protectoras sin necesidad de adyuvantes, son sencillas de producir a gran escala y de distribuir, debido a la estabilidad del ADN (6).

Dada la tendencia de la LV a recidivar es razonable plantear la realización de quimioprofilaxis secundaria una vez tratado el primer episodio (BII), aunque no hay estudios prospectivos que hayan demostrado su eficacia. Se puede considerar la interrupción de la quimioprofilaxis en pacientes que consiguen una cifra de linfocitos CD4+ mantenida por encima de 350 cel/ml con TARGA y en los que no se han producido recidivas durante un año (BIII) (39).

Se desconoce cual es la pauta de quimioprofilaxis secundaria de elección (19). En estudios retrospectivos se ha demostrado que son útiles la administración de una dosis mensual de antimoniales (40) y la anfotericina B liposomal a dosis de 200-350 mg/mes (19). La administración de pentamidina a dosis de 300 mg IV/3-4 semanas puede considerarse una alternativa.

CONSIDERACIONES FINALES

Pese a la marcada reducción de la incidencia de LV que se ha observado en pacientes infectados por VIH de nuestra área en los últimos años, la coinfección VIH/*Leishmania* continúa planteando problemas. En zonas de baja endemia, como la nuestra, aún siguen observándose una cifra no despreciable de casos, en parte por recidiva de episodios previos y, en parte, casos nuevos que inciden especialmente en focos donde aún hay un número significativo de consumidores de drogas parenterales que comparten material de inyección. Pero además, en países endémicos en vías de desarrollo, es muy probable que el número de casos crezca en los años venideros. La medida en que este fenómeno puede afectar a una zona como la nuestra, en la que los movimientos migratorios son frecuentes, está aún por aclarar. Además, el tratamiento y profilaxis de esta enfermedad plantean aún suficientes aspectos no resueltos como para que sigamos teniéndola en cuenta.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la Leishmaniasis visceral en pacientes infectados y no infectados por VIH (16).

Característica	No infectados por VIH	Infectados por VIH
Fiebre	97%	87.2%
Fiebre de origen desconocido	38%	48%
Hepatomegalia	77%	81%
Esplenomegalia	97%	81%
Adenopatías	3%	12%
Anemia	97%	86%
Leucopenia	93%	64%
Trombopenia	74%	89%

Figura 1. Distribución mundial de la leishmaniasis y de países que notifican coinfección por VIH/*Leishmania*, año 2000 (modificado de referencia 1).

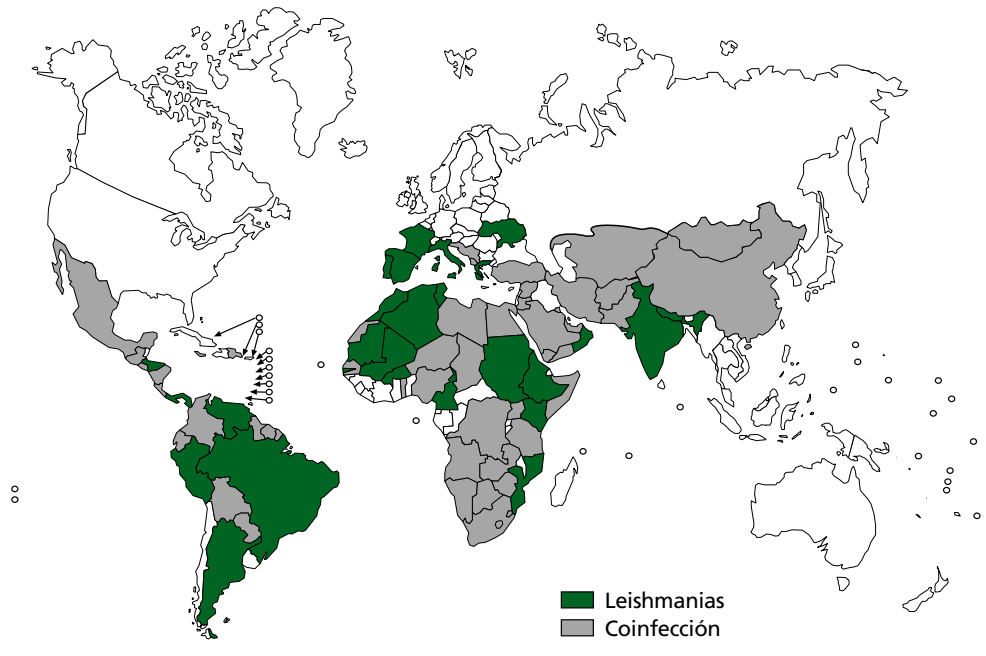
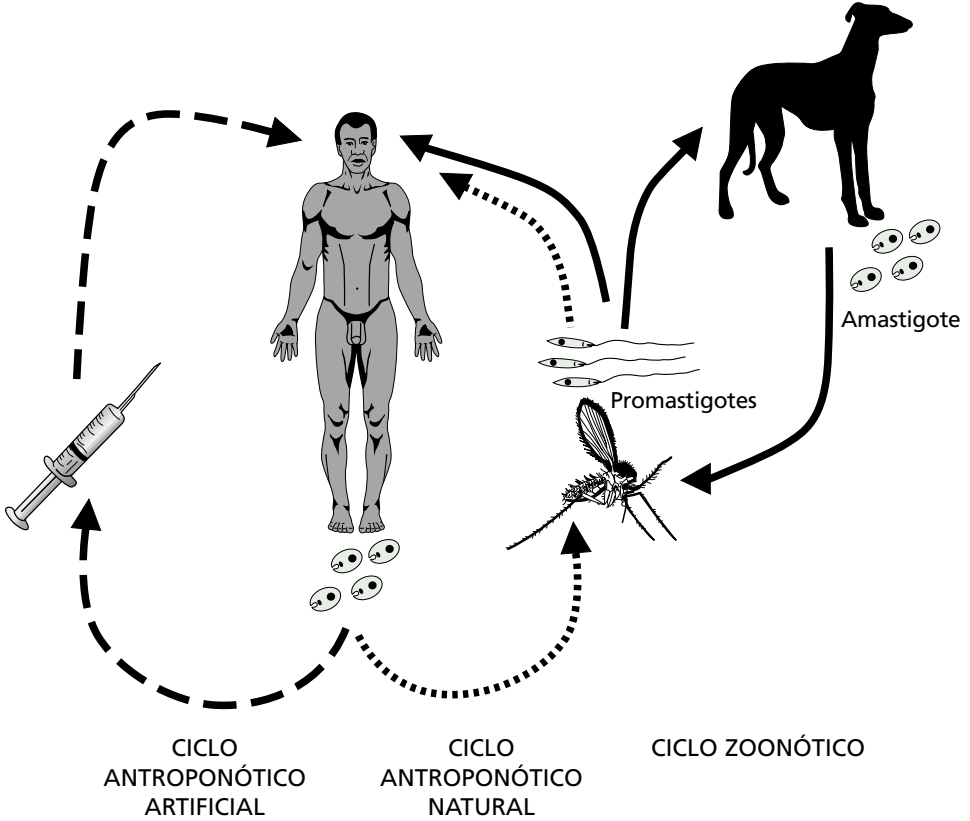


Figura 2. Ciclos epidemiológicos de *Leishmania infantum*:

ciclo zoonótico (líneas continuas),
ciclo antroponótico natural (líneas punteadas) y
ciclo antroponótico artificial (líneas discontinuas).



Bibliografía

1. World Health Organization. Leishmaniasis and *Leishmania*/HIV co-infections. Fact Sheet Nº 116. www.who.int/inf-fs/en/fact1116.html.
2. Fernández-Rivera J, Macías J, García-García JA, et al. Efectos de la terapia antirretrovírica de alta eficacia sobre la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 686-88.
3. Pineda JA, Gallardo JA, Macías J, et al. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients in Southern Spain. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2419-22.
4. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among human immunodeficiency virus type-1 infected patients from Spain in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2002; 40:762-67.
5. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 298-319.
6. Handman H. Leishmaniasis: Current status of vaccine development. *Clin Microbiol Rev* 2001; 229-43.
7. Wolday D, Berhe N, Britton S, Akuffo H. HIV-1 alters T helper cytokines, interleukin 12 and interleukin-18 response to the protozoan parasite *Leishmania donovani*. *AIDS* 2000; 14: 921-929.
8. Kubar J, Marty P, Lelievre A, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. *AIDS* 1998;12:2147-53.
9. Morales MA, Cruz I, Rubio JM, et al. Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185: 1533-37.
10. Bernier R, Barbeau B, Trembley MJ, Olivier M. The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor kappa-B elements. *J Immunol* 1998; 160: 2881-2888.
11. Nigro L, Cacopardo B, Preisser W, et al. In vitro production of type 1 and type 2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells from subjects coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania infantum*. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 142-145.
12. Berhe N, Wolday D, Hailu A, et al. HIV viral load and response to antileishmanial chemotherapy in co-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 1921-1925.
13. Macías J, Pineda JA, Gallardo JA, Lissen E. El impacto clínico de la leishmaniasis visceral sintomática sobre la infección por VIH-1. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 157.
14. Molina R, Lohse JM, Pulido F, Laguna F, López-Vélez R, Alvar J. Infection of sand flies by humans coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 51-53.
15. Pineda JA, Macías J, Morillas F, et al. Evidence of increased risk for *Leishmania infantum* infection among HIV-seronegative intravenous drug users from Southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:354-57.
16. Pineda JA, Martín-Sánchez J, Macías J, Morillas F. *Leishmania* spp. infection in intravenous drug users. *Lancet* 2002; 360: 950-51.

17. Morillas-Márquez F, Martín-Sánchez J, Acedo-Sánchez C, Pineda JA, Macías J, Sanjuan-García J. *Leishmania infantum* (Protozoa, Kinetoplastida): transmission from infected patients to experimental animal under conditions that simulate needle-sharing. *Exp Parasitol* 2002; 100:71-74.
18. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodríguez A, Alvar J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* 2002; 359:1124-25.
19. Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80:54-73.
20. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 633-635.
21. Gallardo JA, Pineda JA, Macías J, Torronteras R, Lissen E. Specificity of a commercial indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV-1. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:383.
22. López-Vélez R, Turientes MC, Gómez-Mampaso E. Reacciones cruzadas de la serología a *Leishmania infantum* por inmunofluorescencia indirecta en pacientes HIV+ y HIV- con tuberculosis activa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 130-31.
23. Delgado J, Pineda JA, Macías J, et al. Low sensitivity of peripheral blood smear for diagnosis of subclinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:315-6.
24. Riera C, Gállego M, Fisa R, et al. Utilidad del cultivo de sangre periférica en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral en pacientes VIH positivos y VIH negativos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (Suplem. 1): 64.
25. Fisa R, Riera C, Ribera E, Gallego M, Portus M. A nested polymerase chain reaction for diagnosis and follow-up of human visceral leishmaniasis patients using blood samples. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96 (Suppl 1):S191-4.
26. Martín-Sánchez J, López-López MC, Acedo-Sánchez C, Castro-Fajardo JJ, Pineda JA, Morillas-Márquez F. Diagnosis of infections with *Leishmania infantum* using PCR-ELISA. *Parasitology* 2001; 122:607-15.
27. Lachaud L, Dereure J, Chabbert E, et al. Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral Leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol* 2000 ;38:236-40.
28. Martín-Sánchez J, Pineda JA, Andreu-López M, et al. The high sensitivity of a PCR-ELISA in the diagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Ann Trop Med Parasitol* 2002 (en prensa).
29. Pizzuto M, Piazza M, Senese D, et al. Role of PCR in diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 357-61.
30. Sarkari B, Chance M, Hommel M. Antigenuria in visceral leishmaniasis: detection and partial characterisation of a carbohydrate antigen. *Acta Trop* 2002; 82: 839-848.
31. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS* 1999;13:1063-9.
32. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-99.

33. Delgado J, Macías J, Pineda JA, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:766-9.
34. Canora Lebrato J, Troncoso García E, Escobar T, Hernández-Quero J. Tratamiento de la coinfección VIH-leishmaniasis visceral con un nuevo régimen de anfotericina B liposomal (AMB-L). *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 395.
35. Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías E, et al. Amphotericin B lipid complex vs. meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a multicenter, open label, blinded, randomization, parallel controlled clinical trial. 8th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago (EEUU) 2001; abstract 33.
36. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002;347:1739-1746.
37. Villanueva JL, Alarcón A, Bernabeu-Wittel M, et al. Prospective evaluation and follow-up of European patients with visceral leishmaniasis and HIV-1 coinfection in the era of the highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 798-801.
38. Casado JL, López-Velez R, Pintado V, Quereda C, Antela A, Moreno S. Relapsing visceral leishmaniasis in HIV-infected patients undergoing successful protease inhibitor therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 202-5.
39. Berenguer J, Cosín J, Miralles P, López J, Padilla B. Discontinuation of anti-Leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 14: 2948-50.
40. Ribera E, Ocaña I, de Otero J, Cortés E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996;100:496-501.

Capítulo 26

NEOPLASIAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH

Jesús Santos González, Rosario Palacios Muñoz y Josefa Ruíz Morales

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias constituyen otro apartado dentro de las enfermedades oportunistas que afectan al paciente con infección por VIH. Ya desde el inicio de la epidemia se describe una rara neoplasia cutánea en pacientes con SIDA. Poco después aparecen las primeras descripciones del carácter oportunista de cierto tipo de linfomas en individuos con riesgo de padecer esta nueva enfermedad, concretamente en varones homosexuales del área de San Francisco. En el presente capítulo describiremos las neoplasias que se asocian a la infección por VIH.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia más frecuente del paciente con infección por VIH. Su incidencia es 20.000 veces mayor a la de la población general y 300 veces superior a la encontrada en sujetos con otras causas de inmunosupresión (1). El colectivo de varones homosexuales es el grupo que se afecta con mayor frecuencia, alcanzando en algunas series el 50%. Desde las primeras descripciones a principios de los años 80 la frecuencia ha disminuido gradualmente aunque aparece entre un 10-25% de los pacientes con SIDA (2).

1. Etiopatogenia

El SK es una neoplasia oportunista, siendo la inmunodepresión el factor de riesgo más importante asociado a su aparición. Moore y Chang encontraron secuencias de ADN de un nuevo herpes virus en pacientes con SIDA y SK, y también en pacientes con SK VIH negativos (3). Este nuevo virus, identificado como el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8), parece compartir las mismas vías de transmisión que el VIH y es responsable de la aparición del SK siendo la evolución de éste consecuencia del grado de inmunocompromiso del paciente (4).

2. Histopatología

La célula primordial del SK es la célula fusiforme cuyo origen no está claramente establecido aunque sus características inmunohistoquímicas sugieren que puede derivar de las células endoteliales, de músculo liso o de mesenquimales primarias multipotenciales (5,6). Las características histológicas más llamativas son:

1. Proliferación de las células fusiformes de aspecto benigno
2. Disposición en las zonas perivasculares
3. Depósitos de eritrocitos y hemosiderina rodeando las lesiones
4. Aparición en algunas de ellas de una sustancia hialina PAS+
5. Infiltración variable de linfocitos y células plasmáticas

3. Manifestaciones clínicas (7)

El SK es una neoplasia multifocal que afecta fundamentalmente a la piel y mucosas en forma de máculas o nódulos de color rojo vinoso de un tamaño comprendido entre 0,5 y 2 cm que tienden a confluir y formar placas que a veces producen linfedema y ocasionalmente se ulceran. Predominan en la parte superior del tronco, la cara y la mucosa oral. La afectación visceral más frecuente es la digestiva, que en algunas series alcanza entre el 40-50% siendo el estómago y el duodeno los lugares preferentes y la mayor parte de las veces cursa de forma asintomática. La afectación pulmonar es un signo de mal pronóstico produciendo tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis. En la radiografía de tórax son comunes los infiltrados intersticiales/alveolares perihiliares. El derrame pleural indica participación pleural y no es infrecuente cuando hay afectación pulmonar. La visualización de las típicas lesiones rojizas en la tráquea y árbol bronquial confirman el diagnóstico. La afectación visceral del hígado y del bazo es muy rara (8). El curso de la enfermedad es impredecible, aunque en parte va a depender del grado de inmunodepresión.

4. Diagnóstico

La mayoría de las veces es fácil por lo típico las lesiones cutáneas, a pesar de ello se recomienda siempre la confirmación histológica.

5. Clasificación

Existen varias clasificaciones del SK aunque la más utilizada es la propuesta por el AIDS Clinical Trial Group (ACTG) en 1989 (9) y modificada en 1997 (10). Evalúa tres variables: localización del tumor, situación inmunológica y enfermedad sistémica (tabla 1).

6. Tratamiento

El pilar básico es la terapia antirretroviral con supresión de la carga viral y la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas. El mejor predictor de respuesta es el número de linfocitos CD4+ situándose la cifra en 150/ml para discriminar entre el pronóstico favorable y desfavorable (10). Si a pesar de ello no hay un remisión de las lesiones cutáneas, aparecen o persisten síntomas sistémicos o afectación visceral estaría indicado tratamiento quimioterápico.

- 6.1. Tratamiento sistémico:** Actualmente las antraciclinas liposomales (doxorubicina y daunorrubicina) son los fármacos de elección (Calidad de la evidencia Grado AI). Se usan en monoterapia, son bien tolerados, con menos efectos adversos severos y con un índice de respuesta mayor a la pauta de bleomicina-

vincristina-adriamicina (11-13). El Paclitaxel (Taxol) ha demostrado mayor eficacia incluso que las antraciclinas liposomales pero también una mayor toxicidad (alopecia, náuseas, vómitos, pancitopenia...) motivo por lo que se recomienda como alternativa a éstas (14). Estos fármacos y otros utilizados en el tratamiento sistémico se describen en la tabla 2.

6.2. Tratamiento local: cirugía, crioterapia, radioterapia, vinblastina o vincristina intralesional. Indicación tratamiento local: lesiones localizadas, dolorosas (planta del pie) o por problemas estéticos.

Está por determinar el valor predictivo de la seroconversión frente al HHV-8 y el tipo de profilaxis que habría que realizar para prevenir la aparición del SK así como el tratamiento antiherpético con fármacos del tipo del cidofovir (7).

LINFOMAS

Los pacientes con infección por VIH, al igual que otros inmunodeprimidos, registran una mayor frecuencia de linfomas no hodgkinianos (LNH). Estos linfomas suelen ser de estirpe B, de alto grado de malignidad, frecuente afectación extraganglionar y rápida progresión clínica. Como enfermedad definitoria de SIDA, su prevalencia oscila entre el 3-5%. Se relaciona bien con el grado de inmunodepresión, sobre todo el linfoma cerebral primario (LCP). Afecta por igual a todos los grupos de riesgo y está por determinar si su incidencia (al igual que el SK) disminuye con los tratamientos antivirales actuales (15). La enfermedad de Hodgkin (EH) no es actualmente criterio de SIDA en los pacientes con infección por VIH aunque tiene unas características peculiares y parece existir una clara relación epidemiológica (16). El grado de deterioro inmunológico no es tan grande como en los LNH (17).

1. Etiopatogenia

Actualmente se cree que el virus de Epstein-Barr (VEB) está íntimamente relacionado con la génesis de los LNH. Se expresa prácticamente en todos los LCP, aunque la frecuencia disminuye en las distintas variedades histológicas y puede haber otros estímulos antigénicos (infecciosos o no) que provocarían una activación policlonal mantenida de los linfocitos B que, tras lesiones genéticas que afectarían oncogenes o genes supresores, llevarían al desarrollo del LNH. Un tipo especial de LNH, el linfoma primitivo de cavidades (LPC), parece relacionarse con el HHV-8 (15).

2. Histología (17, 18)

Más del 95% de los LNH son de fenotipo B y es muy común el alto grado de malignidad. Las dos variedades más frecuentes son: el difuso de célula grande y el tipo Burkitt. Cada vez se están describiendo con más frecuencia LNH anaplásicos Ki-1(CD30) positivos los cuales suelen ser fenotipo B o nulo. Los LPC son LNH de alto grado de malignidad que afectan de forma característica a las serosas (pleura, peritoneo, pericardio) causando derrames masivos. El fenotipo es característico que sea nulo y están estrechamente relacionados con la infección por el HHV-8 aunque también en muchos

casos se detecta integración del VEB. Su respuesta al tratamiento es muy mala con una supervivencia muy corta. En la EH predomina la variedad de celularidad mixta, seguida de la esclerosis nodular.

3. Manifestaciones clínicas (17,18)

El LNH en pacientes con SIDA se presenta en estadios avanzados (III y IV) en el 70-90% de los casos con frecuente afectación extraganglionar (75-100%) y con síntomas B (80%). Es característica la afectación de médula ósea, sistema nervioso y tubo digestivo. Los LCP se localizan en los lóbulos parietal, frontal, ganglios de la base, cerebelo y protuberancia. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la toxoplasmosis, tuberculoma y menos veces con la leucoencefalopatía multifocal progresiva. La forma de presentación clínica de los linfomas en pacientes VIH es muy diversa y remeda a otros procesos oportunistas de estos pacientes. Una adenopatía de crecimiento rápido hay que biopsiarla siempre. Una vez realizado el diagnóstico histológico hay que hacer el estudio de extensión que es el mismo que en individuos VIH negativos.

4. Pronóstico (18)

El principal factor pronóstico de los linfomas en pacientes VIH, tanto los LNH como la EH, es la cifra de linfocitos CD4+, aunque hay otros factores como la edad, diagnóstico previo de SIDA, el estado general, la afectación de médula ósea y el tipo histológico que influyen en el pronóstico.

5. Tratamiento (18,19)

El empleo de las mismas pautas de tratamiento que en pacientes VIH negativos, es decir dosis plenas de quimioterapia, provocaba en pacientes VIH una enorme toxicidad derivada de las infecciones en el periodo de neutropenia postquimioterapia. Ello llevó a reducir las dosis, lo que supuso una supervivencia e índice de remisiones similares con mejoría de la calidad de vida. Las pautas son variadas, en la tabla 3 se exponen las más frecuentes. Algunos autores, incluido el documento de GESIDA/PETHEMA recomiendan profilaxis del SNC si hay opción de terapia erradicativa (19). El tratamiento de la EH es también más desfavorable en pacientes VIH. La pauta actual más utilizada y con la que se obtienen mejores resultados es la ACVB. El pronóstico es mejor que en el LNH. El tratamiento del LCP es exclusivamente paliativo con radioterapia holocraneal sin que se haya demostrado que la quimioterapia pre o post radioterapia mejore la supervivencia.

Nuevos tratamientos como la terapia celular (trasplante de progenitores hematopoyéticos) que se considera el tratamiento de elección para los LNH sistémicos en primera recaída y quimiosensibles o la inmunoterapia con rituximab un anticuerpo IgG1_antiCD20 quimérico son nuevas alternativas que empiezan también a utilizarse en pacientes con infección por VIH (19).

La aparición, desde hace muy pocos años, de terapias antivirales potentes que logran supresiones prolongadas del VIH con reconstitución del sistema inmune afectará positivamente a la supervivencia de los pacientes VIH con linfoma. Actualmente

todavía nos manejamos, al hablar de supervivencia y respuestas al tratamiento quimioterápico, con datos de series de pacientes que se beneficiaron poco de tratamiento antirretroviral de gran actividad. No olvidemos que la principal causa de muerte de estos pacientes sigue siendo las infecciones oportunistas; si se logra mantener la inmunidad con el tratamiento antirretroviral las infecciones disminuirán con lo que podría mejorar la supervivencia. En este sentido un reciente estudio multicéntrico llevado a cabo en España (GESIDA 23/01) demuestra que los pacientes con LNH con tratamiento antirretroviral de gran actividad tiene mayor supervivencia y un mayor tiempo de remisión completa (20).

CARCINOMA DE CÉRVIX FEMENINO

Desde finales de los años 80 se observó una mayor prevalencia de lesiones displásicas y cancerosas de cérvix en mujeres VIH positivas que llegaba a ser hasta 10 veces más frecuente que en la población general y se relacionaba directamente con el grado de inmunodepresión (21). Existe una clara relación epidemiológica entre infección por papilomavirus, infección VIH y cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras conocidas como lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix. Diversos estudios han demostrado que la inmunodeficiencia asociada al VIH favorece el desarrollo de las lesiones producidas por el virus del papiloma humano en el cérvix uterino (22,23). Desde 1993 la CDC incluyó como enfermedad definitoria de caso de SIDA el carcinoma invasivo de cuello de útero. En España, en los últimos años el cáncer de cérvix supone casi el 5% de las enfermedades indicadoras en la mujer, bastante más elevado que en países europeos de nuestro entorno (2%) lo que significa, en parte, que fallan los mecanismos de prevención en una enfermedad prácticamente curable en etapas iniciales (24). Se recomienda a todas las mujeres con infección por VIH, independientemente de la edad, una revisión ginecológica que incluya una citología por lo menos una vez al año (25).

Otras neoplasias

Se han descrito otros tumores en pacientes con infección por VIH: carcinoma anorrectal cloacogénico, hepatocarcinoma, carcinoma de cabeza y cuello, cutáneo, testicular y pulmonar. No se ha demostrado una relación causal entre el VIH y estos tumores, que podrían depender de otro tipo de factores como infección por virus de la hepatitis B, infección por herpes virus, papilomavirus etc, o representar la simple aparición casual en la población general (26,27). Las neoplasias a veces son muy raras, y otras de aparición en edades no habituales. En nuestra experiencia el cáncer de pulmón es la patología neoplásica más frecuente después del SK y los linfomas (28).

Tabla 1. Clasificación pronóstica del sarcoma de Kaposi. Recomendada por el AIDS Clinical Trials Oncology Committee (J Clin Oncol 1989;7:1201)

	Buen pronóstico: 0 (Todos los puntos)	Mal pronóstico: 1 (Uno cualquiera)
Tumor: T	Limitado a la piel y/o ganglios o mínima afectación oral	Edema o ulceración asociado a tumor. Extensa afectación oral Afectación visceral
Inmunidad: I	Linfocitos CD4+ menor de 200	Linfocitos CD4+ menor de 200
Enfermedad sistémica: S	No infecciones oportunistas No muguet No síntomas B Karnofsky mayor de 70	Infecciones oportunistas Muguet Síntomas B Karnofsky menor de 70 Encefalopatía por VIH

Tabla 2. Principales fármacos utilizados por vía sistémica para el tratamiento del sarcoma de Kaposi.

Fármaco	Dosis, características
Alfa interferón	20-30 MU/día. Muchos efectos adversos, pobre respuesta
Bleomicina+Vincristina	10 mg/m ² /i.v. + 2 mg/i.v. cada 2 semanas. Pauta poco mielotóxica, bien tolerada, no afectación visceral
Bleomicina+Vincristina+Adriamicina (ADR)	10 mg/m ² /i.v. + 2 mg/i.v.+ 20 mg/m ² /i.v. cada 2 semanas, afectación extensa mucosa y visceral. Pauta agresiva con efectos adversos importantes sobretodo mielotoxicidad
Etopósido (VP-16)	150 mg/m ² /i.v. 3 días cada 4 semanas. Mielosupresión.
Doxorrubicina liposomal Daunorrubicina liposomal	20 mg/m ² /i.v. cada 3 semanas 40 mg/m ² /i.v. cada 2 semanas Mejor toleradas y menor mielosupresión que la ADR. Actualmente se consideran los fármacos de elección.
Paclitaxel (Taxol)	30-100 mg/m ² /i.v. cada 1-3 semanas Mayor efectividad incluso que las antraciclinas liposomales pero mayores efectos adversos

Tabla 3. Pautas de quimioterapia empleadas en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin en pacientes con infección por el VIH. (Algunos autores recomiendan reducir las dosis hasta la mitad).

Pauta	Fármacos	Dosificación
CHOP	Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	750 mg/m ² /i.v. día 1 50 mg/m ² /i.v. día 1 1,4 mg/m ² /i.v. día 1 100 mg/m ² /i.v. días 1 y 5
MACOP-B	Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Bleomicina Metotretxato Ac. folínico Prednisona	350 mg/m ² /i.v. días 1,22,36,50,64 y 78 50 mg/m ² /i.v. días 1,22,36,50,64 y 78 1,4 mg/m ² /i.v. días 15,29,43,51 y 71 10 mg/m ² /i.v. días 29,57 y 85 400 mg/m ² /i.v. días 15,43 y 71 15 mg/m ² /6 h/i.v./ 6 dosis 75 mg/m ² /p.o./día, 10 semanas
m-BACOD	Bleomicina Adriamicina Ciclofosfamida Vincristina Metotretxato Dexametasona	4 mg/m ² /i.v. día 1 40 mg/m ² /i.v. día 1 600 mg/m ² /i.v. día 1 1,4 mg/m ² /i.v. día 1 200 mg/m ² /i.v. días 8 y 15 (y Ac. folínico) 6 mg/m ² /p.o. días 1-5
ACVD	Ciclofosfamida Adriamicina Vindesina Bleomicina Prednisolona	1.200 mg/m ² /i.v. día 1 50 mg/m ² /i.v. día 1 2 mg/m ² /i.v. días 1 y 5 10 mg/m ² /i.v. días 1 y 5 40 mg/m ² /p.o. días 1 y 5

Bibliografía

1. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, et al. The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1985;103:744-750.
2. Safai B. Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Sem Oncol* 1987;14:7-12.
3. Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;332:1.181-1.185.
4. Foreman KE, Friborg J, Kong WP, et al. Propagation of a human herpes virus from aids-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997;336:163-171.
5. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V. Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1985;119:294-300.
6. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma . A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1992;19:6-20.
7. Miles SA. Kaposi's sarcoma and cloacogenic carcinoma: virus-initiated malignancies. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.421-436.
8. Palacios R, Santos J, Fernández A, Flores MA. Sarcoma de Kaposi simulando abscesos esplénicos en una mujer con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:40-41.
9. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989;7:1.201-207.
10. Krown SE, Testa M, Huang J. Validation of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) standing classification for AIDS-associated Kaposi's sarcoma (AIDS/KS). *J Clin Oncol* 1997;15:3085-3092.
11. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16: 683-691.
12. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2253-2254.
13. Núñez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials* 2001;2:429-437.
14. Gill PS, Tulpule A, Reynolds T, et al. Paclitaxel (TAXOL) in the treatment of relapsed or refractory advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;16:1112-1121.
15. Karp JE. Overview of AIDS-related lymphomas: a paradigm of AIDS malignancies. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.437-450.
16. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:309-311.

17. Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, Maya M, Wahls S. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic and viral characteristics of 111 cases. *Hum Pathol* 1991;22:659-673.
18. Ambinder RF, Flinn IW. Clinical aspects of AIDS-related lymphoma. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.451-456.
19. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin* 2002;118:225-236.
20. Miralles P, Berenguer J, Rubio, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After the Introduction of HAART (GESIDA 23/01). 10th Conference of retroviruses and opportunistic infections. February 10-14, 2003. Boston MA. Abstract 802.
21. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears: New York cervical Disease Study. *Obstet Gynecol* 1994;84:591-597.
22. Shah KV. Human papillomavirus and anogenital cancers. *N Engl J Med* 1997;337:1386-1388.
23. Sun XW, Kuhn I, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-1349.
24. Vigilancia del SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2002. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo.
25. Miralles P, Pordzamezer D, de la Calle M, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi y cáncer de cérvix uterino en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin* 2002;118:788-795.
26. Serraino D, Pezzotti P, Dorrucchi M, Alliegro MB, Sinicco A, Rezza G. Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. HIV Italian Seroconversion Study Group. *Cancer* 1997;79:1004-1008.
27. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-1839.
28. Santos J, Palacios R, Ruiz J, González M, Márquez M. Unusual malignant tumours in patients with HIV infection. *STD&AIDS* 2002; 13:674-676.

Capítulo 27

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL E INFECCIÓN POR EL VIH

Antonio Bascuñana Quirell e Isabel Pueyo Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de la epidemia de VIH/SIDA se ha apreciado una fuerte asociación entre infección VIH y otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). La distribución geográfica mundial de la infección por VIH de transmisión sexual corre paralela a la de otras ETS. Diversas observaciones señalan que las personas que sufren una ETS tienen un riesgo de dos a cinco veces superior que el resto de la población de sufrir una infección por VIH con mayor evidencia en las ETS que cursan con ulceraciones genitales que en las restantes. Estudios biológicos han señalado que las ETS incrementan la susceptibilidad para el VIH a través de la creación de una puerta de entrada (úlceras genitales) o incluso, en aquellos sin lesiones ulcerosas, aumentando el número de linfocitos CD4+ en las secreciones cervicales lo que conlleva un incremento de susceptibilidad (1). La infecciosidad del VIH en casos de coinfección con otras ETS es mayor que la del VIH aislado. La mutua potenciación de estos procesos infecciosos ha sido denominada "sinergia epidemiológica" (2).

Los cambios apreciados durante los últimos años en Estados Unidos en la evolución de la epidemia VIH deben hacernos reflexionar sobre la importancia del efecto cofactor de las ETS ya que a pesar del relativo control epidemiológico de la infección VIH, la transmisión heterosexual es responsable del subgrupo de casos de SIDA de más rápido crecimiento. Se ha comprobado en ese país que el descenso de diagnósticos de SIDA experimentado en la década de los 90 no se corresponde con una disminución de la incidencia de nuevas infecciones por VIH en los pacientes asistidos en los dispositivos de ETS tanto por transmisión homosexual como heterosexual (3). Además se aprecia un aumento de casos SIDA en el grupo de mujeres, especialmente en la población afro-americana en las que la prevalencia de ETS es desproporcionadamente elevada.

Se considera que la detección precoz y el tratamiento de otras ETS puede constituir una estrategia eficaz para prevenir la transmisión sexual de la infección VIH (4). Esta actuación ofrecerá unos resultados más positivos en aquellas regiones con elevada incidencia de ETS y de infección VIH. Un ensayo realizado en el distrito de Mwanza (Tanzania) documenta que la provisión continua de tratamiento para las ETS reduce la adquisición del VIH en un 38% (5).

Las ETS son procesos escasamente sintomáticos por lo que evaluar su impacto real en la población es difícil. En un estudio multicéntrico español el 3,7% de los que acudían a consultas de ETS se encontraban infectados por el VIH (48,3% de los ADVP, 16,7% de varones homosexuales; 1,3% de prostitutas; 3,1% de heterosexuales) (6). En el contexto epidemiológico español con elevada representación de la población ADVP, una considerable proporción de pacientes con infección por el VIH mantienen comportamientos sexuales de riesgo. De hecho se ha apreciado que hasta un 33% de los nuevos casos de infección VIH tenían antecedentes de ETS (7).

Las terapias antirretrovirales de alta eficacia han llevado a una mejora del estado físico de los infectados y una cronificación de la infección con un potencial incremento de las relaciones sexuales. Es probable por ello que los individuos ya infectados con prácticas de riesgo tengan una influencia cada vez mayor en la transmisión de las ETS y en el mantenimiento de lo que actualmente se conoce en los países desarrollados como epidemia residual por el VIH. De hecho en el 2001 se ha detectado por primera vez en varios años un incremento de prácticas de riesgo en la población homosexual VIH+ en Nueva York (8).

Los Centros de ETS tienen como objetivo ofrecer un diagnóstico y tratamiento precoz y divulgar educación sanitaria para prevenir nuevas infecciones y promover conductas más seguras. Ofrecen estudios gratuitos, anónimos y confidenciales facilitando el acceso a aquellos colectivos con más dificultades para acudir a la red asistencial normalizada (personas que ejercen la prostitución, homosexuales, usuarios de drogas, adolescentes y aquellos en situación de marginalidad social...). Los inmigrantes constituyen un colectivo creciente y de especial interés en este tema en nuestro país (9). En las figuras 1 y 2 se exponen las características de 13.747 pacientes asistidos en el Centro de Diagnóstico y Prevención de ETS de Sevilla, en el período Mayo-89 a Diciembre-01. De éstos, 567 (4,12%), presentaban infección por el VIH.

ETIOLOGÍA:

Se han identificado más de veinte agentes productores de ETS. Ninguna ETS puede considerarse como un problema aislado por ser frecuente la coinfección múltiple. En la tabla I se señalan los principales patógenos. La importancia de cada uno de ellos deriva de la frecuencia, contagiosidad y sintomatología que producen.

En la Figura 3 se reflejan las ETS más frecuentes diagnosticadas en pacientes infectados por el VIH diagnosticados en el Centro de Diagnóstico y Prevención de Sevilla. En ella destaca que la infección por papilomavirus humano en su forma clínica (condilomas acuminados) o en su forma subclínica o latente es la ETS más prevalente en pacientes infectados por el VIH, afectando al 43,3% de las mujeres y al 28,5% de los varones. Asimismo es de notar que los varones homo-bisexuales sufrieron el 59% de las gonococias (90% de las faríngeas y 100% de las rectales).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

1. Antecedentes

Muchas ETS son asintomáticas por lo que se hacen precisos programas de detección para luchar con eficacia frente a este problema. Aunque muchas personas en riesgo no acceden a las consultas de ETS, sí pueden visitar otros servicios sanitarios. Un paciente con una ETS puede constituir un caso centinela de conductas de riesgo para infección por VIH. El médico de atención primaria por su proximidad al paciente y como conocedor del entorno que le rodea puede ejercer un papel clave en la detección de la ETS. Ciertos contextos sanitarios pueden ser también áreas idóneas de actuación (consultas de planificación familiar, prisiones, dispositivos de atención a drogodependientes, consultas de enfermedades infecciosas-VIH, dermatología, de ginecología o de urología). Estas visitas pueden ser una oportunidad diagnóstica y terapéutica. Las personas que ejercen la prostitución y sus usuarios, las que tienen diversas parejas sexuales, los toxicómanos, los que viven con conductas marginales, los adolescentes y aquellos en general sexualmente activos especialmente los que cuidan escasamente su salud deben ser la población de especial atención. Las parejas sexuales siempre deben ser evaluadas.

2. Clínica

Muchas ETS no producen síntomas o éstos no son reconocidos por el individuo por ello es probable que exista una subestimación del problema. Las ETS sintomáticas se manifiestan por diferentes síndromes (tabla II).

En general las características clínicas son similares en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados, aunque en algunos casos como en la candidiasis vaginal sintomática la frecuencia es mayor y en otros, como la sífilis, la presentación clínica puede ser más agresiva.

En el varón la infección por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* si se localiza en uretra suele manifestarse por secreción y escozor miccional. Por el contrario en las mujeres ocurrirá de forma asintomática. Esto mismo sucede cuando se localiza en faringe o recto. La infección vaginal se manifiesta por leucorrea, con o sin olor, prurito e irritación vulvar. Tales síntomas aparecen en la vaginosis bacteriana, causada por el reemplazamiento de la flora vaginal normal por diversos gérmenes entre los que destacan, *Candida albicans* y *Gardnerella vaginalis*.

La respuesta inmunitaria es muy importante en el curso clínico de la sífilis, por ello éste puede modificarse en los pacientes infectados por el VIH. En éstos, la sífilis tiene un período de incubación más corto, un cuadro clínico más florido y manifestaciones atípicas con solapamiento de los períodos clásicos y con una curación más lenta.

La infección por herpes simple se puede presentar también de forma más agresiva, crónica y atípica con lesiones ulcerosas persistentes y dispersas. Los condilomas acuminados son las ETS que con mayor frecuencia se diagnostican en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio. A veces suele manifestarse por grandes masas vegetantes que en ocasiones se sobreinfectan. En mujeres son frecuentes las infecciones

subclínicas, en las que en ausencia de síntomas se aísla el papilomavirus humano en cérvix. Esta infección se relaciona con las displasias y el cáncer de cérvix. Los moluscos contagiosos en pacientes infectados por el VIH tienen predilección por la cara (en vez de la región genital), son de evolución crónica y pueden alcanzar gran tamaño.

3. Exploraciones complementarias:

La evaluación general del paciente infectado por el VIH en caso de que acuda a un Centro de ETS debe constar: anamnesis completa, exploración, serología para sífilis, gonococia y clamidias. Se deberá realizar un examen fresco de secreciones vaginales en las mujeres y una tinción de Gram del exudado uretral del varón. En la mujer además, debe realizarse una detección de papilomavirus humano y citología vaginal con periodicidad anual.

En todo paciente diagnosticado de sífilis se deberá realizar una serología para VIH. Al contrario, en todo paciente infectado por el VIH se deberá realizar serología de lúes al objeto de descartar infección latente.

TRATAMIENTO:

La actuación no farmacológica se basa en la prevención mediante cribado, uso de medios de barrera (preservativos) y en información para la modificación de hábitos de conducta.

1. Cribado:

Las razones más importantes para su realización son:

- Las ETS facilitan la transmisión del VIH
- La detección precoz de las ETS y su tratamiento forman parte de las estrategias de prevención del VIH (10)
- Deben conocerse y vigilarse los síntomas de ETS
- Muchas ETS son asintomáticas por lo que son precisos cribajes rutinarios. Idealmente se aconseja para aquellas personas infectadas por el VIH con prácticas de riesgo para ETS una evaluación clínica y analítica anual.

2. Métodos de barrera:

El uso de preservativos es el método más eficaz para prevenir la infección por el VIH y otras ETS, si se mantienen prácticas sexuales de riesgo. Los fracasos de este método en la prevención de ETS suelen ser debidos al uso incorrecto del preservativo. Los preservativos son más eficaces en la prevención de las infecciones transmitidas a las superficies mucosas a través de fluidos (gonococia, tricomoniasis, VIH, clamidias) que en las que se transmiten por contacto piel-piel (herpes simple, sífilis, chancroide, condilomas acuminados). En los pacientes infectados por el VIH, el uso incorrecto del preservativo se asocia a un nivel inferior de estudios, menor tiempo de infección por el VIH, carencia de apoyo familiar y escasa información sobre transmisión del VIH. Solo 30-60% de los varones que afirman utilizar preservativos, lo hacen en cada una de sus

relaciones sexuales, e incluso aquellos que lo usan siempre no los suelen utilizar de forma correcta.

Otros métodos anticonceptivos (espermicidas vaginales, diafragmas ...) no son eficaces en la prevención de la transmisión del VIH. Aún más, el uso frecuente de espermicidas que contienen N-9 se ha asociado a un incremento de lesiones genitales que puede llevar a un aumento de transmisión del VIH (11).

3. Educación:

Los mensajes de prevención de las ETS deben formar parte de la atención al paciente infectado por el VIH. Estos deben incluir información sobre los métodos de prevención, identificación de las circunstancias de riesgo, consejos sobre "sexo seguro" y descripción de acciones específicas (por ej. abstinencia sexual si aparecen síntomas sugestivos de ETS).

Esta acción educativa también debe realizarse tanto en la población general como, sobretodo en los colectivos de alto riesgo para ETS no infectados por el VIH (12). Especialmente en estos colectivos se ha comprobado una efectividad en lo referente a la disminución de la transmisión tanto del VIH como de otras ETS (13,14).

4. Tratamiento farmacológico:

Con frecuencia se plantean problemas para localizar a personas diagnosticadas de ETS tras recibir los resultados de las exploraciones complementarias solicitadas. Incluso estas personas pueden haber tenido ocasión de transmitir la infección durante el intervalo entre la obtención del test y el comienzo del tratamiento. En la actualidad, por ello y por la seguridad y facilidad de administración de los antibióticos utilizados se considera que las personas con posibilidad de sufrir una ETS deben ser tratada presuntivamente. Esta actuación forma parte de la estrategia de prevención del VIH.

En varones con secreción uretral y mujeres con flujo cervical mucopurulento deben indicarse antibióticos para clamidias y gonococias. El tratamiento presuntivo para la sífilis primaria es recomendable en personas con úlcera genital si están en grupos o comunidades con alto riesgo de sífilis. Los pacientes infectados por el VIH con úlceras genitales o uretritis también deben recibir el mismo tratamiento empírico. Asimismo debe considerarse el tratamiento presuntivo para otras ETS (tricomoniasis, herpes genital) e infecciones genitales (vaginosis) dependiendo de los hallazgos clínicos y del contexto epidemiológico.

En la Tabla III se establecen las recomendaciones terapéuticas actuales de diversas ETS con su nivel de evidencia (15). Por su frecuencia e importancia en la práctica habitual queremos destacar los de las siguientes infecciones:

- Infección gonocócica: El tratamiento se realizará con una quinolona (ciprofloxacino 500 mg o bien ofloxacino 400 mg) o una cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona 125 mg i.m.). Se ha observado una resistencia creciente de gonococo a quinolonas en ciertos países, hecho que aún no ha aparecido en España (16)
- Infección por *Chlamydia trachomatis*: Se recomendará doxiciclina a dosis de 100 mg, dos veces al día durante siete días ó azitromicina una sola dosis de 1 g.

- Tricomoniasis: En tratamiento se realizará con tinidazol 2 g. o metronidazol 2 g. ambos en dosis única o repartida en 2 tomas.
- Condilomas acuminados: son útiles podofilino o podofilotoxina, crioterapia y electrocoagulación. Son frecuentes las recidivas y las resistencias a los tratamientos.
- *Pediculosis pubis* y escabiosis: se recomendará lindane o permetrina
- Moluscos contagiosos: pueden tratarse con expresión o curetaje de la lesión, crioterapia y tretinoína tópica al 0,05%.
- Herpes genital: se recomendará aciclovir, valaciclovir o fanciclovir a dosis elevadas
- Candidiasis: En caso de balanitis se recomendará tratamiento tópico con derivados imidazólicos (miconazol, clotrimazol, ketoconazol...). En caso de vulvovaginitis se recomendará el uso de fluconazol 150 mg/día ó itroconazol 2 caps./día, 3 días.
- Vaginosis bacteriana: Se recomendará metronidazol 500 mg/12h. 7 días.
- Sífilis: En caso de sífilis precoz se recomendará tratamiento con 2.400.000 unidades de penicilina benzatina/semanal durante 3 semanas. En casos de lúes latente se recomendará la realización de punción lumbar. En aquellos casos con examen de líquido cefalorraquídeo normal se recomendará tratamiento con penicilina benzatina 2.400.000 i.m. semanal, durante 3 semanas.

La infección VIH y las ETS son epidemias interdependientes. Los dispositivos de tratamiento de las ETS han conseguido reducir la incidencia del VIH en las regiones más afectadas (17,18). La carga viral del VIH es uno de los factores más importantes para predecir el riesgo de transmisión sexual del VIH, de modo que esta es infrecuente en pacientes con RNA-VIH inferior a 1.500 copias/ml (19). Por tanto el tratamiento anti-retroviral es una forma eficaz de prevenir la transmisión sexual del VIH, una meta aún lejana en países subdesarrollados que son los que soportan unos índices más elevadas de ETS y de transmisión sexual del VIH.

Figura 1: **Características epidemiológicas de los pacientes asistidos en el Centro de Diagnóstico y Prevención de ETS de Sevilla en el período Mayo-1989 a Diciembre del 2001**

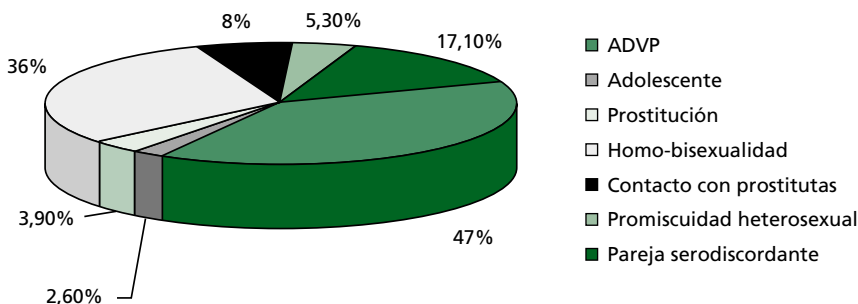


Figura 2: Distribución por grupos de edad de los pacientes asistidos en el Centro de Diagnóstico y Prevención de ETS de Sevilla en el período Mayo-1989 a Diciembre del 2001

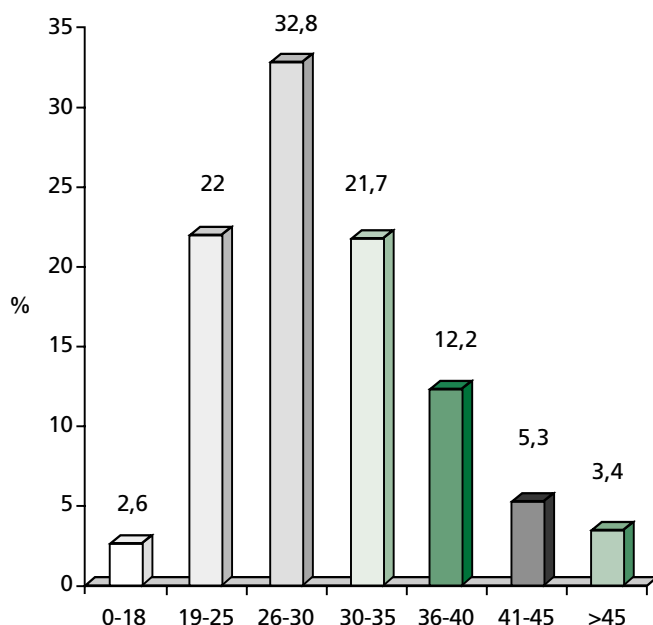


Figura 3. Diagnósticos etiológicos de las ETS en pacientes infectados por el VIH asistidos en el Centro de Diagnóstico y Prevención de ETS de Sevilla en el período Mayo-1989 a Diciembre del 2001

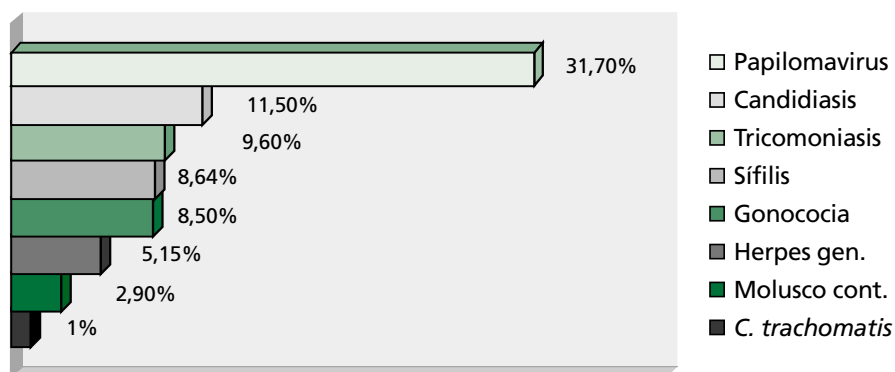


Tabla I. **Agentes patógenos de transmisión sexual**

BACTERIAS:	VIRUS	OTROS
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Herpes simple tipo 2	<i>Trichomona vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Virus del papiloma humano	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Virus de la hepatitis B	<i>Phitirus pubis</i>
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Virus del molusco contagioso	<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	HTLV-I	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>	VIH-1 y 2	<i>Candida albicans</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
Estreptococo grupo B		

Tabla II.- **Síndromes habituales en las ETS: Agentes productores**

Uretritis en varones	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealitycum</i> , virus del herpes simple
Epididimitis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
Cervicitis/uretritis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , virus del herpes simple
Vulvovaginitis	<i>C. albicans</i> , <i>T. vaginalis</i>
Vaginosis bacteriana	<i>G. vaginalis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Mobiluncus</i>
Lesiones ulcerosas genitales	Virus del herpes simple, <i>T. pallidum</i> , <i>H. ducreyi</i> , <i>C. granulomatis</i> (cepas LGV)
Proctitis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>T. pallidum</i> , virus del herpes simple
Verrugas genitales y anales	Papilomavirus humano

Tabla III. **Resumen de estrategias terapéuticas**

Chancroide	Eritromicina 500 mg	3 veces/día	7d.	BI
Herpes genital episódico*	Aciclovir 400 mg ó	3 veces/día	5 a 10 d.	BI
	Aciclovir 200 mg. ó	5 veces/día	5 a 10 d.	BI
	Fanciclovir 125 mg ó	2 veces/día	5 a 10 d.	BI
	Valaciclovir 500 mg	2 veces/día	5 a 10 d.	BI
Herpes genital resistente	Foscarnet 40 mg/kg i.v.	cada 8 h.	Hasta resolución síntomas	
Granuloma inguinal	Doxiciclina 100 mg	2 veces/día	3 sem.	
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina 100 mg	2 veces/día	3 sem.	BII
Sífilis primaria	Penicilina-benzatina 2,4 millones	Semanal	1 a 3 semanas	AI

Tabla III. Resumen de estrategias terapéuticas

Sífilis latente o de duración indeterminada con LCR normal	Penicilina-benzatina 2,4 millones	Semanal	3 sem.	AI
Uretritis/cervicitis no gonocócica	Azitromicina 1g.	Dosis única	1 dosis	AI
Uretritis persistente	Doxiciclina 100 mg	2 veces/día	7 d.	AI
Vaginosis bacteriana	Metronidazol 500 mg oral ó Metronidazol gel 0,75% intravaginal	2 veces/día	7 d.	AI
		1 vez/día	5 días	AI
Tricomonirosis	Metronidazol 2g v.o Tinidazol 2g	1 dosis 1 gr/12 h.	1 d.	BI
Candidiasis vaginal	Clotrimazol 100 mg, tableta vaginal ó Miconazol 100 mg supos. vaginales	1 dosis/d. ó	7 d.	All
		2 dosis/d.	3 d.	
		1 ovulos	7 d.	
Gonococia	Ceftriaxona 250mg Ciprofloxacino 500 Ofloxacino 400	1 dosis i.m.	1 dosis	AI
		1 dosis oral		AI
		1 dosis oral		AI
Epididimitis	Ceftriaxona 250mg + Doxiciclina 100mg	1 dosis i.m.	1 d. 10 días	BIII
		2 dosis/d.		
b) Posible bacilos entéricos o > 35 años de edad	Ofloxacino 300	2 dosis/d.	10 días	BII
Papilomavirus	Podofilox 0,5% gel Podofilotoxina solución al 3% Crema 1,5% Crioterapia (Nitrógeno líquido)	2 veces/d. 1 vez/d.	3 d. Según evolución	

* En casos graves iniciar tratamiento con aciclovir 5-10 mg/kg i.v. cada 8 horas. En casos determinados puede ser beneficiosa una terapia supresiva prolongada con los mismos agentes y dosis.

Bibliografía

- Royde RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmisión of HIV. N Engl J Med 1997;336:1072-1078.
- Del Mar Pujades Rodríguez M, Obasi A, Mosha F, et al. Herpes simples virus 2 type infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania. AIDS 2002 16:451-462.

3. Weinstock H, Dale M, Gwinn M, et al. HIV seroincidence among patients at clinics for sexually transmitted diseases in nine cities in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:478-483
4. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 1997; 349: 1868-73.
5. Grosskurth H, Mosha F, Todd J. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995;346:530-6.
6. Grupo para el estudio de seroprevalencia de VIH. Seroprevalencia de infección por el VIH en pacientes atendidos en consultas de enfermedades de transmisión sexual 1998. *Med Clin (Barc.)* 2000;114:211.
7. López de Muniáin J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-etxaburu J, Muñoz J. Características clínico-epidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2001;117:654-656.
8. Primary and secondary syphilis among men who have sex with men New York City 2001. *MMWR* 2002;51:853-856.
9. Vall M y Grupo de Estudio de las Infecciones de Transmisión sexual en Atención Primaria. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otras infecciones de transmisión sexual en inmigrantes de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:154-156.
10. CDC. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases – United States. Recommendations of Advisory Committee for HIV and STD Prevention. *MMWR* 1998;47 (RR-12): 1-24.
11. Richardson BA. Nonoxynol-9 as a vaginal microbicide for prevention of sexually transmitted infections. *JAMA* 2002;287:1171-1172.
12. Pinkerton SD, Chesson HW, Layde PM. Utility of behavioral changes as markers of sexually transmitted disease risk reduction in sexually transmitted disease/HIV prevention trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:71-79.
13. Belza MJ, Castilla J, Marincovich B, et al. Risk behaviour reducing among heterosexual HIV-discordant couples attended in a Spain STD/HIV clinic. Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference; 2002 July 7-11; Barcelona abstract TuPeD4949.
14. Nelson KE, Cedentano DD, Eiumtrakol S. Changes in sexual behavior and a decline in HIV infection among young men in Thailand. *N Engl J Med* 1996;335:297-303.
15. Sexually transmitted guidelines 2002. *MMWR* 2002;51 (RR-6).
16. Otero L, Villar H, Vázquez JA, Vázquez F. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas: un nuevo problema de salud pública en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:123-126.
17. Wilkinson D, Rutherford G. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001(2)CD001200.
18. Hudson CP. Community-based trials of sexually transmitted disease treatment: repercussions for epidemiology and HIV prevention. *Bull World Health Organ* 2001;79:48-58
19. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1. *N Engl J Med* 2000;342:921-929.

Capítulo 28

INFECCIONES DEL PACIENTE USUARIO DE DROGAS PARENTERALES

Antonio Vergara de Campos, Efraín Cruz Rosales y Manuel Torres Tortosa

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas por vía parenteral comienza en España a finales de la década de los 70, alcanzando su máximo desarrollo en la década de los 80. Dado el alto número de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) que existía en nuestro país, este fenómeno constituyó una auténtica epidemia, que puso a prueba los recursos sanitarios asistenciales y supuso un reto para el Sistema Sanitario Público, fundamentalmente en el ámbito hospitalario.

En los momentos iniciales de la epidemia, la morbi-mortalidad fue elevada, dado que se trataba de enfermedades "nuevas" y graves (1-4). La gravedad clínica de las enfermedades infecciosas asociadas a la adicción a drogas parenterales (ADVP) viene derivada tanto de sus propios agentes patógenos, como del contexto en el que se producen. El paciente ADVP es un sujeto acostumbrado a padecer hipertermias provocadas en muchos casos por reacción a los contaminantes pirógenos de las drogas y este hecho contribuye sin duda a retrasar su solicitud de atención sanitaria. Pero además, la marginación socio-familiar, la malnutrición, las condiciones de vida y falta absoluta de condiciones higiénicas en las maniobras de preparación e inyección, son factores que van a condicionar una mayor gravedad de dichas infecciones. Es un hecho importante a tener en cuenta que las drogodependencias no son un problema exclusivamente sanitario sino que necesitaba un abordaje multidisciplinario.

Desde el año 1992 se ha registrado en España y en la Comunidad Autónoma Andaluza un descenso marcado del consumo de drogas por vía parenteral. Mientras que en 1987 el 74.7% de los toxicómanos utilizaban la vía parenteral, en 1992 este porcentaje disminuyó hasta el 25.9%. En este año el consumo de drogas en Andalucía (73.8%) se realizaba por vía inhalatoria. Esta tendencia persiste en la actualidad, aunque en los últimos tiempos, hay datos que sugieren un aumento del uso de la vía intravenosa.

Las complicaciones infecciosas asociadas a las drogodependencias por vía intravenosa constituyeron y constituyen en la actualidad un grave problema de Salud Pública (5-7). Las infecciones son la causa más frecuente de muerte en los ADVP desde el inicio de esta epidemia (1,2,3). La importancia en Patología Médica de estas entidades se demuestra por su inclusión monográfica en los libros de texto más especializados y utilizados (8,9).

Existen diversos trastornos del sistema inmune relacionados con el consumo de heroína y/o adulterantes, conocidos desde hace tiempo, y referidos tanto a la inmunidad humoral como a la celular. Sin embargo, aunque estas alteraciones pueden favorecer algunas de estas infecciones, no son determinantes directos para su desarrollo (10).

Las infecciones asociadas a la ADVP están relacionadas fundamentalmente con las condiciones de administración de la droga y con las condiciones de vida del paciente (5,11). Las venopunciones reiteradas sin asepsia originan infecciones en la zona de la inyección (celulitis, abscesos, etc) y pueden condicionar bacteriemias que a su vez pueden originar metástasis sépticas (endocarditis, artritis, etc). Por tanto los microorganismos que con mayor frecuencia van a estar implicados en estas infecciones son colonizadores habituales de la piel como estafilococos. Por otro lado, el uso compartido del material de inyección origina a su vez el contagio de enfermedades de transmisión parenteral como VIH, virus de las hepatitis B, delta y C, leishmaniasis, paludismo, etc. Además, la promiscuidad sexual, que a veces constituye el medio de financiación de la drogadicción del ADVP, favorece el padecimiento frecuente de enfermedades de transmisión sexual: lúes, VIH, uretritis, vaginitis, papilomas, etc. Por último existen infecciones que se transmiten a través de la propia droga o de sus disolventes, como por ejemplo la candidiasis diseminada, que asociada al consumo de heroína marrón, por el uso del limón como disolvente, constituyó en la década de los 80 una auténtica epidemia (12). Otro ejemplo en la misma dirección son las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* biotipo 011, relacionadas con el consumo de pentazocina y tripelemina .

En 1983, se constituyó el Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en drogadictos (GTEID) en el que participaron 71 hospitales con el objetivo de investigar la incidencia y características de las infecciones en este colectivo (13). En este estudio se analizaron 17.592 casos de infecciones en ADVP. Las complicaciones infecciosas y las endocarditis en ADVP supusieron respectivamente el 4 y 0.4 por 1.000 de los ingresos hospitalarios. Se contabilizaron 994 fallecimientos de ADVP por enfermedades infecciosas lo que supuso una mortalidad del 5.5% sobre el total de episodios de infecciones. El SIDA (23%), la endocarditis infecciosa (8%) y las hepatitis aguda (2%) fueron en ese estudio las infecciones que tuvieron una mayor tasa de mortalidad. En la Tabla 1 describimos los agentes etiológicos productores de infecciones en los ADVP, destacando sus localizaciones anatómicas predominantes.

INFECCIONES DE PARTES BLANDAS

Las infecciones de partes blandas en pacientes ADVP suelen ser secundarias a la inoculación directa de los microorganismos habituales de la piel del propio adicto hacia los tejidos a través de las reiteradas venopunciones, sin desinfección previa de la zona, más que a gérmenes vehiculizados por la droga o sus materiales (6). La celulitis y los abscesos superficiales y profundos son las infecciones bacterianas más frecuentes en los ADVP y representó la causa de mayor demanda de asistencia en urgencias. En muchos casos el tratamiento médico y drenaje simple es suficiente para controlar clínicamente el proceso. Con menor frecuencia presentan fascitis necrotizantes y/o piomiositis (14).

La inyección repetida en el mismo punto venoso, condiciona una isquemia local en los tejidos vecinos y una necrosis posterior, condicionando una situación susceptible para la infección. Además, las sustancias inyectadas frecuentemente contienen impurezas o materiales añadidos como disolventes, que producen un aumento de secreción de norepinefrina y vasoespasmo consecuente, lo que termina condicionando daño en la íntima vascular, que favorece la formación de trombosis y compromiso de los tejidos vecinos (15).

Las lesiones se localizan al nivel de los puntos de inyección, generalmente en las extremidades superiores, aunque en los casos más inveterados, que tienen trombosadas todas las venas accesibles de los brazos, las podemos observar en extremidades inferiores, pared torácica o cuello (hemos asistido a casos que utilizaban venas sublinguales). Los abscesos pueden afectar a tejidos adyacentes, posibilitando situaciones de extrema gravedad, dependiendo de la localización. Una mediastinitis puede resultar de la extensión de un absceso cervical, una hemorragia masiva puede ser el resultado de la erosión de la carótida, se ha descrito trombosis de la vena yugular interna (16) o en otro caso parálisis de las cuerdas vocales como complicaciones de los abscesos de cuello.

Los microorganismos más frecuentes implicados en estas infecciones son el *Staphylococcus aureus*, seguido de los estreptococos, Bacilos gram negativos o flora mixta. Si existe necrosis hística y un ambiente anaerobio adecuado pueden desarrollarse infecciones por *Clostridium tetani*. La mayoría de estas infecciones pueden ser tratadas con antibioterapia oral (empíricamente se utilizará la cloxacilina en dosis de 2 a 4 gramos diarios) y/o incisión y drenaje quirúrgico. Sin embargo, cuando el paciente esté séptico, existe una probable infección por anaerobio (presencia de crepitación) o las lesiones son extensas y profundas, será necesario un desbridamiento quirúrgico amplio y antibioterapia intravenosa en ingreso hospitalario, hasta conseguir mejoría. En el momento actual, en todo ingreso de toxicómano hay que tener en cuenta si está incluido en programa de mantenimiento con metadona (PMM) para continuar con dicho tratamiento.

El tétanos es una de las complicaciones más graves, que, por su mecanismo de transmisión, fue siempre un tema de máxima preocupación (17). Sin embargo, según los resultados del GTEID se registraron sólo 11 casos hasta el año 1991. Desde el punto de vista clínico, el pronóstico es más grave que en la población no drogadicta (17). La inmunización es la principal medida profiláctica y debería ser incluida en la rutina de la asistencia de estos pacientes cada vez que acudan a urgencias.

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Suelen ser secundarias a la siembra hematógena de microorganismos y con menos frecuencia a metástasis sépticas de endocarditis o por contigüidad de una lesión focalizada. Representan el 3% de las infecciones en los ADVP y su mortalidad es inferior al 1% (18). La osteomielitis hematógena afecta generalmente a las vértebras, sobre todo cervicales (20%) y lumbares (60%) y con menos frecuencia a la clavícula, esternón,

costillas y radio. Las artritis se localizan de forma característica en las articulaciones sacroilíacas (25%) y esternoclavicular (20%). No hay que olvidar la posibilidad de infecciones por *Mycobacteria tuberculosis*, sobre todo en los pacientes con infección por VIH concomitante. Por los mismos motivos que en el caso de las infecciones de partes blandas, el germen más frecuente en nuestro medio es el *Staphylococcus aureus*. Mientras que en la literatura americana predomina la *Pseudomonas aeruginosa* (19).

Para obtener un diagnóstico etiológico se deberá realizar una punción-aspiración de la lesión con cultivo del material obtenido. Como las alteraciones radiológicas convencionales son tardías (2-4 semanas), los exámenes de RMN y gammagráficos con tecnecio y/o galio se deben efectuar precozmente si se sospecha una infección osteoarticular.

El tratamiento se realizará con antibioterapia, drenaje de las articulaciones cuando sea posible y desbridamiento o resección del hueso afectado. La morbilidad es muy elevada, siendo imprescindible la rehabilitación precoz para evitar la anquilosis articular. No es nada infrecuente que una artritis infecciosa (de cadera o rodilla) pueda requerir finalmente una prótesis por la destrucción y repercusiones articulares que condiciona.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa es una de las complicaciones más graves del uso de drogas intravenosas, con una mortalidad asociada entre el 8 al 10% (13,20, 21). Su incidencia se ha estimado en 1,5 a 2 episodios por 1000 ADVP/año y, en nuestro medio, esa incidencia ha disminuido notablemente en los últimos años (22) (Figura 1), probablemente en relación a una disminución del uso de la vía parenteral para el consumo de drogas (23). La gran mayoría de los episodios están producidos por *Staphylococcus aureus*. En el estudio multicéntrico nacional GTEID sobre 1175 episodios de endocarditis infecciosa en ADVP (13), *S. aureus* produjo el 76.3% de ellos, *Streptococcus de grupo viridans* el 5.8%, *Staphylococcus coagulasa negativo* el 2.5%, otros estreptococos (incluyendo *Streptococcus pyogenes*) el 1.8%, enterococo el 1.4%, *Candida spp* el 0.9% y otros microorganismos con frecuencias aún inferiores. El 3% de los episodios fueron polimicrobianos y el 6.7% tuvieron hemocultivos negativos. El predominio de *S. aureus* está presente sea cual sea la afectación valvular de la endocarditis, aunque es más pronunciado si la localización es derecha.

La patogenia de esta enfermedad está muy relacionada con las administraciones intravenosas repetidas. *S. aureus* coloniza la piel de los adictos y es introducido en el torrente sanguíneo en el momento de la inyección (24,25), en otros casos el material de inyección está contaminado por microorganismos o el diluir ese material con limón facilita el crecimiento de *Candida albicans*. La enfermedad se localiza sobre todo en la válvula tricúspide (13,20), aunque las razones de ello son poco conocidas (26). La fisiopatología de la endocarditis infecciosa depende la coexistencia de tres tipos de fenómenos: 1) Infección local (daño cardíaco intrínseco) y sistémica (bacteriemia persistente), 2) émbolos a distancia sépticos o no y 3) factores inmunopatogénicos.

En el ADVP clínicamente se manifiesta como una endocarditis infecciosa aguda con fiebre prácticamente siempre y, habitualmente, síntomas respiratorios (tos, expectora-

ción, dolor torácico (20). Ello es debido a embolismos sépticos pulmonares múltiples originados en vegetaciones de localización tricuspídea que en la radiografía de tórax se observan como infiltrados únicos o bilaterales que pueden ser nodulares y/o cavitados. Cuando la localización es izquierda la expresión clínica es similar a la de la población no adicta. La ecocardiografía transtorácica revela vegetaciones en el 80% de los casos, con una sensibilidad similar a la técnica transesofágica. De lo expuesto se deduce que los pilares para el diagnóstico de endocarditis infecciosa en el ADVP son la radiografía de tórax, los hemocultivos y la ecocardiografía (Figura 2). Se detectan complicaciones intracardiacas en el 18% de los pacientes y extracardiacas (incluyendo las derivadas de embolismos sépticos) en el 90% (20,21). La mortalidad es superior en la localización no derecha y cuando se producen embolias en el sistema nervioso central o síndrome de distress respiratorio del adulto (13,20,21).

Los principios generales del tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa son emplear combinaciones sinérgicas de fármacos con acción bactericida durante un periodo prolongado y por vía intravenosa. No obstante, el mejor pronóstico de la endocarditis tricuspídea (localización habitual de la endocarditis infecciosa en el ADVP) ha motivado que esta forma se tratara con pautas de menor duración que la endocarditis aórtica o mitral. Esta actitud terapéutica está en el momento actual bien definida y sus indicaciones son: 1) Endocarditis infecciosa con afectación exclusiva derecha (no evidencia ni sospecha de localización izquierda), 2) endocarditis infecciosa producida por *S. aureus* meticilin sensible, 3) ausencia de complicaciones sépticas sistémicas (meningitis, empiema pleural, artritis séptica, etc), 4) ausencia de complicaciones cardíacas graves y 5) ausencia de insuficiencia renal. Un 50% de los episodios de endocarditis infecciosa en ADVP cumplen estas condiciones (21,27) y pueden ser tratados con 2 g/4 horas de cloxacilina más un aminoglucósido, ambos IV, durante 14 días consecutivos (27,28), con una probabilidad de curación de más del 90% (26). Por ello, el tratamiento empírico de una sospecha de endocarditis infecciosa en un paciente ADVP debe comenzar con esa pauta (Figura 3). Es posible que algunos casos puedan ser curados con cloxacilina sólo (29). En la endocarditis tricuspídea es excepcional la necesidad de cirugía y cuando la afectación es izquierda las indicaciones de tratamiento quirúrgico son las mismas que en la población no adicta. Por último, señalar que la infección por VIH no influye en la expresión clínica ni en el pronóstico de la endocarditis infecciosa en ADVP (21,30), aunque es posible que en el subgrupo de ADVP infectados por VIH, la endocarditis infecciosa evolucione peor en los más inmunodeprimidos (30).

INFECCIONES ENDOVASCULARES NO CARDIACAS

La inyección reiterada de drogas intravenosas provocan frecuentemente la infección de los vasos periféricos usados para su administración con la posible formación de trombosis, tromboflebitis sépticas, aneurismas micóticos y fístulas arteriovenosas. Dependiendo de la localización de la infección, su gravedad será distinta, pero hay que tener en cuenta que siempre se tratará de una entidad potencialmente grave. La posibilidad de aneurismas micóticos habrá de considerarla en casos de ADVP activos que usen heroína marrón y limón como disolvente (12).

INFECCIONES PLEUROPULMONARES

Las manifestaciones pulmonares son extremadamente frecuentes en los ADVP. El pulmón es el órgano diana de numerosos procesos tanto infecciosos como no infecciosos. Entre estos últimos deberán ser especialmente tenidos en cuenta el edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis de opiáceos y los granulomas por cuerpo extraño (talco o fibras de algodón por la utilización de boquillas de cigarrillos en la preparación de las inyecciones). Los procesos infecciosos pleuropulmonares son generalmente secundarios a embolismos pulmonares sépticos de una endocarditis derecha o tromboflebitis sépticas que originan abscesos pulmonares yempiemas. Otro origen de las infecciones pulmonares en el paciente ADVP puede ser las aspiraciones provocadas por el deterioro del nivel de conciencia secundario al consumo de drogas. En estos casos es frecuente la etiología anaerobia.

INFECCIONES POR HONGOS

Las infecciones por *Candida sp.* son las micosis más frecuentes, en los ADVP. Cuando coexiste la infección por VIH el espectro se amplía (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus sp.*, etc). Entre las infecciones por *Candida* se pueden destacar los aneurismas micóticos, las endocarditis candidiásicas (poco frecuentes pero con muy mal pronóstico y con indicación quirúrgica obligada) y la candidiasis diseminada del heroínómano (12). La utilización de un tipo de heroína denominada marrón por su aspecto ó turca por su procedencia estaba muy extendida en nuestro entorno en los años 80. Su no hidrosolubilidad y solubilidad en medio ácido, precisaba la adición de un ácido (habitualmente era zumo de limón), para adecuarla al consumo. Ello constituía un magnífico caldo de cultivo para *Candida albicans*. Su inoculación puede producir candidemias, que se manifiesta con cuadro clínico muy característico caracterizado por pustulosis en cuero cabelludo y barba (foliculitis candidiásica), tumoraciones osteocondrales (osteocondritis esternocostal candidiásica) y, en los casos más graves, endoftalmitis candidiásicas que condicionaron muchas afectaciones oculares incluso cegueras (12).

El diagnóstico clínico se puede sospechar en el área de urgencias y se confirma con la PAAF y el aislamiento de *Candida* en las localizaciones foliculares y osteocondrales. Las características oftalmológicas de las endoftalmitis candidiásicas son muy características y ayudan al diagnóstico. El pronóstico de estas entidades mejoró con la incorporación de los azoles, de fácil administración oral al arsenal terapéutico antifúngico: ketoconazol y, sobre todo, fluconazol e itraconazol. Estos fármacos resuelven de forma adecuada las manifestaciones extraoculares o las oftálmicas incipientes. Cuando existe la afectación ocular manifiesta está indicado la utilización de anfotericina B por vía intravenosa y, como consecuencia, es obligado el ingreso hospitalario (Figura 3).

PALUDISMO

La infección por *Plasmodium falciparum* fue muy frecuente en los heroínómanos en Nueva York entre 1933 y 1938 (2). Sin embargo, en la serie española sólo se registra-

ron 9 casos entre 1977 y 1991, y todos ellos importados de países endémicos (13). El paludismo habrá que tenerlo presente en aquellos ADVP que compartan el material de inyección con compañeros procedentes de países donde el paludismo sea endémico, lo que cada vez puede ser más probable.

Tabla 1. **Distribución por edad y sexo de ADVP en España.**

Edad (años)	Varones	Mujeres	Total
< 15	477	99	576 (3.5)
15-20	1758	782	2540 (15)
21-30	8358	2679	11037 (65)
31-40	2131	447	2578 (15)
>40	190	32	222 (15)
Total	12914 (76)	4039 (24)	16953
Media ± DE	26 ± 5	24.5 ± 5	25.5 ± 5
Extremos	14 - 64	12 - 64	12 - 64

Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos.

Enferm Infec Microbiol Clin 1995;13:532-539.

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje.

Tabla 2. **Distribución de las infecciones en ADVP en España.**

	Infección	Mortalidad
Hepatitis aguda	3004 (17)	61 (2)
Hepatitis crónica	1533 (9)	3
Cirrosis hepática	45	14 (31)
SIDA	2889 (16)	663 (23)
Síndrome febril	1001 (6)	
Infección partes blandas	711 (4)	4
Endocarditis infecciosa	1175 (7)	98 (8)
Artritis y osteomielitis	399 (2)	2
Tuberculosis	893 (5)	18 (2)
Tétanos	11	1
Paludismo	9	1
Candidiasis diseminada	891 (5)	4
Otras infecciones	5031 (28)	125 (2.5)
Total	17592	994 (5.5)

Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos.

Enferm Infec Microbiol Clin 1995;13:532-539.

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje.

Tabla 3. **Distribución etiológica y por localización de infecciones en ADVP**

1) Infecciones bacterianas

- a) Infecciones de partes blandas
- b) Infecciones osteoarticulares
- c) Endocarditis infecciosa
- d) Infecciones endovasculares no cardíacas
- e) Infecciones pleuropulmonares
- f) Otras infecciones

2) Infecciones víricas

- a) Hepatitis virales
- b) VIH

3) Infecciones por hongos

- a) Candidiasis diseminada del heroinómano

4) Infecciones por parásitos

- a) Paludismo

5) E.T.S.

Figura 1. **Frecuencia anual de endocarditis infecciosa en ADVP en Andalucía**

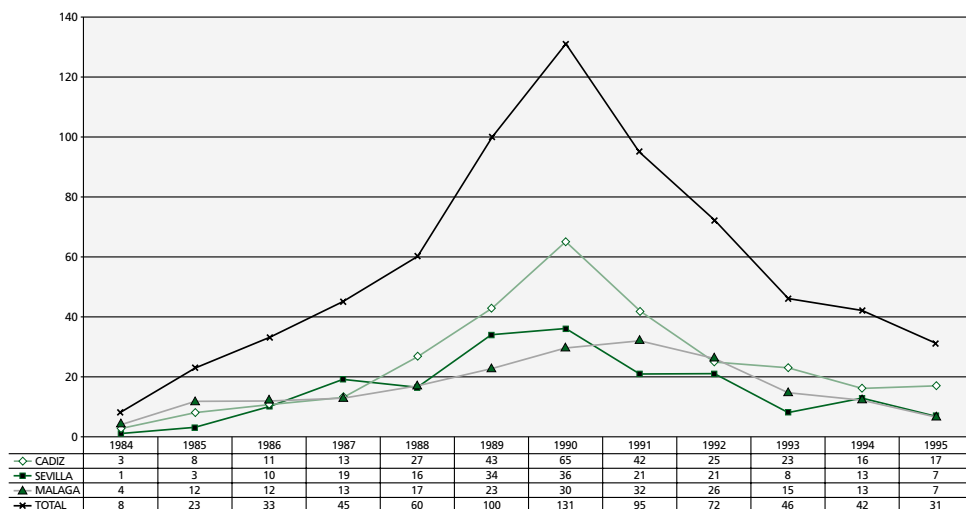


Figura 2. Manejo clínico del ADVP activo

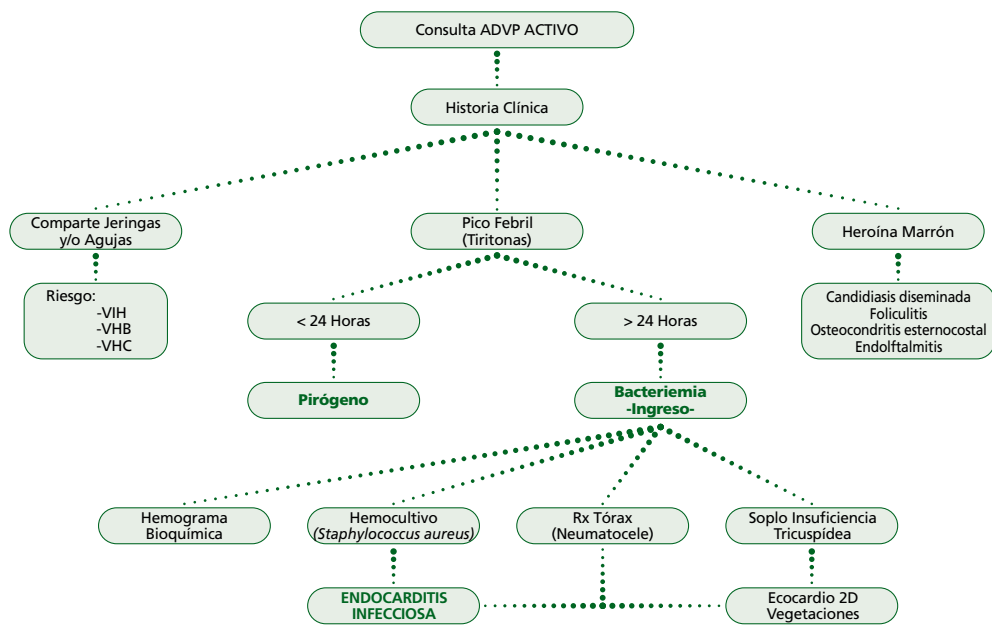
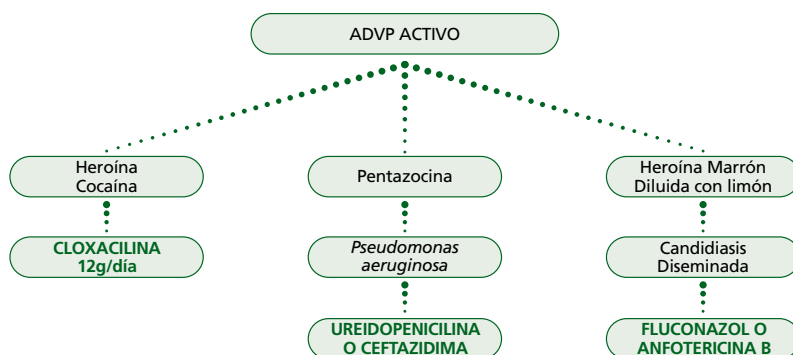


Figura 3. Manejo terapéutico empírico del ADVP activo con fiebre



Bibliografía

1. Louria D, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67:1-22.
2. Cherubin CE. The medical sequelae of narcotic addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67:23-33.
3. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med* 1968; 45:555-588.
4. O'Connor PG, Samet JH, Stein MD. Management of hospitalized intravenous drug users: role of the internist. *Am J Med* 1994; 96:551-558.
5. Selwyn PA. Illicit drug use revisited: what a long, strange trip it's been. *Ann Intern Med* 1993; 119:1044-1046.
6. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993; 119:1017-1028.
7. Warner EA. Cocaine abuse. *Ann Intern Med* 1993; 119:226-235.
8. Miró JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. En *Medicina Interna*. Farreras P, Rozman C. Ed Doyma (Barcelona) 1992, p. 2478-2484.
9. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Ed Churchill Livingstone Inc (New York) 1995, p. 2696-2709.
10. Brown SM, Stimmel B, Taub RN, et al. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch Intern Med* 1974; 134:1001-1006.
11. Jurado-Jiménez R, Kindelan JM, Torre-Cisneros J, Cañadillas I. Infecciones en los pacientes con consumo de drogas por vía intravenosa, excluyendo el SIDA. En *Enfermedades Infecciosas*. Medicine. Ed Idepsa (Madrid) 1998, p. 147-152.
12. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15:910-923.
13. Miró JM, Gatell JM y Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos. Estudio Multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: Análisis final de 17.592 casos (1977-1991). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 3:532-539.
14. Cherubin CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. *Arch Intern Med* 1971;128:309-313.
15. Yeager RA, Hobson RW, Padberg FT, et al. Vascular complication related to drug abuse. *J Trauma* 1987; 27:305-308.
16. Myers EM, Kirkland LS Jr, Mickey R. The head and neck sequelae of cervical intravenous drug abuse. *Laryngoscope*, 1988;98:213-218.
17. Cherubin CE. Clinical severity of tetanus in narcotic addicts in New York City. *Arch Intern Med* 1969;121:156-158.
18. Brancos MA, Peris P, Miró JM, et al. Septic arthritis in heroin addicts. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:81-87.
19. Chandrasecar PH, Narula AP. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. *Rev Infect Dis* 1986;8:904-911.
20. Torres-Tortosa M, González-Serrano M, Pérez-Guzmán E, et al. Endocarditis infecciosa en heroínómanos en la provincia de Cádiz. Un estudio multicéntrico sobre 150 episodios. *Med Clin (Barc)* 1992;98:521-526.

21. Torres-Tortosa M. Endocarditis infecciosa en adictos a drogas por vía parenteral en la provincia de Cádiz: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz, 1993.
22. Torres-Tortosa M, Rivero A, de Alarcón A, Vergara-de Campos A, Lozano F, Reguera JM. Disminución de la frecuencia anual de endocarditis infecciosa en usuarios a drogas intravenosas en el Sur de España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000;18:293-294.
23. Torres-Tortosa M, Ruiz-López de Tejada M, Fernández-Elías M, et al. Cambios en la vía de administración de la heroína y frecuencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995;104:249-252.
24. Tuazon CU, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in parenteral drug abusers: source of the organism. *Ann Intern Med* 1975;82:788-790.
25. Miró JM, Puig de la Bellacasa J, Gatell JM, et al. Estudio de la tasa de portadores cutáneo-mucosos de *Estafilococos* en heroinómanos del área de Barcelona y de las características microbiológicas de la heroína y material de inyección. *Med Clin (Barc)* 1984;83:620-623.
26. Miró JM, del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:273-295.
27. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara-de Campos A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:559-564.
28. Cambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-624.
29. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortés E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-974.
30. Ribera E, Miró JM, Cortés E, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-2050.

Capítulo 29

PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN LA ERA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

Antonio Rivero Román, Julián de la Torre Cisneros y Francisco Javier Martínez Marcos

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros años de la epidemia de SIDA, la profilaxis de infecciones oportunistas (IO) ha sido una estrategia fundamental para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Las pautas de la profilaxis de dichas infecciones han sido claramente establecidas y han sufrido muy escasas modificaciones.

En los últimos años el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido reducir la incidencia de IO al prevenir ó revertir el deterioro inmunológico de los pacientes (1,2). Debido a ello, se ha evaluado la posibilidad de retirar profilaxis frente IO en pacientes que tras TARGA han incrementado sus cifras de linfocitos CD4+ por encima de valores "de riesgo". En la actualidad disponemos de datos suficientes para poder realizar recomendaciones en muchas de estas situaciones.

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS CARINII* (NPC)

¿Se debe prevenir la exposición? ¿Debemos hacer profilaxis postexposición?

Aunque se ha recomendado que pacientes en riesgo de NPC no deben compartir habitación con pacientes que padezcan la enfermedad, no hay datos suficientes para apoyar dicha recomendación. La profilaxis postexposición no está indicada (3).

¿Quién debe recibir profilaxis? Se debe indicar profilaxis frente a NPC a todo paciente infectado por el VIH en cualquiera de las siguientes situaciones: cifras de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L (AI) o historia de candidiasis orofaríngea (AII). En personas con porcentaje de linfocitos CD4+ menor del 14% o de enfermedades definitorias de SIDA, que no cumplan la condiciones anteriores se puede considerar el inicio de profilaxis (BII). Se debe también considerar iniciar profilaxis en pacientes con menos de 250 linfocitos CD4+ cel/ μ L en los que no resulte posible monitorizar dicho recuento en los 3 meses siguientes (FIGURA 1) (3,4).

¿Cuál es el tratamiento de elección? Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el agente de elección para profilaxis anti-NPC (AI)(3,4). La dosis recomendada es 1 comprimido doble diario (AI), aunque 1 comprimido simple al día ha demostrado ser

una pauta tan eficaz como la anterior y podría ser mejor tolerada (A1)(5). Una dosis doble 3 veces en semana ha demostrado ser también eficaz (B1)(6). La dosis doble diaria confiere además protección frente a toxoplasmosis, por lo que debe ser la pauta electiva en pacientes con indicación de profilaxis antitoxoplasma (7). En pacientes que presente reacciones adversas no grave a TMP-SMX se debe intentar mantener la profilaxis con TMP-SMX si es clínicamente posible. En estos casos se puede intentar la reintroducción del fármaco con un incremento gradual de la dosis (desensibilización) (3,8). Ello puede permitir la utilización de TMP-SMX hasta en el 70% de los casos.

¿Qué tratamientos podemos utilizar como alternativa? En caso de intolerancia a TMP-SMX se pueden utilizar como alternativa dapsona (100 mg/día ó 50 mg/12h, oral) (9), dapsona más pirimetamina (50 mg/semana) y más leucovorina (25 mg/semana) (10,11), o pentamidina en aerosol (300 mg/mensual) (12). Para pacientes seropositivos a *Toxoplasma* la alternativa a TMP-SMX debe ser dapsona más pirimetamina (10,11). De otros regímenes como pentamidina parenteral intermitente, pirimetamina más sulfadoxina ó clindamicina más primaquina no se disponen de los suficientes datos y solo deben ser utilizados en situaciones especiales. En mujeres gestantes la profilaxis recomendada es TMP-SMX y la alternativa dapsona. Durante el primer trimestre se puede considerar el uso de pentamidina en aerosol para evitar teratogenicidad.

¿Cuándo se puede retirar la profilaxis? La profilaxis primaria frente a NPC debe ser retirada en pacientes en los que en respuesta al TARGA, la cifra de linfocitos CD4+ aumente a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses (13). La profilaxis se reiniciará si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L(3) .

Profilaxis secundaria

Todo paciente con NPC previa debe recibir profilaxis secundaria con los mismos regímenes recomendados anteriormente (A1). La profilaxis secundaria frente a NPC debe ser retirada en pacientes en los que la cifra de linfocitos CD4+ aumente desde <200 cel/ μ L a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses, en respuesta al TARGA (3,13). La profilaxis secundaria se reiniciará si las cifras de de linfocitos CD4+ vuelven a bajar a < 200 cel/ μ L(3) .

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL (TC)

¿Se debe hacer profilaxis de exposición? Se debe recomendar, especialmente en pacientes seronegativos a *Toxoplasma*, evitar aquellas situaciones que entrañen riesgo de infección por *Toxoplasma*. Se deberá evitar comer carne cruda ó poco hecha, lavar las manos tras manejar carne cruda ó realizar trabajos de jardinería, lavar adecuadamente verduras y frutas si se van a comer crudas y evitar contacto con gatos ó extremar las medidas higiénicas en su manejo.

¿Quién debe recibir profilaxis? Se debe administrar profilaxis frente a *Toxoplasma* a todo paciente seropositivo a *Toxoplasma* con linfocitos CD4+ menores de 100 cel/ μ L(3). En pacientes seronegativos a *Toxoplasma* que reciben una pauta de profilaxis frente a NPC no activa frente a *Toxoplasma*, se debe repetir la serología si sus cifras

de linfocitos CD4+ bajan a menos de 100 cel/ μ L. En aquellos en los que se compruebe seroconversión se deberá cambiar el régimen de profilaxis a uno activo frente a *Toxoplasma* (3). En aquellos pacientes que persistan seronegativos se deberá repetir la serología al menos una vez al año (CIII).

¿Qué profilaxis se debe recomendar? TMP-SMX (1 comprimido doble/día), es el agente recomendado como primera elección (7). En caso de intolerancia a TMP-SMX se deberá emplear como alternativa Dapsona-Pirimetamina, la cual es también eficaz frente a NPC (10,11). No existen suficientes datos que permitan recomendar el uso de dapsona, pirimetamina, azitromicina, o claritromicina en monoterapia, por lo que se deben utilizar sólo en situaciones especiales. Pentamidina en aerosol no es un agente eficaz para la profilaxis (3).

¿Cuándo se puede retirar la profilaxis primaria? La profilaxis primaria frente a *Toxoplasma* debe ser retirada en pacientes en los que en respuesta al TARGA, la cifra de linfocitos CD4+ aumente a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses (3,14-16). La profilaxis primaria se deberá reiniciar si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L (AI)(3) .

Profilaxis secundaria.

Todo paciente que haya sufrido TC debe recibir profilaxis secundaria. La combinación pirimetamina-sulfadiazina-leucovorina es el tratamiento de elección (AI) (3). En caso de intolerancia a sulfamidas el tratamiento alternativo será pirimetamina más clindamicina (BI) (3).

¿Se puede retirar la profilaxis secundaria? En pacientes que tras haber padecido una TC, se encuentren asintomáticos y sus cifras de linfocitos CD4+ hayan aumentado a valores superiores a 200 cel/mL durante al menos 6 meses, se puede considerar retirar la profilaxis (CIII) (3). La profilaxis secundaria se reiniciará si las cifras de de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L(3) .

Profilaxis durante el embarazo.

TMP-SMX puede ser administrado para profilaxis primaria frente a NPC y TC durante el embarazo. Sin embargo, por el riesgo que supone para el feto, se aconseja diferir hasta después del parto todo régimen de profilaxis primaria que contenga pirimetamina. En cambio, en caso de profilaxis secundaria, el riesgo de recidiva de la enfermedad tras el abandono de la terapia es alto. En estos casos se debe sopesar ambos riesgos (teratogenicidad-recidiva) e informar a la paciente y su entorno de ellos antes de tomar una decisión terapéutica.

CRITOSPORIDIASIS

No existen en la actualidad fármacos activos frente a criptosporidiasis. Por ello la mejor profilaxis es evitar la exposición. Se deben emplear las normas generales para evitar enfermedades de contagio oral-fecal como lavado de manos después de manipular tierra ó animales, evitar consumo de aguas no controladas, etc. Se debe evitar el

consumo de ostras y el contacto con pacientes con criptosporidiasis. Se recomienda que un paciente infectado por el VIH, con inmunodepresión grave no comparta habitación con un paciente con criptosporidiasis (3).

TUBERCULOSIS (FIGURA 2)

Profilaxis en pacientes con infección latente tuberculosa.

En todo paciente diagnosticado de infección VIH se debe realizar un test tuberculínico por el método de Mantoux (AI) (17,18). En España se recomienda el empleo de la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es el bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina patrón internacional o PPD-S. No se recomienda de forma rutinaria el empleo de otros antígenos para valorar la anergia cutánea (17,18). En caso de induración mayor o igual a 5 mm, el test se considerará positivo (17,18). En este caso se deberá iniciar profilaxis antituberculosa una vez que se haya descartado la posibilidad de tuberculosis activa, salvo en los casos en los que se haya realizado tratamiento o profilaxis previa. Las opciones de tratamiento son: isoniacida diaria (AII) durante 9 meses, rifampicina más pirazinamida 2 meses (BI), rifampicina 4 meses (BIII) ó rifabutina más pirazinamida 2 meses (CIII) (3,18,19). Todo paciente que reciba isoniacida debe recibir también piridoxina (BIII). El test tuberculínico se deberá repetir una vez al año en aquellos pacientes que no presenten reactividad a la tuberculina. Se han comunicado casos de hepatitis tóxica grave en pacientes no infectados por el VIH con infección latente tuberculosa tratados con la pauta rifampicina más pirazinamida (20), sin embargo en diversos ensayos clínicos controlados llevados a cabo entre pacientes infectados por el VIH esta pauta no resultó más hepatotóxica que isoniacida (21-24).

Profilaxis postexposición.

Todo paciente infectado por el VIH que haya tenido contacto estrecho con personas con tuberculosis infecciosa, debe recibir profilaxis antituberculosa, tras descartar la existencia de tuberculosis activa y con independencia del resultado del test tuberculínico (3,18). La profilaxis debe instaurarse rápidamente tras la exposición en pacientes con inmunodepresión grave dado el corto período de incubación de la tuberculosis en estos pacientes (25).

Profilaxis de reinfecciones.

Pacientes infectados por el VIH inmunodeprimidos que hayan padecido tuberculosis pueden ser susceptibles a reinfectarse tras un nuevo contacto con un paciente bacilífero y desarrollar tuberculosis. En estos casos está indicada la profilaxis postexposición (CIII)(26). Pacientes infectados por el VIH que estén recibiendo tratamiento ó profilaxis para tuberculosis pueden ser susceptible a reinfectarse por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a las drogas que recibe. En estos casos está indicado instaurar profilaxis postexposición, sustituyendo ó añadiendo al tratamiento que recibe las drogas adecuadas según el patrón de sensibilidad de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* a la que se ha estado expuesto (26).

Profilaxis antituberculosa y tratamiento antirretroviral.

Rifampicina no debe ser coadministrado con nelfinavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, amprenavir y nevirapina. Puede ser coadministrada en cambio con saquinavir/ritonavir y efavirenz (incrementando la dosis de efavirenz a 800 mg/día). Rifabutina puede ser administrada a mitad de dosis (reducir de 300 a 150 mg/día) con indinavir (aumentar dosis de indinavir a 800 mg/día), amprenavir ó nelfinavir. Rifabutina debe ser administrada a un cuarto de dosis (reducir de 300 a 150 mg/48 h) en caso de coadministración con ritonavir, ritonavir/saquinavir o ritonavir/lopinavir. En caso de coadministrarse con efavirenz se debe incrementar la dosis de rifabutina 450 mg al día (3,18).

Profilaxis durante la gestación.

Los criterios para recomendar profilaxis durante el embarazo son iguales que para el resto de la población. Isoniacida es el régimen de elección. Para prevenir la posibilidad de teratogenicidad asociada a drogas, se puede iniciar la quimioprofilaxis después del primer trimestre de embarazo (3,18).

INFECCIÓN DISEMINADA POR *MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX* (MAC)

¿Quién debe recibir profilaxis primaria? En EEUU con una incidencia de infecciones por MAC muy superior a España, se recomienda iniciar profilaxis primaria en todo paciente infectado por VIH linfocitos CD4+ por debajo de 50 cel/μL (AI) (3). Dada la baja incidencia de esta infección la recomendación de profilaxis primaria no es aplicable a España (27).

¿Qué profilaxis se debe recomendar? Claritromicina o azitromicina son los agentes electivos(27,28). La asociación azitromicina más rifabutina ha demostrado mayor eficacia que azitromicina en monoterapia (28). Sin embargo la mayor probabilidad de efectos adversos e interacciones la desaconsejan como terapia electiva en profilaxis primaria. En caso de intolerancia a macrólidos se recomienda como tratamiento alternativo rifabutina.

¿Se puede retirar la profilaxis primaria? Si por algún motivo se hubiera iniciado profilaxis primaria, esta se podría retirar en aquellos pacientes que tras TARGA alcanzan cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/μL durante más de 3 meses (AI) (29,30). La profilaxis primaria debería reinstaurarse si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a menos de 50-100 cel/μL.

Profilaxis secundaria.

Todo pacientes con infección diseminada por MAC deben recibir terapia de mantenimiento de forma indefinida (AII) (3). Los agentes electivos para la prevención de recurrencias de la enfermedad son la asociación de macrólidos (claritromicina ó azitromicina) con etambutol con ó sin rifabutina (AII)31 .

¿Se puede retirar la profilaxis secundaria? No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente. Se ha sugerido retirar la profilaxis

secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 12 meses de tratamiento para el MAC, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/ μ L en respuesta al TARGA (CIII) (3).

CANDIDIASIS MUCOSA

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Estudios controlados han demostrado que fluconazol reduce el riesgo de candidiasis mucosa (oral, vaginal y esofágica) en pacientes con infección VIH avanzada (32). Sin embargo no se recomienda profilaxis primaria por la gran eficacia del tratamiento de la enfermedad, su baja mortalidad, la posibilidad de efectos adversos e interacciones, el riesgo de desarrollo de resistencia y el alto coste (DIII) (3).

¿Se debe realizar profilaxis secundaria? Por las mismas razones anteriores no se recomienda la realización de profilaxis secundaria, prefiriéndose tratar cada uno de los episodios. Solo en caso de recurrencias frecuentes y/o graves se puede considerar la administración de fluconazol o itraconazol (CI) (3).

CRIPTOCOCOSIS (CT)

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Ensayos clínicos han demostrado que fluconazol e itraconazol reducen el riesgo de CT en pacientes con infección VIH avanzada (32). Sin embargo no se recomienda profilaxis de forma rutinaria por la infrecuencia de la enfermedad, la ausencia de beneficio en supervivencia, el riesgo de efectos adversos, interacciones y resistencia, y el alto coste (3).

¿Se debe realizar profilaxis secundaria? Todo paciente con enfermedad por CT debe recibir profilaxis secundaria para evitar recidivas (AI) (3). Fluconazol es la terapia electiva ya que ha demostrado ser mas eficaz que itraconazol (AI) (3,33,34).

¿Se puede retirar la profilaxis? No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente. Se ha sugerido retirar la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 6 meses de tratamiento para CT, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100-200 cel/ μ L en respuesta al TARGA (CIII) (3).

LEISHMANIA

No existen estudios que demuestren la eficacia de la profilaxis secundaria de leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo la alta frecuencia de recidiva aconsejan su realización. Existen datos que sugieren que la administración de pentamidina intravenosa a dosis de 4mg/kg/mes puede ser útil (35). También hay datos que sugieren la utilidad de la administración mensual de Glucantime (36).

SALMONELLA

Aunque el uso de TMP-SMX en profilaxis de NPC pueda servir probablemente como profilaxis de enfermedad por *Salmonella*, no existe indicación de profilaxis primaria para la enfermedad (3). Sin embargo, se debe recomendar profilaxis secundaria para prevenir recurrencias a todo paciente que haya presentado sepsis por *Salmonella*. Las fluorquinolonas y especialmente el ciprofloxacino son los agentes de elección (BII) (3).

NEUMOCOCO Y HAEMOPHILUS

Se recomienda administrar una dosis de vacuna antineumocócica de 23 serotipos, a todo paciente infectado por el VIH cuya cifra de linfocitos CD4+ sea igual o mayor a 200 cel/μL (BII) (3,37,38). En pacientes con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/μL la eficacia de la vacuna es menor y la vacunación puede ser considerada (CIII) (3,37,38). En aquellos pacientes que hayan sido vacunados con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/μL, se puede considerar revacunar cuando las cifras de linfocitos CD4+ aumente >200 cel/μL. La incidencia de infección por *Haemophilus B* en adultos infectados por el VIH es baja y por ello la administración general de esta vacuna no es recomendada (DIII) (3,38).

CITOMEGALOVIRUS

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Estudios controlados han demostrado la eficacia de ganciclovir oral en pacientes con linfocitos CD4+ <50 cel/μL y seropositividad a CMV (CI) (39). Sin embargo la frecuencia de efectos adversos debidos a ganciclovir, el riesgo de interacciones, el desarrollo de resistencias, la falta de beneficio en cuanto a supervivencia y el alto coste, aconsejan no recomendar la profilaxis de forma rutinaria (3).

Profilaxis secundaria.

Todo paciente con enfermedad por CMV, tras haber finalizado la terapia de inducción, debe recibir profilaxis secundaria con ganciclovir oral o intravenoso, foscarnet o cidofovir (AI) (3).

¿Se puede retirar la profilaxis? Pese a la ausencia de estudios concluyentes, los resultados obtenidos en diversos estudios observacionales sugieren que es posible retirar profilaxis en pacientes con un incremento mantenido, por más de 6 meses de linfocitos CD4+ por encima de 100-150 cel/μL en respuesta al TARGA. Por ello y por la merma en la calidad de vida los pacientes que puede suponer la profilaxis anti-CMV, se puede considerar su retirada en aquellos pacientes que cumplan los requisitos anteriores (BII) (3).

Tabla I. **Profilaxis primaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativas
<i>Pneumocystis carinii</i> *	Linfocitos CD4+ <200 cel/μL Candidiasis Orofaringea	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día TMP-SMX, 1 Dosis simple/día	Dapsona 100mg/día Dapsona, 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+leucovorina 25 mg/semana Pentamidina 300 mg vía inhalada (Respigard II)/mensual Atovaquone, 1500 mg/día TMP-SMX, 1 Dosis doble 3 veces en semana
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sensible a Isoniacida ó Sensibilidad no conocida	PPD + (>/=5mm) PPD previo+sin tratamiento ni profilaxis Contacto con TB activa	Isoniacida 300 mg + Piridoxina 50 mg/día 9 meses ó Isoniacida 900 mg + Piridoxina 100 mg /2 veces en semana, 9 meses. Rifampicina 600 mg+Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses	Rifabutina 300 mg + Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses Rifampicina 600 mg/día, 4 meses Rifabutina 300 mg/día, 4 meses
Resistente a Isoniacida	Igual Áreas ó grupos de poblacion ó personas con con alta probabilidad de resistencia a INH	Rifampicina 600 mg+Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses	Rifabutina 300 mg + Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses Rifampicina 600 mg/día, 4 meses Rifabutina 300 mg/día, 4 meses
Multirresistente	Igual Áreas ó grupos de población ó personas con con alta probabilidad de multirresistencia	Adecuar al patrón de resistencia de la cepa a la que se ha estado expuesto	
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG +a Toxoplasma y linfocitos CD4+ <100 cel/μL	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día.	TMP-SMX, 1 Dosis simple/día Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+Leucovorina 25 mg/semana Atovaquone, 1500 mg/día

Tabla II. **Uso de vacunas e inmunoglobulinas en pacientes infectados por VIH**

Patógeno	Indicacion	Modificaciones de Vacunal calendario Vacuna	Comentario
Difteria Tétanos Tosferina	Como población general	NO	Evaluar situación vacunal especialmente en ADVP
Polio	Como población general	Riesgo de polio postvacunal con vacuna de virus atenuados (Sabin). Vacuna virus inactivados (Salk)	Si un convivente de infectado por VIH requiere vacunación, recomendar vacuna Salk Si un convivente de infectado (evitar contagio virus fecales).
Parotiditis Rubeola	Como población general	NO	
Sarampión	Como población general Sarampión puede aparecer incluso en vacunados.	Revacunar si alto riesgo de exposición (viajes)	Si contacto con sarampion administrar Inmunoglobulina postexposición (0.5 ml/kg, máximo 15 ml)
<i>Haemophilus B</i>	Solo indicada en niños		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos paciente infectado por VIH Linfocitos CD4+ >200 cel/μL	1 sola dosis de vacuna de polisacáridos de 23 serotipos. Si la vacunación se realizó con CD4+ <200 cel/μL se puede reinmunizar cuando CD4+ aumenten >200 cel/μL por TARGA	
Virus Hepatitis A	Todo paciente con Hepatitis crónica por VHC ó VHB y anti-HAV (-)	Vacuna Hepatitis A, dos dosis	
Virus Hepatitis B	Todo paciente con anti-HBc (-)	Vacuna Hepatitis B, 3 dosis	
Virus Influenza	Todo los pacientes	Vacunación anual	Profilaxis postexposición: Rimantadina 100 mg/12 h ó Amantadina 100 mg /12h
Virus Varicela zóster	Todo pacientes con exposición a varicela y IgG-VVZ(-) ó sin antecedentes	Inmunoglobulina V-Z, 7.5 ml, im	Administrar en las primeras 96 h tras exposición.

Tabla III. **Profilaxis primaria de recomendación no rutinaria**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativas
Bacteria	Neutropenia	G-CSF, 5-10 µg/kg sc/día, 2-4 sem. GM-CSF, 250 µg/m ² iv/día, 2-4 sem	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Linfocitos CD4+ <50 cel/µL	Fluconazol, 100-200 mg/día	Itraconazol 200 mg/día
<i>Histoplasma capsulatum</i>	CD4+ <100 cel/µL procedencia de área endémica.	Itraconazol 200/día	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Linfocitos CD4+ <50 cel/µL Recomendada en EEUU No recomendación en España	Azitromicina 1200 mg /semana Claritromicina 500 mg/12 h.	Rifabutin 300 mg/día Azitromicina 1200 mg/ semana + Rifabutina 300 mg/día
Citomegalovirus (CMV)	CD4+ <50cel/ml + Seropositividad a CMV	Ganciclovir 1 g/8h	

Tabla IV. **Profilaxis secundaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativa
<i>Pneumocystis carinii</i>	NPC previa	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día TMP-SMX, 1 Dosis simple/día	Dapsona 100 mg/día Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+leucovorina 25 mg/semana Pentamidina 300 mg inh/mes (Respigard) Atovaquone, 1500 mg/día TMP-SMZ, 1 Dosis doble 3 veces en semana
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis cerebral previa	Sulfadiacina 500-1000 mg/6h + Pirimetamina, 25-75 mg /día + leucovorina 10-25 mg/día	Clindamicina, 300-450 mg/ 6-8 h + Pirimetamina, 25-75 mg/día+ leucovorina, 10-25 mg /día Atovaquone 750 mg/ 6-12 h +/- Piri-metamina 25 mg/día + leucovorina, 10 mg/día
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	Enfermedad por MAC previa	Claritromicina 500 mg/12h + Etambutol 15 mg/kg/día +/- Rifabutina 300 mg/día	Azitromicina 500 mg/día +Etambutol 15 mg/kg/día +/- Rifabutina, 300 mg/día

Capítulo 29. Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad

Tabla IV. **Profilaxis secundaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicacion	Electivo	Alternativa
<i>Citomegalovirus</i>	Enfermedad por CMV previa	Ganciclovir 5-6 mg/kg iv 5-7 días/sem ó 1g/8h oral Foscarnet, 90-120 mg/kg/día iv Retinitis Implante ocular de ganciclovir/6-9 meses + ganciclovir 1-1.5 g /8h oral	Cidofovir, 5 mg/kg iv semanal +/- probenecid (2 g 3 h antes de la dosis, 2 g 2 horas después y 1 g/8h hasta 4 g).
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Enfermedad previa	Fluconazol, 200 mg/día	Anfotericina B, 0.6-1.0 mg/kg iv/1-2 veces en semana Itraconazol, 200 mg/día
<i>Nocardia sp</i>	Enfermedad previa	Tratamiento de la fase aguda prolongado	
<i>Rhodococcus equi</i>	Enfermedad previa	Tratamiento de la fase aguda prolongado	
<i>Leishmania sp</i>	Kala-azar previo	¿Pentamidina 4mg/kg/mes, iv?	Recomendación no concluyente
Salmonella non- typhi	Bacteremia	Ciprofloxacina, 500 mg/12 h	Otros agentes activos

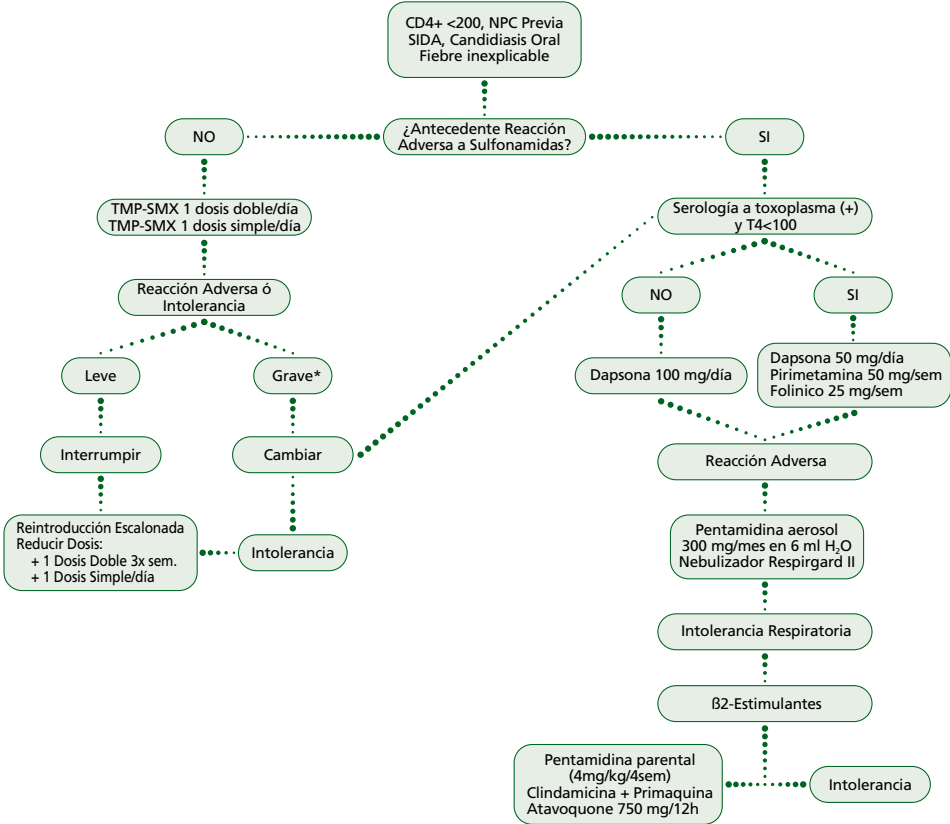
Tabla V. **Profilaxis sólo recomendadas en pacientes con recaídas frecuentes o graves**

Patógeno	Indicacion	Electivo	Alternativa
Virus Herpes Zóster	Recaídas frecuentes o graves	Aciclovir 800 mg/8h	
Virus Herpes simplex	Recaídas frecuentes o graves	Aciclovir, 200 mg/8h ó 400/12h Famciclovir 500 mg/12h	Valaciclovir, 500 mg/12h
<i>Candida</i> (orofaríngea, esofágica o vaginal)	Recaídas frecuentes	Fluconazol 100-200 mg/día	Itraconazol 200 mg/día Ketoconazol 200 mg/día

Tabla VI. **Criterio de retirada y reinicio de profilaxis primaria (PP) y secundaria (PS)**

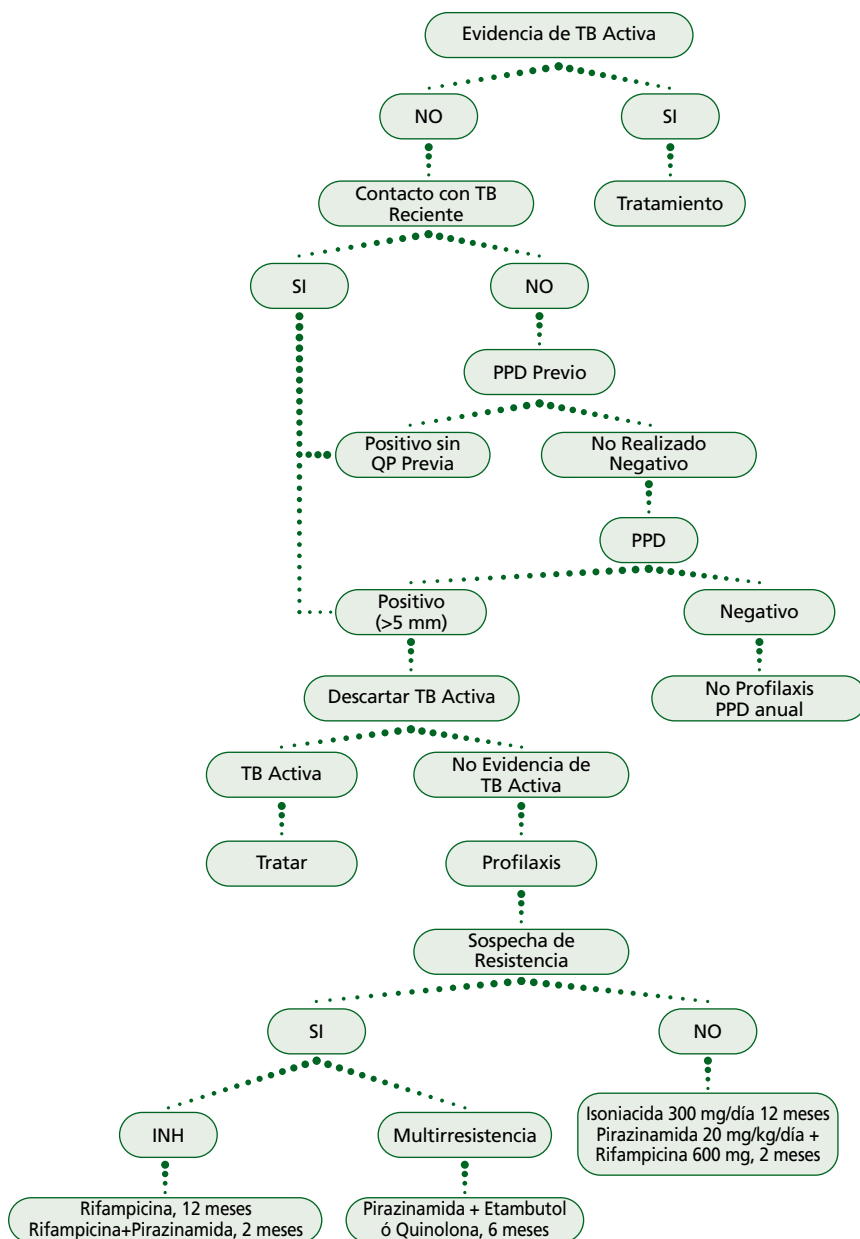
IO	Inicio PP	Retirada PP	Reinicio PP	Inicio PS	Retirada PS	Reinicio PS
Neumonía <i>P. carinii</i> (NPC)	CD4+ <200 (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (AI)	CD4+ <200 (AIII)	NPC previa (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (BII)	CD4+ <200 (AIII)
Toxoplasmosis Cerebral (TC)	IgG (+) CD4+ <100 (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (AI)	CD4+ <100 -200 (AIII)	TC previa (AI)	CD4+ >200 durante >6 meses Asintomático (CIII)	CD4+ <200 (AIII)
MAC	No indicada en España			MAC previo (AII)	CD4+ >100 > 6 meses Asintomático Tratamiento anti-MAC de 12 meses (CIII)	CD4+ <100 (AIII)
Criptococosis (CT)	No indicada			CT previa (AI)	CD4+ >100 -200 > 6 meses Asintomático Tratamiento anti-CT completado (CIII)	CD4+ <100 -200 (AIII)
Retinitis por citomega- lovirus (CMV)	No Indicada			CMV previa (AI)	CD4+ >100 -150 > > 6 meses Sin evidencia de enfermedad activa (BII)	CD4+ <100 -150 (AIII)

Figura 1. Algoritmo Profilaxis AntiNPC



*Urticaria, angioedema, fiebre o Stevens-Johnson

Figura 2. Algoritmo Profilaxis Tuberculosa



Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-860.
2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998;279:450-454.
3. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2002;51(RR-8):1-52.
4. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 1992;327:1853-1860.
5. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazol as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995; 171:632-6.
6. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. Randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999;29:775-83.
7. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992;117:106-111.
8. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazol as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:337-43.
9. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. Randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:693-9.
10. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995;122:755-61.
11. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:531-41.
12. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al., and the Dutch AIDS Treatment Group. Controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1836-41.
13. López Bernaldo de Quirós JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159-167.
14. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;355:2217-8.

15. Miro JM, Podzamczar D, Pena JM, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-1 infected patients after immunological recovery with HAART: final results of the GESIDA 04/98 Study [Abstract L16]. Presentado en el 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 2000.
16. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.
17. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49 (RR-6):1-54.
18. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47(RR-20):1-51.
19. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49:185-9.
20. CDC. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001;50:733-5.
21. Gordin F, Chaisson RE, Miller C, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA* 2000; 283:1445-1450.
22. Rivero A, López L, Castillo C, et al. A randomised trial of 3 regimens to prevent tuberculosis in anergic patients infected with HIV. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, 2002, Seattle, USA (abstract 624W).
23. Rivero A, López L, Castillo C, et al. Evaluation of three regimens of chemoprophylaxis for tuberculosis in patients co-infected by HIV and *Mycobacterium tuberculosis*. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, 2001, Athens, Grecia (abstract 317).
24. Sanchez F, Balagué M, Tost J. et al. Treating Tuberculosis Infection: Better Safe than Sorry. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, USA (Abstract: L-675).
25. Rivero A, Santos J, Márquez M, et al. Factors related with the incubation period of multidrug-resistant tuberculosis in an outbreak among HIV infected patients 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, Toronto, Canadá (abstract 2059).
26. Rivero A, Marquez M, Santos J, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. *Clin Infect Dis* 2001;32:159-61.
27. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antiretroviral de gran actividad. Recomendaciones del grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:457-68.
28. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* with weekly azithromycin, daily, rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1996;335:392-8.

Capítulo 29. Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad

29. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium complex* disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med 2000;342:1085-92.
30. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium complex* prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Ann Intern Med 2000;133:493-503.
31. Gordin F, Sullam P, Shafran S, et al. Randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium complex*. Clin Infect Dis 1999;28:1080-5.
32. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995;332:700-5.
33. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. Comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28:291-6.
- 34.- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. Controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med 1992;326:793-8.
35. Ribera E, Ocaña I, de Otero J, et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Med 1996; 100:496-501.
36. Pintado V, Lopez-Velez R. Leishmaniasis visceral asociada a la infección VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19:553-7.
37. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immuno Globulins in person with altered immunocompetence. MMWR 1993; 42 (RR-4):1-18.
38. Rivero A, Redondo A, Antela A, Pedreira M. Uso de vacunas en pacientes infectados por el VIH. Enf Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 41-47.
39. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS 1998;12:269-77.

Capítulo 30

TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES OPORTUNISTAS

Jesús Gómez Mateos y Eva M^a León Jiménez

1. MICOBACTERIAS

Las únicas infecciones por micobacterias que tienen especial interés en los pacientes infectados por el VIH son las causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*. Los aspectos terapéuticos principales se resumen en la Tabla 1.

La **tuberculosis** ha sido y continúa siendo la enfermedad que con mayor frecuencia se asocia al SIDA en España. Según datos de la Secretaría del Plan Nacional contra el SIDA, la tuberculosis es la enfermedad indicadora de SIDA en el 40 % de los casos (1). De hecho, la infección por el VIH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (2). En los últimos años se ha observado una disminución importante en la incidencia de casos de tuberculosis asociada al SIDA (1, 3); sin embargo, el 22% de los pacientes infectados por el VIH en Andalucía padecían o habían padecido tuberculosis, siendo ésta la principal enfermedad diagnóstica de SIDA en el 43,7% de los casos (3).

El tratamiento de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH tiene las mismas indicaciones que en cualquier otro tipo de enfermo. Sin embargo, si el paciente presenta criterios de fiebre de origen desconocido (FOD) y se ha descartado razonablemente otra etiología del síndrome febril, está indicado realizar tratamiento empírico antituberculoso (BIII) (4), ya que la tuberculosis es la primera causa de FOD en individuos infectados por el VIH en nuestro medio (48,3%) (5). Se recomienda asociar rifampicina (RIF), isoniacida (INH) y pirazinamida (PZA) (AII), al igual que en la población general (6). No se ha detectado mayor incidencia de fracasos o recidivas con este tratamiento en pacientes VIH + en comparación con individuos inmunocompetentes (7). La administración de una cuarta droga –etambutol (ETB) o estreptomina (SM)- queda reservada para casos procedentes de zonas geográficas con tasas de resistencia a isoniacida superiores al 4%, hecho infrecuente en España. La necesidad de tratamiento directamente observado (TDO) no está en relación con la infección VIH sino con el riesgo individual de incumplimiento. Por lo tanto, será dicho riesgo el que aconseje realizar vigilancia activa de la correcta adherencia a los tuberculostáticos.

Sobre la duración del tratamiento no existe acuerdo absoluto. Existe evidencia de que seis meses (RIF+INH+PZA, 2 meses, seguidos de RIF+INH, 4 meses) son suficientes en individuos que responden clínica y bacteriológicamente de forma precoz. Sin

embargo, algunos autores han señalado una mayor tasa de recaídas en los individuos tratados durante seis meses frente a los tratados nueve meses (8). Por este motivo sigue recomendándose la pauta de nueve meses como norma general, pudiendo acortarse a seis en casos idóneos (linfocitos CD4+ >350 cel/μL, perfecta adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) y tuberculostático y negativización de los cultivos de micobacterias en <4 meses) (BII). Si la combinación terapéutica no incluye RIF o INH, la duración debe aumentarse a 12-18 meses (BIII).

Una de las cuestiones más importantes en la actualidad es la de compatibilizar el tratamiento antituberculoso con el TAR, dadas las importantes interacciones entre los fármacos utilizados. Las rifamicinas, los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) inducen o inhiben la familia de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450) con variable nivel de potencia. La rifampicina (y, en menor medida, la rifabutina) estimula intensamente dicho complejo enzimático, causando que los niveles séricos de los IP e ITINAN disminuyan a niveles subterapéuticos. Los IP inhiben el CYP450 y los ITINAN lo inducen, motivando que las rifamicinas alcancen niveles tóxicos o subterapéuticos, respectivamente. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no se metabolizan por la vía del CYP450 lo tanto, no se ven afectados por los otros fármacos. Este complejo entramado farmacocinético ha motivado múltiples recomendaciones terapéuticas cuando se asocia una tuberculosis activa con la necesidad de emplear TAR. De todo lo anterior pueden formularse las siguientes recomendaciones, parte de ellas extraídas del documento de consenso de GESIDA (BII ó III)(7):

1. Siempre que sea posible, el inicio simultáneo del tratamiento antituberculoso y del TAR debe evitarse, priorizando el primero de ellos. Tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso, si los linfocitos CD4+ >350 cel/μL se recomienda posponer el inicio del TAR a finalizar el tratamiento antituberculoso. En caso contrario se sugiere iniciar TAR con alguna de las siguientes pautas: a) dos ITIAN más Efavirenz, este último a dosis aumentada de 800 mg/día (9), b) dos ITIAN más Saquinavir (400 mg/12 h) + Ritonavir (400 mg/12 h), este último capaz de contrarrestar el descenso de los niveles plasmáticos de saquinavir causado por las rifamicinas o c) tres ITIAN (abacavir, zidovudina y lamivudina), con la ventaja adicional de favorecer la cumplimentación al disminuir notablemente el número de comprimidos.
2. Indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y delavirdina están contraindicados si se utiliza simultáneamente rifampicina. Los niveles de nevirapina disminuyen un 37% en presencia de rifampicina, por lo que su empleo debe asimismo evitarse.
3. Si se utiliza rifampicina, nunca deben utilizarse pautas de TAR que asocien IP con ITINAN (10).
4. Aunque rifabutina (RFB) es más cara y más tóxica que la rifampicina y no existe en preparados de combinación, tiene la ventaja de permitir el uso simultáneo de indinavir, nelfinavir o amprenavir (reduciendo la dosis de rifabutina a 150 mg/24 h.). Si se asocia con efavirenz debe aumentarse la dosis de RFB a 450 mg/día. En la práctica son opciones terapéuticas poco utilizadas.

5. La creciente utilización de pautas efectivas de TAR consistentes en la asociación de tres ITIAN abre una potente alternativa terapéutica que facilita el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y la infección por el VIH.

La infección por *Mycobacterium avium complex (MAC)*, a diferencia de la tuberculosis, aparece casi exclusivamente en las fases muy avanzadas de la infección por el VIH, cuando el recuento de linfocitos CD4+ <50 cel/μL. A diferencia de lo ocurrido en Estados Unidos, en España la incidencia ha sido muy escasa, inferior al 1% anual. La infección por MAC es una de las infecciones oportunistas que más ha visto descender su incidencia tras la aparición del TAR de gran actividad. Actualmente es excepcional diagnosticar infección por MAC en España.

El tratamiento de la infección por MAC debe contemplar el hecho de la resistencia intrínseca de esta micobacteria a isoniácida, pirazinamida y estreptomina, así como la necesidad de asociar varios antimicrobianos para evitar la aparición precoz de resistencias. Actualmente está bien establecido el tratamiento (AI), siendo de elección la asociación de claritromicina (500 mg/12 h) y etambutol (15 mg/kg/día), con o sin rifabutina (300 mg/día, disminuyéndola a 150 mg/día si se utiliza TAR que contenga efavirenz o IP)(11). La inclusión de RFB complica notablemente el tratamiento, dadas las interacciones de las rifamicinas con los IP e ITINAN ya comentadas previamente. Sin embargo, su asociación disminuye el desarrollo de resistencias a macrólidos aunque no mejora la eficacia microbiológica del tratamiento (12). En conclusión, si no existen problemas de interacciones farmacológicas, debe elegirse una terapia triple. En caso contrario, claritromicina más etambutol son, en general, suficientes.

Tabla 1. **Tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes infectados por el VIH**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>M. tuberculosis</i>	-Pulmonar -Extrapulmonar (ganglionar, hepática, meníngea, ósea, etc.)	INH 5 mg/kg/d + RIF 10 mg/kg/d, 6-9 meses + PZA 30mg/kg/d, 2meses +/- ETB 15-25 mg/kg/d, 2 meses (si prevalencia de resistencia a INH>4%)	Si no se usa RMP ó INH, prolongar el tratamiento hasta 12-18 meses. Tener presente las interacciones con los IP e ITINAN.
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Formas diseminadas con afectación hepática, esplénica, de médula ósea, ganglionar y pulmonar	Claritromicina 500 mg/12h + ETB 15mg/kg/d ± RFB 300mg/d (150 mg. si TAR con IP)	Se requiere profilaxis secundaria con claritromicina ó azitromicina + etambutol.

(RIF: rifampicina; INH: isoniácida; PZA: pirazinamida; ETB: etambutol; RFB: rifabutina; IP: inhibidores de la pro-teasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos)

2. PARÁSITOS

La incidencia de estas infecciones ha descendido de forma muy importante desde la introducción de las nuevas pautas de TAR. El tratamiento de las más frecuentes se resume en la Tabla 2.

La **neumonía por *Pneumocystis carinii* (NCP)**, la más prevalente de las infecciones parasitarias en pacientes infectados por el VIH, es la tercera enfermedad indicadora de SIDA en Andalucía (10%) tras la tuberculosis (43,7%) y la candidiasis esofágica (14,5%) (3). Aunque *Pneumocystis carinii* (recientemente renombrado *Pneumocystis jirovecii* por sus características genéticas) se clasifica actualmente como un hongo, es clásico incluirlo en el apartado de los parásitos. El tratamiento más eficaz es el cotrimoxazol (AI) (13). Su principal inconveniente es la alta frecuencia con que causa efectos adversos, obligando a su retirada hasta en un 40% de los casos. La principal alternativa es la pentamidina intravenosa, aunque esta droga es menos eficaz, con toxicidad notablemente más grave y menos efectiva. Es importante destacar que en muchos casos los efectos adversos causados por el cotrimoxazol no son graves; en tales casos sería de gran utilidad intentar una pauta de desensibilización (14). Otras alternativas, poco utilizadas en la práctica, se expresan en la Tabla 2.

El sistema nervioso central (SNC) es la localización más frecuente de la infección por ***Toxoplasma gondii*** en pacientes infectados por el VIH y es también la infección más frecuente del SNC en estos pacientes. En Andalucía es la cuarta enfermedad indicadora de SIDA, con una prevalencia del 5%. La máxima incidencia ocurre en individuos con CD4 < 100 cel/μL y serología positiva (IgG) frente a *T. gondii*. El diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica se basa en la existencia de clínica compatible y hallazgos en TAC y/o RM cerebral sugestivos o característicos. Ante tales hallazgos debe iniciarse tratamiento empírico (AII)(15). Si no se produce respuesta favorable tras 7-14 días de tratamiento y/o existen datos en contra de toxoplasmosis cerebral (lesión única en RM cerebral, serología negativa frente a *T. gondii*, etc.), debe realizarse biopsia cerebral, si no existe contraindicación. El tratamiento de elección es la asociación de pirimetamina y sulfadiacina más ácido fólico, 4-6 semanas (AI) (16). Si existe intolerancia a sulfadiacina –hecho relativamente común– puede sustituirse por clindamicina, con una eficacia similar en la fase aguda. Otras opciones se muestran en la Tabla 2.

La **leishmaniasis visceral**, causada por *Leishmania donovani*, es una infección oportunista infrecuente en pacientes infectados por el VIH, con una prevalencia del 2,6% en Andalucía (3). Sin embargo, en una serie de 128 pacientes VIH + que cumplían criterios de fiebre de origen desconocido fue la segunda etiología más frecuente (16%) tras la tuberculosis (5). El tratamiento de elección siguen siendo los antimoniales (Glucantime®) (BII), cuyo principal inconveniente es su elevada incidencia de efectos adversos. La anfotericina B deoxicolato y sus nuevas formas lipídicas han mostrado igual eficacia que los antimoniales, con tasas de recidiva similares (17). Sin embargo, han de administrarse por vía intravenosa y, en el caso de las presentaciones liposomales, tienen un precio muy elevado. La anfotericina complejo lipídico muestra mejor tolerancia que los antimoniales, siendo actualmente de elección para algunos autores

(17, 18). La administración intermitente de anfotericina liposomal a dosis de 5 mg/kg ha mostrado resultados interesantes en una pequeña serie, minimizando costos y recursos (19). La pentamidina, la asociación de alopurinol a los antimoniales y otras opciones terapéuticas no han demostrado beneficios concluyentes.

En la Tabla 2 se muestra el tratamiento de varios patógenos causantes de infección intestinal en pacientes infectados por el VIH.

Tabla 2. **Tratamiento de las principales infecciones por parásitos en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Pneumocystis carinii</i> (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Neumonía bilateral. Raramente otras localizaciones ó formas diseminadas.	Cotrimoxazol, 15-20 mg/kg/d de TMP y 75-100 mg/kg/d de SMX, IV u oral, 21 días. Alternativas: <ul style="list-style-type: none"> • Pentamidina 4 mg/kg/d IV, 21 días. • Clindamicina 600 mg/6h IV + primaquina 30 mg/día oral • Pentamidina inhalada o atovaquona 750 mg/12 oral en PCP leves 	Si PaO ₂ <70 mmHg: utilizar cotrimoxazol por vía IV y asociar metilprednisolona: 40mg/12h, 5d; después 40mg/d, 5d y luego 20mg/d, 11d.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Lesiones focales en SNC y coriorretinitis. Más raro: pulmonar, peritoneal, etc.)	Sulfadiazina 1g/6h oral+ pirimetamina 200mg x1d y luego 50-75 mg/d, 4-6 semanas + ácido fólico 10mg/d. Alternativas: Pirimetamina + clindamicina 600mg/6h ó dapsona 100mg/d ó claritomicina 1g/12h ó azitromicina 1g/d ó atovaquona 750mg/6h	Si existe hipertensión endocraneal, asociar dexametasona, 16 mg. IV y luego 4 mg/6h IV.
<i>Leishmania infantum, spp.</i>	Kala-azar. Otras formas (cutánea, digestiva, respiratoria)	Antimoniales (Glucantime®) 20mg/kg/d, 30d IM +/- Alopurinol 21mg/kg/d Alternativas y recaídas: Anfotericina B 0.5-0.7mg/kg hasta 1-1.5g total o Anfotericina liposomal (AmBisome®), 3-5 mg/Kg/d	

Tabla 2. Tratamiento de las principales infecciones por parásitos en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Enteritis, diarrea crónica, colangitis esclerosante. Menos frecuente otras localizaciones (pulmonar)	Paramomicina 500mg/6h, 4-6sem. Azitromicina 600mg/d, 4 semanas.	Si no respuesta: octeótrido 100µg/8h subcutáneo. Tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa.
<i>Isoospora belli</i>	Enteritis, menos frecuentes otras localizaciones (ganglios retroperitoneales)	Cotrimoxazol 960 mg/6h, 10 días seguido de la mitad de dosis 3 semanas ó pirimetamina 75 mg/d, 10-14d.	Mantenimiento: cotrimoxazol 960 mg, 3 veces por semana.
Microsporidiosis (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> , <i>Encephalitozoon intestinalis</i>)	Enterocolitis crónica, colangitis, queratoconjuntivitis, sinusitis, hepatitis e infección diseminada.	Albendazol 400mg/8-12h, 4-8 sem. o cotrimoxazol 960mg/6h, 10d ó atovaquona 250mg/8h, 4sem.	Se asocia a cifras CD4+ <50 cel/µL, suelen presentar malabsorción.
<i>Cyclospora cayetanesis</i>	Diarrea.	Cotrimoxazol 960 mg/6h, 10días.	Mantenimiento: 960 mg, 3veces/sem.
<i>Giardia lamblia</i>	Enterocolitis, malabsorción	Metronidazol 250-500 mg/8h, 5días ó albendazol 400mg/d x5d ó tinidazol 2g, 1 día	Aislamiento entérico.

(TMP: trimetopim; SMX: sulfametoxazol).

3. VIRUS

En la Tabla 3 se resume el tratamiento de las infecciones virales más importantes en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, algunas de ellas merecen comentarios particulares.

La incidencia de las infecciones por **citomegalovirus** (CMV) en individuos infectados por el VIH ha descendido de forma espectacular desde la introducción de las nuevas pautas de TAR. Los fármacos de elección para el tratamiento son ganciclovir y foscarnet, con una eficacia similar y una respuesta inicial del 80-90% (AI)(20). Valganciclovir (ganciclovir oral) será de elección cuando esté comercializado en nuestro país y la vía oral sea practicable. Cidofovir, una droga notablemente nefrotóxica (debe administrarse con probenecid y prehidratación con solución salina), presenta una eficacia similar y su administración cada 7-14 días es más cómoda; sin embargo, se dispone de mucha menos experiencia clínica que con los dos primeros antivirales. Algunos autores proponen asociar ganciclovir y foscarnet cuando no se produzca res-

puesta clínica a la monoterapia con alguno de ellos. La utilización de tratamiento exclusivamente intravítreo, si bien ha sido utilizada extensamente por algunos grupos, no constituye una opción terapéutica aceptada. Por último es importante llamar la atención sobre la denominada vitritis de recuperación del sistema inmune, cuadro con respuesta inflamatoria fulminante que cursa con pérdida brusca de agudeza visual, vitritis y edema macular. Ocurre en pacientes con antecedentes de retinitis por CMV que inician TAR y su evolución suele ser favorable en tratamiento con corticoides (21).

La incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ha descendido de forma notable desde la introducción del TAR de gran actividad. Asimismo, el TAR es responsable del aumento de la supervivencia y disminución de las secuelas neurológicas observadas en estos pacientes (22). Ningún tratamiento específico ha demostrado clara eficacia en casos de LMP. En estudios observacionales se ha comunicado cierta mejoría neurológica y aumento de la supervivencia en pacientes con LMP tratados con cidofovir asociado al TAR (CIII). Sin embargo y con la información actualmente disponible no es posible recomendar cidofovir como tratamiento de elección en las infecciones por este virus oportunista.

Tabla 3. Tratamiento de las infecciones víricas más importantes en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Citomegalovirus</i>	Retinitis	Inducción: <ul style="list-style-type: none"> • Valganciclovir, 900 mg/12h, oral, 21 días. • GCV, 5-7.5 mg/kg/12h IV, 2-3 semanas. • Foscarnet IV 90 mg/kg/12h, 2-3 sem • Cidofovir IV 5 mg/kg/sem, 2sem. • Implante de GCV intraocular + Valganciclovir, 900 mg/día • Tratº. intravítreo (GCV y foscarnet) 	Mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> • Valganciclovir, 900 mg/día • GCV 5-10 mg/kg/d IV, 3-5 días por semana. • Foscarnet 90-120 mg/kg/d IV • Cidofovir, 5mg/kg IV cada 2 sem. • Tratº. intravítreo (GCV y foscarnet)
	Afectación gastrointestinal (colitis, esofagitis, gastritis, enteritis), encefalitis, polirradiculoneuritis, neumonía	<ul style="list-style-type: none"> • GCV, 5-7.5 mg/kg/12h IV, 3-6 semanas. • Foscarnet IV 90 mg/kg/12h, 3-6 semanas 	Elegir GCV en pacientes con insuficiencia renal y foscarnet en pacientes con reserva medular limitada.

Tabla 3. **Tratamiento de las infecciones víricas más importantes en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Herpes simple	Moderado	Aciclovir 200mg, 5 veces/d, 5-7d, ó famciclovir 250mg/8h, 5-7d ó valaciclovir 1 g/12h, 5-7d	En herpes resistente, foscarnet o cidofovir.
	grave o refractario	Aciclovir 800 mg oral 5 veces/d o 5-10 mg/Kg/8h IV, >7 días	
	Visceral	Aciclovir, 30 mg/kg/día IV, 14-21 días.	
Herpes zóster	Uni ó multimetamérico.	Aciclovir 800mg, 5veces/d, 7-10 días, ó famciclovir 500 mg/8h, 7-10 días. ó valaciclovir 1 g/8h, 7-10días.	En herpes resistente, foscarnet o cidofovir
	Diseminado, con afectación oftálmica o visceral.	Aciclovir, 30 mg/kg/día IV, 7-14 días.	
Papovavirus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Tratamiento antirretroviral	
Parvovirus B-19	Anemia aplásica	Inmunoglobulina G 0.4g/kg/d iv, x 5-10 días.	Repetir ciclo si recurrencia.
Molluscum contagiosum	Lesiones cutánea umbilicadas	Crioterapia con N líquido, curetaje, electrocauterización	Regresión espontánea con tratamiento antirretroviral.
Papilomavirus humano	Condiloma acuminado anogenital	Podofilino al 10%	Crioterapia, electrocauterización.

(GCV: ganciclovir) (7)

4. BACTERIAS

En la tabla 4 se muestran los aspectos terapéuticos de las infecciones bacterianas más representativas que encontramos en los pacientes con infección por el VIH. De ellas destacaremos las siguientes:

Rhodococcus equi es un bacilo grampositivo aerobio intracelular, a veces ácido-alcohol resistente, que está emergiendo como patógeno oportunista en los pacientes infectados por el VIH. Se han publicado pequeñas series de casos y revisiones de la literatura (23-25). La mayoría de los casos se presentan como neumonía cavitada, de inicio subagudo y curso crónico. Otras manifestaciones incluyen abscesos, osteomielitis, panoftalmitis, infecciones de heridas, bacteriemia. El diagnóstico se realiza con el cul-

tivo de *R. equi* en esputo, lavado broncoalveolar ó sangre. No hay ningún tratamiento de elección bien establecido. Es resistente in vitro a penicilina y cefalosporinas. Se considera que la vancomicina es el antibiótico más activo frente a *R. equi*. La recomendación más extendida es la combinación de dos antibióticos bactericidas inicialmente (vancomicina + eritromicina ± rifampicina) (BIII), y continuar con antibióticos con actividad intracelular por tiempo prolongado, al menos 3-6 meses.

La infección por *Treponema pallidum* en los pacientes con infección por el VIH presenta con frecuencia respuestas serológicas inusuales, en la mayoría de los casos con títulos más elevados de lo esperado, aunque también se han comunicado falsos negativos o la aparición retardada de serorreactividad. No obstante, ambos test, treponémicos y no treponémicos pueden ser interpretados en ellos.

Cuando la clínica sugiere sífilis y los test son negativos o inciertos, pueden ser útiles otras alternativas (biopsia de la lesión, examen en campo oscuro, tinción fluorescencia directa del material...). Debe descartarse neurosífilis en todo paciente infectado por el VIH con enfermedad neurológica.

En comparación con los pacientes sin infección por el VIH, los coinfectados por *T. pallidum* y VIH con sífilis precoz, pueden tener un mayor riesgo, aunque no cuantificado y probablemente mínimo, de complicaciones neurológicas y mayor tasa de fracaso con los regímenes terapéuticos recomendados. Sin embargo, ningún tratamiento para la sífilis ha demostrado ser más eficaz en la prevención de neurosífilis en VIH+ que los regímenes recomendados en los pacientes VIH-. Un ensayo terapéutico de penicilina G benzatina 2,4 millones UI para la sífilis primaria o secundaria encontró que los pacientes con infección por el VIH respondían peor serológicamente, pero los fracasos clínicos fueron raros (26). Es fundamental un cuidadoso seguimiento post-tratamiento.

Tratamiento de la sífilis primaria y secundaria

El tratamiento recomendado es Penicilina G benzatina 2,4 millones UI en una sola dosis IM (A1). Algunos autores sugieren tratar como la sífilis tardía (x3 semanas) (27).

Pueden aparecer alteraciones del LCR en ausencia de neurosífilis, tanto en pacientes VIH+ como VIH-, que responden bien al tratamiento con penicilina, por lo que algunos expertos recomiendan analizar el LCR después del tratamiento y modificar la terapia de acuerdo a los resultados.

Seguimiento: evaluación clínica y serológica tras 3-6-9-12 y 24 meses. Los pacientes con criterio de fallo del tratamiento deben manejarse igual que los VIH- (retratamiento y examen de LCR), del mismo modo que los pacientes con títulos en los test no treponémicos que no desciendan cuatro veces en 6-12 meses. La mayoría de los autores prefieren el retratamiento con 2,4 millones de Penicilina G benzatina / sem (x3 semanas) si el LCR es normal.

Tratamiento de la sífilis latente

En los pacientes con infección por el VIH con sífilis latente o de duración incierta, debe realizarse estudio de LCR previo al tratamiento. Si el LCR es negativo, el tratamiento recomendado es con 2,4 millones de Penicilina G benzatina / sem (x3 semanas) (A1).

Tratamiento de la neurosífilis

La afectación del SNC puede ocurrir en cualquier estadio de la infección. En los pacientes con evidencia clínica de afectación neurológica (por ejemplo, síntomas oftálmicos o auditivos, pares craneales, síndrome meníngeo..) debe realizarse estudio de LCR. El tratamiento de elección es penicilina G sódica 3-4 millones UI /4h IV, 10-14 días (AI). Como tratamiento alternativo: penicilina G procaína 2,4 millones UI/día IM + probenecid 500 mg/6h VO, 10-14 días. Algunos expertos recomiendan el tratamiento de los pacientes con alteraciones auditivas causadas por la sífilis tal como si de neurosífilis se tratara, a pesar de LCR normal.

Seguimiento: estudio de LCR cada 6 meses hasta que el recuento celular se normalice. También se evalúa el VDRL y la proteinorraquia, pero los cambios en estos dos parámetros son lentos y la persistencia de anomalías menos importante. Si el recuento celular no desciende en 6 meses o el LCR no es completamente normal en dos años, considerar retratamiento.

Un ensayo clínico (28) mostró que ceftriaxona (2g IV/d, 10 días) fue equivalente a penicilina G (4millones UI /4h, 10 días) en el tratamiento de la neurosífilis, pero los resultados fueron considerados no concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestra (30 pacientes) y las diferencias basales existentes entre los dos grupos.

Tratamiento en alérgicos a penicilina

Ningún tratamiento alternativo a la penicilina se considera adecuado en los pacientes con infección por el VIH. Si existe historia de alergia, se recomienda efectuar los test cutáneos, y si el resultado es positivo o no están disponibles, desensibilizar.

Desensibilización parenteral: 1 UI intravenosa, doblar la dosis con intervalos de 15 minutos o incrementar la dosis 10-20 veces con intervalos de 30 minutos.

Tabla 4. **Tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Salmonella spp.</i>	Gastroenteritis, frecuentemente con bacteriemia. Sepsis sin focalidad. Menos frecuente, metástasis sépticas en huesos, vasos...	Ciprofloxacino 200mg/12h IV ó 750 mg/12h vo, 2 semanas. Alternativo: Ampicilina, cotrimoxazol, ceftriaxona.	Recaídas frecuentes. Profilaxis con cotrimoxazol.
<i>Treponema pallidum</i>	-Lúes primaria y secundaria, sin neurolúes. -Lúes latente -Neurolúes	-Penicilina G benzatina 2,4 MU im, una dosis -Peni G benzatina 2,4 MU/ semana x3 sem. -Penicilina G sódica 2-4 MU/4h, 14 días ó Penicilina G procaína 2,4 MU/d+ probenecid 500mg/d, 14 días	Siempre examen de LCR, descartar neurolúes. En alérgicos a penicilina, intentar desensibilización. Si no, usar doxiciclina (eritromicina no eficaz).

Tabla 4. Tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Rhodococcus equi</i>	Neumonía cavitada, abscesos cerebrales, abscesos subcutáneos, bacteriemia, afect.ósea	Tratamiento inicial: Vancomicina 1g/12h IV+ eritromicina 500mg/6h IV+/- rifampicina 600mg/d vo, 2-3 semanas	Tratamiento continuación, varios meses: eritromicina + rifampicina. Cirugía en algunos casos
<i>Bartonella (henselae y quintana)</i>	Angiomatosis bacilar-peliosis hepática Afectación ósea, SNC, ganglios, endocarditis	Eritromicina 500 mg/6h po,iv. Eritromicina+Gentamicina ó rifampicina*	*En caso de endocarditis, osteomielitis y peliosis hepática.
<i>Nocardia asteroides</i>	Neumonía cavitada. Afectación del SNC (abscesos cerebrales), hueso y piel.	Cotrimoxazol 20-100 mg/kg/día Cotrimoxazol+Imipenem ó Ceftriaxona.	Tratamiento prolongado, varios meses.

5. HONGOS

Entre las infecciones causadas por hongos en los pacientes con infección por el VIH cabe destacar la infección por *Candida* sp. y *Cryptococcus neoformans*. Otras infecciones fúngicas de mayor interés en otros inmunodeprimidos no infectados por el VIH se incluyen en la tabla 5.

Candidiasis

• Candidiasis orofaríngea

Varios ensayos clínicos realizados antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) demostraron la superioridad del tratamiento sistémico (con fluconazol por vía oral) de la candidiasis orofaríngea (COF) frente a las terapias tópicas (nistatina y clotrimazol), valorando tanto la tasa de respuesta clínica completa, como la respuesta micológica y la frecuencia de recidivas.

En cuanto a los fármacos de acción sistémica administrados por vía oral, fluconazol e itraconazol en suspensión, son probablemente equivalentes (30), con tasas de respuesta clínica entre 90% y 100%. Ketaconazol e itraconazol en cápsulas son menos eficaces debido a una menor absorción.

En pacientes sin afectación esofágica, con linfocitos CD4+ superiores a 50 cel/μL y con opciones de TARGA, parece razonable, a pesar de los resultados de los ensayos clínicos pre-TARGA, el uso de fármacos tópicos (7,31) (BII), con ello se logra una menor utilización de azoles, con el consiguiente ahorro económico y prevención de desarrollo de resistencias.

En pacientes con COF extensa, COF asociada a candidiasis esofágica (CE), pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/μL, o sin opciones de TARGA es conveniente el

empleo de un azol sistémico, preferiblemente fluconazol (AI) o itraconazol en suspensión (32) (AI).

- **Resistencia a antifúngicos**

El principal factor de riesgo para la aparición de resistencias fue el uso diario o a días alternos de fluconazol. Antes de establecer el diagnóstico de COF resistente a azoles es preciso descartar que la falta de respuesta se deba a una absorción inadecuada, mala adherencia o interacciones farmacocinéticas.

En pacientes sin mejoría clínica con clotrimazol, nistatina, ketoconazol, o itraconazol puede existir respuesta a fluconazol. Ante la falta de respuesta clínica a fluconazol (200 mg/día durante 2 semanas), se pueden administrar dosis mayores del fármaco (hasta 800 mg/día). Esta estrategia puede tener éxito en caso de problemas de absorción o de interacciones farmacocinéticas desfavorables, aunque en pacientes que presenten cepas de *Candida* spp. resistentes de a azoles no suele ser eficaz.

En pacientes con COF leve/moderada resistente a altas dosis de fluconazol se pueden intentar las siguientes opciones:

1. Suspensión oral de anfotericina B. La dosis recomendada es 500 mg/6 horas durante 14 días. Su eficacia es limitada.
2. Suspensión oral de itraconazol (200 mg/día); su eficacia es algo mayor, con respuesta clínica favorable en el 65% de los casos. En pacientes con COF extensa o con afectación esofágica, el fármaco de elección es la anfotericina B parenteral.

- **Candidiasis esofágica**

En ensayos clínicos realizados antes del TARGA, fluconazol fue superior a ketoconazol, cápsulas de itraconazol y 5-flucitosina (5-FC) en el tratamiento de la CE. Tan eficaces como fluconazol fueron la combinación de cápsulas de itraconazol y 5-FC y la suspensión de itraconazol (33).

En pacientes con enfermedad avanzada los azoles pueden no ser eficaces, debiéndose recurrir a la anfotericina B deoxicolato o a sus formulaciones lipídicas.

El tratamiento de elección para la CE es fluconazol oral (AI) o la suspensión de itraconazol (34)(AI).

En los casos más graves, o en pacientes muy inmunodeprimidos, puede ser preciso el empleo de anfotericina B parenteral. Para la enfermedad esofágica refractaria son válidos los mismos principios que para la COF resistente (incremento de dosis de fluconazol/ anfotericina B parenteral).

- **Vulvovaginitis candidiásica**

Los episodios iniciales se controlan fácilmente con tratamiento tópico, siendo en general eficaces los tratamientos cortos con clotrimazol tópico, miconazol o butaconazol (cremas u óvulos) (35)(AI). Una dosis única de 150 mg de fluconazol es una alternativa simple y eficaz. La tasa de curaciones en los ensayos clínicos varía entre 72% y 98%.

Cryptococcus neoformans

• ***Criptococosis pulmonar***

Las recomendaciones para el tratamiento de la criptococosis pulmonar son las siguientes(36):

Pacientes con sintomatología leve-moderada o pacientes asintomáticos con muestras positivas pueden ser tratados con fluconazol, 200-400 mg /día (AII). En los casos en que no pueda emplearse fluconazol, una alternativa aceptable es itraconazol 400 mg/día (CII). Otra opción potencial es la terapia de combinación con fluconazol, 400 mg/día más flucitosina, 150 mg/kg/día, durante 10 semanas; sin embargo, la toxicidad, fundamentalmente gastrointestinal asociada a este régimen limita su utilidad (CII).

Pacientes con enfermedad de presentación grave, debe emplearse anfotericina B hasta el control de los síntomas y posteriormente continuar con fluconazol oral (BIII). El ketoconazol es generalmente inefectivo en el tratamiento de la criptococosis en pacientes con infección por el VIH por lo que debe ser evitado (DII).

• ***Meningitis criptocócica***

En el tratamiento de la meningitis criptocócica disponemos de tres fármacos anti-fúngicos efectivos: anfotericina B, fluconazol y flucitosina. El itraconazol parece ser menos efectivo que fluconazol (37). Dada la relativamente rápida aparición de resistencia, la flucitosina no es empleada en monoterapia, sino en combinación con anfotericina B o fluconazol. Dos ensayos clínicos encontraron que la combinación de anfotericina B más flucitosina fue superior a la anfotericina B sola o a fluconazol en monoterapia (38,39). Igualmente, el tratamiento con fluconazol más flucitosina fue más efectivo que fluconazol solo (40,41), aunque la toxicidad fue mayor con el primer régimen. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se han empleado en el tratamiento de la meningitis criptocócica, mostrando ventajas en cuanto a la toxicidad respecto a la anfotericina B convencional cuando se emplea sola o asociada con flucitosina (42,43).

• ***Recomendaciones de tratamiento de inducción/consolidación:***

El tratamiento de inducción inicial de elección es anfotericina B (0.7-1 mg/kg/día IV, ≥ 2 semanas), junto con flucitosina, 100 mg/kg/día por vía oral, dividido en cuatro dosis (39,40,44,45) (AI). En los casos en que no puede emplearse flucitosina la anfotericina B sola es una alternativa aceptable (44) (BI). Tras dos semanas de tratamiento de inducción, puede iniciarse la terapia de consolidación con fluconazol 400 mg una vez al día por vía oral, durante 8 semanas o hasta la negativización del cultivo de LCR (39) (AI). Cuando no pueda emplearse fluconazol, itraconazol es una aceptable, si bien menos efectiva, alternativa (37,38) (BI). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se han mostrado beneficiosa en el tratamiento de pacientes con meningitis criptocócica e insuficiencia renal (39,43) (CII). Las dosis óptimas de éstas no se han determinado, pero AmBisome ha sido efectiva a dosis de 4 mg/kg/d (46). La combinación de fluconazol (400-800 mg/d) más flucitosina (100 mg/kg/día) se ha mostrado efectiva en el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al VIH,

pero debido a su toxicidad es recomendada solo como opción alternativa (40) (CII). La anfotericina B intratecal o intraventricular puede emplearse en casos refractarios cuando el tratamiento antifúngico sistémico ha fracasado, aunque por su inherente toxicidad y dificultad de administración se limita a tratamiento de rescate (CII).

- **Terapia de mantenimiento:**

Los pacientes con infección por el VIH y meningitis criptocócica exitosamente tratada, existe un elevado riesgo de recidiva en ausencia de tratamiento de mantenimiento. Esto se ha demostrado en estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, evaluando la efectividad de fluconazol para la terapia de mantenimiento tras el tratamiento primario eficaz con anfotericina B sola o en combinación con fluconazol en pacientes con SIDA. El tratamiento de mantenimiento de elección es fluconazol 200 mg/d oral (AI). Un ensayo comparativo aleatorizado demostró la superioridad de esta combinación frente a anfotericina B (1mg/kg/semana) . Se reserva para aquellos pacientes con múltiples recidivas a pesar de tratamiento con fluconazol o intolerancia a los azoles (CI). Otro estudio comparativo aleatorizado demostró la superioridad de fluconazol frente a itraconazol (200 mg/d) (42). Se recomienda, pues, el itraconazol solo en caso de fracaso o intolerancia a fluconazol (BI). Ketocozazol no es efectivo como terapia de mantenimiento (DII).

- **Manejo de la hipertensión intracraneal**

La elevación de la presión intracraneal es un importante factor que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la meningitis criptocócica. Se define como una presión de apertura >200 mm H₂O, medida con el paciente en posición de decúbito lateral. Con esta definición, el 75% de 221 pacientes con infección VIH incluidos en un reciente estudio (45), presentaron hipertensión intracraneal basal; un 25% tuvieron presiones de apertura >350 mm H₂O. Los pacientes con presión intracraneal elevada presentaron manifestaciones neurológicas más severas (papiledema, hipoacusia, disminución agudeza visual, reflejos patológicos, cefalea grave y alteraciones mentales); así como una peor respuesta al tratamiento en las dos primeras semanas.

La principal intervención para reducir la presión intracraneal es el drenaje pleural percutáneo (46) (AII). Se recomienda descartar lesiones ocupantes de espacio mediante pruebas radiológicas cerebrales previo a la realización de la punción lumbar inicial (BII). Los pacientes con presión extremadamente alta >400 mm H₂O pueden requerir drenaje lumbar, especialmente si se requieren frecuentes punciones lumbares o éstas fallan en el control de los síntomas de hipertensión intracraneal. En caso de fracaso de ambos métodos o en presencia de déficits neurológicos progresivos, está indicado la realización de shunt ventriculoperitoneal (46) (BII). La terapia con esteroides no se recomienda en pacientes con infección VIH, dada la intensa carga fúngica y la elevada replicación (DIII). Acetazolamida y manitol no han demostrado claro beneficio en el manejo de la hipertensión intracraneal en la meningitis criptocócica (DIII). Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para el estudio de la eficacia de acetazolamida en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en la meningitis criptocócica tuvo que interrumpirse prematuramente por efectos adversos graves en los pacientes que recibieron acetazolamida (47).

Tabla 5. Infecciones fúngicas en pacientes infectados por el VIH.

HONGOS			
<i>Candida sp.</i>	-Candidiasis oral -Esofagitis -Sistémica, endocarditis	-Solución de nistatina 3/d, 3-5 d. Fluconazol 100 mg/d ,vo., Ketoconazol 200mg/d, itraconazol 100 mg/d, 7-14 días -Fluconazol 100 mg/d, Itraconazol 200 mg/d, 10-14 días. Ketoconazol 400 mg, 14-21 días. -Anfotericina B, 0.5-1mg/kg/d, 2 sem., después 0.5-1, 1-3 veces/sem. Ambisome 1-3mg/kg/día, 2sem, después 0.5-1, 1-3 veces/sem.	Aparición de resistencia de <i>C.albicans</i> a imidazoles en pacientes con tratamiento prolongado. Sustitución por otras especies intrínsecamente resistentes (<i>C. krusei</i> , <i>C.tropicalis</i>)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis, criptococemia, afectación pulmonar, criptococoma, cutánea.	-Inducción: Anfotericina B, 0.7mg/kg, 2 sem (opcional+fluorocitosina 25mg/kg/6h, 2 sem). -Consolidación: Fluconazol 400mg/d, 8 sem. Después 200 mg/d indefinido.	Tratamiento de la hipertensión intracraneal: si P >25cm agua y sintomatología ó >35cm con/ sin síntomas, practicar punciones evacuadoras a diario(20-30ml), ó colocar drenaje externo ó derivación de LCR.
<i>Aspergillus spp.</i>	Afectación pulmonar, sinusal y diseminada.	Anfotericina B 0,7mg/kg/d iv, duración total no definida. Formulaciones lipídicas de Anfotericina. Itraconazol 600 mg/día vo. Caspofungina 70 mg IV,1 día, después 50mg/d. Voriconazol 6 mg/kg/12h (día 1), después 4mg/kg/12h.	Cirugía esencial en casos de endocarditis, endoftalmitis, abscesos SNC, infección partes blandas tras traumatismo ó quemadura, osteomielitis y pleuritis extensa.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Pulmonar, diseminada, sd. hemofagocítico, obstrucción mediastínica	Anfotericina B, 0.7-1mg/kg/d hasta 1-2.5 g. Continuar con itraconazol 200 mg/d, indefinido.	Endémico en algunas áreas de EE.UU., Centro y Sudamérica.

Bibliografía

1. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1999
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1989;320:545-550.
3. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Informe 1992-1999: 8 años de monitorización de la epidemia VIH/SIDA en Andalucía. Sevilla, 2000.
4. Barbado FJ, Pela JM. Fiebre de origen desconocido e infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1995;105:615-616.
5. Lozano F, Torres-Cisneros J, Bascuñana A, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:705-711.
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
7. Podzamczar D, Arribas JR, Mallolas J, Peña JM, Pulido F. Tratamiento de las Infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:376-392.
8. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Differences in study outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:623-632.
9. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between Efavirenz and Rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-690.
10. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49:185-189.
11. Benson CA, Cohn C, Willins P, et al. ACTG 223: An open prospective, randomized, study comparing efficacy and safety of claritromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patients with AIDS. 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago:1999; Abstract 249.
12. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of claritromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-1085.
13. Klein NC, Duncanson FP, Lenox Th, et al. Trimethoprin-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992;6:301-306.
14. Caumes E, Guermonprez G, Leconte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprin in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465-469.
15. Ribera E, López-Aldeguez J, Pérez-Elías MJ, Podzamczar D. Toxoplasmosis cerebral. *Enf Infecc Microbiol Cli* 1998;16(Supl.1):45-51.
16. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin versus pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-275.

17. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 1999;13:1063-1069.
18. Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías E, et al. Amphotericin B lipid complex vs meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a multicenter, open-label, blinded, randomized, parallel controlled clinical trial. 8th CROI, Chicago: 2001;abstract 33.
19. Canora J, Troncoso E, Escobar T, Hernández-Quero J. Tratamiento de la coinfección VIH-leishmaniasis visceral con un nuevo régimen de Anfotericina B liposomal (AMB-L). *Med Clin* 2001;116:395.
20. Martín DF. Treatment of cytomegalovirus (CMV) in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV clinical management. Vol 4. 1999 Medscape, Inc. <http://www.medscape.com>
21. Karavellas M, Lowder C, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 169-175.
22. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-1154.
23. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections in humans. 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1994;73:119-132.
24. Drancourt M, Bonnet E, Gallais H, Peloux Y, Raoult D. *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS. *J Infect* 1992; 24: 123-31.
25. Donisi A, Suardi MG, Casari S. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* 1996;10:359-362.
26. Rolfs RT, Riduan Joesoef M, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-313
27. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMRW* 1998; 47(RR-1): 38
28. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicilline G as the treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-4.
29. Ponz V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997;24:1204-1207.
30. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1242-3.
31. Pons V, Greenspan D, Debruin M, the Multicenter Study Group. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective, multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1311-6.
32. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998;104:33-9.

33. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazol oral solution and fluconazol tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997;176:227-232.
34. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
35. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis: background paper for development of 1993 STD treatment recommendations. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S80-90.
36. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
37. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301-8.
38. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, et al. Itraconazol compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992;6:185-90.
39. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
40. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS, et al. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:183-7.
41. Larsen RA, Bozzette SA, Jones B, et al. Fluconazol combined with flucytosine for cryptococcal meningitis in persons with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
42. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1362-8.
43. Lenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;11:1463-71.
44. White M, Cirricioni C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960-3.
45. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
46. Graybill RJ, Sobel J, Saag MS, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
47. Newton PN, Thai le N, Tip NQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:769-72.

Capítulo 31

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIMICROBIANOS DE USO EN EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

José Luis Prada Parda, Javier De la Torre Lima y Alfonso Del Arco Jiménez

CLASIFICACION DE LA FDA DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

- **Categoría A:** estudios suficientes en mujeres embarazadas, no hay riesgos.
- **Categoría B:** estudios en animales sin riesgo, pero no hay estudios en humanos, ó toxicidad en animales pero estudios en humanos sin riesgo.
- **Categoría C:** toxicidad en estudios animales y estudios en humanos insuficientes, aunque el beneficio puede superar el riesgo.
- **Categoría D:** evidencia de riesgos en humanos pero con beneficios potenciales importantes.
- **Categoría X:** anomalías fetales en humanos con riesgo superior a beneficios.

ANTIBIÓTICOS. BETALACTÁMICOS

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Ampicilina	VO: 500 mg y 1 g IV: 500 mg	VO: 250-500 mg/6 h IV:1-2 g /4-6 h	Efectos secundarios: Rash, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, leucopenia, eosinofilia, elevación de transaminasas, convulsiones, nefropatía, anafilaxia, flebitis.	Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido. Alopurinol: potencial aditivo para el rash Puede incrementar los efectos de la warfarina . Ajuste según filtrado glomerular (FG)
Ampicilina/sulbactam	VO: 375 mg IV ó IM: 1 g	VO: 375-750mg/8-12h IV:1-2 g /4-6 h		
Amoxicilina	VO: 125, 250, 500, 750 mg y 1 g IV ó IM: 500 mg y 1 g	VO:250-500 mg /8 h IV ó IM: 0,5-1g/8 h		
Amoxicilina Clavulánico	VO: 250, 500, y 875 mg IV: 500 mg, 1 y 2 g	VO: 250-875mg/8-12h IV: 1-2 g/6-8 h		
Aztreonam	IV ó IM: 500 mg, 1g y 2g	1-2 g /8-12 h		
Cefepima	IV ó IM: 500 mg, 1g y 2g	1-2 g /12 h	E. secundarios: Coombs positivo sin hemólisis, rash, fiebre, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flebitis, prolongación TP.	Aminoglucósidos: pueden incrementar potencial nefrotoxicidad. Embarazo: categoría B. Lactancia: evitarlo. Ajuste según FG

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Cefotaxima	IM: 250 y 500mg y 1g IV: 1 y 2g	IV ó IM: 2-12 g/6-8 h	E. secundarios: rash, diarrea, eosinofilia, fiebre, trombocitosis, leucopenia, flebitis, elevación de transaminasas, nefrotoxicidad.	Aminoglucósidos: pueden incrementar potencial nefrotoxicidad. Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG
Ceftadima	IV: 500 mg, 1g y 2g	IV o IM: 1-2 g /8-12 h	E. secundarios: rash, diarrea, flebitis, fiebre, eosinofilia, trombocitosis, leucopenia, elevación de transaminasas, nefrotoxicidad.	Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG
Ceftriaxona	IV: 250 mg, 500 mg, 1g y 2g	IV ó IM: 1-2 g /24 h	E. secundarios: rash, diarrea, eosinofilia, fiebre, trombocitosis, leucopenia, elevación de transaminasas, flebitis, nefrotoxicidad. Ocasionalmente concrecciones biliares.	Aminoglucósidos: pueden incrementar potencial nefrotoxicidad Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido.
Cloxacilina	VO: 500 mg IV: 500 mg y 1 g	VO: 0,5-1 g/4-6 h IV: 1-2 g/4-6 h	E. secundarios: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, leucopenia, hepatitis colostásica. Monitorizar TP si se usa con warfarina	↓ eficacia anticonceptivos Puede ↓ efectos ACO Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido
Imipenem	IM: 500 mg IV: 250-500 mg	IM: 0,25-1 g IM IV:/6-8 h	E. secundarios: Náuseas, vómitos, diarrea, hipersensibilidad cruzada con otros betalactámicos, flebitis, convulsiones, elevación de transaminasas, leucopenia, eosinofilia	Embarazo: categoría C. Lactancia: permitido. Ajuste según FG
Piperacilina Tazobactam	IV: 2 y 4 g	IV: 2-4 g/ 6-8 h	E. secundarios: Diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión, insomnio, convulsiones, flebitis.	Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG
Penicilina	- G sódica: IV: 0,5-1-2-5-10 MU - G procaina 0,6-1,2 MU - G benzatina IV: 1,2 y 4 mg con 0,6 MU/ml	IV: 0,5-5 MU/4-6 h IM: 0,6-2,4 MU /6-12h IM: 1,2-2,4 MU mensual	E. secundarios: Rash, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, leucopenia, eosinofilia, elevación de transaminasas, convulsiones, nefropatía, anafilaxia, flebitis	Embarazo: categoría B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG

ANTIBIÓTICOS. AMINOGLUCÓSIDOS

De manera común este grupo de antibióticos son nefrotóxicos, ototóxicos, pueden aumentar las transaminasas y la colemia. Deben evitarse o emplearse con precaución en pacientes con miastenia gravis. La nefrotoxicidad se potencia con el empleo concomitante de otros fármacos nefrotóxicos así como de diuréticos de asa, que incrementan su concentración renal. El empleo de dosis única diaria disminuye el potencial nefrotóxico.

Capítulo 31 . Características de los antimicrobianos de uso en el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	INTERACCIONES AJUSTES
Gentamicina	IV: 20, 40, 80 y 240 mg	IM ó IV: 3 mg/kg/día en 3 dosis ó 5.1 mg/kg/d IV: diluir en 50 a 200 ml de solución salina.	Ajuste según FG Embarazo: D Lactancia: evitar
Tobramicina	IM ó IV: 50 y 100 mg	IM ó IV: 3 mg/kg/día en 3 dosis ó 5.1 mg/kg/d	Ajuste según FG Embarazo: D Lactancia: evitar
Amikacina	IV: 500 mg	IV: 10 mg/kg/12 h, dos dosis, después 7.5 mg/kg/12 h, ó 15 mg/kg/d	Ajuste según FG Embarazo: D Lactancia: evitar
Estreptomina	Ver antiTBC		

ANTIBIÓTICOS. MACRÓLIDOS

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Eritromicina	VO: 500 mg Sol 100 ml (500 mg/5 ml); 60 y 120 ml (250/5 ml) IV: 1 g	VO ó IV: 1 a 4 g/día en 3-4 tomas.	Efectos secundarios: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, pérdidas reversibles de audición (sobre todo si insuficiencia renal)	Embarazo: B (no estolato) Lactancia: evitar Interacciones: con terfenadina ↑ niveles eritromicina (peligro de torsade de pointes). No asociar con ergotamínicos. Evitar triazolam y lovastatina. ↑ niveles de teofilina. Antagonismo con las lincosamidas. ↑ niveles de bromocriptina.
Azitromicina	VO: 250 mg, 500 mg, sobres monodosis de 150, 200, 250, 500 y 1000 mg. Sol 15 y 30 ml (200 mg en 5 ml) IV: 500 mg	MAC: 500 mg/d junto etambutol+/- rifabutin. Profilaxis MAC 1200 mg/semana ó 500 mg x 3 veces/semana. Criptosporidiosis: 600 mg/día+paramomicina. Uretritis gonocócica: 2 g monodosis. Chlamydia trachomatis: monodosis de 1 g. Resto 500 mg/día x 3 días.	Trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, dolor abdominal, menos frecuentemente fiebre, cefalea, rash, colestasis, ototoxicidad, nefritis, reacciones alérgicas	Antiácidos ↓ absorción. ↑ niveles de tacrolimus, fenitoína, ergotínicos, carbamazepina, digoxina, bromocriptina, astemizol, terfenadina, diisopiramide y triazolam Embarazo: B Lactancia: desconocido Ajuste según FG.

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Clarithromicina	VO: 250 y 500 mg. comprimidos unidía 500 mg, Susp 125 y 250 mg en 5 ml. IV: 500 mg	MAC y toxoplasmosis: 500 mg/12 horas. Infecciones vías respiratorias altas y bajas, piel y tejidos blandos 250-500 mg cada 12 horas	Cefalea, rash, vómitos, diarrea, elevación tiempo protrombina y urea. Menos frecuentes TV, prolongación espacio QT, elevación enzimas hepáticos, citopenias, temblor, vértigo, psicosis, hipoglucemia, anafilaxia, Contraindicado: uso con pimozide, astemizol, cisapride, terfenadina; combinación con ranitidina, citrato de bismuto, no usar en porfiria aguda intermitente	Inhibe p450 e incrementa entre otros: inhibidores de proteasa, delarividina, zidovudina, rifabutina, quinolonas., fluconazol... Embarazo: C Lactancia: evitar Ajuste según FG

ANTIBIÓTICOS. QUINOLONAS

En general las quinolonas no están recomendadas en pacientes por debajo de los 18 años, en aquellos con historia de patología tendinosa asociada a las mismas, en pacientes con alteraciones del SNC que disminuyan el umbral epileptógeno, junto con fármacos que como el foscarnet o el imipenem posean el mismo efecto y en pacientes con historia de arritmias o con alargamiento del QT. Emplear con precaución en insuficiencia cardiaca severa descompensada. No deben emplearse durante la lactancia ni en embarazadas.

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Moxifloxacino	VO: 400 mg	VO: 400 mg/día	No emplear en insuficiencia hepática (transaminasa > x5) o aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.	
Ciprofloxacino	VO: 250, 500 y 750mg. Sol. 10% 5 ml contiene 500 mg. IV: de 200 mg	VO: 250-750 mg/ 12 h IV: 200 mg/12 h.	E. secundarios: cefalea, rash, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento de transaminasas y creatinina, confusión, alucinaciones, fotosensibilidad. Potencia efecto anticoagulante de warfarina.	Disminuyen su absorción: antiácidos, ddl, quinapril y sulcrafato. Probenecid y ciclosporina aumentan sus niveles Ajuste según FG.
Ofloxacino	VO: 200 mg	VO: 200-400 mg/12h. Absorción no alterada por los alimentos.	E. secundarios: otosensibilidad, reacciones cutáneas, vasculitis, alteraciones neurológicas, hemáticas, hepáticas y gastrointestinales. Deterioro de función renal. No administrar en déficit de G6PDH. Contiene lactosa.	Ajuste según FG. Los antiácidos alcalinos disminuyen su absorción.

Capítulo 31 . Características de los antimicrobianos de uso en el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Levofloxacin	VO: 500 mg. IV: 500 mg.	500 mg/día, infecciones severas 500 mg/12 h. Biodisponibilidad VO 95%	Uso con precaución en pacientes con bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia o uso de antiarrítmicos de clase III.	Interacciones como ciprofloxacino, pero no interfiere con warfarina ni xantinas. Ajuste según FG.

ANTIBIÓTICOS. MISCELÁNEA

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Sulfadiazina	VO: 500 mg	Toxoplasmosis cerebral: 1-2 g oral cada 6 horas. Profilaxis: 2-4 g al día Nocardia: 1 g cada 6 horas.	Hipersensibilidad, rash, fiebre medicamentosa, urticaria, cristuria, anemia, trombopenia, leucopenia, anemia hemolítica	Incrementa efecto de ACO, hipoglucemiantes, metotrexato y fenitoína. Reduce efecto de ciclosporina y digoxina Embarazo: C Lactancia: Contraindicada Ajuste según FG.
Trimetopim Sulfametoxazol	VO: 80 mg TMP y 400 mg SMX, Forte: 160 mg TMP y 800 mg SMX. IV: 160 mg TMP y 800 mg SMX	Tto PCP y Nocardia: 5 mg/kg/8 h del componente de trimetopim. Para PCP 21 días. Profilaxis PCP 1VO SF 3 veces/semana. Profilaxis toxoplasmosis: 1 VO SF/día. Tto Isospora: 1 VO: cada 6-8 h y mantenimiento 1 VO 3 veces/semana. Salmonella 1 VO SF/12 h	Exantema (mas del 50% con infección VIH), eritema nodoso, eritema multiforme, náuseas, vómitos, leucopenia, neutropenia, trombopenia, anemia hemolítica, aplásica o megaloblástica, citolisis, temblor, ataxia, apatía, meningitis aséptica, hiperpotasemia, fiebre	Incrementa los niveles de ACO, fenitoína y procainamida. Embarazo: C,D Lactancia: Compatible. Ajuste según FG.
Teicoplanina	IV ó IM: 200 y 400 mg	Infecciones leves-moderadas: 400 mg IV o IM primer día seguido de 200 mg al día. Infecciones graves: 400 mg IV/12 horas 1-4 días seguidos de 400 mg al día	E. secundarios: Dolor en lugar punción, eosinofilia y trombopenia, fiebre y rash. Excepcionalmente s. hombre rojo y nefrotoxicidad. Reacciones cruzadas con vancomicina. Incompatible en la misma solución con aminoglucósidos y ciprofloxacino.	Embarazo: B. Lactancia: evitar Ajuste según FG

La infección por el VIH: Guía Práctica

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Vancomicina	IV: 500 mg y 1 g. VO: 500 mg.	IV: microorganismos sensibles: 2 gramos/ día en 2-4 dosis. VO para colitis pseudomembranosa: 0,5-2 g en 3-4 dosis.	Hipotensión, Síndrome del hombre rojo, erupción, nefrotoxicidad, ototoxicidad. La heparina puede inactivarla. No mezclar con cloramfenicol, netilmicina, corticoides, aminofilina y penicilina G potásica	Potencia la toxicidad de anestésicos y otros nefro y ototóxicos Embarazo: C Lactancia: evitar Ajuste según FG
Clindamicina	VO: 150 y 300 mg. IV: 600 mg.	PCP: 600-900 mg/ 6-8 h IV ó 300-450/6 h VO junto a 15 mg de primaquina al día. Toxoplasmosis: 600 mg IV/6h ó 300-450 mg oral /6h +pirimetamina Otras infecciones: 600-900 IV/8 h o 150-300 mg VO/ 6-8 h	Diarrea, náuseas, vómitos, rash, urticaria, prurito, Síndrome de Stevens-Johnson.	Loperamida aumenta el riesgo de diarrea y colitis por <i>Clostridium difficile</i> . Embarazo: B Lactancia: evitar No ajuste en insuficiencia renal
Rifampicina	Ver antituberculosos			
Linezolid	VO: 600 mg, sol. 100 mg/5ml IV: solución para perfusión 2 mg/ml	600 mg/12 h, de 10 a 14 días.	E. secundarios: diarrea, náuseas, cefaleas, muguet, alteraciones hepáticas, elevación de la urea, alteración de la kaliemia, neutrofilia, eosinofilia, anemia, alteración recuento plaquetario	Embarazo: C Lactancia: desaconsejada
Doxiciclina	VO: 100 mg y sol. 50 mg/5ml. IV: 100 mg	Infecciones del tracto respiratorio y C trachomatis: 100 mg/12h. Angiomatosis bacilar: 100 mg/12 h 6 semanas	Trastornos del tracto gastrointestinal.	↑ concentración de ciclosporina y ACO ↓ vida media, rifampicina, barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina y alcohol Embarazo: categoría D Lactancia: puede usarse Ajuste según FG
Metronidazol	VO: 250 y 500 mg. IV: 500 mg	250-750 mg cada 8-12 horas según gravedad	Intolerancia gastrointestinal, glósitis, cefalea, ataxia, urticaria, neuropatía periférica, efecto antabús	↓ su concentración: cimetidina y barbitúricos. ↑ la concentración de fenitoína y ACO Embarazo: categoría B (no en primer trimestre) Lactancia: Contraindicado

ANTITUBERCULOSOS

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Isoniacida	VO: 50, 150 mg. IV: 300 mg.	Profilaxis y tto TBC: 5 mg/kg/d	Hepatotoxicidad, polineuropatía, rash, anemia (debe administrarse 10-50 mg de piridoxina), fiebre, urticaria, crisis comiciales, reacciones psicóticas, neuritis óptica, artralgias, vasculitis, síndrome lupus like, agranulocitosis y anemia hemolítica (déficit G6PDH)	Embarazo: C Lactancia: evitar I.renal: Si aclaramiento inferior a 10 ml/min reducir al 50%
Rifampicina	VO: 300 , 600 mg, Sol. al 2%. IV: 600 mg	Profilaxis y tto TBC: 10 mg/kg/d, máximo 600 mg/d.	Hepatotoxicidad, rash, fiebre, náuseas y vómitos. La administración intermitente puede originar cuadro pseudogripal y reacciones inmunes como trombopenia, leucopenia, anemia hemolítica, nefritis intersticial y necrosis tubular aguda	Induce el citocromo P450: ↓ niveles de efavirenz, inhibidores de proteasa salvo ritonavir o este junto a saquinavir Embarazo: C Lactancia: evitar.
Pirazinamida	VO: 250 mg.	Profilaxis y tto TBC: 25 mg/kg/d.	Hepatotoxicidad, hiperuricemia, intolerancia gastrointestinal, fiebre anemia sideroblástica. Reacciones de hepatotoxicidad severa con uso simultáneo con rifampicina.	Embarazo: C. Lactancia: desaconsejada Ajuste según FG
Etambutol	VO: 400 mg IV: 1 g/10 ml.	Tuberculosis: 15-25 mg/kg y día en una dosis. Mycobacterium avium: 15 mg/kg/día	Neuritis retrobulbar, intolerancia gastrointestinal, hipersensibilidad y polineuropatía. Los antiácidos disminuyen su absorción	Embarazo: A Lactancia: evitar Ajuste según FG
Estreptomicina	IV: 1 g	Tuberculosis: 15 mg/kg y día (máximo 1 g/24 horas)	Toxicidad vestibular y renal, erupción cutánea, alteración de la placa neuromuscular y neuropatía periférica	Embarazo: categoría D Lactancia: evitar Ajuste según FG

ANTIPARASITARIOS

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Albendazol	VO: 400 mg	Tratamiento de microsporidiosis: 400-800 mg cada 12 horas durante 3 semanas. Activo frente <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> larva migrans, teniasis e hidatidosis	Hepatotoxicidad y pancitopenia reversible	La administración de cimetidina aumenta los niveles de mebendazol Embarazo: Categoría C Lactancia: evitar
Alopurinol	VO: 100 y 300 mg	Tratamiento de la Leishmaniasis: 15 mg/kg y día en tres dosis	Rash, necrosis epidérmica tóxica, fiebre, escalofríos, leucopenia, eosinofilia, artralgias, vasculitis, alopecia, trastornos gastrointestinales, neuritis periférica, cefalea, hepato y nefrotoxicidad.	Aumenta la toxicidad de ciclofosfamida, azatioprina, ACO, fenitoína, vidarabina, mercaptopurina y teofilina. Embarazo: evitar Lactancia: evitar. Ajuste según FG
Antimoniato de meglumida	IV: 5 ml con 85 mg/ml de antimonio	Tratamiento de Leishmaniasis visceral: 20 mg/kg y día máximo 850 mg/día IV ó IM.	Anorexia, náuseas, vómitos, mialgias, cefalea, alargamiento del QT, inversión onda T, anemia hemolítica, fiebre, diarrea, y rara vez muerte súbita. Evitar si insuficiencia hepática grave	Embarazo: evitar si hay alternativa. Lactancia: evitar si hay alternativa Si aclaramiento > 10 ml/min no ajuste
Atovaquona	VO: 250 mg, Sol. 750 mg/ 5ml	Tto y profilaxis PCP 750 mg cada 8 horas con comida ó 750 mg en suspensión cada 12 horas	Fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea, diarrea, insomnio. Se han descrito casos de eritema multiforme. Alteraciones de laboratorio: anemia, neutropenia, hiponatremia, hiperglucemia, aumento de transaminasas y de amilasa. Aumenta la concentración sérica de fenitoína, valproato, diazepam, anfotericina B e hipoglucemiantes.	Rifampicina reduce sus niveles al 50%. Embarazo: C. Lactancia: desconocido. No ajuste si aclaramiento > 10 ml/min
Dapsona	VO: 25 mg	PCP 100 mg/día+ trimetoprim 15 mg/día. Para profilaxis de PCP 100 mg/día. Para profilaxis de PCP y Toxoplasmosis: 50 mg/día + pirimetamina 50 mg/semana + ácido folínico 25 mg/semana	Hemólisis con dosis superiores a 200 mg/día o inferiores si déficit de glucosa 6 P deshidrogenasa. Anorexia, náuseas, vómitos, hipersensibilidad cutánea, dermatitis exfoliativa, síndrome por sulfonas. Se han descrito casos de agranulocitosis, anemia aplásica y polineuropatía periférica	Disminuyen su absorción los antiácidos anti-H2, omeprazol y ddl. Disminuyen sus niveles rifampicina y rifabutina. Embarazo: C Lactancia: desaconsejada Ajuste si aclaramiento < 10 ml/min

Capítulo 31 . Características de los antimicrobianos de uso en el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Paramomicina	VO: 250 mg	Criptosporidiosis: 1 g cada 12 horas oral	Náuseas, vómitos, diarrea. Si absorción cefalea, rash, vértigo, oto y nefrotoxicidad. Uso con precaución en insuficiencia renal	Disminuye niveles de digoxina, vitamina A y metotrexato. Potencia efecto de ACO, bloqueantes neuromusculares y antibióticos polipeptídicos. Embarazo: categoría C. Lactancia: permitida
Pentamidina	IV: 300 mg	Tto y profilaxis primaria y secundaria de PCP: 3-4 mg/kg y día vía IV o en aerosol (broncodilatación previa con salbutamol). No recomendable IM. Efectiva frente a <i>Leishmania</i>	IV: Hipotensión (administrar en decúbito), disnea, taquicardia, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, sabor metálico. Hipoglucemia, diabetes, insuficiencia renal, hepatotoxicidad, alteraciones hematológicas, erupción, hipocalcemia, hipercalemia, alucinaciones, pancreatitis. Aerosol: odinofagia, broncoconstricción y hemoptisis. IM: abscesos y necrosis hística	Potencia nefrotoxicidad de anfotericina B, foscarnet o aminoglicósidos. Embarazo: C. Lactancia: contraindicado Ajuste según FG
Primetamina	VO: de 25 mg	Toxoplasmosis SNC: 50-100 mg/día junto a sulfadiacina (1 g/6h) o clindamicina (600 mg cada 6 horas VO o IV) Profilaxis toxoplasmosis SNC: 25 mg junto con sulfadiacina 2-4 g/día o clindamicina 1,2-1,8 g/día	Anemia, leucopenia, trombopenia y agranulocitosis por mielosupresión. Intolerancia gastrointestinal, temblor crisis comiciales, erupción cutánea y eosinofilia. Reacciones de hipersensibilidad más frecuentes cuando se asocia a sulfadoxina u otra sulfamida	Efecto sinérgico con dapsona y sulfamidas. Con uso concomitante pierde efecto antitoxoplasma. Antiácidos disminuyen su absorción. Embarazo: C Lactancia: contraindicado
Primaquina	VO: 15 mg (MEXT)	PCP: 15 mg al día junto con Clindamicina 600 mg cada 6-8 horas	E. secundarios Anorexia, náuseas, vómitos, molestias epigástricas, prurito, alteraciones visuales. Hemólisis con dosis altas o déficit de glucosa 6 P deshidrogenasa	Embarazo: C Lactancia: evitar Metabolización hepática
Trimetrexato	IV: 25 y 200 mg (MEXT)	PCP: 45 mg/m ² IV. Debe administrarse folinato cálcico 20 mg/m ² cada 6 horas VO o IV al menos el día después de la administración.	E. secundarios Neutropenia, trombopenia, aumento de transaminasas, nefrotoxicidad, exantema y neuropatía periférica	Embarazo: D Lactancia: contraindicada

ANTIVIRALES (SALVO ANTIRRETROVIRALES)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Ganciclovir	VO: 250 mg. IV: inyectables de 500 mg (10 ml)	Inducción retinitis CMV: 5 mg/kg/12 h, 14-21 días Mantenimiento 5 mg/kg/d x7 d/semana ó 6 mg/kg/d x5 d/semana. Tto VO:retinitis CMV: 1000 mg/8 h ó 500 mg x 6 veces/día con comida	E. secundarios: Fiebre, rash, dolor abdominal, diarrea, náuseas, anorexia, vómitos, anemia, leucopenia, confusión, neuropatía, cefalea, parestesias, debilidad, prurito, trombopenia, neutropenia, alopecia, arritmias, ataxia, broncoespasmo, psicosis, convulsiones, urticaria, eosinofilia, hemorragias, Stevens-Johnson, insuficiencia renal, SIADH, pérdida de agudeza visual.	Aumenta niveles de ddl. Con imipenem aumenta la frecuencia de convulsiones Zidovudina potencia la mielotoxicidad Embarazo: C. Lactancia: contraindicado Ajuste según FG tanto IV como oral
Foscarnet	IV: inyectable 6 g en 250 cc (24 mg/ml)	Dosis inicial de 120-240 mg/kg en dos dosis seguido de una dosis de mantenimiento de 60-120 mg/kg en dosis única.	E. secundarios: Fiebre, cefalea, convulsiones, náuseas, diarrea, vómitos, anemia deterioro función renal, fatiga, malestar, mareos, hipostesia, rash, depresión, confusión, ansiedad, alteraciones electrolitos, leucopenia, trombopenia, trombosis, dolor en el lugar de infusión, parestesias, rigidez, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, anorexia. Monitorizar función renal.	Ciprofloxacino: puede incrementar comicialidad. Evitar ciclosporina y otros nefrotóxicos por efecto sinérgico. Pentamidina: ↑ hipocalcemia ritonavir, saquinavir: ↑ riesgo insuficiencia renal. Embarazo: C. Lactancia: contraindicado Ajuste según FG.
Cidofovir	IV: 75 mg/ml (5 ml)	5mg/kg en 1h/semana, 2 semanas consecutivas después igual dosis bisemanal. Probenecid 2 g VO: 3 h previas y 1g a las 2 y 8 h después (total 4 g). Hidratar con 1 l salino previo infusión.	E. secundarios: Proteinuria, insuficiencia renal, uveitis, neutropenia, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, hipotonía ocular, acidosis metabólica. Probenecid: escalofríos, fiebre, cefalea, exantema, náuseas.	Fármacos nefrotóxicos: evitar para minimizar deterioro de la función renal Embarazo: C. Lactancia: contraindicado Ajuste según FG
Aciclovir	VO: 200 y 800 mg, Sol de 200 mg/5 ml (480 ml). IV: 250 mg	Entre 1-4 g/día VO en 5 tomas 15-30 mg/kg/día IV repartidos en 3 dosis.	E. secundarios: Flebitis, temblor, confusión, fiebre, convulsiones, coma, hipotensión, insuficiencia renal, hematuria, elevación transaminasas, exantema, náuseas, cefalea, sudoración vértigo, insomnio, linfadenopatía, calambres musculares. Precaución en enfermedad renal o con nefrotóxicos.	Zidovudina: incrementa toxicidad SNC. Embarazo: B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG

Capítulo 31 . Características de los antimicrobianos de uso en el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Valaciclovir	VO: 500 mg.	- Zóster: 1000 mg/8 h - Herpes simple: 500 mg/12 h	E. secundarios: Náuseas, cefalea, elevación de transaminasas, exantema, vértigo, insomnio, depresión, artralgias, leucopenia, trombopenia y anemia Precaución en enfermedad renal o con otros fármacos nefrotóxicos.	Embarazo: B. Lactancia: permitido. Ajuste según FG
Famciclovir	VO: 125 y 250 mg	250-500 mg tid	E. secundarios: Fatiga, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea, prurito, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal. Anorexia, parestesias. Precaución en enfermedad renal.	Embarazo: B. Lactancia: contraindicado Ajuste según FG
Ribavirina	VO: 200 mg	>75 Kg: 600 mg/12 h <75 Kg: 400 mg AM y 600 mg PM	E. secundarios: (documentados en combinación con INF): mareos, cefalea, fiebre, insomnio, depresión, irritabilidad, alopecia, rash, náuseas, anorexia, anemia, leucopenia, trombopenia, ictericia, artromialgias, rigidez, s. gripal. Precaución en pacientes con anemia y enfermedad cardíaca o psiquiátrica preexistentes.	Embarazo: X. Lactancia: contraindicado Contraindicado si filtrado glomerular < 50 ml/min y en hemoglobinopatías
Interferón α	(INF α 2 a) Vial 3, 9, 18 y 36 MU (INF α 2 b) Vial 3, 5, 10, 18, 25 y 50 MU. (INF α 2 a peg) Vial 1 ml (180 μ g/ml). (INF α 2 b peg) IV: 50, 80, 100 y 120 μ g/ml.	Siempre SC VHC: 3 MU 3 veces/sem de INF α ó 1 μ g/kg/sem de INF α pegilado VHB: 30-35 MU/sem.	E. secundarios: S. gripal, dolor torácico, edemas, hipertensión, astenia, rash, síntomas neuropsiquiátricos, cefalea, mareos, confusión, alopecia, anorexia, hipocalcemia, hiperglucemia, elevación de transaminasas, náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, proteinuria, miocardiopatía, anemia, leucopenia, trombopenia, arritmias, hipoacusia. Usar con precaución en pacientes con epilepsia, mielosupresión, deterioro renal, hepático, pulmonar, enfermedad cardíaca o psiquiátrica y diabetes.	Embarazo: B. Lactancia: contraindicado Zidovudina: potencia mielotoxicidad. Teofilinas: reduce su aclaramiento Ajuste según FG

ANTIFÚNGICOS. TRIAZOLES

La familia de los antifúngicos denominados azoles, se clasifican en dos grupos: los triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol) y los imidazoles (clotrimazol, ketoconazol, miconazol). En la práctica clínica los triazoles han sustituido al uso sistémico de cualquiera de los imidazoles, que han quedado relegados a la vía tópica. Los triazoles pueden incrementar los niveles de fármacos como la warfarina o la ciclosporina, cisaprida, terfenadina, astemizol, benzodiacepinas, antidiabéticos orales o digoxina. Por otra parte fármacos como la rifampicina, la fenitoína, sirolimus o fenobarbital, que son inductores en la vía del CyP450 aceleran el metabolismo de los triazoles y dan lugar a niveles subterapéuticos.

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Fluconazol	VO: 50, 100, 150 y 200, sol de 10, 40 mg/ml. IV: 100, 200 y 400	Dosis: 200 mg/d en infecciones localizadas; esofagitis candidiásica: 400 mg/d; infecciones sistémicas 800-2000 mg/d. Pasar 100 mg en 30 min, 200 mg en 60 min.	E. secundarios: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea y rash. Alteraciones hematológicas, hepáticas y renales.	Embarazo: C. Lactancia: desconocido Insuficiencia renal: ↓50% si AcCr 20-50 ml/min y 75% si <20 ml/min.
Itraconazol	VO: 100 mg, sol de 10 mg/ml IV: 250 mg*	Dosis: 100-400 mg/día IV: diluir en 50 ml de salino, pasar > 60 min	E. secundarios: náuseas, dolor abdominal y estreñimiento, cefaleas, alteraciones hepáticas, menstruales, vértigo, rash. Si monitorización niveles, objetivo > 1 µg/ml. ↓ su absorción fármacos que ↑ pH gástrico.	Embarazo: C Lactancia: valorar riesgo Insuficiencia renal: no ajuste Insuficiencia hepática: precaución
Voriconazol	VO: 50 y 200 mg, IV: 200 mg , diluir hasta 20 ml con agua (10 mg/ml); Perfusión con salino o glucosa 5% a 2-5 mg/ml (200 mg en 100 ml: 2 mg/ml).	Dosis: IV: 2 dosis de 6 mg/kg/12 h, después 4 mg/kg/d. VO: 2 dosis 400 mg/12 h (peso ≥ 40 Kg) o 200 mg/12 h (peso <40 Kg). Después, 200 mg/12 h (peso ≥ 40 Kg) y 100 mg/12 h (peso < 40 kg)	Efectos secundarios: fiebre, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, edemas, erupción cutánea y alteración de la visión. VO: tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas	Embarazo: no estudios Lactancia: no estudios Insuficiencia renal: no ajuste. Insuficiencia hepática: en leve-moderada (Child A-B) reducir 50% dosis mantenimiento. Fenitoína : ↑ mantenimiento en 100%.

ANTIFÚNGICOS. ANFOTERICINAS

Para cualquier presentación de anfotericina debemos de realizar un test de prueba con 1 mg en 20-30 minutos y una premedicación que consistirá en: 30-60 min antes administrar un AINE (ibuprofeno) con o sin difenhidramina o paracetamol con difenhidramina, o 50-100 mg de hidrocortisona. Si escalofríos durante la infusión: meperidina. La infusión se debe de realizar de manera estándar en 2 horas, puede reducirse a 1 hora si la tolerancia es buena y alargarse hasta 6 horas si fuera preciso, especialmente la formulaciones lipídicas deben ser agitada al principio de la administración y a las 2 horas si la misma se ha alargado. Las reacciones de infusión aparecen de 1 a 3 horas tras el inicio y son más frecuentes con la formula convencional, disminuyen con la terapia continuada. Los efectos secundarios comunes son la anafilaxia, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, malestar, alteraciones electrolíticas: hipocaliemia, sobre todo si está en tratamiento con corticoides, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia; la hipocaliemia incrementa la toxicidad de la digoxina y de los bloqueantes neuromusculares; nefrotoxicidad, que es mayor en la formula convencional, pero todas pueden presentarlas e igualmente todas potencian los efectos nefrotóxicos de otros fármacos. Las tres son categoría B del embarazo y la lactancia está contraindicada.

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Anfotericina B convencional	IV: 50 mg. Reconstituirse con agua estéril.	Dosis de mantenimiento 0.25 -1.5 mg/kg/día, Duración: 4-12 semanas o dosis acumulativa 1-4 g	La luz durante la infusión no altera de forma significativa su efecto.	Insuficiencia renal la dosis total puede reducirse a un 50% pero es preferible emplear la formulación liposomal
Anfotericina B complejo lipídico	IV: (5 mg/ml) de 10 ml y 20 ml.	Dosis: 2.5-5 mg/kg/día en dosis única.	Conservar entre 2 y 8°C y protegidos de la luz. Agitar el vial. No diluir en salino ni otras soluciones con drogas o electrolitos. No emplear filtros en línea < 5 micras	Insuficiencia renal y diálisis no precisa ajuste. Vigilar función renal, concentraciones de K, Mg y función hepática.
Anfotericina B liposomal	IV: 50 mg	Dosis inicial: 3 mg/kg/d. Infecciones sistémicas 3-5 mg/kg/d. Meningitis criptocócica 6 mg/kg/d. Leishmaniasis visceral: 4 mg/kg/d Días: 1 a 5 y 10, 17, 24, 31 y 38.	Reconstituir con agua estéril (sin agente bacteriostático), después debe diluir con glucosa al 5%, concentración final de 1-2 mg/ml, comenzar en la 6 horas posteriores a la dilución. Emplear filtro con poro > 1 micra.	Insuficiencia renal: no precisa ajuste, ni suplementos de dosis en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

ANTIFÚNGICOS. MISCELÁNEA

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS PRECAUCIONES	INTERACCIONES AJUSTES
Nistatina	VO: sol 100.000 U/ml (5 ml, 60 ml, 480 ml).	4 a 6 ml 4-5 veces al día	E. secundarios: Reacción alérgica desde dermatitis de contacto hasta sdr Steven-Johnson. Náuseas, vómitos, diarrea. Evitar contacto con los ojos Garantizar buena hidratación	Embarazo: B/C Lactancia: seguro
Caspofungina	IV: 50 y 70 mg. Diluir en 250 ml de salino a pasar en 60 min.	Dosis: 70 mg en infusión lenta (más de 1 hora) el primer día, después 50 mg diarios con el límite de 2 semana de tratamiento. No emplear fluidos que contengan glucosa	No datos de seguridad más allá de 2 semanas de tratamiento. E. secundarios: cefalea, fiebre, incremento de la fosfatasa alcalina del 3 al 11%, y transaminasas en mas del 13%. ↑ dosis si empleo de inductores enzimáticos (carbamazepina, dexametasona, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína y rifampicina).	Embarazo: C/D Lactancia: contraindicada Insuficiencia hepática: moderada (Child-Pugh 7-9) inicial 70 mg, después 35 mg/d.
5-Flucitosina	VO: 250 y 500 mg. IV: 2.5 g	Dosis: de 50-150 mg/kg/día repartida en 4 dosis cada 6 horas. Perfusión IV: lenta (dilución en 250 ml cada 6 horas). Efecto sinérgico con la anfotericina B Puede ingerirse con alimentos.	Proteger de la luz. E. secundarios: insuficiencia renal, toxicidad SNC, hipoglucemia, hipocalcemia, náuseas, vómitos, diarrea, anemia, leucopenia, trombopenia, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, neuropatía periférica, pérdida de audición. Niveles terapéuticos: 25-100 µg/ml, no exceder 100-120 µg/ml	Embarazo: C Lactancia: desconocido. Ajuste según FG

Bibliografía

- 2001 UpToDate. www.uptodate.com
- Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 5TH ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
- Mensa J, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Prats G, Dominguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 12ª ed. Barcelona: Masson, 2002.
- Bartlett J. Pocket book of infectious diseases therapy. 10ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Alós JI. Quinolonas. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21:261-268.
- Palomino J, Pachón J. Aminoglicósidos. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21:105-115.
- Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21:42-55.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21:157-165.
- Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21:200-208.
- Bartlett J, Gallant J. Medical management of HIV infection. 2001-2002 Ed. Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases.

Capítulo 32

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Emilio Pujol de la Llave, Antonio Rivero Román, Fuensanta Cuesta López y Pompeyo Viciano Fernández

INTRODUCCIÓN

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico de terapia antirretroviral, que demostró que el tratamiento con zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes con infección VIH muy avanzada aunque el beneficio clínico declinaba con el tiempo (1). El uso simultáneo de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleosidos (ITIAN) demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico aunque no conseguía reducir de forma sostenida la viremia plasmática hasta cifras indetectables, con lo que la progresión clínica no se detenía (2). A finales de 1995 se demostró que la asociación de un inhibidor de Proteasa (IP) y dos ITIAN controlaba de forma sostenida la replicación viral, consiguiendo evitar o revertir el deterioro inmunológico ocasionado por el VIH y con ello disminuir de forma significativa de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el retrovirus (3). Este tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), fue denominado en la literatura anglosajona con las siglas HAART(highly active antiretroviral therapy). En la actualidad se encuentra suficientemente demostrado que el TARGA tiene una relación costo beneficio positiva, disminuyendo de forma significativa no solo la mortalidad de los pacientes sino también los costes sanitarios globales que ocasiona su atención en ausencia de tratamiento (4).

En toda enfermedad infecciosa el objetivo ideal del tratamiento es la completa erradicación del patógeno responsable. Esto, en la actualidad, es un objetivo inalcanzable en el caso de la infección por el VIH, debido a la persistencia de reservorios latentes del VIH, incluso en aquellos pacientes en los que la terapia antirretroviral ha conseguido una supresión completa y prolongada de la replicación viral (5-6). Se ha calculado que el tiempo necesario de TARGA para conseguir la erradicación del VIH sería de 7-10 años con respuesta viral sostenida (7), e incluso otros estudios sugieren que el tiempo de respuesta virológica necesario para conseguir la erradicación sería superior a los 60 años (8). Es por ello por lo que el objetivo principal del TARGA, en el momento actual, no puede ser conseguir la erradicación del virus, sino conseguir una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los pacientes y, con ello, el desarrollo de infecciones o tumores oportunistas, la progresión a SIDA y la muerte (9).

Para controlar la Infección VIH y evitar los efectos de la replicación viral sobre el sistema inmunitario y por ende sobre la progresión de la enfermedad, es necesario que la

terapia consiga una supresión viral sostenida y máxima, con viremia plasmática indetectable utilizando técnicas que permitan detectar más de 50 copias de VIH-RNA/ml.

La viremia plasmática es un marcador independiente de progresión a SIDA (10). Por ello el régimen terapéutico que se elija debe ser suficientemente potente para conseguir a los 6 meses de iniciada la terapia que la viremia plasmática sea indetectable < 400 copias/ml, < 50 copias/ml con técnicas ultrasensibles. Este objetivo se consigue en pacientes no tratados previamente ("naives") participantes en ensayos clínicos hasta en más del 80 % de los casos, pero en la práctica clínica esta cifra baja a 50 % (11). De estos pacientes que consiguen alcanzar una carga viral indetectable el 20% vuelve a presentar viremia detectable a los dos años (12).

Conseguir y mantener la supresión viral se acompaña de la restauración del sistema inmune expresada tanto con la elevación de las cifras de linfocitos CD4+ como mediante la mejoría de la respuesta funcional inmune. Todo ello va a tener como consecuencia la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de la morbimortalidad del VIH (Tabla nº 1) (13). Durante los primeros meses de TARGA el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas es alto, y por tanto estos pacientes deben ser vigilados estrechamente. El riesgo es especialmente alto en los pacientes con linfocitos CD4+ basales < 50 cel/ μ L y se reduce si los pacientes elevan en los 6 primeros meses de terapia los linfocitos CD4+ en al menos 50 cel/ μ L y alcanzan viremia indetectable (14).

En algunos pacientes se observan discrepancias entre la carga viral y la respuesta de linfocitos CD4+, con caída progresiva de éstos pese a tener carga viral indetectable. Ello es debido a la presencia de replicación viral residual de bajo grado (15). En otros casos se observa una buena respuesta de linfocitos CD4+ pese a que no se consiga una supresión viral completa. Aunque ello no sea el objetivo terapéutico ideal, esta situación puede tener beneficio clínico, virológico e inmunológico (16).

Se han podido identificar una serie de factores asociados a la supresión virológica:

- Viremia plasmática basal baja
- Linfocitos CD4+ basal elevados
- Caída rápida de la viremia plasmática
- Descenso de la viremia por debajo de 50 copias/ml
- Adherencia al tratamiento

Un objetivo adicional importante del tratamiento es elegir un régimen terapéutico que preserve futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso.

INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS. (Tablas nº 2, 3, 4 y 5)

La decisión de iniciar tratamiento antirretroviral en un paciente asintomático debe estar basada en el riesgo que tenga ese paciente de progresar a SIDA. Ello se puede estimar en función de la viremia plasmática y la cifra basal de linfocitos CD4+. Otros aspectos que deben ser considerados a la hora de tomar la decisión de iniciar el TARGA son, según los datos obtenidos del Multicenter AIDS Cohort Study (ver capítulo nº5), la pendiente de caída de los linfocitos CD4+, la motivación del paciente para comenzar

el tratamiento, los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento y la adherencia al régimen terapéutico prescrito.

En años recientes la decisión de iniciar tratamiento se basaba básicamente en la situación virológica del paciente, independiente de las cifras de linfocitos CD4+, ello provocaba un inicio más temprano del TAR (17). Las enseñanzas de estos últimos años han llevado a todos los grupos de expertos a recomendar un inicio más tardío del TAR basándose en criterios clínicos e inmunológicos más que virológicos. Los hechos que apoyan este "retraso" en el inicio del tratamiento son la posibilidad de reconstitución inmune incluso en fases muy avanzadas de la enfermedad, la dificultad de mantener una buena adherencia al TAR y los frecuentes efectos secundarios de éstos. Por ello, en la actualidad se deben plantear un inicio del tratamiento más tardío con una mayor individualización de las decisiones y la opción de ofrecer alternativas terapéuticas que incluyan terapia diferida, terapia de inducción y mantenimiento, regímenes sin IP, interrupción planificada de tratamiento, intensificación de tratamiento, terapia inmune y autoinmunización (18).

Varios ensayos clínicos randomizados evidencian el beneficio de tratar a los pacientes que tienen CD4+ < 200 cel/μL (19) pero el momento óptimo para iniciar el TAR en aquellos pacientes que tienen CD4+ > 200 cel/μL está sometido aún a controversias. En una evaluación de 231 pacientes con CD4+ entre 201-350 cel/μL el riesgo de progresión a SIDA a los 3 años fue de 4,1% para los pacientes con RNA <20.000; 36,4% en los que tenían RNA 20.001-55.000 copias/ml; y 64,4% para los que tenían RNA > 55.000 copias/ml. Estos datos indican que cierto grupo de pacientes con CD4+ > 200 cel/μL tienen un riesgo de progresión a SIDA a 3 años importante (20).

En diversos estudios de cohortes se evidencia que una cifra de linfocitos CD4+ baja y una viremia plasmática elevada no se asocian a una mala respuesta virológica, aunque en los pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml la supresión virológica se alcanza más lentamente (21). En otros estudios poblacionales se evidencia que los pacientes que iniciaban el TAR con una cifra de linfocitos CD4+ > 200 cel/μL tenían bajos índices de progresión y muerte, mientras que los pacientes que iniciaban el TAR con cifras inferiores a 199 cel/μL tenían una mayor mortalidad y progresión que se acentuaba aún más en el subgrupo con cifras menores de 50 cel/μL (20).

En la tabla 2 se resumen algunos de los argumentos esgrimidos para un inicio temprano o tardío del tratamiento antirretroviral.

En las tablas nº 3, 4 y 5 están recogidas las recomendaciones de las guías de expertos más utilizadas en nuestro país (22-24).

RÉGIMEN TERAPÉUTICO INICIAL (Tabla nº 6)

Una vez adoptada entre el paciente y su médico la decisión de iniciar la terapia antirretroviral, la elección del régimen terapéutico debe individualizarse basándose en la potencia demostrada en los distintos ensayos clínicos de las diversas combinaciones de fármacos, la tolerabilidad, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la preservación de opciones terapéuticas futuras y los resultados de estudios de resistencia si se han realizado.

La opción de tratamiento con IP potenciados con dosis bajas de ritonavir es una excelente alternativa terapéutica que aprovecha de forma beneficiosa el efecto inhibidor que el ritonavir tiene sobre el citocromo P450, consiguiéndose así aumentar la exposición al IP que se potencia, incrementando el intervalo entre dosis.

Las recomendaciones de la guía de expertos más conocidas y difundidas, las del Departamento de Salud de USA (22), revisadas en Julio de 2003, establecen recomendaciones precisas para los tres tipos de regímenes terapéuticos que pueden diseñarse actualmente con los fármacos disponibles: regímenes basados en No Análogos (ITINAN), regímenes basados en IP y regímenes basados en triple análogos (ITIAN).

Regímenes basados en No Análogos (ITINAN)

El panel recomienda como primera opción un régimen con la combinación de efavirenz + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina), con excepción de la mujer embarazada.

Alternativamente puede utilizarse un régimen con efavirenz + didanosina + lamivudina o un régimen con nevirapina + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina).

Efavirenz ha sido comparado con regímenes con IP demostrando una potencia de supresión virológica mayor que los regímenes con IP y una mejor tolerancia (25).

En el estudio Combine se comparó un régimen con nevirapina frente a otro con IP, y aunque el número de pacientes fue pequeño, el régimen con nevirapina demostró mejores resultados (26).

Regímenes basados en IP

El panel recomienda como primera opción un régimen con lopinavir/ritonavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) y otros regímenes con IP alternativos se señalan en la tabla nº 6.

La eficacia clínica de los regímenes con triple terapia basado en IP es bien conocida y demostrada (27), pero hay pocos estudios que comparen varios de estos regímenes.

Aunque los expertos que han redactado estas recomendaciones reconocen que los datos para comparar los diversos regímenes con IP son limitados, consideran que en base a la potencia virológica alcanzada en la semana 48, la tolerancia y el número de pastillas lopinavir/ritonavir es el régimen de elección cuando se decide hacer un tratamiento basado en IP.

Régimen triple ITIAN

Un régimen con 3 análogos basado en abacavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) puede ser usado como alternativa a los regímenes con No Análogos o IP, pero no debe utilizarse en pacientes con viremia plasmática basal > 100.000 copias/ml.

Un régimen con 3 análogos de nucleósidos compuesto por abacavir, zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) ha demostrado ser eficaz desde un punto de vista virológico, inmunológico y clínico y puede conseguir una buena adherencia al tratamiento por su sencillez (28). Sin embargo, el análisis preliminar de un estudio reciente (ACTG-5095)

en el que se comparaban 3 opciones de tratamiento antirretroviral (A: abacavir más AZT y 3TC; B: abacavir, AZT, 3TC y efavirenz y C: AZT, 3TC y efavirenz), obligó a interrumpir el brazo de abacavir/zidovudina/lamivudina por mayor probabilidad de fracaso virológico.

Por último los excelentes resultados obtenidos por tenofovir en combinación con 3TC y efavirenz en pacientes *naive* han permitido a las autoridades sanitarias autorizar su uso como fármaco de primera línea.

Elección de los análogos de nucleósidos como parte del régimen de combinación

Lamivudina + zidovudina es la combinación de elección como parte de un régimen que contenga dos ITIAN, según las recomendaciones del DHHS de 2003 (22). Esta combinación es elegida por su perfil de seguridad y amplia experiencia clínica en su uso.

La combinación de lamivudina + estavudina o tenofovir debe considerarse como alternativa a la anterior. La combinación de lamivudina + estavudina ha sido ampliamente utilizada pero se asocia a dislipemia, lipodistrofia y toxicidad mitocondrial. Lamivudina + tenofovir se han utilizado combinados con efavirenz con buenos resultados y pocos efectos adversos. La asociación de lamivudina + tenofovir en combinación con un IP no ha sido estudiada por lo que no se recomienda.

Regímenes con toma única diaria

Se recomienda con drogas cuyo perfil farmacocinético justifique una única dosis diaria (didanosina, lamivudina, tenofovir y efavirenz). Otras opciones alternativas son saquinavir/ritonavir, amprenavir/ritonavir y nevirapina.

El objetivo de estos regímenes de toma única es mejorar y facilitar la adherencia al TAR con regímenes terapéuticos que sin perder su potencia terapéutica, se administren y faciliten su cumplimentación: tratamientos con toma única, en horario adaptado a las necesidades del paciente y con un número muy reducido de comprimidos. Los regímenes que pueden ser usados en régimen de una sola toma al día con escaso número de comprimidos, actualmente disponibles son la combinación de efavirenz + lamivudina + tenofovir; efavirenz + tenofovir + didanosina (con reducción de dosis); efavirenz + lamivudina + didanosina.

Regímenes con saquinavir/ritonavir o amprenavir/ritonavir una vez al día están en fase de estudio y se necesitan datos a más largo plazo para su uso rutinario. En un futuro próximo se podrá disponer de un inhibidor de la proteasa (atazanavir) que conjuga los dos requerimientos para facilitar el cumplimiento terapéutico, es decir, escaso número de comprimidos (2 comprimidos) y una sola toma al día.

Existen diversas combinaciones posibles de fármacos al elegir un régimen terapéutico inicial. En la tabla nº 7 se resumen las recomendadas por GESIDA 2002.

En pacientes con alto riesgo de progresión clínica (viremia plasmática > 100.000 copias/ml y linfocitos CD4+ < 100 cel/ μ L) podría considerarse un régimen inicial de inducción con cuatro drogas: 2 ITIAN + 1 IP + 1 ITINAN; 3 ITIAN + 1 IP; ó 3 ITIAN + 1 ITINAN (29). Si bien con ello se conseguiría aumentar la potencia del tratamiento, aumentan los riesgos de efectos adversos y se dan mayor número de interacciones farmacológicas.

INTERRUPCIONES PROGRAMADAS DEL TRATAMIENTO (IPT)

Las Interrupciones Programadas, estructuradas o supervisadas del Tratamiento pueden realizarse en el seno de tres planteamientos estratégicos diferentes: 1) como parte de una terapia salvaje de rescate 2) para conseguir una autoinmunización y mejorar el control inmune del VIH 3) en pacientes con respuesta favorable, linfocitos CD4+ elevados > 350 cel/μL y viremia plasmática suprimida.

Los riesgos de esta estrategia son una caída importante de linfocitos CD4+, el desarrollo de resistencias, un rebote de la viremia plasmática e incremento del riesgo de transmisión del VIH. No existen aún en la literatura evidencias suficientes que sustenten este proceder, por lo que no está recomendada en la práctica clínica general y solo estaría justificada dentro de ensayos clínicos, situaciones individuales especiales o estudios de cohorte (30,31).

En aquellos pacientes en que la indicación de inicio de tratamiento se realizó de acuerdo a pautas que preconizaban un comienzo temprano y que con los criterios actuales no serían tratados, si mantienen una cifra de linfocitos CD4+ estable y > 350 cel/μL y viremia plasmática suprimida parece segura la interrupción programada del tratamiento. En estos casos es necesario monitorizar de manera estrecha las cifras de linfocitos CD4+.

Las interrupciones cortas y ocasionales de tratamiento durante periodos inferiores a 3 meses no influyen negativamente en la evolución de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 3 a 4 años (32).

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A las 8 semanas de iniciado un tratamiento antirretroviral potente debe existir ya una reducción de la carga viral de al menos 1 log₁₀ y a los 4-6 meses debe existir una supresión viral completa en límites de cuantificación sensibles (< 400 copias/ml) y ultrasensibles (< 50 copias/ml). En pacientes con carga viral basal muy elevada (> 100.000 copias/ml) la supresión viral puede ser más tardía. Esta supresión viral debe acompañarse de elevación de los linfocitos CD4+, existiendo una gran variabilidad individual en esta respuesta y puede prolongarse el incremento durante varios años (33).

Se han identificado una serie de marcadores que predicen la respuesta al tratamiento. Una carga viral basal elevada, una escasa reducción de la carga viral en los primeros meses de tratamiento y un mayor tiempo en conseguir que la carga viral sea indetectable se asocia a una peor respuesta al tratamiento al cabo de 48 meses. Una carga viral basal baja y una supresión viral máxima rápida son factores que se asocian con la duración de la respuesta virológica (34).

Los incrementos transitorios en la viremia plasmática, en rangos de 50-400 copias/ml ("blips"), son frecuentes, presentándose hasta en el 27 % de los casos en algunos estudios, ello no significa fracaso virológico y en la mayor parte de los casos se observa un retorno a cifras < 50 copias/ml en las determinaciones posteriores (35,36).

El éxito del tratamiento se relaciona con una adherencia del 90-95 % (37). La adherencia al tratamiento debe estar protocolizada y revisada en cada visita. Los factores

que limitan la adherencia son múltiples y complejos y pueden incluir factores tales como el número de comprimidos, el tamaño de los mismos, las restricciones dietéticas, el esquema horario, los efectos adversos y la falta de educación del paciente sobre temas de adherencia (38). Los pacientes deben recibir detallada información de todos los aspectos relacionados con la toma de la medicación: horario, relación con las comidas, número de comprimidos, efectos secundarios.

NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS FÁRMACOS

La monitorización de los niveles de fármacos antirretrovirales puede ser útil en la práctica clínica (39). Si embargo, en el momento actual la monitorización de fármacos tiene diversas limitaciones: la determinación de niveles plasmáticos esta limitada a IP y ITINAN; existen importantes variaciones individuales motivadas por diversos factores (interacciones con otros fármacos, isoformas del citocromo P450) que hacen difícil estandarizar la técnica y actualmente es una técnica restringida a pocos laboratorios a nivel nacional.

Recientemente se han comunicado resultados que comparan el control de la terapia antirretroviral convencional con el guiado por la monitorización de niveles de fármacos, demostrándose en este grupo una mejor respuesta virológica, más temprana y con riesgo menor de rebote de la viremia plasmática. Es muy destacable que en el grupo que se monitorizaron los fármacos se necesitaron ajustes de dosis muy importantes (incremento del 41 % de AZT, de 31 % de 3TC y de 81 % de IDV) (40).

Pueden ser, también, de gran utilidad para predecir la respuesta al TAR la combinación de estudios farmacocinéticos y de resistencias. El Cociente Inhibitorio es la variable que asocia la concentración de la droga (C_{min}) a la sensibilidad viral y se suele expresar como el cociente C_{min}/CI_{50} . Su conocimiento puede ayudar a individualizar los tratamientos. Es una técnica compleja y costosa, por lo cual aún no forma parte de la práctica clínica habitual.

SIMPLIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

En los pacientes en los que se ha conseguido el objetivo de la supresión viral < 50 copias/ml al menos durante 6 meses de tratamiento con un IP y 2 análogos de los nucleósidos, puede plantearse una simplificación de tratamiento con el objetivo de evitar la toxicidad ligada a los IP y/o facilitar la adherencia (41). La sustitución del IP por un no inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos (efavirenz o nevirapina) o un análogo (abacavir), permite la administración de un menor número de comprimidos sin merma en la eficacia del tratamiento (42), menor número de tomas, disminución de efectos tóxicos, disminución de la lipodistrofia. En un estudio reciente (NEFA) la sustitución del IP por nevirapina, efavirenz o abacavir, se acompañó de una alta proporción de pacientes que no fracasan a los 12 meses (77%, 74% y 77% respectivamente) demostrando los tres fármacos una eficacia global similar, con escasos efectos adversos. En este estudio se comprobó una mayor frecuencia de fracasos virológicos en pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos al TARGA

(análogos de los nucleosidos en mono o biterapia) muy especialmente en el grupo de pacientes en los que se realizó simplificación a 3 análogos (43). Por este motivo, en pacientes que hayan recibido terapias subóptimas previas al TARGA en los que se considere realizar una simplificación del tratamiento, se considerará electiva la sustitución del IP por un inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos, y la simplificación a abacavir deberá ser considerada como alternativa.

INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH AVANZADA

Todos los pacientes con Infección VIH avanzada, definida por un recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L, deben recibir TARGA lo antes posible, independientemente de la viremia plasmática. Asimismo, deben recibir tratamiento todos los pacientes con síntomas del grupo C de la definición de SIDA del CDC 1993 ó con síntomas tales como muguet oral, fiebre inexplicada o pérdida de peso. El TARGA ha demostrado en pacientes con infección VIH avanzada y gran deterioro inmunológico reducir significativamente la mortalidad y los eventos oportunistas (44).

En pacientes con infección VIH avanzada la existencia de situaciones como infecciones oportunistas, demencia, *wasting*, supresión de la medula ósea por el VIH, diarrea, hepatopatía crónica, tratamientos de infecciones oportunistas concomitantes, etc, que deberán ser cuidadosamente valorados en la elección del régimen terapéutico (45), con objeto de elegir el tratamiento que mejor se adapte a las circunstancias del paciente y evitar interacciones farmacológicas (46).

El tratamiento antirretroviral va acompañado de restauración del sistema inmune. En los pacientes con grave deterioro inmunológico infecciones subclínicas, como CMV o MAI, pueden recidivar al iniciar el TARGA sin que ello suponga un fracaso terapéutico (47). Esta situación denominada síndrome de reconstitución inmune, ha sido tratada en profundidad en otro capítulo de este libro.

INTERRUPCIÓN TEMPORAL DE TRATAMIENTO

La interrupción temporal del tratamiento puede hacerse por diversas razones: efectos adversos mayores, interacciones medicamentosas, primer trimestre del embarazo, no disponibilidad de la droga. En general, en caso de interrupción temporal debe aconsejarse suspender el tratamiento completo, para evitar la aparición de resistencias (32).

CAMBIO DE TRATAMIENTO

Al igual que el inicio del tratamiento antirretroviral, requiere una minuciosa valoración clínica, virológica, inmunológica y psicosocial del paciente. La decisión de realizar un cambio de tratamiento debe efectuarse después de un exhaustivo análisis del paciente, de su historia farmacológica y del grado de adherencia al tratamiento.

El fracaso de un tratamiento puede ser debido a los siguientes motivos:

- Mala adherencia al tratamiento
- Insuficiente potencia del régimen terapéutico elegido

- Interacciones farmacocinéticas entre los diversos fármacos que modifican negativamente los niveles farmacológicos
- Resistencia viral inicial a uno ó más fármacos

Los criterios para realizar un cambio de tratamiento son:

1) Fracaso terapéutico:

a) Fracaso virológico: Definido como una carga viral detectable a los 6 meses de iniciado el tratamiento, utilizando técnicas ultrasensibles de PCR con límite de detección de < 50 copias/ml. Hay que valorar la carga viral basal, pues si ésta era muy elevada, por ejemplo, 6 log₁₀, una caída muy marcada de la misma pero que no llegue a ser indetectable (> 50 pero < 10,000 copias/ml puede no considerarse como un fracaso. El rebote de la carga viral después de haberse conseguido la supresión debe considerarse también un fracaso virológico. Sin embargo, a la hora de decidir el cambio de tratamiento pequeños rebotes en la carga viral > 50 pero < 1000 copias/ml pueden no ser suficientes para cambiar de régimen (36), aunque sabemos que niveles bajos de carga viral se asocian a mayor aparición de resistencias que niveles indetectables.

b) Fracaso inmunológico: Descenso persistente y marcado de linfocitos CD4+, en al menos dos determinaciones.

c) Deterioro clínico: La aparición de una infección oportunista después de iniciar el tratamiento puede suponer un fallo terapéutico. Sin embargo hay que tener en cuenta que aquellos pacientes con inmunodepresión grave la aparición de infecciones oportunistas no refleja siempre un fallo terapéutico y puede ser la expresión de una síndrome de reconstitución inmune.

Se han identificado una serie de factores que son predictores del fracaso terapéutico: la cifra basal de linfocitos CD4+; la carga viral basal, el patrón de resistencia del virus y la exposición inadecuada del virus a los fármacos, por mala adherencia, malabsorción intestinal o interacciones farmacocinéticas (34).

2) Efectos adversos de las drogas.

Los efectos tóxicos específicos de los diversos fármacos antirretrovirales obligan en muchos casos a su sustitución. En general el tratamiento debe suspenderse completamente durante el episodio agudo tóxico, esperar la mejoría clínica y buscar alternativas terapéuticas.

3) Mala adherencia al tratamiento.

Una mala adherencia al tratamiento es posiblemente la primera causa de fracaso terapéutico, por encima del fracaso virológico (37,38). Por ello es necesario desarrollar programas activos de mejora de la adherencia y no iniciar nunca un régimen terapéutico si no hay garantías suficientes de una correcta cumplimentación.

OPCIONES CUANDO SE REALIZA EL CAMBIO TERAPÉUTICO

Cambio en caso de toxicidad o intolerancia. Si el régimen terapéutico utilizado consiguió supresión viral, la presencia de toxicidad ligada a una fármaco debe resolverse cambiando el fármaco causante de toxicidad por otro de la misma potencia y de la misma clase, si es posible. El manejo de las reacciones de los efectos tóxicos de los fármacos antirretrovirales han sido tratados minuciosamente en otros capítulo de esta obra.

Cambio en caso de mala adherencia. En pacientes en que se ha conseguido la supresión viral pero el régimen terapéutico por su complejidad plantea problemas serios de adherencia hay que cambiar el régimen por otro de igual potencia pero simplificado, modificando la droga responsable de la mala adherencia o todo el régimen si la mala adherencia es a todo el régimen.

CAMBIO DE TRATAMIENTO EN CASO DE FRACASO VIROLÓGICO: TERAPIA DE RESCATE (Tabla nº 8)

La terapia de rescate debe diseñarse después de conocer detalladamente la historia farmacológica del paciente y si fuese posible, sobre todo en los pacientes multitratados, con el estudio genotípico y/o fenotípico de resistencias (Tabla nº 9). Los estudios VIRADAPT, GART y Havana demuestran que cuando la elección terapéutica se hace teniendo en cuenta los estudios genotípicos de resistencias, la respuesta al tratamiento es mejor que si se hace solo con los datos clínicos (48,49). Recientemente se han publicado los datos del ensayo Narval en el que se comparan el estudio de resistencia fenotípica o genotípica frente al tratamiento estándar para la elección del tratamiento antirretroviral tras un fracaso terapéutico. No se obtuvieron mejores resultados cuando se emplearon los test de resistencia que cuando se hizo por elección clínica, pero la utilización de los test de resistencia facilitó el utilizar menos fármacos y por tanto reservar opciones terapéuticas para el futuro. Otro resultado importante de este ensayo es que los test fenotípicos no mostraron ventaja frente a los genotípicos (50).

Los tratamientos de rescate tienen un porcentaje de fracaso mucho mayor que el tratamiento de inicio en los pacientes naive y es frecuente que solo se consiga una supresión parcial y la elevación de linfocitos CD4+ suele también ser menor.

En general no deben hacerse cambios parciales de tratamiento sino diseñar un nuevo régimen con todos los fármacos nuevos. Si esto no es posible, se debe intentar introducir al menos dos drogas nuevas.

RESCATE EN PACIENTES MULTITRATADOS

En pacientes con varios fracasos terapéuticos, viremia plasmática elevada y con cepas virales resistentes a todos los posibles fármacos a utilizar, el mantener el TAR es más eficaz que suspenderlo (51).

Si se opta por cambiar de tratamiento, hay que hacerlo guiado por las pruebas de resistencia (48,49). En pacientes que han tenido varios fracasos terapéuticos y tienen un amplio historial de uso de antirretrovirales, con desarrollo de múltiples resistencias,

y en situación de fracaso virológico actual puede intentarse un rescate utilizando el mayor número de fármacos posibles. Este régimen se conoce como mega-TARGA y se utilizan de 6 a 8 antirretrovirales en una fase de inducción para hacer luego un tratamiento de mantenimiento con 4-6 fármacos. En general pese que se trata de pacientes con viremia plasmática muy elevadas se han señalado reducciones significativas de dicha viremia y aumento de linfocitos CD4+ (52). La elevada toxicidad de este tipo de régimen y su difícil cumplimentación son sus mayores limitaciones. Este tipo de rescate salvaje debe plantearse en pacientes que pese a múltiples fracasos previos mantengan una aceptable calidad de vida que les permita asumir la complejidad de esta alternativa terapéutica. Otra opción, es realizar una interrupción programada de tratamiento durante 1 mes para que las cepas salvajes sustituyan a las resistentes y reintroducir posteriormente el mega-TAR, consiguiéndose una buena respuesta en un número importante de casos(53,54).

OTROS TRATAMIENTOS

T-20

Pertenece a la familia de inhibidores de la fusión, es un péptido de 36 aminoácidos que se une a una región de gp41 llamada HR1 previniendo la fusión con la región HR2 y evitando así la fusión de las membranas del VIH y de la célula.

En el ensayo T20-205 se utilizó el fármaco a dosis de 50 mg dos veces al día por vía subcutánea junto al TARGA, en pacientes con infección VIH muy avanzada, mediana de linfocitos CD4+ de 90 cel/ μ L y viremia plasmática muy elevada consiguiéndose que el 33 % de los pacientes redujera en más de 1 log₁₀ y que un pequeño porcentaje, el 13 %, tuvieran carga viral indetectable (55). En otro estudio, el T20-206, los mejores resultados se obtuvieron utilizando una dosis de 100 mg dos veces al día (56). Actualmente puede utilizarse en el marco de ensayos clínicos y como uso compasivo en pacientes con fracasos terapéuticos múltiples con resistencia a la mayoría de los fármacos.

Interleucina-2 (IL-2)

La administración subcutánea e intermitente de IL-2 en combinación con el TAR ha demostrado un incremento en la cifra de linfocitos CD4+ y se asocia con una mejor control de la replicación viral (57). El papel de la IL-2 en la reducción de la progresión de la enfermedad a largo plazo es motivo de análisis en dos estudios a gran escala, el SILCAAT y el ESPRIT. En un estudio muy reciente se ha corroborado que la adicción al TARGA de IL-2 incrementa los linfocitos CD4+ más que en los pacientes que solo reciben TARGA pero no es capaz de controlar la replicación en los reservorios linfáticos (58).

Actualmente solo esta disponible en uso compasivo y su uso podría plantearse en aquellos pacientes que presentan una respuesta discordante, con viremia plasmática indetectable pero cifras de linfocitos CD4+ persistentemente menores de 100-200 cel/ μ L, una vez descartada la posibilidad de linfopenia asociada a hiperesplenismo secundario a hepatopatía crónica.

Tabla 1. **Objetivos del Tratamiento antirretroviral.**

Clinicos	Virologicos e Inmunologicos
Mejoría de la Calidad de Vida	Supresión completa y mantenida de la replicación viral
Reducción de la Morbimortalidad asociada a la Infección por el VIH	Restauración del sistema inmune

Tabla 2. **Argumentos esgrimidos para un inicio temprano o tardío del tratamiento antirretroviral.**

Terapia Temprana	Terapia Tardía
Preservar la función inmune	Es posible la recuperación de los linfocitos CD4+ incluso en fases avanzadas
Conseguir la supresión completa de la replicación viral	Existe replicación viral latente pese a conseguirse supresión viral completa
Evitar la aparición de resistencias	El mejor método para que no existan resistencias es la no terapia
Erradicar el VIH del organismo	La erradicación del VIH si es posible solo se alcanza después de más de 60 años de tratamiento

Tabla 3. **Indicaciones para iniciar el tratamiento antirretroviral (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2002).**

Categoría clínica	Linfocitos CD4+	Viremia plasmática	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4+ < 200 cel/μL	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4+ > 200 cel/μL y < 350 cel/μL	Cualquier valor	Ofertar tratamiento
Asintomático	CD4+ < 350 cel/μL	CV > 55.000 copias/ml (PCR)	Algunos expertos recomiendan tratar, otros recomiendan diferir el TAR monitorizando más frecuentemente los linfocitos CD4+ y CV
Asintomático	CD4+ > 350 cel/μL	CV < 55.000 copias/ml (PCR)	Algunos expertos recomiendan diferir el tratamiento y monitorizar los linfocitos CD4+

Tabla 4. **Indicaciones para Iniciar el tratamiento antirretroviral (según The International AIDS Society-USA Panel. July 2002).**

Categoría clínica	Recomendación
Sintomático	Tratar
Asintomático, CD4+ < 200 cel/μL	Tratar
Asintomático, CD4+ > 200 cel/μL	Individualizar tratamiento en función de: CD4+ e índice de caída* Viremia plasmáticaΔ Interés del paciente y adherencia Riesgo de toxicidad e interacciones farmacológicas
* CD4+ < 350 cel/μL y caída de 100 cel/μL por año Δ Una viremia plasmática es alta > 50.000-100.000 copias/ml	

Tabla 5. **Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral (según GESIDA 2002).**

Sintomatología	CD4/μL	Carga viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	< 200 μL	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	200-350 μL	Cualquier valor	Iniciar tratamiento En pacientes con CD4+ y CV estable valorar diferir tratamiento
Asintomático	> 350 μL	Cualquier valor	Retrasar tratamiento, controles periódicos Otros expertos, si CV > 50.000 copias/ml recomiendan tratamiento

Tabla 6. Regímenes terapéuticos recomendados para Iniciar la terapia antirretroviral en pacientes no pretratados (Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 2003)

	Régimen de Elección	Regimenes Alternativos
Régimen de NoAnálogos (ITINAN)	Efavirenz + lamivudina+ (zidovudina o tenofovir o estavudina)-excepto mujeres embarazadas o con embarazo potencial	Efavirenz + lamivudina+ didanosina- excepto mujeres embarazadas o con embarazo potencial Nevirapina + lamivudina + (zidovudina o estavudina o didanosina)
Regímenes basados en IP	Lopinavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina)	amprenavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina) indinavir + lamivudina+ (zidovudina o estavudina) indinavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina) nelfinavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) saquinavir (sgc o hcg)/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
Régimen de Triple Análogos (ITIAN) -Alternativa a los regímenes basados en ITINAN o IP		Abacavir + lamivudina + zidovudina Abacavir + lamivudina + estavudina

* ritonavir bajas dosis (100-400 mg)

Tabla 7. Regímenes terapéuticos recomendados para iniciar el tratamiento antirretroviral (según GESIDA 2002).

2 ITIAN + 1 ó 2 IP	"Gold standar"
2 ITIAN + 1 ITINAN	En pacientes con linfocitos CD4+ <100/μL hay pocas evidencias de esta combinación
3 ITIAN	En pacientes con CV> 100.000 copias/ml esta combinación no es recomendada. En pacientes con CD4+ < 100/μL hay pocas evidencias para esta combinación Un ITIAN debe ser abacavir

Tabla 8. Regímenes terapéuticos posibles en caso de fracaso terapéutico.

Regimen previo	Nuevo régimen
2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 1 ITINAN 2 ITIAN + 2 IP 2 ITIAN + 1 ITINAN + 2 IP
2 ITIAN+ 1 ITINAN	2 ITIAN + 1 ó 2 IP
3 ITIAN	2 ITIAN + 1 ITINAN 2 ITIAN + 1 ó 2 IP 2 ITIAN + 1 ITINAN + 1 IP

Tabla 9. Indicaciones del estudio genotípico de resistencias: Recomendaciones GESIDA/Plan Nacional del SIDA (2002).

Pacientes no tratados	Pacientes tratados
Infección primaria Embarazadas seropositivas Profilaxis postexposición	Fracasos de tratamientos previos Recomendado en el 1º, 2º y 3º fracaso Valorar tras el 4º fracaso

Bibliografía

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-191.
2. Delta. Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-291.
3. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
4. Bozzette SA, Joyce G, Mccaffrey DF, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817-823.
5. Siciliano JD, Siciliano RF. Latency and viral persistence in HIV-infection. *J Clin Invest* 2000; 106:823.
6. Dornadula G, Zhang H, VanUiter B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 1999;282:1627-1632.
7. Zang L. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-1613.
8. Finzi D, Blankson J, Siciliano JD. Latent infection of CD4+T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combinations therapy. *Nat Med* 1999;5:512-517.

9. Gatell, JM. La Infección VIH: ¿erradicarla o controlarla? *Med Clin (Barc)* 1999;113:741-42.
10. Mellors J, Munoz AM, Giorgi JV. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126: 946-954.
11. Lucas GM, Chaisson RE, More RD, et al. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic. Risk factors for virologic failure and adverse drugs reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131:81-87.
12. Landerberger B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort study. Lancet* 1999; 353: 863-868.
13. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;31: 1873-1880.
14. Lederberger B, Egger M, Evarad V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282: 2220-2226.
15. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level virus replication could explain discrepancies between viral load and CD4 + cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:392-394.
16. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4 cell count in HIV-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998;351: 723-724.
17. Carpenter Ch CJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390.
18. Henry K. The case for more cautions, patients-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:306-311.
19. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
20. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:2455-59.
21. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-2567.
22. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. July, 2003. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
23. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter Ch CJ, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV Infection in 2002. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288:222-235.
24. Rafael Rubio, Juan Berenguer, José M. Miro, et al. GESIDA/Plan Nacional del SIDA: recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos con Infección VIH en el año 2002. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.
25. Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. Efavirenz plus zidovudine and Lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873.
26. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study) *Antiviral Ther* 2002; 7: 81-90.

27. Bartlett JA, DeMasi R, Quin J, Moxhan C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1569-1577.
28. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-1163.
29. Truchis P, Force G, Welker Y, et al. Efficacy and safety of a quadruple combination Combivir+ Abacavir+ Efavirenz regimen in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 178-182.
30. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001; 286:2981-2987.
31. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-480 .
32. Taffé P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002;16:745-755.
33. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1 infected patients receiving concurred treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med* 2001;155: 954-964.
34. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuing failure among HIV+ patients starting HAART in Europe . Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med* 2000;160: 1123-1132.
35. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure ? *AIDS* 2002; 16: 615-618.
36. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia (Blips) in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002;16:2035-2041.
37. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
38. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158:1955.
39. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 (Suppl 5) : S171-81.
40. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; 16:551-560.
41. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15:1517-1526.
42. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (sup 2): 48-57.
43. E. Martinez, D. Podzamczar, E. Ribera, et al. Switching protease inhibitors to Nevirapine, Efavirenz or Abacavir: A Randomized, Multicenter, Open-label, Simplification Trial. 9th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, Seattle 2002, LB 17.
44. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.

45. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-1805.
46. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-996.
47. Shelburne SA, Mail RJ, Rodríguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213-227.
48. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2199.
49. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-218.
50. Meynard J-L, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16: 727-736.
51. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-1263.
52. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and Immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-Infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 472-480.
53. R Rubio, M Torralba, F Pulido, et al. Immunologic and virologic response to MegaHAART salvage therapies containing Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) plus seconde protease inhibitor for highly experienced HIV-infected patients. XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract B10356.
54. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption (TI) in patients with multiple therapy failure, CD4< 200/mm³ and HIV RNA > 50000 copias/ml (GGGHAART ANRS 097). XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract WePeB 5887.
55. Lalezari J, Cohen C, Eron J, et al. Forty eighth week análisis of patient receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa. Abstract LbPp116.
56. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D. A week 48 assesment of a randomized controlled, open-label phase II Trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002 Seattle, Washington, Abstract 418-W.
57. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled análisis of 3 randomized, controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2000;182:428-434.
58. Stellbrink HJ, Lunzen JV, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002;16:1479-1487.

Capítulo 33

ANTIRRETROVIRALES

Felipe Díez García, Marcial Delgado Fernández y José Cabeza Barrera

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado espectacularmente nuestro arsenal de fármacos eficaces en la infección VIH. En el momento de redactar este capítulo se encuentran comercializados en España siete inhibidores de la transcriptasa inversa, seis de ellos análogos de los nucleósidos (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir) y un nucleótido (tenofovir disoproxil fumarato). Disponemos asimismo de dos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (nevirapina y efavirenz) y seis inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y lopinavir/ritonavir). Próximamente dispondremos de otros fármacos como el fosamprenavir, atazanavir, tipranavir y enfuvirtide, que también hemos incluido en este capítulo.

El número elevado de fármacos antirretrovirales, el hecho de que se usen en combinaciones diversas, y las complejas interacciones entre ellos y otros fármacos, determinan que el manejo del TARGA sea en la actualidad complejo y especializado.

En las tablas siguientes (1, 2) se resumen de modo esquemático las características más relevantes de los fármacos antirretrovirales que podemos utilizar. Se han incluido aquellos fármacos que están comercializados en la actualidad y aquellos otros que se pueden conseguir como medicación extranjera o como tratamientos compasivos y que probablemente serán comercializados pronto.

El objetivo es disponer de una referencia rápida que nos ayude a recordar, probablemente en la consulta y delante del paciente, las dosis de una combinación, un efecto adverso o las posibles interacciones de un fármaco que estamos pensando prescribir con otros que ya recibe el paciente.

Hemos limitado el número de fármacos que pueden interaccionar con el TARGA a aquellos incluidos en el vademécum actual, eliminando otros que no están comercializados en nuestro país. De cualquier modo, recomendamos consultar las fichas técnicas de los fármacos y la información bibliográfica y de la literatura científica disponibles, dado que la información científica relacionada con este tema se renueva constantemente.

Tabla 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos.

PRINCIPIO ACTIVO	ZIDOVUDINA (AZT) ó (ZDV)	ESTAVUDINA (d4T)	LAMIVUDINA (3TC)	DIDANOSINA (ddl)	ZALCITABINA (ddC)	ABACAVIR (ABC)	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)
NOMBRE COMERCIAL	Retrovir® Combivir®: AZT+3TC Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Zerit® Zerit XR® (aprobado por la FDA)	Epivir® Combivir®: AZT+3TC Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Videx®	Hivid®	Ziagen® Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Viread®
PRESENTACIÓN	Cáps.de 100 y 250mg Comp. de 300 mg Sol. oral 50mg/5ml Vial iv 200 mg (10 mg/ml) Combivir®: AZT (300mg) + 3TC (150mg) Trizivir®: AZT (300mg) + 3TC (150mg)+ABC 300mg)	Zerit® - Cáps. de 15, 20, 30 y 40 mg - Sol. oral 1 mg/ml Zerit XR®: comp. de 75 y 100 mg	Comp.de 150 y de 300 mg Sol. oral: 10 mg/ml Combivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg) Trizivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg)+ABC 300 mg)	Comp. masticables dispersables de 25, 50,100,150 y 200 mg Cáps. gastroresistentes de 125, 200, 250 y 400 mg Polvo no tamponado de 2 g (5 mg/ml) y 4 g (10 mg/ml)	Comp. de 0,75 mg	Comp. de 300 mg Trizivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg) + ABC 300 mg)	Comp. de 300 mg
DOSIS RECOMENDADA	250-300 mg b.i.d., ó Combivir®: 1 comp. b.i.d., ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	Zerit®: ->60 Kg:40mg b.i.d. -<60 Kg:30mg b.i.d. Zerit XR®: ->60 Kg:100mg q.d. -<60 Kg:75mg q.d.	150 mg b.i.d., ó 300 mg q.d., ó Combivir®: 1 comp. b.i.d., ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	>60 Kg: 400mg q.d. ó 200mg b.i.d. <60Kg: 250mg q.d. ó 125mg b.i.d.	0,75 mg t.i.d.	300 mg b.i.d.,ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	300 mg q.d.
RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS	No	No	No	Tomar 1/2 h antes ó 2 h después de las comidas.	No	No	Tomar con alimentos
BIODISPONIBILIDAD ORAL	60-70%	85%	85%	30-40%	85%	83%	25% en ayunas, 40% tomado con alimentos

Tabla 1. (Cont.) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos.

PRINCIPIO ACTIVO	ZIDOVUDINA (AZT) ó (ZDV)	ESTAVUDINA (d4T)	LAMIVUDINA (3TC)	DIDANOSINA (ddI)	ZALCITABINA (ddC)	ABACAVIR (ABC)	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	1,1 h	1 h	3-6 h	1,6 h	1,2 h	1,5 h	10-17 h
VIDA MEDIA INTRACELULAR	3 h	3,5 h	b.i.d.	25-40 h	3 h	3,3 h	10-50 h
PENETRACIÓN EN LCR	50-85%	40%	10%	20%	20%	27-33%	No datos
ELIMINACIÓN	Glucuronización hepática Excreción renal	Hepática (50%) y renal (50%)	Renal (70% inalterado)	Renal (50%)	Renal (70%)	Metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la glucoronil transferasa. Excreción renal (82%)	Renal (70-80%)
EFFECTOS ADVERSOS	Mielotoxicidad: anemia y/o neutropenia Intolerancia gastrointestinal Cefalea, mareo, insomnio Astenia Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Neuropatía periférica Pancreatitis Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Toxicidad escasa Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Pancreatitis Neuropatía periférica Náuseas, diarrea Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Neuropatía periférica Estomatitis Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Reacciones de hipersensibilidad (3%), potencialmente mortales: fiebre, exantema, náuseas, vómitos, astenia, anorexia... Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Intolerancia digestiva: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea Cefalea, astenia Proteinuria.
ASOCIACIONES CONTRAINDICADAS	d4T	AZT	ddC	ddC	ddl,3TC	No descritas	No descritas

Tabla 2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

PRINCIPIO ACTIVO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	DELAVIRDINA (DLV)
NOMBRE COMERCIAL	Víramune®	Sustiva®	Rescriptor®
PRESENTACIÓN	Comp. de 200 mg	Cáps. de 50, 100 y 200 mg Comp. de 600 mg (próxima aprobación)	Comp. de 100 mg (no comercializada en España)
DOSIS RECOMENDADA	200 mg q.d. durante 14 días; después 200mg b.i.d.	600 mg q.d.	400 mg t.i.d. ó 600 mg b.i.d.
RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS	No	Evitar comidas copiosas en grasa (Aumento de niveles en un 50%)	No
BIODISPONIBILIDAD ORAL	>90%	66% (aumenta con comidas ricas en grasas)	>85% (requiere medio ácido; retrasar una hora antiácidos y ddl)
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	25-30 h	40-50 h	6 h
PENETRACIÓN EN LCR	45%	69%	0,4%
ELIMINACIÓN	Metabolizada por el citocromo P450 (inducción). Eliminación renal (80%) y en heces (10%)	Metabolizada por el citocromo P450 (inducción/inhibición) Eliminación renal (34%) y en heces (16-61%)	Metabolizada por el citocromo P450 (inhibición) Eliminación renal (51%) y en heces (44%)
EFFECTOS ADVERSOS	Exantema (desde urticaria leve a Síndrome de Stevens-Johnson) Elevación de transaminasas Hepatitis aguda	Mareo, somnolencia, insomnio, sueños anormales, confusión, pensamiento alterado, disminución de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia Exantema Elevación de las transaminasas	Exantema Elevación de transaminasas Cefalea
INTERACCIÓN CON OTROS ANTIRRETROVIRALES	Ver TABLA 6	Ver TABLA 6	Ver TABLA 6

Tabla 3. Inhibidores de la proteasa.

PRINCIPIO ACTIVO	INDINAVIR (IDV)	NELFINAVIR (NFV)	RITONAVIR (RTV)	SAQUINAVIR GEL DURO (SQV-I)	SAQUINAVIR GEL BLANDO (SQV-F)	AMPRENAVIR (APV)	LOPINAVIR / RITONAVIR (LPV/r)
NOMBRE COMERCIAL	Crixivan®	Viracept®	Norvir®	Invirase®	Fortovase®	Agenerase®	Kaletra®
PRESENTACIÓN	Cáps. de 200 y de 400 mg	Comp. de 250 mg Polvo: 50 mg/g	Cáps. de 100 mg Sol. oral: 80 mg/ml	Cáps. duras de 200 mg	Cáps. blandas de 200 mg	Cáps. de 50 y 150 mg Sol.oral 15 mg/ml	Cáps. con 133,3/33,3 mg de LPV/r Sol. oral 80/20 mg/ml
DOSIS RECOMENDADA	IND (800 mg t.i.d.) ó IND (800 mg b.i.d.) +RTV (100-200 mg b.i.d.)	NFV (750 mg t.i.d.), ó NFV (1.250 mg b.i.d.)	RTV (600mg b.i.d.), ó (7,5ml b.i.d.)	SQV-I (400 mg b.i.d.) +RTV (400mg b.i.d.), ó SQV-I (1.000 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d.) Usar siempre combinado con RTV.	SQV-F (1.200 mg t.i.d.), ó SQV-F (1.000 mg b.i.d.) + RTV (100 mg b.i.d.) SQV-I asociado a RTV tiene mejor farmacocinética y se tolera mejor que SQV-F.	APV:1.200mg b.i.d., ó APV (600 mg b.i.d.) +RTV (100-200mg b.i.d.) ó APV (1.200 mg q.d.) +RTV (200 mg q.d.)	400/100 mg b.i.d.
RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS	Ayuno (1 h antes ó 2 h después), ó con leche desnatada / tostada con mermelada sin grasas Distanciar 1 hora la dosis de ddl	Recomendable tomar con alimentos	Recomendable tomar con alimentos Distanciar 2 horas la dosis de ddl	No, cuando se ingiere combinado con RTV	Recomendable tomar con una ingesta abundante de alimentos	Recomendable evitar ingerir con comidas ricas en grasas	Recomendable tomar con alimentos
ALMACENAMIENTO	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Las cáps. precisan refrigeración (la solución no)	Temperatura ambiente	No precisa refrigeración si se consume antes de 90 días	Temperatura ambiente	No precisa refrigeración si se consume antes de 60 días

Tabla 3. (Cont.) **Inhibidores de la proteasa.**

BIODISPONIBILIDAD ORAL	30-60%	20-80%	80%	4-8%	16-32%	>70%	70%
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	1,5-2 h	3,5-5 h	3-5 h	1-2 h	1-2 h	9 h	5-6 h
CONCENTRACIÓN INHIBITORIA	90: <0,07 µg/ml (<0,098 µM)	95: 0,0046-0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,138 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)	50: 0,062 µg/ml (0,1 µM)
METABOLISMO ADVERSOS	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450
EFFECTOS ADVERSOS	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Oncopatía Exantema Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Diarrea Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos Gusto amargo y sabor metálico. Parestesias circunmorales y en extremidades. Lipodistrofia Hiperglucemia. Dislipemia. Elevación de CPK, Hiperuricemia y Hepatitis. Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea Cefalea Elevación de transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea, dolor abdominal Cefalea Elevación de transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea Exantema. Parestesias circunmorales. Elevación de transaminasas Lipodistrofia, Hiperglucemia. Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea Astenia Elevación de las transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos
FÁRMACOS CONTRAINDICADOS	Cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, Simvastatina	Anticonceptivos orales, cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina	Amiodarona, anticonceptivos orales, bupropión, cisaprida, clorazepato, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, disulfiram, ergotamínicos, estatinas (excepto pravastatina), flecaína, fluracem, meperidina, midazolam, piroxicam, propafenona, quinidina, zolpidem	Carbamazepina, cisaprida, dexametasona, efavirenz, ergotamínicos, fenitoína, fenobarbital, lovastatina, midazolam, nevirapina, rifabutina, rifampicina, simvastatina	Carbamazepina, cisaprida, dexametasona, efavirenz, ergotamínicos, fenitoína, fenobarbital, lovastatina, midazolam, nevirapina, rifabutina, rifampicina, simvastatina	Anticonceptivos orales, cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina	Anticonceptivos orales, bupropión, cisaprida, clorazepato, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, disulfiram, ergotamínicos, flecaína, lovastatina, midazolam, propafenona, quinidina, rifampicina, simvastatina

Tabla 4. Otros fármacos de próxima comercialización.

PRINCIPIO ACTIVO	FOSAMPRENAVIR	ATAZANAVIR	TIPRANAVIR	ENFUVRTIDE
MECANISMO DE ACCIÓN	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la fusión
NOMBRE COMERCIAL	No comercializado aún en España	No comercializado aún en España	No comercializado aún en España	Fuzeon®
PRESENTACIÓN	Comp. de 700 mg	Cáps. de 200 mg	Cáps. de 250 mg	Viales con 90 mg liofilizados (para reconstituir)
DOSIS RECOMENDADA	1.400 mg b.i.d., ó 700 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d., ó 1.400 mg q.d. + RTV 200 mg q.d.	400 mg q.d.	500 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d.	90 mg SC b.i.d.
RELACIÓN CON LA INGESTA	No	No	No	No
ALMACENAMIENTO	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
EFFECTOS ADVERSOS	Náuseas y vómitos Diarrea Exantema	Cefalea Exantema Náuseas Diarrea Ictericia Hepatitis Lipodistrofia	Diarrea, Náuseas y vómitos Cefalea Astenia Vértigos Pesadillas e insomnio	Reacciones inflamatorias locales a la inyección, Fatiga, Insomnio, Neuropatía periférica
DISPONIBILIDAD	APROX JUNIO/03	FECHA DESCONOCIDA	FECHA DESCONOCIDA	YA, USO COMPASIVO

Tabla 5. Interacciones entre inhibidores de la proteasa.

	RITONAVIR (IDV)	SAQUINAVIR (SQV)	NELFINAVIR (NFV)	AMPRENAVIR (APV)	LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)
INDINAVIR	Niveles: IDV ↑ 2-5 veces Dosis: IDV (400 mg b.i.d.) + RTV (400 mg b.i.d.), ó IDV (800 mg b.i.d.) + RTV (100-200 mg b.i.d.), ó IDV (1.200 mg q.d.) + RTV (200 mg q.d.), en investigación	Niveles: IDV: No efecto SQV: ↑ 4-7 veces Antagonismo antiretroviral. NO COMBINAR.	Niveles: IDV: ↑ 50% NFV: ↑ 80% Dosis: Datos limitados para IDV (1.200 mg b.i.d.) + NFV (1.250 mg b.i.d.)	Niveles: AUC de APV ↑ 33% Dosis: No ajuste de dosis	Niveles: AUC de IDV incrementada. Dosis: Reducir IDV a 600 mg b.i.d.
RITONAVIR		Niveles: RTV: No efecto SQV: ↑ 20 veces Dosis: SQV (400 mg b.i.d.) + RTV (400 mg b.i.d.), ó SQV (1.000 mg b.i.d.) + RTV (100 mg b.i.d.), ó SQV (1.600 mg q.d.) + RTV (100-200 mg q.d.), en investigación	Niveles: RTV: No efecto NFV: ↑ 2 veces Dosis: NFV (500 ó 750mg b.i.d.) RTV (400mg b.i.d.) NFV (2.000mg q.d.) + RTV(200mg q.d.), en investigación	Niveles: AUC de APV ↑ 2,5 veces Dosis: APV (600-1200mg b.i.d.) + RTV (100-200mg b.i.d.) APV (1.200mg q.d.) + RTV (200mg q.d.)	No datos
SAQUINAVIR			Niveles: SQV: ↑ 3-5 veces NFV: ↑ 20% Dosis: NFV(750 mg t.i.d.) + SQV-F (800 mg t.i.d.) ó NFV (1.250 mg b.i.d.) + SQV-F (1.200 mg b.i.d.)	Niveles: AUC de APV ↓ 32% Dosis: Datos insuficientes	Niveles: AUC de SQV incrementada Dosis: LPV/r (400/100 mg b.i.d.) + SQV-r (800-1.000 mg b.i.d.), datos iniciales
NELFINAVIR				Niveles AUC de APV ↑ 1,5 veces. Dosis: APV (1.200 mg b.i.d.) + NFV (1.250 mg b.i.d.), datos insuficientes	No hay datos
AMPRENAVIR					Niveles: AUC de APV incrementada. Dosis: LPV/r (400/100 mg b.i.d.) + APV (600-750 mg b.i.d.)

Tabla 6. Interacciones entre inhibidores de la proteasa e Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	DELAVIRDINA (DLV)
INDINAVIR (IDV)	Niveles: IDV ↓ 30% NVP: No efecto Dosis: Aumentar la dosis de IDV a 1.000 mg t.i.d.	Niveles: IDV: ↓ 30% Dosis: Aumentar la dosis de IDV a 1.000 mg t.i.d.	Niveles: IDV: ↑ >40% DLV: No efecto Dosis: Disminuir la dosis de IDV a 600 mg t.i.d.
RITONAVIR (RTV)	Niveles: RTV ↓ 11% NVP: No efecto Dosis: habituales	Niveles: RTV: ↑ 18% EFV: ↑ 21% Dosis: habituales	Niveles: RTV: ↑ 70% DLV: No efecto Dosis: Dosis estándar de DLV. No datos sobre dosis de RTV
SAQUINAVIR (SQV)	Niveles: SQV ↓ 25% NVP: No efecto Dosis: Evitar la combinación Buenos resultados cuando se añade RTV (100 mg b.i.d.) a SQV-I (1.000 mg b.i.d.) + NEV (200 mg b.i.d.)	Niveles: SQV: ↓ 62% EFV: ↓ 12% Dosis: Combinación no recomendada. Buenos resultados cuando se añade RTV (100 mg b.i.d.) a SQV-I (1.000 mg b.i.d.) y EFV (600 mg q.d.)	Niveles: SQV: ↑ 5 veces DLV: No efecto Dosis: SQV (800 mg t.i.d.) + DLV a dosis habituales, escasos datos
NELFINAVIR (NFV)	Niveles: NFV: ↑ 10% NVP: No efecto Dosis: habituales	Niveles: NFV: ↑ 20%, no efecto sobre los niveles de EFV Dosis: habituales	Niveles: NFV: ↑ 2 veces DLV: ↓ 50% Dosis: No datos
AMPRENAVIR (APV)	Disminuyen los niveles de APV Datos insuficientes	Niveles: AUC de APV ↓ 36% Dosis: APV (1.200 mg b.i.d.) + RTV (200 mg b.i.d.) + EFV (600 mg q.d.)	Datos insuficientes
LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)	Niveles: ↓ la C _{min} de LPV un 55% Dosis: Considerar ↑ la dosis de LPV/r a 533/133 mg b.i.d., en pacientes tratados previamente con IP	Niveles: ↓ la AUC de LPV un 40%. Dosis: Considerar ↑ la dosis de LPV/r a 533/133 mg b.i.d. Si es posible, determinar niveles de LPV/r	Datos insuficientes

Bibliografía

1. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>.
2. Rubio R, Berenguer J, Miro JM, et al. Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) y Consejo Asesor Clínico (CAC) del Pan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo: Recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos con infección VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.

Capítulo 34

ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

José Carlos Palomares Folía

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad contamos con 16 fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o antirretrovirales (ARVs): siete inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) análogos de nucleósidos/nucleótido (ITIANs), tres inhibidores de la TI no análogos de nucleósidos (ITINANs) y seis inhibidores de la proteasa (IPs). Existen, sin embargo, varios fármacos en fase de investigación clínica, pertenecientes a alguna de estas tres familias y otros, con actividad sobre puntos de acción diferente (inhibidores de la fusión o de la integrasa) que esperamos puedan complementar y superar las resistencias actuales y que estarán disponibles en un futuro próximo.

En los pacientes no tratados con cepas de VIH-1 sensibles a fármacos, el tratamiento combinado de tres o más fármacos pertenecientes a dos de estas clases, puede conducir a una supresión vírica prolongada y a una reconstitución inmune al menos parcial. Sin embargo, el margen de éxito para alcanzar y mantener esta supresión es bastante estrecho. La adherencia al régimen de tratamiento requiere un gran esfuerzo por parte del paciente, ya que es muy exigente, difícil de mantener y frecuentemente está asociado a efectos indeseables. Ya sea por este motivo o por la resistencia a fármacos, se convierten ambos en causa y consecuencia de una supresión incompleta que hipoteca el éxito tanto del tratamiento actual como de posibles regímenes futuros.

No cabe duda de que una de las principales causas de la resistencia antirretroviral es la aparición y selección de mutaciones. Estos cambios genéticos en el VIH-1 se ven reforzados por la persistente replicación vírica en presencia de concentraciones subinhibitorias de los antirretrovirales. "In vivo", también pueden contribuir a los niveles de fármacos subterapéuticos, el cumplimiento inadecuado del tratamiento, la escasa penetración de los fármacos en ciertos compartimentos corporales (lugares santuario) y la variabilidad genética de la farmacocinética entre individuos diferentes.

Este hecho puede permitir un cierto grado de replicación y selección de mutantes resistentes a fármacos, ya sea preexistentes (archivados) o generados de nuevo, y muchas de estas mutaciones darán lugar además, a cierto grado de resistencia cruzada a otros fármacos de la misma clase que no han sido empleados en ese paciente. El desarrollo de estas resistencias conduce a una reducción de las respuestas virológica e inmunológica al tratamiento en uso y a nuevos fármacos en los tratamientos subsiguientes.

En los últimos años, se ha producido una importante acumulación de evidencias científicas favorables al uso de la determinación de resistencia a los antirretrovirales en la elección de los fármacos a utilizar en un régimen terapéutico, ya que la presencia de resistencias es un predictor independiente de la respuesta al régimen terapéutico establecido. Por ello las pruebas de resistencia han pasado de ser una técnica de investigación básica a transformarse en una herramienta clínica con una eficacia demostrada (1,2). Nuevos datos sobre la prevalencia de virus resistentes y la relación coste-eficacia de las pruebas de resistencia pueden incluso justificar un uso expansivo de las mismas.

No obstante, la interpretación de los datos obtenidos de las pruebas de resistencia, se ha revelado como el punto crítico para obtener resultados relevantes en el tratamiento. Los algoritmos para interpretar los efectos de los patrones de mutación deberán seguir evolucionando y se hace imprescindible una definición más exacta de los puntos de corte clínicos para la IC₅₀ de los diferentes antirretrovirales.

2. BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA EN LA TRANSCRIPTASA INVERSA Y EN LA PROTEASA DEL HIV

Existe la idea generalizada de que las mutaciones de resistencia causan cambios de aminoácidos que disminuyen la unión del inhibidor al enzima blanco del VIH. Hoy, esto es cierto para muchas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIANs), algunas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de Proteasa (IPs) y para la mutación M184V de resistencia a Lamivudina (3TC).

Sin embargo, datos recientes sugieren que la mayoría de las mutaciones de resistencia a los ITIANs, lo hacen por un mecanismo molecular diferente. La mayoría de las mutaciones a los análogos de nucleósidos o NAMs (mutaciones en los codones M41L, 67N, K70R, L210W, T215Y y F219Q) hacen a los virus que las poseen más eficaces retirando de la cadena de ADN que se está sintetizando la base final de la misma, ya sea la base natural o las formas ITIAN-trifosfato que bloquean el crecimiento de la cadena, mecanismo conocido como "pirofosforólisis". Ello permite a los mutantes finalizar la síntesis del ADNc y por lo tanto continuar el proceso de replicación. Existe, sin embargo, una diferencia en cuanto a la capacidad de retirada de los ITIANs, siendo los más difíciles de eliminar tenofovir, didanosina y lamivudina (3) (Tabla 1).

Por otro lado, un estudio (4) sugiere que algunas mutaciones gag (duplicaciones de una región de la zona p6) pueden dar lugar al incremento de la cantidad de TI que se integra en el virión, pero este mecanismo aún no se ha relacionado con una peor respuesta virológica a pesar de estar presente en un 20% de los pacientes tratados y ser raro en los pacientes *naïve*.

Las mutaciones de resistencia a los IPs se sitúan alrededor del centro catalítico de la enzima y disminuyen la afinidad por el fármaco, además de mantener la especificidad de la enzima por su diana natural. La mayoría de las mutaciones de la proteasa disminuyen la capacidad replicativa del virus más de lo que lo hacen las mutaciones de la TI. Sin embargo, algunas mutaciones secundarias (5,6) la mejoran, aparentemente como compensación de las mutaciones previas que la disminuyeron. Estas mutaciones secun-

darias ocurren lejos del sitio de acción de la enzima y son compartidas por la mayoría de los IPs, lo que genera una importante resistencia cruzada entre ellos.

Pero el fracaso de un fármaco no siempre es sinónimo de mutaciones de resistencia. Se han detectado mutantes en genomas aparentemente latentes en ausencia de rebote de la carga viral (7, 8, 9). Más común incluso, es la detección de virus salvaje en rebotes de carga viral en pacientes tratados con IPs cuando este tratamiento fracasa. Parece existir un mecanismo de resistencia celular producido por el aflujo de IPs de la célula por la acción de la P-glicoproteína (P-gp) (10, 11).

Un número pequeño de estudios, ha abierto la posibilidad de que ocurra resistencia a lamivudina o a ITINAN cuando se interrumpe el tratamiento en una Interrupción Estructurada (STI) del mismo (12). La hipótesis implica una selección inicial "oculta" durante el tratamiento en un compartimento diferente a la sangre, o la selección solo tras la retirada del fármaco, debido a una presencia más prolongada del mismo a nivel intracelular en comparación con los otros fármacos discontinuados del tratamiento retirado (13).

3. MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS RESISTENCIAS

Existen dos sistemas básicos para determinar la resistencia de un aislamiento de VIH frente a los fármacos antirretrovirales: genotipado y fenotipado. Sus ventajas e inconvenientes se pueden ver en la tabla 2.

Usan diferentes tecnologías que aportan información complementaria sobre la resistencia a los ARVs, aunque el genotipado es más simple y rápido, menos complejo técnicamente y más barato, por lo que es el más extendido. Se basa en el análisis de las secuencias del genoma del VIH para poner de manifiesto la presencia de mutaciones que están, o pueden estar, asociadas a la reducción de sensibilidad a los ARVs.

El fenotipado en cambio, es una medida directa y cuantitativa de la sensibilidad de un aislamiento a uno o más fármacos, determinada "in vitro" a partir de la concentración de fármaco necesaria para reducir la replicación de un inóculo fijo una cantidad determinada, generalmente el 50% (IC_{50}), a veces el 90% (IC_{90}). Este IC_{50} ó IC_{90} se compara con el obtenido para un aislamiento de tipo salvaje realizado en paralelo. El número de veces que se haya incrementado el IC_{50} ó IC_{90} del aislamiento del paciente representa el grado de reducción de sensibilidad del mismo.

Existen varias técnicas comerciales para realizar uno y otro formato. Las genotípicas son factibles de realizar en los laboratorios con práctica en las técnicas de Biología Molecular, mientras las fenotípicas suelen estar centralizadas en las instalaciones de las propias casas comerciales (Tabla 3). Ambas requieren el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar los genes de interés del HIV-1 (PR y TI) a partir de la muestra de plasma del paciente, una carga viral mínima de entre 200 y 1000 copias de ARN/ml de plasma, y que el paciente esté recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento de la toma de muestras.

4. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA

La determinación de la resistencia no provee una respuesta instantánea e infalible a la complejidad de elegir los fármacos para un tratamiento del VIH, más bien, es una herramienta que ayuda al clínico en dicha decisión. Su utilidad dependerá de la forma en que los datos son transmitidos, interpretados y aplicados. Ello, a su vez, requiere un conocimiento profundo de sus limitaciones y de cómo la interpretación puede variar entre un paciente y otro en función de una serie de factores como carga viral y tratamiento – al menos 6 meses- que el paciente está recibiendo en el momento de la toma de la muestra (sin tratamiento el resultado será confundente), fármacos usados en tratamientos previos o subtipo de VIH-1 detectado en el paciente.

4.1 Genotipo

Los resultados de una determinación genotípica pueden ser muy complejos. Para interpretarlos, se deben conocer perfectamente los efectos de cada mutación sobre la sensibilidad, así como los de las interacciones entre mutaciones diferentes que pueden incrementar o disminuir dichos efectos sobre la sensibilidad. Sin embargo, la literatura sobre ello es voluminosa y cambiante. Una vez obtenido el genotipo, existen básicamente tres métodos de evaluarlo: algoritmos informáticos basados en reglas, fenotipo virtual y consejo de experto.

Los **algoritmos** son estrategias de interpretación para identificar la resistencia o la posible resistencia a los fármacos individuales, basados en la presencia de mutaciones específicas en el genotipo, en el número de mutaciones o en una combinación de ambas. Ese tipo de análisis da lugar a una respuesta cualitativa sobre si la "resistencia" es posible o está ausente, basándose en la presencia de patrones de mutaciones con asociación demostrada con la pérdida de sensibilidad fenotípica. Existen múltiples algoritmos, algunos comerciales y otros desarrollados en diferentes laboratorios, cada uno de los cuales varía en función de la asignación que se hace entre un patrón determinado de mutaciones y el correspondiente fenotipo al que se asigna (Tabla 4). Existen varios estudios que han demostrado que existe una elevada variabilidad en la interpretación de los genotipos realizada por los diferentes laboratorios en función del algoritmo usado (14). La mayor parte de las discordancias se encuentran en la interpretación de los análogos de nucleósidos - abacavir (ABC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T) - pero también afecta a algún inhibidor de la proteasa como el amprenavir (APV) (15). Estos algoritmos requieren actualizaciones frecuentes y rápidas en consonancia con los avances de la información disponible.

Fenotipo virtual: Es un nuevo sistema de interpretación del genotipo, introducido por el grupo Virco, que busca emparejamientos entre las mutaciones de un determinado genotipo y una amplia base de datos de muestras, de las que se conoce el genotipo y el fenotipo. La respuesta del sistema es una sensibilidad fenotípica para un determinado fármaco, que es la media de los fenotipos individuales de todas las muestras de la base de datos que presentan el genotipo de la muestra problema.

Presenta la ventaja de reducir la interpretación compleja del genotipo a un fenotipo sencillo. Permite realizar el genotipo en los laboratorios de nuestros hospitales, con

independencia del sistema elegido y enviar luego los ficheros de las secuencias obtenidas por Internet de una forma rápida y segura, recibiendo en 24 ó 48 horas el posible fenotipo derivado de ellas.

En cuanto a las limitaciones, encontramos que la fiabilidad del resultado dependerá del número de emparejamientos que puedan producirse entre los codones de la muestra real y los de las bases de datos y la incorporación de nuevos fármacos al sistema. Dependerá de la capacidad de la empresa para incorporar nuevas parejas fenotipo-genotipo a su base de datos. Su validación requerirá conocer los resultados de diversos estudios prospectivos que se están realizando en la actualidad.

Consejo de experto: La interpretación de un experto debería acompañar siempre a una prueba de determinación de resistencias, proveyendo de comentarios adicionales sobre los efectos de las mutaciones y los factores específicos de cada paciente "no asociados a la resistencia", tales como adherencia, historia del tratamiento y efectos adversos.

El uso del consejo de un experto en la interpretación del genotipo ha demostrado ser fundamental para obtener una mejor respuesta virológica en todos los estudios realizados hasta ahora, comparado con el uso del genotipo en ausencia del consejo del experto. (15, 16)

Control de calidad de la secuencia: El control de la calidad de la secuencia debe tener como objetivos: evitar las contaminaciones en la PCR y la contaminación entre muestras, conseguir elevadas cantidades de ADN molde específico, y detectar las mezcla de poblaciones (quasiespecies de VIH). Los laboratorios deben usar las precauciones físicas estándar para prevenir las contaminaciones y usar controles negativos en cada paso de la PCR. Cuando una muestra no logre ser amplificada a pesar de tener una carga viral superior a 1000 copias/ml, se usará una pareja diferente de cebadores para amplificar y es recomendable utilizar un sistema anticontaminación que evite la interferencia por amplificados anteriores, como por ejemplo uracilo – N - glicosilasa (UNG). El análisis de la secuencia debe detectar posibles contaminaciones con otras muestras anteriores estudiadas durante el mismo periodo de tiempo y estos análisis deberían comparar cada nueva secuencia a las presentes en la base de datos para poner de manifiesto niveles de similitud excesivamente elevados. Se puede emplear para ello la construcción de árboles filogenéticos que detectan estas similitudes visualmente (17).

4.2 Fenotipo

La forma habitual de expresar la resistencia fenotípica es, como se dijo anteriormente, comparando el incremento de la concentración del fármaco necesaria para inhibir el virus problema con la necesaria para hacerlo con un virus de referencia, es decir, por el incremento sea de la IC_{50} ó de la IC_{90} . El número de veces que se incrementa este IC_{50} definirá la resistencia fenotípica. Solo queda entonces definir el número de veces que debe incrementarse este valor para que podamos hablar de "sensibilidad disminuida" o de "resistencia", es decir, definir los "puntos de corte" (cut-off) para cada fármaco. Para concretar estos puntos de corte, se han utilizado valores empíricos basados en la variabilidad intraensayo (puntos de corte técnicos), los valores

medios de los aislamientos "naive" (puntos de corte biológicos) o los valores a partir de los cuales el uso de un fármaco no produce respuesta virológica adecuada (puntos de corte clínicos).

La obtención de estos últimos, los más útiles desde el punto de vista clínico, requieren ensayos extensos para definirlos con seguridad. Hasta ahora solo disponemos de los correspondientes a abacavir, estavudina, didanosina, tenofovir y lopinavir.

4.3 Relación entre el genotipo y el fenotipo

Cuando a una muestra se le realizan ambas pruebas, se obtienen resultados discordantes en muchas ocasiones, especialmente con ddl, ddC, d4T y ABC. Las causas más destacadas de estas discrepancias son: 1) La existencia de mezclas genotípicas que pasan desapercibidas en el fenotipo por causas técnicas; 2) Las mutaciones transicionales, mutaciones que aparecen, bien tras retirar la presión de un ARV al que el virus era resistente, o bien en el transcurso del desarrollo de la resistencia, como paso intermedio hasta la aparición de una verdadera mutación de resistencia. Por sí mismas solo generan resistencia de bajo nivel que puede pasar desapercibida por el fenotipo, pero no por el genotipo; 3) Mutaciones antagonistas que causan la resistencia a un fármaco, pero aumentan la sensibilidad a un segundo fármaco –hipersensibilidad–, enmascarando otras posibles mutaciones de resistencia existentes frente a este segundo en las pruebas fenotípicas; 4) el efecto de las mutaciones NAMs, mayor sobre ddl, d4T y tenofovir, que causan niveles de resistencia fenotípica muy bajos, imposibles de detectar técnicamente por esta prueba y que sin embargo producen resistencias clínicamente significativas; 5) En cambio, las mutaciones atípicas pueden pasar desapercibidas por ciertos algoritmos de interpretación que no las consideran relacionadas con la resistencia, siendo detectado su efecto, si lo tienen, por las pruebas fenotípicas; y 6) los patrones complejos de mutaciones que también en muchas ocasiones son interpretados de forma errónea por las pruebas genotípicas por carecer aún de una información completa sobre las mutaciones secundarias para muchos ARV.

5. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones para el uso de los estudios de resistencia en la elección del tratamiento antirretroviral, están sujetas a variadas opiniones. En nuestro país, las recomendaciones realizadas por GESIDA y el Plan Nacional sobre el SIDA (18, 19, 20), contemplan su uso en pacientes sin TAR previo en tres supuestos específicos (Infección aguda, embarazo y profilaxis postexposición) y en pacientes pretratados en fracaso terapéutico, conjuntamente con la información sobre historia de tratamientos del paciente, carga viral, tolerancia, adherencia, medicaciones y enfermedades concomitantes y niveles de fármacos si están disponibles (Tabla 5).

6. COSTO EFICACIA

Se están realizando en la actualidad varios estudios con el fin de determinar la eficacia a largo plazo de la determinación de las resistencias, cuyo fin primordial es aumentar la expectativa de vida. Este aumento, producirá un incremento del costo del cuidado del paciente, básicamente porque se prolongará el tiempo de tratamiento. Sin embargo esta comparación debe realizarse frente a otras intervenciones relacionadas o a otras prácticas médicas aceptadas.

Un estudio reciente analizó el costo-eficacia de la determinación de resistencias usando un modelo simulado de 1 millón de pacientes infectados por el VIH-1 (21). Los autores investigaron el impacto clínico y el costo-eficacia usando datos extraídos de los estudios VIRADAPT y CPCRA046, comparando el uso del genotipo con el cuidado habitual e incorporando las determinaciones de linfocitos CD4+ y carga viral como predictores de progresión de la enfermedad.

Basados en datos de estos estudios y asumiendo que no se produce disminución de precios con el tiempo, un incremento de la expectativa de vida de 3 meses en el brazo de los pacientes tratados en función del genotipo, produciría una subida en el coste en función de la calidad ajustada por años de vida - QALY (Quality-Adjusted-LifeYears) de entre 16.300 a 17.900 \$ según el estudio analizado (VIRADAPT/CPCRA046). Usando datos de costo basados en QALY, la determinación de resistencias aparece completamente justificada cuando se la compara con la profilaxis de *Mycobacterium avium complex* (QALY 35.000\$), infecciones fúngicas (QALY 100.000\$), o por citomegalovirus (QALY 314.000\$).

Usando este mismo modelo, se investigó también la razón costo-eficacia de las pruebas de resistencia en pacientes con resistencia primaria a los antirretrovirales. Los resultados basados en las tasas de reducción potencial de fracasos se pueden ver en la tabla 6. Con un incremento en la tasa de reducción de fracaso, la razón costo-eficacia del estudio genotípico en los pacientes con infección primaria se incrementa. A medida que la infección primaria con cepas de VIH-1 resistentes aumenta, provocando un incremento en la tasa de fracasos, el costo-eficacia de la determinación genotípica de resistencias para la infección primaria se va haciendo más razonable.

Con independencia de lo expresado anteriormente, la cuestión importante que se deriva de todos estos estudios que asumen que se producirá un incremento de los costes en el cuidado del paciente infectado por el VIH-1 causado por el uso de la determinación de resistencias, es ¿prolongará la vida del paciente con la suficiente calidad tanto como otras intervenciones más caras, consideradas hoy como positivas en términos costo-eficacia y aceptadas como parte del cuidado habitual, tales como la diálisis renal o el tratamiento antihipertensivo?

Tabla 1. Datos recientes sobre los efectos de las mutaciones de resistencia.

Mutaciones de resistencia	Efectos
Mutaciones en los análogos de nucleósidos (NAMs)	<ul style="list-style-type: none"> - La RT con varias NAMs es más eficaz en la separación de las cadenas de ADN finalizadas que la RT de tipo salvaje. - La RT con las mutaciones M41L y L210W juntas se asocia con falta de respuesta virológica a tenofovir.
Duplicaciones del motivo PTAPP6 <i>gag</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de la "dosis" de RT en el virión afecta la región de ensamblaje y empaquetamiento, semejante al "efecto inóculo" en bacteriología.
Mutaciones frente a ITINAN	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos mutantes son hipersensibles a ITINAN. - La mutación G190A/S puede causar hipersensibilidad a Delavirdina, a la vez que resistencia a Nevirapina y Efavirenz.
Mutaciones en la Proteasa	<ul style="list-style-type: none"> - Algunas mejoran la capacidad replicativa para compensar el efecto previo de otras mutaciones que la disminuyen, aunque posteriormente pueden volver a afectarla negativamente.

Tabla 2. Características de los sistemas de estudio de las resistencias.

Genotipo	Fenotipo
- Simples, rápidas y más baratas	- Complejas, lentas y caras
- Disponibilidad más amplia	- Disponibilidad restringida
- Precede a la Resistencia fenotípica	- Más tardía que la Resistencia genotípica
- Marcador indirecto de la resistencia	- Marcador directo de la resistencia
- No relaciona las resistencias	- Informa de resistencias cruzadas
- Interpretación compleja	- Interpretación más fácil

Tabla 3. Sistemas existentes para la determinación de las resistencias a los fármacos antirretrovirales.

SISTEMAS FENOTIPIICOS					
Nombre	Anivirograma		PhenoSense		Phenoscript
Empresa	Virco		ViroLogic		VRalliance
Método	V. recombinante		V. recombinante		V. recombinante
Interpretación	P. corte biológicos		P. corte técnicos y clínicos		P. corte técnicos y clínicos
Carga Viral mínima	1000		500		500
SISTEMAS GENOTIPIICOS					
Nombre	InnoLIPA	Trugene	Viroseq	GeneSeq	GenChec
Empresa	InnoGenetics	VGI	PE Biosystems	ViroLogic	Virco
Método	Hibridación	Secuenciación	Secuenciación	Secuenciación	Secuenciación
Interpretación	No	Algoritmo	No	Algoritmo	Algoritmo
Carga Viral mínima	500	1000	1000	500	200-400

Tabla 4. Algoritmos de interpretación de las mutaciones de resistencia a fármacos antirretrovirales.

Algoritmo	Disponibilidad	Descripción
Resistance Collaborative Group	Pública	Tabla de reglas desarrollada para el reanálisis estandarizado de ocho estudios publicados, uniendo las mutaciones de resistencia y evolución clínica. Algoritmo de interés solo histórico ya que no ha sido actualizado desde su creación.
HIV RT and Protease Sequence Database	Pública	Asigna valores a las mutaciones. Los valores para cada fármaco se suman dando un nivel de resistencia. Los valores para cada mutación se correlacionan con asociaciones de mutaciones y fármacos.
Agence National Francaise pour la Recherche du SIDA	Pública	Tabla de reglas que refiere las mutaciones que confieren resistencia o posible resistencia genotípica a los fármacos antiVIH.
Retrogram (Virology Networks)	Privada	Conjunto de reglas basadas en los fármacos. Actualizada regularmente por un panel de expertos. Este sistema de interpretación se usó en el ensayo clínico HAVANA.
Guidelines Visible Genetics	Pública	Reglas basadas en los fármacos. Se actualizan regularmente por un panel de expertos.
VirtualPhenotype (Virco; Mechelin. Bélgica).	Privada	Algoritmo que usa una base de datos de patrones emparejados de genotipos-fenotipos de los mismos virus para inferir propiedades fenotípicas basadas en los datos de la secuencia.

Tabla 5. **Indicaciones de pruebas de resistencias a fármacos antirretrovirales en la práctica clínica**

Situación clínica	Recomendación	Calidad de la evidencia	Potencia de la recomendación	Justificación
Pacientes sin TAR previo				
Infección aguda	Recomendar si se inicia TAR y la tasa de transmisión es alta o existe sospecha de transmisión de un paciente tratado	II	A	Detectar la posible transmisión de virus resistentes. Ayudará a elegir el régimen más adecuado para obtener una respuesta antiviral rápida. Se supone importante para preservar los linfocitos CD4+ específicos frente a VIH-1.
Embarazadas	Considerar	II	A	Documentar resistencia a fármacos específicos para excluirlos del siguiente régimen y optimizar el tratamiento de la madre y una adecuada profilaxis del recién nacido.
Profilaxis postexposición	Considerar en caso índice	II	A	Detectar la posible transmisión de virus resistentes a fármacos específicos para excluirlos de la profilaxis. Resultados necesarios en tiempo de profilaxis.
Pacientes pretratados				
Entre primer y tercer fracaso	Recomendar	I	A	Documentar resistencia a fármacos específicos para excluirlos del régimen
A partir del cuarto fracaso	Considerar	II	B	Documentar fármacos activos que puedan ser usados en régimen siguiente.

TAR: Tratamiento antirretroviral

Tabla 6. Costo-eficacia de la determinación genotípica de la resistencia antirretroviral para guiar el tratamiento de la infección primaria por el VIH-1.

Estrategia	Reducción de la Tasa de Fracaso ³	Aumento de QALY esperado ⁴	Coste añadido con un precio por test de \$400 ⁴	Razón Costo-eficacia con un coste/test de \$400 ⁵
	%	Meses	\$	\$/QALY obtenido
CH ¹	0	0'000	0	--
TR ²	1	0'080	464	69000
	3	0'284	666	28100
	5	0'427	792	22300
	10	0'809	1089	16100
	25	20211	2353	11600

¹ CH: Cuidado habitual

² TR: Test de resistencias

³ Calculado como el porcentaje de reducción en la tasa de fracaso por persona con resistencia, multiplicado por la prevalencia de la resistencia en la población.

⁴ Descuento de un 3% por año. QALY: Calidad ajustada por años de vida

⁵ Todas las tasas costo-eficacia se calcularon con respecto a la estrategia de "no estudio de resistencias".

Bibliografía

1. Arrizabalaga J, Alcamí J, Dalmau D, Delgado R, Miró JM, Soriano V. Herramientas del laboratorio para individualizar el tratamiento: resistencias y niveles de fármacos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(Supl2): 29-34.
2. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:1-8
3. Tuske S, Sarafianos S, Vlarke AD, et al. Crystal structure of HIV-1 RT with template-primer terminated with the acyclic nucleotide RT inhibitor tenofovir suggests mechanisms of evading resistance. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 44.
4. Peters S, Muñoz M, Yerly S, et al. Resistance to nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors mediated by HIV-1 p6 protein. *J Virol.* 2001; 75: 9644-9653.
5. Bleiber G, Muñoz M, Ciuffi A, et al. Individual contributions of mutant protease and reverse transcriptase to viral infectivity, replication and protein maturation of antiretroviral drug-resistant HIV-1. *J Virol* 2001; 75: 3291-3300.
6. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28:105-113.
7. Martinez-Picado J, DePasquale MP, Kartsonis N, et al. Antiretroviral resistance during successful therapy of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Ntnl Acad Sci U S A.* 2000; 97:10948-10953.

8. Hermankova M, Ray SC, Ruff C, et al. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of less than 50 copies/mL receiving combination therapy. *JAMA*. 2001; 286:196-207.
9. Meaden E, Hoggard P, Newton P, et al. Reduced accumulation of ritonavir and saquinavir in PBMCs in vivo is associated with increased P-gp and MRP-1 expression in HIV-infected individuals. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 127.
10. De Pasquale MP, Olson D, Hicks J, Scadden D, D'Aquila R. P-glycoprotein expression on primary cells and HIV-1 infectivity in vitro. *Antiviral Ther*. 2001; 6 (suppl 1): 41-42. Abstract 52.
11. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. for the Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-36.
12. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*. 2002;16:895-899.
13. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Supervised treatment interruption (STI) following d4T/ddI/nevirapine initiated within 6 months of HIV seroconversion. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 442.
14. Wensing AM, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuman R, Boucher C. The enva-3 worldwide evaluation study shows extensive differences in interpretation on HIV-1 genotype analysis. 41st Interscience Conference in Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001 (Abstract I-1323).
15. Shafer RW, Gonzales MJ, Brun-Vezinet F. Online comparison of HIV-1 drug resistance algorithms identifies rates and causes of discordant interpretations. *Antivir Ther* 2001; 6(Suppl 1): 101.
16. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 2002; 16:209-218.
17. Shafer RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (4): 247-277.
18. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 53-60.
19. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>, 2000.
20. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (6): 244-303.
21. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*. 2001; 134:440-450.

Capítulo 35

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS FRECUENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Miguel Ángel Muniáin, Jesús Rodríguez Baño y Ángel Domínguez Castellano

INTRODUCCIÓN

La administración conjunta de varios fármacos puede modificar la farmacocinética (dinámica de absorción, distribución y eliminación) o la farmacodinamia (mecanismo de acción y relación entre concentración y efecto farmacológico) de cada uno de ellos. En dicha regulación intervienen factores genéticos, ambientales y fisiológicos. Aunque los más importantes son los determinantes genéticos, otras circunstancias tales como: la exposición a diversos contaminantes ambientales y sustancias químicas, la enfermedad de base, la edad y el sexo y el empleo concomitante de otros fármacos pueden ser determinantes. Todas estas interacciones pueden originar cambios en la duración de los efectos farmacológicos y en la toxicidad.

En las interacciones medicamentosas juegan un papel especialmente relevante el efecto que unos medicamentos pueden tener en la biotransformación de otros, interfiriendo en el complejo sistema enzimático del citocromo P450. Las enzimas del citocromo P450 son proteínas localizadas en el retículo endoplásmico de muchos tejidos. En los seres humanos se han encontrado al menos 12 familias del gen que codifica estas enzimas, lo que justifica que existan importantes diferencias individuales. La mayoría de los medicamentos son transformados por las familias 1,2 y 3 del citocromo P450, a las que se denomina CYP1, CYP2 y CYP3. Dentro de estas familias existen además diversas subfamilias (por ejemplo: CYP2C, CYP2D6, etc). Para señalar la importancia y la frecuencia de las variaciones genéticas, basta decir que una de estas isoformas, el CYP2D6, está ausente en el 10% de la población.

Diversos medicamentos pueden originar inducción, es decir, una mayor síntesis de proteínas del citocromo P450. Esta inducción originará una mayor biotransformación y por tanto disminuirá la correspondiente biodisponibilidad o actividad del fármaco en cuestión. En algunas ocasiones, un compuesto puede acelerar la transformación de otro medicamento y a la vez también la suya propia. Por el contrario, cuando un medicamento origina una inhibición de las enzimas de transformación, se producirá un mayor o más duradero efecto del fármaco y una mayor incidencia de efectos secundarios.

Además de las variaciones genéticas, ya hemos señalado que factores tales como la enfermedad de base pueden ser determinantes en la transformación enzimática de los medicamentos. Los pacientes con infección por el VIH y/o alteraciones en la función hepática presentan importantes modificaciones en las funciones dependientes del

citocromo P450. La inducción enzimática es un proceso lento que se produce al cabo de varias semanas de inicio de la terapia con el inductor. Inductores típicos son las rifamicinas (rifampicina más que rifabutina), la nevirapina y algunos antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital). Ritonavir puede actuar como inductor de la isoenzima 1A2 del citocromo P450. Por el contrario, los medicamentos que actúan como inhibidores del citocromo P450 tienen riesgo de provocar toxicidad de otros fármacos que utilicen esta vía, lo que a veces exige una reducción de la dosis de este último fármaco o bien la retirada del inhibidor enzimático. Los inhibidores de proteasa producen diversos grados de inhibición del citocromo P450 (ritonavir más que indinavir, amprenavir más que nelfinavir, más que saquinavir). Otros inhibidores son los macrólidos, las quinolonas y los antifúngicos imidazólicos.

Los pacientes con infección por el VIH necesitan tomar muchos medicamentos. Conocer las interacciones de cada una de ellas y su mecanismo es complejo. Por esta razón en todos los pacientes, pero especialmente en éstos, es preciso administrar sólo los medicamentos imprescindibles, evitar medicamentos de complacencia y ante la menor sospecha de falta de eficacia, o la queja por parte del paciente de algún efecto adverso "inesperado", prestar la máxima atención. Es preciso incluir en la historia de los pacientes la ingesta de preparados de parafarmacia que pueden alterar de un modo imprevisible la farmacocinética o la farmacodinamia de los medicamentos.

Las tablas que se exponen a continuación son necesariamente muy sucintas. Hay descritas muchas más interacciones de las aquí recogidas, y en muchos casos la información existente es incompleta. Se recomienda al lector que actualice periódicamente estas interacciones. Los cuadros en blanco significan ausencia de interacción descrita ó sin significación relevante. Las interacciones de los antirretrovirales entre sí se especifican en el capítulo correspondiente.

Tabla 1. Fármacos que no se pueden emplear con los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa.

Grupo terapéutico	ZDV	ddC	ddl	3TC	d4T	Abacavir	Tenofovir
Citostáticos	Adriamicina	Doxorrubicina Vincristina			Doxorrubicina		
Antiinfecciosos		Metronidazol Pentamidina					
Otros		Disulfiram					

Tabla 2. Fármacos que no se pueden emplear con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Grupo terapéutico	Nevirapina	Efavirenz
Antihistamínicos		Astemizol Terfenadina
Antiinfecciosos	Ketoconazol Rifampicina	Clarithromicina

Grupo terapéutico	Nevirapina	Efavirenz
Gastrointestinal		Cisaprida
Sistema Nervioso Central		Midazolán Pimozida Triazolán
Anticonceptivos	Etinilestradiol	
Hipolipemiantes		Fluvastatina
Otros		Dihidroergotamina

Tabla 3. Medicamentos que no se pueden emplear con los inhibidores de proteasa.

Grupo terapéutico	Ritonavir (*)	Indinavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir/ ritonavir
Analgésicos / Antiinflamatorios	Meperidina Piroxicán Dextro-propoxifeno					
Antihistamínico	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Terfenadina Astemizol	Astemizol Terfenadina
Cardiovascular	Amiodarona Bepiridil Dihidroergotamina Flecainida Propafenona Quinidina	Dihidroergotamina	Dihidroergotamina	Dihidroergotamina	Terazosina Dihidroergotamina	Dihidroergotamina Flecainida Propafenona Quinidina
Hipolipemiantes	Atorvastatina Cerivastatina Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina Fluvastatina
Anticonceptivos					Etinil-estradiol	Etinil-estradiol
Gastrointestinal	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida
Sistema Nervioso Central	Diazepam Clorazepato Clorzapina Midazolán Pimozida Triazolán Bupropion	Pimozida Midazolán Triazolán Carbamacepina	Midazolán Triazolán Pimozida	Midazolán Triazolán Pimozida	Triazolán Pimozida Midazolán	Triazolán Pimozida Midazolán Meta-anfetamina

(*) Las interacciones incluidas en la tabla se refieren al tratamiento con dosis plenas de Ritonavir.

Tabla 4. Fármacos que interactúan con los inhibidores nucleósidos / nucleótidos de transcriptasa inversa.

Grupo terapéutico	ZDV	ddl	d4T	Tenofovir
Metadona	Meperidina Piroxican Dextro-propoxifeno	Disminuye en un 47% los niveles de ddl Valorar aumento de dosis de ddl	Disminuye los niveles de d4T No requiere cambio de dosis	
Antiinfecciosos	Dapsona: Aumenta los niveles de ZDV Claritromicina: Disminuye la absorción de ZDV Ribavirina: disminuye la fosforilación de ZDV	ddl disminuye la absorción de dapsona y quinolonas		Cidofovir Ganciclovir Valganciclovir Aminoglucósidos (posible competencia por la secreción tubular. Pueden aumentar las dosis de ambos fármacos)

Tabla 5. Fármacos que interactúan con los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.

Grupo terapéutico	Efavirenz	Nevirapina
Metadona	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de dosis de metadona.	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de dosis de metadona.
Antiinfecciosos: Ketoconazol	Puede disminuir los niveles de Ketoconazol. No precisa cambio de dosis.	La administración conjunta disminuye los niveles de ketoconazol en un 60% e incrementa los de NVP en un 15-30%. No hay dosis recomendada.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	EFV disminuye los niveles de estradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Nevirapina disminuye los niveles de estradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.
SNC: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	EFV puede disminuir los niveles de fármacos anticonvulsivantes. Deben monitorizarse estos niveles.	NVP puede disminuir los niveles de fármacos anticonvulsivantes. Deben monitorizarse estos niveles.
Anticoagulantes: Warfarina	Posible interacción, por lo que debe monitorizarse la anticoagulación.	

Tabla 6a. Medicamentos que interactúan con los inhibidores de proteasas.

Grupo terapéutico	Ritonavir	Indinavir	Saquinavir*	Nelfinavir
Metadona	Disminuye los niveles de metadona en un 37%. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.			Puede disminuir los niveles de metadona. Considerar aumentar la dosis de metadona.
Ketoconazol	RTV aumenta los niveles de ketoconazol. No dar dosis mayor de 200 mg/día de ketoconazol.	Ketoconazol aumenta los niveles de indinavir en un 68%. La dosis de IDV se debe disminuir a 600 mg/8h.	Ketoconazol aumenta los niveles de saquinavir. No precisa cambio en las dosificaciones.	Sin cambios en las dosificaciones.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Aumenta los niveles de etinilestradiol. No requiere cambio de dosis.		Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.
Anticonvulsivantes: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	Usar con precaución. Deben monitorizarse los niveles de anticonvulsivantes.	Carbamacepina disminuye los niveles de IDV. Se aconseja buscar un fármaco alternativo.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de SQV. Además se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de NFV. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.
Otros	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h. Aumentan los niveles de desipramina (disminuir la dosis). Los niveles de teofilina disminuyen. Monitorizar niveles. Pueden disminuir los niveles de warfarina, anticonvulsivantes y atovaquona.	Los niveles de sildenafil aumentan en un 340%. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.

• Los datos sobre interacciones con saquinavir proceden de estudios realizados con la formulación "dura". No se dispone de datos concluyentes con la formulación "blanda".

Tabla 6b. **Medicamentos que interactúan con los Inhibidores de Proteasas.**

Grupo terapéutico	Lopinavir/Ritonavir	Amprenavir
Metadona	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.
Ketoconazol	RTV aumenta los niveles de ketoconazol. No dar dosis mayor de 200 mg/día de ketoconazol.	Ketoconazol aumenta los niveles de indinavir en un 68%. La dosis de IDV se debe disminuir a 600 mg/8h.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Aumenta los niveles de etinilestradiol. No requiere cambio de dosis.
Anticonvulsivantes: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de LPV/r. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de APV. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.
Otros	Los niveles de sildenafil aumentan probablemente. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.

Tabla 7. **Medicamentos antimicrobianos que interactúan con los inhibidores de proteasas.**

	Ritonavir	Indinavir	Saquinavir	Nelfinavir	Lopinavir / Ritonavir	Amprenavir
CTM	↑ Claritromicina en 77%. Ajustar dosis en caso de l. Renal.	↑ Claritromicina No cambio dosis	↑ Claritromicina ↑ SQV. No cambio dosis	Sin datos	Sin datos	↑ APV No cambio dosis
RFB	↑ Rifabutina. ↓ RFB a 150 mg /día	↓ IDV ↑ RFB Requiere: ↑ dosis IDV (1000 mg/8h), ↓ RFB (150 mg/día)	↓ SQV No asociar, salvo que se use SQV/RTV. En ese caso usar 150 mg/ 3 veces a la semana.	↓ NFV ↑ RFB Requiere: NFV (1000 mg /8h), RFB (150 mg/día)	↑ RFB Requiere: RFB (150 mg/día)	↑ RFB Requiere: RFB (150 mg/día)
RIF	↓ RTV 35%. Puede aumentar la hepatotoxicidad de la RIF. (Usar con precaución)	↓ IDV No asociar	↓ SQV No asociar, salvo que se use SQV/RTV. En ese caso usar 600 mg/ 2-3 veces a la semana.	↓ NFV No asociar	↓ LPV/r Evitar el uso concomitante	↓ APV Evitar el uso concomitante

CTM: Claritromicina; RFB: rifabutina. RIF: rifampicina

Tabla 8. **Medicamentos antimicrobianos que interactúan con los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.**

	Efavirenz	Nevirapina
CTM	↓ Claritromicina en un 39% Buscar otra alternativa	↓ Claritromicina No cambio dosis
RFB	↓ RFB Requiere: ↑ RFB (450-600 mg/día)	↓ 16% NVP ↓ Rifabutina No cambio dosis
RIF	↓ EFV en un 25%. Considerar aumentar dosis a 800 mg/día	↓ NVP. No recomendada

CTM: Claritromicina; RFB: rifabutina. RIF: rifampicina

Bibliografía

1. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-430.
2. Fuentes A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1999;113:94-102.
3. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PR, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las bases fisiológicas de la terapéutica. Mexico: Mc Graw-Hill. Interamericana. 1996.
4. Bartlett JG, Gallant JE. 2001-2002 Medical management of HIV infection. Johns Hopkins University. Baltimore, EEUU. 2001.
5. Dybul M, Fauci AS, Barlett JG, et al. Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. The panel on clinical practice for treatment of HIV. *Ann Intern Med* 2002; 137: 381-433.
6. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-90.
7. R Rubio, J Berenguer, J M Miró, et al . Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244 - 303.

Capítulo 36

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS Y ESTRUCTURALES: LIPODISTROFIA Y ALTERACIONES ÓSEAS

Juan de Dios Colmenero Castillo, Manuel Castaño Carracedo y José M^o Reguera Iglesias

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones bioquímicas de la homeostasis lipídica (hipertrigliceridemia), aumento del gasto de energía en reposo, pérdida de masa proteica, depleción de ácidos grasos esenciales y la caquexia en las fases avanzadas de la enfermedad (*Wasting syndrome*), eran hallazgos bien conocidos desde el inicio de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1-3)

En junio de 1997 la FDA publicó un informe advirtiendo de un acúmulo de casos inesperados de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia en pacientes que habían iniciado tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) (4). En el año siguiente, tras la publicación de múltiples casos aislados, se describe un síndrome de alteración de la distribución de la grasa corporal caracterizado por pérdida de la grasa periférica, adiposidad central, elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol, resistencia periférica a la insulina y ocasionalmente diabetes tipo 2. Debido a la relación temporal con el inicio de la terapia con IP, este síndrome al que se le ha denominado "lipodistrofia", se relacionó con el uso de dichos fármacos (5-8).

Publicaciones ulteriores han puesto de manifiesto que dicho síndrome no puede relacionarse exclusivamente con el tratamiento con IP, ya que se ha descrito también en pacientes *naïve* o tratados solo con análogos de los nucleósidos (ITIAN) (9).

En la actualidad parece que la lipodistrofia es un cuadro heterogéneo integrado al menos por tres síndromes distintos; 1º cuadro de lipoatrofia por depleción de grasa subcutánea periférica, 2º síndrome de redistribución grasa con obesidad central caracterizada por descenso de la grasa subcutánea y aumento de la grasa visceral y 3º depósito de grasa visceral y lipoatrofia periférica (10).

La incidencia actual de lipodistrofia en pacientes en tratamiento con TARGA oscila entre el 17 y 49%. Estas amplias diferencias derivan de la falta de homogeneidad en la definición de casos, y en estar basadas en estudios de cohorte con diferentes tratamientos y duración variable del seguimiento (11,12). En cualquier caso, es un hecho que la incidencia es alta y aumenta a medida que lo hace la exposición al tratamiento antirretroviral. Martínez et al (13), comunicaron que la incidencia acumulada de lipodistrofia en pacientes con 24 meses de tratamiento con TARGA era del 23%, y que cada 6 meses adicionales de tratamiento suponían un incremento de riesgo del 45%

(RR 1,45, IC 1,22-1,72). Otros factores relacionados con el desarrollo de lipodistrofia son: aumento de edad, sexo femenino, homo y heterosexualidad, tratamiento con estavudina y la severidad de la infección al inicio del tratamiento.

PATOGENIA

La patogenia de las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) es desconocida. No está claro si los cambios morfológicos y analíticos ocurren como un efecto directo de los fármacos antirretrovirales, o bien si aparecen porque el tratamiento ha logrado que los enfermos sobrevivan hasta un punto en que se desarrollan alteraciones por efecto de la propia infección por el VIH. Los factores patogénicos involucrados hasta el momento se pueden agrupar en dos grupos: ambientales y genéticos. Entre los factores ambientales cabe destacar la infección por el VIH, la dieta, el ejercicio físico y la administración de fármacos, ya sean inhibidores de la proteasa, o de análogos de los nucleósidos. Como factores genéticos, los polimorfismos en el gen del receptor beta-3 adrenérgico y en el gen del transportador de glucosa (14).

En pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral, se han descrito alteraciones metabólicas en todas las etapas evolutivas de la enfermedad. Dichas alteraciones incluyen: hipertrigliceridemia, aumento del gasto de energía en reposo, pérdida de masa proteica y depleción de ácidos grasos esenciales.

La hipertrigliceridemia parece relacionada con una inhibición de la lipoproteinlipasa y a un aumento de la lipogénesis hepática, mediados por el aumento en la producción de la interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF: tumor necrosis factor) e interferón-alfa (α -IFN), cuyos niveles aumentan en relación con infecciones oportunistas y con el síndrome de caquexia por el VIH. El gasto de energía en reposo se ha relacionado directamente con la carga viral, y se ha comunicado que el TARGA puede ser un factor que aumente el gasto de energía en reposo.

En los sujetos infectados por VIH, la pérdida de peso se produce a expensas de la masa grasa y de la masa proteica muscular, sin embargo, cuando se recupera peso, se logra a expensas del tejido graso, no de la masa muscular, ya que el tratamiento con TARGA no es capaz de evitar la pérdida de masa muscular (14). En esta disminución de masa muscular podría influir el déficit en la producción de testosterona, descrito hasta en el 33% de las mujeres y en el 25% de los varones asintomáticos infectados por VIH (15).

Por último, el descenso de los ácidos grasos poliinsaturados; araquidónico, eicosa-pentaenoico, y docosahexaenoico, condicionan alteraciones de la fagocitosis y endocitosis, en la síntesis de prostaglandinas y en el metabolismo de los adipocitos.

La relación de la dieta con el desarrollo de lipodistrofia no ha sido suficientemente estudiada, pero es razonable pensar que una dieta rica en grasa saturada y pobre en grasa poliinsaturada puede desempeñar algún papel en la dislipemia observada en algunos pacientes con tratamiento antirretroviral. En lo referente a la obesidad troncular y el escaso desarrollo muscular, es conocida su relación con el aporte excesivo de calorías y con la inactividad física (16).

El tratamiento con la mayoría de los fármacos IP se han relacionado con el desarrollo de lipodistrofia. Existe una gran homología en la estructura de las proteasas y dos proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP) y la proteína unida al ácido cis-retinoico de tipo 1 (CRABP-1). La LRP se localiza en el endotelio capilar e interviene en el aclaramiento de los quilomicrones y triglicéridos circulantes, y su inhibición por los inhibidores de la proteasa podría provocar hipertrigliceridemia. Por otra parte la inhibición de la CRABP- 1, produciría redistribución grasa debido a una reducción en la diferenciación, y a un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos y un incremento de la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (5).

Tal como mencionamos anteriormente, la aparición de lipodistrofia no es exclusiva de los pacientes en tratamiento con IP, sino que puede aparecer en sujetos con tratamiento antirretroviral con ITIAN, solos o en combinación con ITINAN (9). Los ITIAN parecen inhibir no solo la acción de la polimerasa (retrotranscriptasa) del VIH, sino que interfieren también en la acción de la ADN polimerasa mitocondrial, enzima clave en la fosforilización oxidativa y la replicación del ADN mitocondrial. La alteración del ADN mitocondrial provocaría una disminución de la lipólisis en los adipocitos de la grasa parda localizada en el abdomen (más ricos en mitocondrias), lo cual ocasionaría acumulación de grasa en el abdomen. Por otra parte, la alteración de determinados factores mitocondriales inductores de apoptosis daría lugar a la pérdida de grasa subcutánea en la cara y las extremidades (17).

La heterogeneidad en la presentación de lipodistrofia en pacientes en idéntica situación clínica e inmunológica sometidos a terapias similares, parece indicar que en el desarrollo de la misma podrían jugar un importante papel distintos factores genéticos.

El receptor beta-3 adrenérgico se expresa en los adipocitos y está involucrado en la lipólisis y en la termogénesis inducida por las catecolaminas. La lipólisis se lleva a cabo en las células de la grasa blanca, y la termogénesis estimulada por catecolaminas ocurre en el tejido adiposo pardo que se localiza, en los humanos, alrededor de los grandes vasos del tórax y del abdomen. En teoría, un déficit en la actividad del receptor beta-3 adrenérgico puede promover la obesidad visceral por disminución de la termogénesis y por generar depósito de lípidos en los adipocitos. Recientemente se ha descrito en pacientes con infección VIH que presentaban lipodistrofia, un incremento en la frecuencia de una mutación en el gen del receptor beta-3 adrenérgico, consistente en el cambio de arginina por triptófano en el codón 64 (Trp64Arg), la cual se correlacionaba con el desarrollo de obesidad troncular y resistencia a la insulina.

Por otro lado, el aumento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres causaría un descenso en la captación de glucosa por los tejidos periféricos, efecto mediado por una disminución en la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 de los adipositos (14).

En conclusión, la lipodistrofia de los pacientes infectados por el VIH puede aparecer como consecuencia de la interrelación de múltiples factores, los más importantes de los cuales se muestran en la Fig 1. La combinación de estas variables, y tal vez alguna más aún por conocer, puede dar lugar a los cambios morfológicos que definen las

alteraciones del metabolismo lipídico en su forma clínica de síndrome de redistribución grasa (expresado como lipoatrofia, lipohipertrofia o formas mixtas), con o sin las alteraciones de laboratorio acompañantes (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia). Los cambios morfológicos pueden acarrear problemas estéticos y psicológicos por la modificación indeseada de la imagen corporal. Las complicaciones cardiovasculares, en algunos pacientes, serían una expresión tardía y grave del espectro fisiopatológico y clínico del síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la lipodistrofia se manifiesta de una forma heterogénea. Casi desde sus primeras descripciones se han podido identificar al menos tres patrones diferentes en la redistribución de la grasa corporal; atrofia de la grasa periférica, adiposidad central y una forma mixta que suma ambas manifestaciones de atrofia periférica y redistribución central de la grasa corporal.

En la atrofia periférica los pacientes muestran pérdida de la grasa facial y de las extremidades. En la cara, la pérdida de grasa es uniforme, desapareciendo la bola de Bichat, lo cual confiere a la faz un aspecto muy característico que hace resaltar los arcos superciliares, los pómulos y los surcos nasogenianos. En las extremidades la pérdida de grasa subcutánea es de predominio centrípeto lo cual la hace especialmente evidente en los brazos de los varones y en las nalgas de las mujeres.

En la adiposidad central existe un acúmulo de grasa en el cuello, zonas mamarias y abdomen. En el cuello el depósito de grasa predomina en la región cérvico-dorsal, regiones laterocervicales y ambas fosas supraclaviculares. Esta configuración de grasa, "joroba de búfalo incluida" confiere al paciente un morfotipo cushingoide. El depósito de grasa abdominal no es uniforme predominando por razones no muy bien conocidas en el hamiabdomen superior.

En el patrón mixto el acúmulo de grasa abdominal se suma a la lipoatrofia periférica.

En un estudio poblacional que incluyó 1077 pacientes con infección VIH que acudían regularmente a una consulta monográfica, y que aceptaron voluntariamente ser evaluados para estudiar el espectro clínico de la lipodistrofia, el 49% de los casos mostraban algún signo de alteración de la grasa corporal. Un 13,3% cumplían criterios de lipoatrofia, 13,2% mostraban adiposidad central y un 22,7% tenían un patrón mixto. Los hallazgos clínicos más relevantes fueron; acúmulo de grasa en hamiabdomen superior 30%, adelgazamiento de extremidades, 26,5%, adelgazamiento de las nalgas 23%, mejillas hundidas 18,7% y joroba de búfalo en el 10,3% de los casos (12).

El diagnóstico clínico de lipodistrofia es fácil en los casos con alteraciones moderadas o severas, sin embargo, la prevalencia real de alteraciones en la distribución de la grasa corporal en los pacientes sometidos a tratamiento con TARGA es superior de la clínicamente observable. Estudios recientes han demostrado la utilidad de los estudios ultrasonográficos y de la TAC en el diagnóstico de los pacientes con lipodistrofia leve-moderada. Dichos métodos han contribuido también a fijar criterios objetivos de clasificación de los pacientes con vistas a futuras intervenciones terapéuticas (18).

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Los cambios severos en la distribución de la grasa corporal que condiciona la lipodistrofia, ocasionan a un elevado porcentaje de los pacientes que la padecen un considerable sufrimiento psíquico, debido a la distorsión de su imagen corporal y las implicaciones y limitaciones sociales que ello puede suponerles. Por otra parte, las consecuencias clínicas de la lipodistrofia a largo plazo son aún inciertas. Las alteraciones del perfil lipídico, la resistencia periférica a la insulina, o en su caso la diabetes abierta, constituyen factores que incrementan claramente el riesgo vascular. Recientemente se empiezan a comunicar un aumento de la incidencia de eventos coronarios en estos pacientes respecto a la población VIH sin lipodistrofia y a los controles sanos. En lo que respecta a la hipertrigliceridemia aislada, aunque el pronóstico de las cifras moderadas no parece generar consecuencias clínicas a medio plazo, se ha demostrado un claro aumento del riesgo de padecer pancreatitis en los casos con cifras muy elevadas de triglicéridos.

Debido a las grandes áreas de duda que siguen existiendo respecto a los mecanismos patogénicos íntimos que condicionan la aparición de lipodistrofia, en la actualidad no se dispone de un tratamiento claramente eficaz, sin embargo se pueden plantear varias iniciativas para combatir la hiperlipemia, la resistencia a la insulina, el sobrepeso y las alteraciones morfológicas.

Basándose en la posible implicación patogénica de los IP en el desarrollo de la lipodistrofia, diversos estudios han intentado revertir las alteraciones morfológicas y las consecuencias metabólicas de la lipodistrofia cambiando los regímenes con IP por otros basados en la asociación de ITIAN y ITINAN, especialmente nevirapina. Aunque los resultados de estos estudios han sido algo confusos y poco homogéneos, la supresión de los regímenes con IP disminuyen moderadamente los niveles de colesterol y triglicéridos y parecen mejorar el acúmulo de grasa abdominal, sin embargo no parecen influir en la resistencia a la insulina ni a la mejora de la lipoatrofia (19).

Otras medidas terapéuticas para combatir la lipodistrofia y sus alteraciones metabólicas asociadas serían: prescribir una dieta pobre en grasas y un programa de ejercicios adecuados, y en su caso, administrar medicamentos hipolipemiantes (estatinas y fibratos). La dieta y el ejercicio pueden disminuir los valores de triglicéridos en un 20%, en tanto que el gemfibrozilo y la atorvastina duplican este efecto hipolipemiante. Los fibratos, merced a su acción estimuladora sobre el receptor que activa la proliferación de peroxisomas, son eficaces en disminuir las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, pero no se ha observado que modifiquen los cambios morfológicos. Por otro lado, las estatinas contribuyen a reducir el colesterol y los triglicéridos aunque pueden generar problemas de interacciones farmacológicas por ser metabolizados vía citocromo P450. La dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y el ejercicio físico pueden tener algún valor adicional en disminuir las cifras de triglicéridos y mejorar la lipodistrofia (20).

Por ultimo, la cirugía plástica supone una alternativa terapéutica para casos seleccionados con graves alteraciones morfológicas. Se han descrito buenos resultados con intervenciones correctoras tanto en los casos de obesidad central como en los de lipoatrofia severa. En los primeros, pueden eliminarse quirúrgicamente los depósitos de

grasa antiestética, y en los segundos, realizar implantes de colágeno o ácido poliáctico en zonas con gran pérdida grasa como mejillas o zonas glúteas (21).

ALTERACIONES ÓSEAS

Osteonecrosis

La osteonecrosis es una entidad motivada por una disminución del flujo sanguíneo óseo capaz de producir lesiones estructurales.

A comienzo de la década de los 90 comenzó a aparecer en la literatura médica información acerca de la existencia de casos de necrosis avascular en pacientes con infección VIH que no poseían ninguno de los factores de riesgo habituales asociados a este trastorno (22).

La incidencia de la necrosis avascular en los pacientes VIH no es bien conocida, sin embargo no parece excepcional. En un estudio de cohortes reciente que incluía 1920 pacientes, se comunicó una incidencia del 0,2% (23). Sin embargo, dado que no existen criterios claros para hacer un diagnóstico precoz, esta cifra podría infraestimar la magnitud del problema.

Clínicamente, la osteonecrosis se caracteriza por la aparición de dolor progresivo de características mecánicas en la localización afecta. Aunque existen pacientes en los que la patología se localiza en una sola articulación, la mayoría de los casos descritos hasta el momento son multifocales, afectando de forma simultánea o progresiva a diferentes regiones; cadera, rodilla, hombros, e incluso a los metacarpianos y metatarsianos (24). Los hallazgos radiológicos son diagnósticos, si bien la radiología convencional carece de una sensibilidad adecuada en las fases precoces de la osteonecrosis, por lo cual, ante todo paciente con infección VIH y dolor mecánico en una o más localizaciones en las que la radiología convencional no muestra alteraciones, es necesario recurrir a un estudio de resonancia magnética que confirmará generalmente el diagnóstico, dado que sus hallazgos son muy característicos en esta patología.

El carácter politópico que la osteonecrosis suele mostrar en los pacientes con infección VIH, sugiere que en su patogenia intervienen más los factores sistémicos más que los locales. El mecanismo íntimo por el que se desarrollan los acontecimientos que conducen finalmente a un déficit vascular en la región afectada son desconocidos, pero existen muchas evidencias de que deben ser multifactoriales; presencia de altos niveles de inmunocomplejos circulantes anticuerpos anticardiolipina, déficit de proteína S, e hipertrigliceridemia entre otros.

La osteonecrosis puede aparecer en cualquier momento del curso evolutivo de la infección VIH. En los casos de aparición precoz, momento en el que existen profundas alteraciones del sistema inmune es posible que jueguen un mayor protagonismo en el desarrollo del síndrome la presencia de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos anticardiolipina y un déficit de proteína S, mientras que en los de aparición tardía, la presencia de hipertrigliceridemia podría tener un papel determinante. En este sentido, se ha descrito que la hipertrigliceridemia produce hipertrofia de la médula ósea debido a

la infiltración grasa, y que el aumento de presión sobre la microcirculación distal, unido a la hiperviscosidad produciría obstrucción de los pequeños vasos (25).

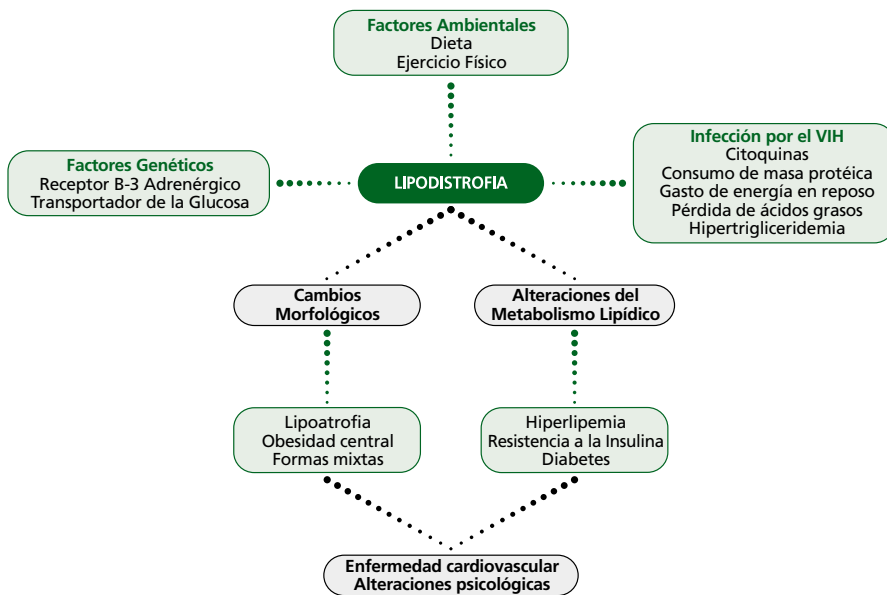
Una vez diagnosticada, la osteonecrosis adolece de un tratamiento específico, y solo requiere reposo y AINES en los casos leves, y recambio articular en aquellos casos muy severos en los que la localización y el estado del paciente lo permiten.

Osteoporosis

Antes de la disponibilidad de fármacos con potente actividad antirretroviral como los IP, el descenso de la densidad mineral ósea había sido raramente observada en los pacientes con infección VIH. Recientemente, Tebas y cols estudiando mediante DEXA (Dual energy X-ray absorptometry), una cohorte de pacientes VIH, ha comunicado que tanto la densidad mineral ósea total, como la medida en la columna lumbar y cuello del fémur, estaban significativamente disminuidas en los pacientes VIH en tratamiento con IP, respecto a los pacientes VIH con otros tratamientos exentos de IP y un grupo control de población sana pareada por edad y sexo (26).

Los hallazgos de éste y otros estudios, sugieren que el tratamiento con IP podría inducir un aumento del recambio óseo en aproximadamente un 30% de los pacientes que lo reciben, lo cual se asocia a un incremento de prevalencia de osteopenia y osteoporosis que podría incrementar el riesgo de fracturas. Por el momento la naturaleza exacta de esta alteración y el papel etiológico de los fármacos individuales permanece desconocido.

Figura 1. **Patogenia del síndrome de Lipodistrofia**



Bibliografía

1. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tiemey A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31.
2. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-291.
3. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992; 327: 329-337.
4. Food and Drug Administration Protease inhibitor may increase blood glucose in VIH patients. *FDA Med Bull* 1997; 27; nº 2.
5. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to VIH protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
6. Lo J, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. «Buffalo hump» in men with VIH-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.
7. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglucemia. *Lancet* 1997;350;713-4.
8. Miller K, Jones E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-875.
9. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin J, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667.
10. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kauffmann GR, Chrisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of VIH-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353: 2093-9.
11. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubaoult V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophyc syndromes and hyperlipidemia in a cohort of VIH 1 infected patients reciving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J AIDS* 2001;27:443-9.
12. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of VIH-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389-98.
13. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in VIH 1 infected patients traeted with portease inhibitors: A prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-7.
14. Rodriguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una hipótesis acerca de su patogenia. *Med Clín (Barc)* 2000;115:145-50.
15. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, et al. Body composition and endocrine function in women with AIDS wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 82: 1332-1337.
16. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985; 313: 295-301.
17. Brinkman K, Smeitink JA, Romijin JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
18. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by Computed tomography and metabolic anormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14; 37-49.

19. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in VIH infected subjects under long term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-812.
20. Blanco-Quintana F, García T, Soriano V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (II). Aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 217-20
21. Amard P, Saint-Marc T, Katz P. The effects of polylactic acid as therapy for lipoatrophy of the face. *Antivir Ther* 2000;5: S79-S83.
22. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in VIH infected patients. *J Rheumatol* 1991;18: 300-2.
23. Olivé A, Queralt C, Sirera G, Centelles M, Force LL. Osteonecrosis and VIH infection: 4 more cases. *J Rheumatol* 1998; 25: 1243
24. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and Human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-4
25. Blangui H, Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Christian B, May T, Gillet P. Osteonecrosis of the femoral head in VIH-1 patients: four additional cases. *AIDS* 2000; 14: 2214-5.
26. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in VIH infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.

Capítulo 37

ALTERACIONES METABÓLICAS Y TOXICIDAD MITOCONDRIAL EN PACIENTES VIH CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Rosario Palacios Muñoz, Mercedes González Serrano y Manuel Márquez Solero

INTRODUCCIÓN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante disminución de la morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH (1), pero se ha ensombrecido por la aparición de efectos adversos a largo plazo asociados al TARGA. En 1998 Carr y cols. (2) describieron el síndrome de lipodistrofia, que incluye trastornos de la distribución de la grasa corporal, del metabolismo lipídico y de la glucosa, en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Otros efectos adversos, como la acidosis láctica asociada al uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), están adquiriendo importancia en los últimos años (3). La toxicidad mitocondrial inducida por los ITIAN parece ser el mecanismo patogénico principal causante de la hiperlactatemia (4). En cuanto a las dislipemias y disglucemia, más relacionados con los IP (5), parecen intervenir también otros factores dependientes del individuo y de la propia infección por el VIH (6,7). Estos efectos adversos pueden tener repercusiones clínicas importantes, como acidosis láctica severa, coronariopatía prematura y pancreatitis aguda (3,8,9).

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

1. Introducción

En la infección por el VIH se han descrito alteraciones del metabolismo lipídico caracterizadas por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia (10). Los niveles de CT, LDL-C y HDL-C están disminuidos en pacientes con SIDA, incluso en estadios iniciales de la infección por el VIH. También se ha observado un descenso de Apo A y Apo B y un aumento de Lp(a) en estos pacientes (10,11).

El tratamiento prolongado con TARGA se ha asociado con el síndrome de lipodistrofia (2). Aunque la mayoría de estudios asocian este síndrome a los IP (2,5,12,13), también se ha descrito en pacientes que no reciben estos antirretrovirales (12-14). Otros factores independientes del tratamiento antirretroviral (TAR) como el sexo, la edad, la práctica de riesgo para el VIH, el estado inmunológico y virológico y el IMC pueden influir en su desarrollo (6,12,13).

2. Etiología

En pacientes VIH con TARGA se ha publicado una incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que oscila entre 5 y 90% según las series, aunque la verdadera incidencia está aún por determinar (2). La literatura aporta resultados dispares en cuanto a los factores asociados a su desarrollo lo que junto al amplio rango de incidencia probablemente refleje la heterogeneidad de los estudios en lo que a tiempo de TARGA, tratamientos previos y estado inmunológico y virológico de los pacientes, entre otros, se refiere (7,15).

El tipo de tratamiento ha sido el principal foco de atención a la hora de buscar la etiología del síndrome de lipodistrofia. Las dislipemias asociadas al TARGA se han atribuido fundamentalmente a los IP (2,14,16,17), habiéndose descrito un incremento de CT, LDL-C y TG, y en algunas series, también de VLDL-C, Apo B y Lp(a) en pacientes que reciben dichos fármacos; en cuanto al HDL-C los resultados varían según las series (2,8,14,17). Se han observado también alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes no tratados con IP (12-14). Así, por ejemplo, en el estudio Atlantic (18) se describe un aumento del CT, LDL-C, HDL-C, Apo A, Apo B y Lp(a) y un descenso del índice CT/HDL-C en pacientes tratados con NVP.

La duración del tratamiento y la respuesta al mismo también se han asociado a la aparición de dislipemias (12,13).

Otros factores independientes del tratamiento como el sexo, la edad, la práctica de riesgo para el VIH, el estado inmunológico y virológico y el IMC pueden influir en su desarrollo (6,12,13).

3. Patogenia

La patogenia del síndrome de lipodistrofia es desconocida y no hay verificación empírica completa para ninguna de las teorías planteadas. Desde la primera hipótesis propuesta por Carr (19) sobre la analogía de la proteasa del VIH con regiones catalíticas de la proteína asociada al receptor de LDL-C y la proteína ligadora de ácido retinoico tipo 1, se han sucedido otras como la posibilidad de que la insulina sea un sustrato de la proteasa del VIH, el posible papel de las hormonas suprarrenales, del TNF- α , la propia infección por el VIH y la toxicidad mitocondrial inducida por los ITIAN (4).

4. Repercusión clínica

Los trastornos metabólicos asociados al TARGA tienen un carácter aterogénico y se han implicado como factores de riesgo de coronariopatía prematura en pacientes tratados con IP (8). La hipertrigliceridemia supone, además, un riesgo para el desarrollo de pancreatitis, habiéndose comunicado casos en sujetos con TARGA (9). Por todo ello, es fundamental hacer controles periódicos de los lípidos plasmáticos. La asociación de otros factores de riesgo aumenta la probabilidad de que se desarrollen eventos cardiovasculares por lo que también habrá que evaluar y tratar la diabetes, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo.

5. Diagnóstico

Los trastornos del metabolismo lipídico asociados al TARGA se diagnostican según los criterios diagnósticos habituales para los mismos, tal como se presenta en la tabla 1 (20).

6. Tratamiento

El tratamiento de las dislipemias asociadas al TAR debe seguir las mismas directrices que en la población general, siendo el valor del LDL-C el objetivo principal de dicho tratamiento (tabla 2). Las estrategias fundamentales para el manejo de los trastornos lipídicos incluyen:

a) **Medidas higiénico-dietéticas: dieta y ejercicio físico**

b) **Medidas farmacológicas.**

Aunque la patogenia de la hiperlipidemia en los pacientes VIH es desconocida y podría hacer que no hubiera una respuesta completa a la terapia tradicional, se recomienda seguir las mismas indicaciones que en la población general (20,21). Las estatinas y los fibratos son los fármacos de elección. Casi todas las estatinas se metabolizan por el citocromo P-450 por lo que pueden tener interacciones con los IP; aunque se ha recomendado como primera elección la pravastatina (22), la atorvastatina es una buena alternativa, habiéndose demostrado su eficacia y seguridad (23). Entre los fibratos, una buena opción puede ser el fenofibrato (24)

Los aceites de pescado o los suplementos de ácidos grasos omega-3 inhiben la síntesis de TG y pueden utilizarse en la hipertrigliceridemia severa (20,21).

c) **Cambio en la pauta de tratamiento antirretroviral (25).**

Varios estudios han evaluado los efectos del cambio de TAR en pacientes con trastornos metabólicos y/o del hábito corporal.

- *Cambio de una pauta con IP a una pauta sin IP*

Los cambios terapéuticos que más se han estudiado se basan en pasar de un régimen con IP a un régimen sin IP, utilizando como alternativa un ITINAN - NVP, fundamentalmente- o bien el ITIAN ABC. Pueden producir una reducción significativa en los niveles de CT y TG.

- *Suspensión del d4T*

Dado que el d4T parece intervenir en el desarrollo del síndrome de lipoatrofia (6,14), el cambio de d4T a otro ITIAN podría mejorar, al menos parcialmente, los trastornos metabólicos y de la composición corporal de los pacientes con dicho síndrome.

Una serie de limitaciones metodológicas como son la escasez de estudios randomizados y controlados, la variabilidad en los criterios de inclusión de los estudios, el pequeño tamaño de las muestras, la falta de criterios para el diagnóstico de la lipodistrofia y el tiempo de seguimiento, obligan a interpretar con cautela los resultados.

En resumen, los trastornos del metabolismo lipídico asociados al TAR suponen un importante problema por su elevada prevalencia, riesgo cardiovascular y de pancreati-

tis en una población joven. A pesar de la gran producción científica a que ha dado lugar este síndrome, con generación de muchos datos en un período de tiempo relativamente corto, aún quedan muchas cuestiones por aclarar en cuanto a su etiología, patogenia y manejo.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

1. Introducción

En los escasos estudios publicados antes de la utilización del TARGA, los pacientes con infección por el VIH tenían niveles normales o bajos de glucemia, con aumento de la sensibilidad periférica a la insulina y de su aclaramiento (26). Con la introducción de los IP comenzaron a describirse trastornos del metabolismo hidrocarbonado con diferentes formas de presentación: agravamiento de diabetes mellitus (DM) previa, DM "de novo", intolerancia a la glucosa y normoglucemia con resistencia insulínica (2,27). La resistencia periférica a la insulina asociada al TARGA suele acompañarse de dislipemias y de redistribución grasa (2,5). La prevalencia de DM en pacientes recibiendo TARGA varía entre 1 y 7% (5,17,28), mientras que el porcentaje con intolerancia a la glucosa se sitúa entre 5 y 46% (5,17,27). En un estudio reciente de nuestra Unidad (29), de 745 pacientes recibiendo TARGA, 34 (4,5%) tenían DM y 71 (9,5%) intolerancia a la glucosa.

2. Etiología

La relación entre los trastornos del metabolismo de la glucosa y el tratamiento con IP es casi constante, más frecuente a mayor duración del tratamiento y sin diferencia entre los IP disponibles hasta la fecha (2,5,27,28). El papel de los ITIAN es menos claro y hay datos contradictorios sobre la prevalencia de resistencia insulínica en pacientes que sólo recibieron esta clase de fármacos (16). Es probable que IP e ITIAN tengan efectos metabólicos sinérgicos o aditivos.

Además del TAR, otros factores pueden influir en la disregulación de la glucosa: edad, sexo, sobrepeso, historia familiar de DM, la infección VIH, la situación inmunoviológica y la coinfección por VHC (6,7,29).

En resumen, el desajuste metabólico hidrocarbonado resultaría de la interacción entre factores individuales (genéticos, dieta, ejercicio), la infección por el VIH y el TAR (Fig. 1).

3. Patogenia

La patogenia del trastorno glucídico inducido por los IP es similar a la de la DM tipo 2, es decir, la resistencia periférica a la insulina sin lesión estructural de los islotes pancreáticos, aunque puede coexistir una alteración funcional de los mismos (16,17,27,28). La insulina inhibe la producción hepática de glucosa y aumenta su captación por el músculo y los adipocitos. La resistencia a la insulina provoca un aumento de la relación insulina/glucosa en ayunas, indicativa de que hacen falta niveles mayores de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. El mecanismo de producción

de la resistencia insulínica asociada al TARGA no está aclarado. Se han sugerido diversas hipótesis, tales como que los IP pueden inhibir al transportador de la glucosa Glut4, impidiendo así la captación de la misma por el músculo y los adipocitos a pesar del estímulo insulínico y la posible influencia de la activación de citoquinas proinflamatorias producidas durante la reconstitución inmunológica resultante del TARGA (28). Existe una asociación entre resistencia insulínica y lipodistrofia, pero queda por aclarar la interrelación patogénica entre ambos procesos. Si bien los cambios metabólicos son precoces y preceden a los morfológicos (16), la redistribución grasa podría contribuir a las anomalías metabólicas, incluida la hiperinsulinemia.

Aunque algunos autores atribuyen la lipodistrofia a la toxicidad mitocondrial causada por los ITIAN (30), no hay datos que sugieran un efecto directo de estos fármacos sobre el metabolismo de la glucosa.

4. Repercusión clínica

La importancia de la DM tipo 2, de la intolerancia a la glucosa y de la resistencia insulínica radica en su riesgo de enfermedad cardiovascular (31).

5. Diagnóstico (Figura 2)

Pueden aplicarse los mismos parámetros diagnósticos del trastorno hidrocarbonado que en la población general (31):

Glucemia basal (GB): ≥ 126 mg/dl es diagnóstica de DM; $\geq 110 < 126$ mg/dl expresa un trastorno intermedio del metabolismo glucídico, al igual que la intolerancia a la glucosa (glucemia 140-200 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa -SOG-).

Hemoglobina glucosilada (HbA1c): no recomendada como herramienta diagnóstica.

Insulinemia: su determinación aislada en ayunas tiene baja sensibilidad diagnóstica.

Parámetros clínicos útiles para sospechar resistencia insulínica: IMC ≥ 30 kg/m²; cintura/cadera: mujeres $\geq 0,80$, varones $\geq 0,94$; dislipemia (hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo); tensión arterial $\geq 140/90$.

6. Tratamiento (Tabla 3)

Debe ser similar al de la población general con DM tipo 2 (21) e incluye:

- **Medidas higiénico-dietéticas:** dieta, ejercicio físico y abandono de hábitos tóxicos.
- **Tratamiento farmacológico:** el objetivo terapéutico es mantener la GB < 120 mg/dl (31). Son escasas las publicaciones sobre tratamiento con ADO en pacientes VIH (32,33). Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarboza y miglitol) reducen la glucemia postprandial enlenteciendo la absorción intestinal de glucosa. La acarboza puede mejorar la resistencia insulínica. La metformina, una biguanida que reduce la producción hepática de glucosa, está especialmente indicada en DM tipo 2 con obesidad central y dislipemia, pues mejora el control glucémico y el peso, y disminuye los TG y el LDL-C. En un estudio de 19 pacientes VIH con lipodistrofia, la

metformina (500-850 mg/12 horas) redujo la resistencia insulínica y la adiposidad central, sin efectos adversos graves (32). La acidosis láctica es un efecto secundario de este ADO, sobre todo si hay disfunción renal, por lo que no debe utilizarse si existe insuficiencia renal o lactato sérico basal > 2 mmol/l. En pacientes VIH con resistencia insulínica y lipoatrofia periférica predominante serían de elección las tiazolidinedionas o glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona), que aumentan la captación periférica de glucosa y favorecen la adipogénesis subcutánea. Están contraindicadas si hay hepatopatía de base y se recomienda vigilancia periódica de enzimas hepáticas. La rosiglitazona fue efectiva y segura (8 mg/día) en un reducido y breve estudio piloto con pacientes VIH (33). Queda por establecer la eficacia, seguridad y posibles interacciones de estos ADO con el TAR en los pacientes infectados por VIH.

- **Sustitución del IP por NVP ó ABC:** si la situación viroinmunológica lo permite, esta estrategia mejora la resistencia insulínica y el perfil lipídico (25).

SÍNDROME DE TOXICIDAD MITOCONDRIAL

1. Introducción

Desde el inicio del TAR con los ITIAN se han descrito efectos adversos comunes y específicos de fármaco, con una amplia expresión clínica. Con la introducción y generalización del TARGA estos aspectos toxicológicos están emergiendo en la práctica clínica diaria. Desde un principio hay datos biológicos (hiperproducción de ácido láctico, disminución del DNAm_t) y morfológicos (alteraciones ultraestructurales de la mitocondria, acúmulo de vacuolas grasas) in vitro e in vivo que apoyan la toxicidad mitocondrial de los ITIAN como la vía patogénica común a todos sus efectos adversos (4,30).

2. Patogenia (4,30)

La célula obtiene energía en forma de ATP a partir de sustratos (glucosa y ácidos grasos) por dos vías:

Glicolisis anaerobia: forma poco eficiente de producir ATP a partir de la glucosa, se produce en el citoplasma y sus metabolitos finales son el ácido láctico e iones H⁺ de eliminación hepática y renal.

Fosforilización oxidativa: mecanismo fundamental y más eficiente de obtener energía. La oxidación de glucosa y ácidos grasos libera una energía que se acumula en forma de ATP y sus metabolitos finales son H₂O y CO₂. El proceso se realiza en la mitocondria a través de un complejo enzimático que es codificado por el DNA nuclear y un DNA mitocondrial (DNAm_t). La síntesis de DNA a partir de una cadena de DNA que sirve de molde es catalizada por las DNA polimerasas (DNAP), que utilizan dinucleótidos (dNTP) como sustratos los cuales, al mismo tiempo, son inhibidores de dichas enzimas; los ITIAN son desoxinucleósidos, que son fosforilados dentro de la célula y transformados en dNTP por lo que podrían actuar como inhibidores o sustratos de las DNAP humanas. La DNAP g es la única implicada en la replicación del DNAm_t por lo que la acción inhibitoria de los ITIAN sobre esta enzima puede afectar a la replicación y función mitocondrial, interfiriendo con la síntesis de las proteínas de la cadena respi-

ratoria y desviando la producción de energía a la vía alternativa con hiperproducción de ácido láctico y acúmulo de ácidos grasos. No todos los ITIAN tienen la misma potencia para inhibir la síntesis de DNAm (ddC>ddl≥d4T>3TC>AZT>ABC). La severidad de la toxicidad en los diferentes tejidos depende de las necesidades energéticas, proliferación celular, producción de DNAm de cada tejido y de la concentración tisular de cada ITIAN (tabla 4).

3. Síndromes clínicos (tabla 5)

Hiperlactatemia

- **Hiperlactatemia asintomática (HLA):** leves elevaciones del lactato sérico (2-5 mmol/l), sin síntomas. Es frecuente en pacientes en tratamiento con ITIAN (10-21%) y su presencia no implica una evolución a formas más graves (34). No requiere tratamiento.
- **Hiperlactatemia sintomática (HLS):** en Andalucía, Lozano y cols (35) publican una incidencia de 1,19 casos/1000 pacientes/año. Los síntomas suelen desarrollarse en un periodo de días o semanas y ser muy inespecíficos. Si se mantiene el tratamiento con ITIAN puede progresar a formas graves. La actitud terapéutica varía desde la vigilancia de signos de gravedad a cambios a ITIAN con menor toxicidad mitocondrial o a ITIAN e IP (figura 3).
- **Hiperlactatemia sintomática grave (HLSG) (3,36):** se intensifican los síntomas con disnea, ictericia y cuadro confusional. Los estudios de imagen ponen de manifiesto hepatomegalia con infiltración grasa y, en algún caso, aumento y edema pancreático. Los estudios anatomopatológicos evidencian una esteatosis hepática aguda micro-macrovesicular con o sin necrosis y escaso infiltrado inflamatorio. Cualquier ITIAN puede estar implicado, pero los más relacionados son d4T y ddl y su asociación en las formas más graves, con un tiempo de tratamiento de 1 a 29 meses. Requiere la suspensión del TAR, tratamiento de soporte y la asociación de complejos polivitamínicos (riboflavina 20 mg, tiamina 100 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina 20 mg, panthenol 20 mg y L-carnitina 1000 mg cada 12 horas iv u oral) (figura 3). A pesar de ello, la mortalidad en las formas graves es muy elevada (33-57%), siendo el valor del lactato > 10 mmol/l el factor pronóstico más importante asociado a mortalidad (3).

Neuropatía periférica (4,30). Es el mayor efecto limitante de dosis del d4T y ddl, con una incidencia estimada en monoterapia del 25-17%. Suele afectar a miembros inferiores. En la exploración hay una disminución de la sensibilidad y de los reflejos aquileos. El tratamiento consiste en el cambio a ITIAN no neurotóxicos y se recomienda añadir L-carnitina (1500 mg/12h). En ocasiones se requiere el uso de antidepressivos tricíclicos y analgésicos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la neuropatía por el VIH y otras drogas neurotóxicas.

Pancreatitis (4,30). Se asocia al uso de ddl y d4T. Incluye desde elevaciones asintomáticas de la amilasa hasta la pancreatitis aguda grave y la prevalencia en los pacientes tratados es del 5-23%. Suele revertir tras la interrupción del tratamiento aunque se ha comunicado una mortalidad del 6-17%.

Miopatía (4,30). Desde el inicio del TAR la miopatía asociada al AZT ha ocupado un lugar preferente. La incidencia varía del 18 al 40%, suele aparecer tras más de 9 meses de tratamiento y mejora tras la suspensión del AZT. La miocardiopatía es un evento excepcional asociado a AZT, ddC y ddl.

Citopenias (4,30). La leucopenia y, sobre todo, la anemia se asocian al AZT. La anemia puede llegar a ser severa y sintomática, requiriendo transfusión de concentrado de hematíes y suspensión de la zidovudina.

Tabla 1. **Criterios diagnósticos de dislipemias*.**

Lípidos	Óptimo	Deseable	Límite alto	Alto	Muy alto
LDL-C	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
CT		< 200	200-239	≥ 240	
HDL-C		≥ 60		< 40**	
TG		< 150	150-199	200-499	> 500

* Adaptado del NCEP (20). **Bajo

Tabla 2. **Objetivos de LDL-C y cifras umbral para la aplicación de modificaciones terapéuticas***

Categoría de riesgo	Objetivo LDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl) para iniciar cambios en el estilo de vida	LDL-C (mg/dl) para considerar terapia farmacológica
Coronariopatía o equivalentes riesgo coronario (riesgo a los 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥130 (100-129: terapia farmacológica opcional)
≥ 2 factores de riesgo (riesgo a los 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a los 10 años 10-20%: ≥ 130 Riesgo a los 10 años < 10%: ≥ 160
0-1 factor de riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 160-190: terapia farmacológica opcional

*Tomado del NCEP (20)

Tabla 3. Tratamiento de la DM tipo 2 / intolerancia a la glucosa en pacientes VIH.

1. Medidas generales: dieta, ejercicio, tabaco, alcohol.
2. TAR: valorar cambio de IP por abacavir o nevirapina.
3. Fármacos:
 - a) Antidiabéticos orales (ADO):
 - sin lipodistrofia: moduladores de absorción de la glucosa (acarbose, miglitol) o estimulantes de la secreción de insulina (sulfonilureas, repaglinida, nateglinida)
 - con lipodistrofia: sensibilizantes a la insulina
 - obesidad central predominante: metformina
 - lipoatrofia periférica predominante: glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona)*
 - b) Insulina: si no control glucémico con ADO

*ver texto

Tabla 4. Efectos adversos de los ITIAN en relación con toxicidad mitocondrial*.

Todos los ITIAN	Esteatosis hepática	+++
	Acidosis láctica	+++
	Encefalopatía	+
	Lipodistrofia	±
ddl	Neuropatía periférica	++
	Pancreatitis	+
	Diabetes	±
d4T	Neuropatía periférica	++
	Pancreatitis	±
3TC	Pancreatitis	±
ddC	Neuropatía periférica	++
	Ototoxicidad	±
AZT	Miopatía	+++
	Anemia	+

* tomada de Kakuda (30)

±: Posible relación con toxicidad mitocondrial

+: datos limitados

++: datos in vitro y algunos in vivo

+++ : datos in vitro e in vivo

Tabla 5. **Síndromes clínicos.**

HLA	HLS	HLSG	HLSG + Hígado graso	± Miopatía	± Pancreatitis	± Neuropatía
Lactato* 2-5	Lactato > 5 ± HCO ₃ ⁻ >20	Lactato > 5 ± HCO ₃ ⁻ < 20	Lactato >10 ± HCO ₃ ⁻ < 20			
No Síntomas	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso Taquicardia Taquipnea	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso Taquicardia Taquipnea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea ± Fiebre Ictericia Hepatomegalia Encefalopatía ↑ Enzimas hepáticas Alt. coagulación P.diagnósticas: Ecografía TAC Biopsia hepática	Debilidad Mialgia + ↑ CPK P. diagnósticas: Biopsia muscular	Dolor + Lipasa ↑ Amilasa P. diagnósticas: Ecografía TAC	Parestesias Disestesias

HLA: hiperlactatemia asintomática. **HLS:** hiperlactatemia sintomática. **HLSG:** hiperlactatemia sintomática grave. *mmol/l

Figura 1. Factores que participan en el trastorno de la glucosa en pacientes VIH con tratamiento ARV

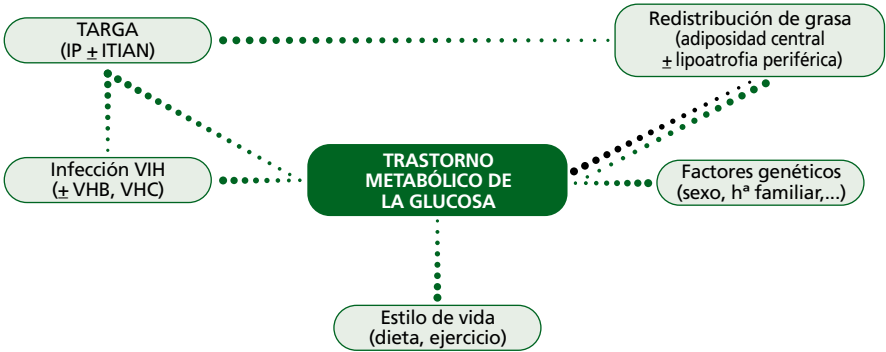
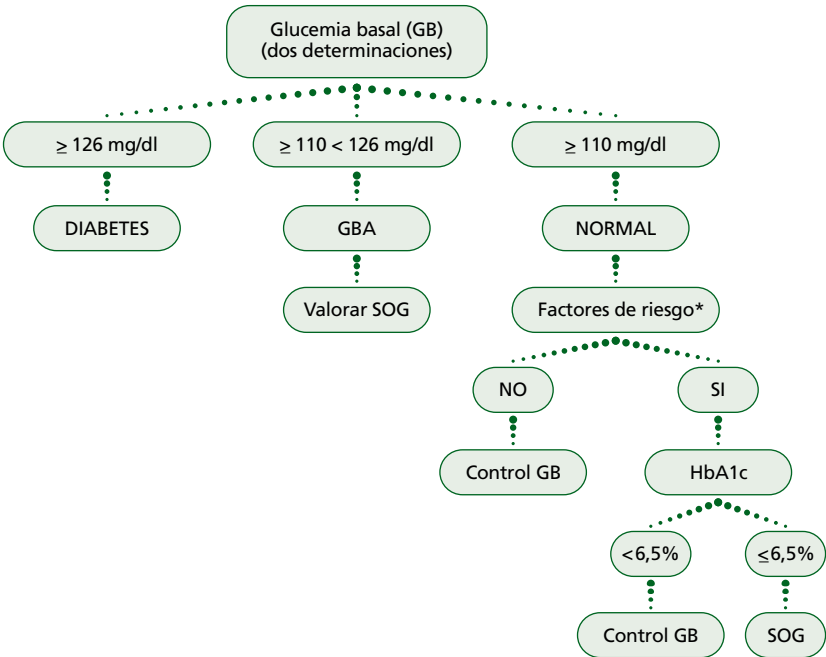
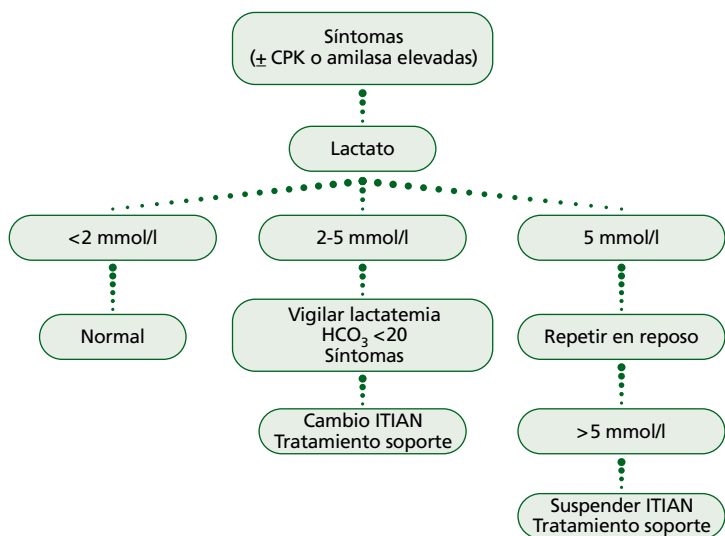


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del trastorno de la glucosa en pacientes VIH con tratamiento ARV



GBA: Glucemia basal alterada. SOG: Sobrecarga oral de glucosa. *Factores de riesgo: dos o más de los siguientes: uso prolongado de IP, redistribución grasa (lipodistrofia), IMC ≥ 30 kg/m², dislipemia, HTA, antecedente de diabetes (gestacional, familiar primer grado).

Figura 3. Manejo diagnóstico-terapéutico de la hiperlactatemia (34)



Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving PI. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
3. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-846.
4. Brinkman K, ter Hofstede H, Burger D, Smeitink J, Koopmans P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-1744.
5. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 PI-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099.
6. Savès M, Raffi F, Capeau J, et al, and the Antiprotéases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1396-1405.

Capítulo 37. Alteraciones metabólicas y toxicidad en pacientes VH con tratamiento antirretroviral

7. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler P. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update [Editorial]. *AIDS* 2001; 15: 1917-1930.
8. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-262.
9. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Márquez M. Pancreatitis, triglicéridos y TARGA. *Med Clin* 2002; 118: 77.
10. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.
11. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 416-420.
12. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 440-447.
13. Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1482-1487.
14. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. Syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
15. Smith KY. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *Journal Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 2): S123-S127.
16. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35-43.
17. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
18. Van der Valk M, Kastelein JJP, Murphy RL, et al, on behalf of the Atlantic Study team. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-2414.
19. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 352: 1881-1883.
20. National Cholesterol Education Program. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 10: 299-313.
21. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de Consenso de Gesida y del Plan Nacional del Sida. <http://www.gesida-seimc.com>
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-577.

23. Palacios R, Santos J, González M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 536-537.
24. Palacios R, Santos J, González M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate in the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 251-253.
25. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002; 3: 146-155.
26. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck-Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism* 1991; 40:651-6.
27. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12: F167-73.
28. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1467-1475.
29. Palacios R, Santos J, Ruiz J, González M, Márquez M. Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. A case-control study. *AIDS* 2003 (en prensa).
30. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22:685-708.
31. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (suplemento 1): 5S-19S.
32. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4611-5.
33. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:163-70.
34. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15: 795-797.
35. Lozano F, Ramayo E, Corzo JE, Gómez-Mateos J. Hiperlactatemia sintomática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con análogos de nucleósidos. *Med Clin* 2002; 117: 36.
36. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Severe lactic acidosis associated with the treatment of HIV-infected patients using nucleoside analogues. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV infection* 2002; 1: 19-24.

Capítulo 38

HEPATOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Antonio Rivero Román, Jerónimo Pachón Díaz y Emilio Pujol de la Llave

A. HEPATOTOXICIDAD

1. Introducción

Existen múltiples causas que pueden producir enfermedad hepática en pacientes infectados por el VIH. Entre ellas se encuentran infecciones y tumores oportunistas, los fármacos usados para el tratamiento de éstos, drogas, alcohol y sobretodo la coinfección por los virus de la hepatitis (1). Además de todas estas causas, todas las clases o familias de antirretrovirales pueden también causar hepatotoxicidad (HT) (2,3). El desarrollo de HT en el curso del TAR no es infrecuente. Así su incidencia entre 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG fue del 9% con una mortalidad atribuible del 2,5% (2). La existencia de HT grave debe suponer la retirada del TAR.

2. Criterios diagnósticos de la HT grave por antirretrovirales

Todo caso de hepatitis sintomática se deberá considerar HT grave. Para el diagnóstico de HT grave en caso de hepatitis asintomática se debe considerar el aumento de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), o de ambas. El aumento de gamma glutaril transpeptidasa (GGT) puede producirse por fenómenos de autoinducción metabólica, no incrementa el riesgo de HT y en general no se debe considerar para el diagnóstico de HT (4).

Se define HT grado 3 toda elevación de ALT/AST superior a 5 veces el límite superior de la normalidad y HT grado 4 a elevaciones superiores a 10 veces. En caso de que exista alteración basal de las transaminasas se considerará HT grado 3 a toda elevación superior a 3,5 veces el valor basal y HT grado 4 cuando la elevación es superior a 5 veces ó cifras de ALT/AST superiores a 400 U/L.

Todo caso de HT grado 4 ó hepatitis sintomática se considerará HT grave y debe suponer la retirada del tratamiento. En caso de HT grado 3 se puede mantener el tratamiento estableciendo una estrecha vigilancia clínica y analítica del paciente.

3. HT por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).

La incidencia de HT grave por ITINAN es muy variable oscilando en los distintos estudios entre el 1% y el 20% (4-7). Esta variabilidad es debida tanto a las diferencias en el diseño de los estudios como a los distintos criterios utilizados para definir la HT.

La HT por ITINAN se puede producir por dos mecanismos diferentes. El primer mecanismo sería debido a una reacción de hipersensibilidad al fármaco, aparecería de forma precoz, podría acompañarse de síntomas sistémicos y no sería dosis dependiente (7). El segundo, debido al efecto tóxico directo del fármaco sobre el hepatocito, aparecería de forma tardía durante el tratamiento prolongado y sería dosis-dependiente. Diversos estudios que relacionan el tiempo de tratamiento con la incidencia de HT apoyarían este segundo mecanismo (4,6).

La HT por ITINAN no es clase-dependiente, por lo que en pacientes con HT previa por ITINAN se podría usar otro ITINAN (8,9). La toxicidad previa por un fármaco anti-retroviral de otra familia tampoco parece incrementar el riesgo de HT por ITINAN. Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de HT por ITINAN, como el tiempo de tratamiento (4), cifras de linfocitos CD4+ superiores a 350 cel/ μ L (10), la coinfección por VHB ó VHC (4,11), la elevación basal de transaminasas con independencia de la presencia o ausencia de coinfección por VHC (4,10,12) y el consumo de drogas o alcohol (11,12). Además la asociación de algunos antirretrovirales a ITINAN puede aumentar el riesgo de HT, como la administración de nevirapina con IP (6).

4. HT por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

La HT por ITIAN se puede producir fundamentalmente por dos mecanismos, por toxicidad mitocondrial o por reacciones de hipersensibilidad (RHS). La causa mas frecuente de HT por ITIAN es la toxicidad mitocondrial, de tal forma que la presencia de HT en pacientes en tratamiento con ITIAN nos debe hacer sospechar la posibilidad de acidosis láctica. La toxicidad mitocondrial en el curso del tratamiento con ITIAN se produce cuando éstos inhiben no sólo las ADN-polimerasas víricas sino también las γ -polimerasas del ADN mitocondrial del paciente (13). La incidencia de acidosis láctica sintomática se ha cifrado en 1,3 casos por 1000 pacientes-año (14) y todos los ITIAN pueden provocarla. No obstante, hay más casos asociados al uso de zidovudina, didanosina y estavudina que con lamivudina, tenofovir y abacavir, aunque ello puede ser un epifenómeno que refleje el mayor uso de los mismos.

La HT por toxicidad mitocondrial se produce por el desarrollo de esteatosis hepática provocado por el acúmulo de triglicéridos en el núcleo de los hepatocitos debido a la alteración de la β -oxidación de los ácidos grasos producida por la inhibición de las γ -polimerasas. La esteatosis hepática puede producirse sin la presencia de acidosis láctica.

Las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con acidosis láctica son inespecíficas y se expresan de forma detallada en otro capítulo de esta obra. Los factores

de riesgo para HT y acidosis láctica por ITIAN son el sexo femenino, embarazo, obesidad y exposición prolongada a ITIAN. La existencia de hepatopatía crónica puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HT grave y/o acidosis láctica por ITIAN. Por ello es recomendable en estos pacientes mantener una vigilancia especial.

El segundo mecanismo por el que los ITIAN pueden producir HT es mediante una RHS (15). Este mecanismo es especialmente frecuente en el caso de abacavir y será tratado en otro apartado de este capítulo.

El manejo de la toxicidad mitocondrial queda expresado en otro capítulo de esta obra. Dado que los ITIAN son la base común del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en caso de HT no grave subclínica no estará indicada su retirada, pudiéndose considerar la sustitución de los AN usados por otros de menor potencial hepatotóxico. En pacientes con HT grave o sintomática, especialmente si está asociada a acidosis láctica, se deberán retirar los ITIAN. Una vez resuelto el efecto tóxico, la reintroducción de los ITIAN va a depender de las opciones terapéuticas disponibles, pudiendo usar un régimen de tratamiento libre de ITIAN o con fármacos de menor potencial tóxico como abacavir, lamivudina y/o tenofovir. En este último caso está indicada una estrecha vigilancia del paciente.

5. HT por inhibidores de la proteasa (IP)

El desarrollo de HT en el curso de tratamiento con IP es relativamente frecuente, existiendo una gran variabilidad que depende de las poblaciones estudiadas y de los criterios utilizados para definirla en los distintos estudios. Todos los IP pueden producir HT, aunque con distinta frecuencia, de esta forma ritonavir, a dosis plena (1200 mg al día), es el IP mas hepatotóxico (16-20).

A pesar de la frecuente asociación de tratamiento con IP y HT, la mayoría de los pacientes infectados por el VIH, estén o no coinfectados por VHC ó VHB, toleran adecuadamente el tratamiento con IP (21). El tratamiento con IP en pacientes coinfectados por virus hepatotropos no está contraindicado, ya que incluso se ha descrito que podría tener un efecto antifibrótico en pacientes con hepatopatía crónica (22).

La HT por IP puede aparecer en cualquier momento del tratamiento y puede ser debida tanto al efecto tóxico directo del fármaco, como a hepatitis por reconstitución inmune (23) ó incluso más raramente a RHS (24,25). En la práctica clínica diferenciar entre los dos primeros mecanismos puede resultar extremadamente difícil. Por ello, en pacientes con hepatitis asintomática en las que se compruebe una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4 sobre la cifra basal y en cualquier caso de hepatitis sintomática se debe suspender el tratamiento con IP.

La existencia de HT por un IP no significa necesariamente una contraindicación para volver a prescribir otro fármaco de la misma familia, de modo que pacientes que desarrollan HT por un IP, pueden tolerar el tratamiento con otro IP diferente (17,26) Se han descrito casos en los que la HT por IP se ha resuelto sin interrumpir el tratamiento y casos en los que la reintroducción del tratamiento con IP no provocó una recaída de la HT (16).

6. Coinfección por VHB/VHC y HT por antirretrovirales.

La HT asociada al tratamiento antirretroviral (TAR) es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC o VHB (27). Esta mayor frecuencia se verifica con todos los tipos de antirretrovirales, aunque la mayoría de los pacientes toleran el TAR sin problemas (20). No existen evidencias para contraindicar ningún antirretroviral en estos pacientes.

En pacientes coinfectados por VHB en los que por fracaso terapéutico de la infección por el VIH, se retiró el tratamiento con 3TC, se puede producir un brote de hepatitis aguda, hecho que también se ha comunicado en pacientes que desarrollan resistencia del VHB a 3TC (28,29). Por todo ello, en pacientes coinfectados por VIH y VHB, se debe evitar regímenes en los que 3TC sea el único fármaco con actividad frente a VHB, y por otro lado en pacientes con hepatitis crónica activa por VHB que fracasan a un régimen antirretroviral que contienen 3TC, se podría mantener 3TC, para evitar el brote de hepatitis B aguda que podría suceder tras su retirada.

El inicio del TARGA en pacientes coinfectados por VHC puede provocar un aumento de las transaminasas y de la carga viral del VHC (30). Ello puede ser debido a dos mecanismos diferentes, bien por un aumento de la replicación del VHC que condicione un rebrote de la hepatitis, o bien por la hepatitis tóxica por el tratamiento que condicione una liberación secundaria de VHC.

Las hepatitis agudas pueden provocar una disfunción hepática que pueden alterar el metabolismo de los antirretrovirales e incrementar su HT. Por ello, en pacientes infectados por el VIH con TARGA que desarrollen cuadros de hepatitis agudas virales o tóxicas (por otros fármacos o alcohol) se debe interrumpir el TARGA y reintroducirlo una vez resuelto el problema.

En pacientes con hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular los antirretrovirales pueden ser utilizados a las dosis habituales. En cambio, en pacientes con insuficiencia hepatocelular se puede provocar una alteración en el metabolismo y la biodisponibilidad de los antirretrovirales que puede incrementar su toxicidad. Carecemos de los estudios necesarios para realizar recomendaciones terapéuticas de ajuste de dosis en estas situaciones. Y las recomendaciones existentes en la actualidad están basadas en estudios observacionales u opiniones de expertos. De los ITIAN sólo zidovudina, se acumula en caso de insuficiencia hepática y debe reducirse su dosis para no evitar un aumento de su toxicidad. De los ITINAN, efavirenz podría administrarse a dosis plenas en pacientes con insuficiencia hepática ya que su absorción está reducida y ello parece compensar su menor eliminación. En cambio, se ha descrito un mayor riesgo de HT con nevirapina en esta situación (31). La biodisponibilidad de los IP tiene una gran variabilidad interindividual, por lo que es difícil predecir su biodisponibilidad en un paciente con insuficiencia hepática. En estos pacientes sería ideal ajustar la dosis mediante la determinación de niveles plasmáticos para reducir la toxicidad sin merma de su actividad antiviral (31).

B. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

1. Introducción

La infección por el VIH incrementa el riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) a drogas (32-34). En épocas anteriores al TARGA, la mayoría de las RHS se relacionaban con el uso de fármacos empleados para el tratamiento de infecciones oportunistas (cotrimoxazol, dapsona, sulfadiacina o tiacetazona)(32-36), y solo de forma muy esporádica con antirretrovirales (37-39).

En los últimos años la utilización del TARGA ha conseguido disminuir la incidencia de infecciones oportunistas, y con ello disminuir el uso de fármacos usados para su tratamiento (40). Ello haría esperar una reducción de la incidencia de RHS en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo ello no se ha producido merced al uso de nuevos agentes usados en terapia antirretroviral (TAR) identificados como inductores de RHS, como nevirapina, efavirenz, abacavir y algunos inhibidores de la proteasa como amprenavir o indinavir (41-45).

2. Reacción de hipersensibilidad por nevirapina

2.1. Incidencia

La RHS cutánea es el efecto adverso más frecuente observado con el uso de nevirapina y la principal causa de interrupción del tratamiento. Su incidencia en los distintos ensayos clínicos en los que nevirapina fue administrada con escalada de dosis (200 mg al día las dos primeras semanas y posteriormente 400 mg al día) ha oscilado entre el 9%-32%(45-48), con una incidencia media del 17% y ocasionando la retirada del fármaco en el 6% de los pacientes (49).

2.2. Características clínicas

La expresión clínica más característica de la RHS inducida por nevirapina es el desarrollo de un exantema en forma de erupción maculopapular o urticarial, por lo común de intensidad leve o moderada y que puede autolimitarse. Hasta en un 6% de los casos el exantema puede presentar formas más graves o extensas que requieran la retirada del tratamiento (45-47), e incluso en un 0.3%-1% (50) puede manifestarse como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Suele aparecer en las primeras semanas del tratamiento con una mediana de tiempo de 16 días y un rango de entre 11 y 39 días (51). La presencia de exantema puede acompañarse de síntomas sistémicos como fiebre, artralgias, mialgias, linfocitosis y eosinofilia. Estas manifestaciones son más frecuentes a medida que aumenta la gravedad del exantema, de forma que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con exantema grave presentan síntomas constitucionales asociados (52). La RHS a nevirapina puede manifestarse como hepatitis que, aunque suele acompañar al exantema (51-52), puede presentarse en ausencia de éste. Por último, han sido descritas otras formas graves de RHS a nevirapina, como el llamado síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia a systemic symptoms), caracterizado por la presencia de fiebre, exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos (53).

2.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de RHS a nevirapina

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para el desarrollo de exantema asociado a la RHS a nevirapina. Tres estudios identificaron al sexo femenino (54-56), uno al uso de esteroides (55), existen datos contradictorios sobre la existencia de factores raciales (56-57) y finalmente, un estudio ha identificado como factor de riesgo el antecedente de exantema previo por sulfamidas (57).

2.4.- Manejo del exantema asociado a nevirapina

En la actualidad no disponemos del nivel de evidencia necesario para realizar recomendaciones firmes respecto al manejo de pacientes con RHS a nevirapina. Parece indudable recomendar la retirada del fármaco en los todo caso de RHS persistente o que se manifieste con exantema grado IIb-III-IV ó que se acompañen de síntomas sistémicos. En caso de RHS con exantema I-IIa y sin síntomas sistémicos se puede plantear mantener el tratamiento en espera de la resolución de los síntomas. En este caso la decisión debe tomarse de forma juiciosa y con estrecho control clínico, tras evaluar minuciosamente las características del paciente y especialmente sus alternativas terapéuticas. En estos casos la RHS puede resolverse en más del 50% de los casos sin necesidad de retirar el tratamiento. La Agencia Europea del Medicamento considera que nevirapina debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollen una reacción cutánea grave (EMEA/11260/00, London 12 April 2000). Tras la retirada de nevirapina la rápida y total resolución de los síntomas es lo habitual, no siendo preciso la adopción de otras medidas.

2.5. Prevención del exantema asociado a nevirapina

Han sido evaluadas diversas estrategias para reducir la incidencia de exantema asociado a nevirapina. Existe el nivel de evidencia suficiente para afirmar que el uso de esteroides no previene el exantema asociado a nevirapina, e incluso puede aumentar su incidencia (51-58). Tampoco el uso de antihistamínicos ha demostrado que consiga prevenir el exantema (Previhne-2). El inicio escalonado del tratamiento (200 mg al día 2 semanas y a partir de entonces 400 mg/día), ha sido la única estrategia que ha conseguido disminuir la incidencia del exantema asociado a nevirapina. El inicio de tratamiento con dosis completa (400 mg/día) de nevirapina provoca una incidencia de exantema del 48% (59). Con el inicio escalonado del tratamiento se consiguió disminuir la incidencia de exantema a 9%-32% (45-48). Se ha comunicado que utilizando una lenta escalada de dosis, consistente en la administración de 100 mg de nevirapina en la primera semana, con aumento de 100 mg semanales hasta alcanzar la dosis final de 400 mg, se podría reducir aún más la incidencia de exantema (52,60), aunque el diseño de los estudios tiene limitaciones que impiden establecer recomendaciones firmes. Una posible limitación de la pauta de lenta escalada de dosis sería la posible exposición durante la primera semana de tratamiento a niveles subterapéuticos de nevirapina. Ello podría provocar el desarrollo de resistencia al fármaco. Sin embargo un estudio farmacocinético llevado a cabo en la primera semana de tratamiento con dosis de 100 mg/día demostraron que las concentraciones de nevirapina estuvieron en todo momento por encima de la IC90 del

wild-type virus (52). Este hallazgo avalaría la seguridad de esta estrategia. Sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad no es posible realizar una recomendación de uso de la escalada lenta de dosis, como estrategia de iniciar el tratamiento con nevirapina.

3. Reacción de hipersensibilidad por efavirenz

3.1.- Incidencia

Uno de los efectos adversos más frecuentes de efavirenz es el desarrollo de una RHS manifestada en forma de exantema (61). La incidencia de exantema por efavirenz en los distintos estudios ha sido muy variable. En estudios observacionales y retrospectivos la incidencia observada ha sido menor, oscilando entre el 5,8% y el 8,4% (57,62). En ensayos clínicos controlados la incidencia ha resultado mayor, así en el estudio DMP-006 (61) fue del 34%, y en el estudio AI424-034 fue del 10% (63).

3.2.- Manifestaciones clínicas

La RHS a efavirenz tiene características muy similares a las descritas con nevirapina, aunque ha sido mucho menos estudiada que ésta (41). Su expresión más frecuente es el desarrollo de un exantema que generalmente es de carácter macular o maculopapular, de intensidad leve o moderada, que puede ser pruriginoso y que ocurre por lo común en las primeras 3 primeras semanas de tratamiento (41). El exantema por efavirenz no suele adoptar formas graves como el SSJ (52).

Al igual que la RHS por nevirapina, la RHS a efavirenz puede manifestarse con el desarrollo de hepatitis en las primeras semanas del tratamiento, que puede acompañarse de otras manifestaciones como exantema y síntomas sistémicos (64).

Aunque se han comunicado formas graves de RHS a efavirenz (41), la mayor parte de las RHS a efavirenz son leve-moderadas, de curso autolimitado, y el porcentaje de pacientes que requieren la retirada de efavirenz por RHS es de alrededor del 2% (56,62).

3.3.- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre ITINAN

Se ha comprobado la existencia de RHS cruzadas entre nevirapina y delavirdina (65). Sin embargo, esta situación podría ser diferente en el caso de nevirapina y efavirenz ya que sus estructuras moleculares no están relacionadas (nevirapina es un derivado de la dipiridodiacepinona y efavirenz es un trifluoroderivado) (66). Aunque la información existente respecto a la incidencia de reacción cruzada entre nevirapina y efavirenz es muy escasa, los datos disponibles parecen confirmar esta impresión. Diversos estudios han demostrado que es posible usar efavirenz en casos de RHS grave a nevirapina (56,67,68). En un estudio sobre factores de riesgo de RHS a ITINAN, 9 pacientes que suspendieron nevirapina por exantema toleraron el tratamiento con efavirenz (56) y en otro estudio de 8 pacientes que cambiaron nevirapina por efavirenz por haber desarrollado exantema solo uno presentó exantema por efavirenz (68).

Por tanto, los datos disponibles son escasos pero sugieren que la RHS cruzada entre nevirapina y efavirenz es infrecuente y, por tanto, EFV podría ser administrado a pacientes con historia previa de RHS a nevirapina (68).

3.4.- Manejo de la RHS por efavirenz

La mayoría de las RHS por efavirenz son de intensidad leve-moderada. En estos casos y en ausencia de síntomas sistémicos se podría continuar el tratamiento, manteniendo una estrecha vigilancia del paciente y proporcionando al paciente el adecuado soporte para permitirle consultar sobre un eventual empeoramiento de los síntomas. Se ha propuesto la utilización de una pauta de desensibilización de 14 días para reintroducir efavirenz en casos de RHS cutánea leve-moderada, siempre que el paciente no haya presentado fiebre ó signos de afectación sistémica (69). El esquema de desensibilización propuesto comenzaría con dosis de 0,5 mg aumentando diariamente la dosis al doble hasta alcanzar 128 mg en el 9º día. El día 10º se administraría 200 mg, aumentando dosis diariamente en 100 mg hasta alcanzar la dosis definitiva de 600 mg el 14º día (69).

En los casos de RHS con manifestaciones cutáneas tipo II-B, III ó IV, y en aquellos casos que presenten signos o síntomas de afectación sistémica se procederá a la retirada del fármaco.

4. Reacción de hipersensibilidad inducida por abacavir

En dos ensayos clínicos en fase II del desarrollo de abacavir, 5 de 139 pacientes presentaron un cuadro clínico caracterizado por una combinación de síntomas que incluían fiebre, náuseas, vómitos y exantema que se resolvieron tras la retirada del fármaco. Cuando se reintrodujo abacavir, los síntomas reaparecieron en pocas horas (70,71). Este cuadro clínico, identificado como una RHS, constituye el efecto adverso más característico de abacavir y supone una importante limitación para su uso.

4.1.- Incidencia

La incidencia de RHS a abacavir en los distintos ensayos clínicos de desarrollo del fármaco ha oscilado entre 0%-14%, con una incidencia media del 3.7% en base los casos diagnosticados entre los 5332 participantes de todos los estudios promovidos por Glaxo-SmithKline que contaron con un registro validado de los datos (72).

4.2.- Factores de riesgo.

Ninguno de los estudios diseñados para identificar factores clínicos o demográficos de riesgo para la RHS a abacavir ha podido identificar grupos de alto riesgo para su desarrollo. Recientemente ha sido publicado el mayor estudio de factores de riesgo para el desarrollo de RHS a abacavir (72) que solo ha observado una menor incidencia de RHS en sujetos de raza negra en comparación a otros grupos étnicos y una mayor incidencia entre pacientes que recibían tratamiento antirretroviral por primera vez, en comparación con los previamente tratados. Existen datos discrepantes respecto al riesgo de RHS a abacavir en pacientes que reciben ITINAN de forma concomitante. Sin embargo un ensayo clínico randomizado observó una alta (20%) incidencia de RHS en pacientes que recibían nevirapina y abacavir (73). A nuestro jui-

cio parece prudente evitar en lo posible la introducción simultánea de nevirapina y abacavir, no solo por la posibilidad de aumentar la incidencia de RHS sino también por la dificultad para distinguir las reacciones causadas por una u otra droga.

Se ha investigado el valor de diversos marcadores genéticos como predictores de desarrollo de RHS a abacavir. Mallal et al. (74) investigaron la presencia del haplotipo ancestral HLA-B*5701 (responsable de la herencia de los genes HLAB5701, HLA C4A6, HLA DR7 y HLA DQ3), encontrando que su presencia tendría un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97%, y que su asociación con el desarrollo de RHS a abacavir tendría una odds ratio similar a la asociación HLA-B27 y espondilitis anquilosante (75). Sin embargo, Hetherington et al. (76) en un estudio retrospectivo caso-control, encontraron la presencia de HLA-B57 sólo en el 46% de los pacientes con RHS a abacavir, con una sensibilidad en sujetos de raza blanca del 55% y una sensibilidad en sujetos de raza negra o hispana mucho más baja (solo en 1 de 19 sujetos con RHS se identificó el marcador).

A tenor de estos datos no se puede recomendar la determinación de HLA-B57 como prueba de cribaje para RHS a abacavir, ya que ningún marcador cuya sensibilidad no sea cercana al 100% debe ser usado para descartar una sospecha de RHS dado el riesgo de reacciones graves con la reintroducción del fármaco.

4.3.-Manifestaciones clínicas

La RHS a abacavir difiere en algunos aspectos importantes de la RHS cutánea debida a ITINAN. En primer lugar el exantema no constituye el síntoma esencial de la reacción y no progresa a síndrome de Stevens-Johnson. En segundo lugar, la gravedad de la RHS a abacavir y su mortalidad son debidas a la presencia de síntomas sistémicos. Tercero, si en pacientes con exantema por ITINAN es posible continuar el tratamiento si la intensidad es leve-moderada, en pacientes con RHS a abacavir la progresiva gravedad de los síntomas sistémicos impone la inmediata retirada del fármaco. Por último, la reintroducción del fármaco tras la resolución de los síntomas provoca la rápida reinstauración de los síntomas con mayor frecuencia de síntomas de gravedad (77).

En el 90% de los casos, la RHS a abacavir comienza en las 6 primeras semanas de tratamiento, con una media de 11 días, siendo importante destacar que el 6% pueden comenzar en el primer día de tratamiento (77).

Los síntomas más frecuentes de RHS a abacavir (77) son fiebre (78%), exantema (66%), malestar/astenia (46%), náuseas/vómitos (46%), artromialgias (27%), cefalea (23%), diarrea (22%), prurito (19%), dolor abdominal (13%), disnea (12%), tos (10%), edema (8%), hipotensión (7%), faringitis (6%) y síndrome flu-like (6%). El 92% de los casos se manifiestan con fiebre y/o exantema, y el 66% de los casos con ambos síntomas (77). El exantema observado en la RHS a abacavir es usualmente maculopapular o urticarial y de intensidad leve o moderada, y puede estar ausente en el 34% de los casos (77). Los síntomas gastrointestinales son los más prominentes después de la fiebre y el exantema, y su presencia puede servir en muchas ocasiones para orientar el diagnóstico (42,77).

La sintomatología se suele instaurar de forma brusca y si se mantiene el tratamiento empeora conforme avanzan los días (42). Algunos pacientes incluso requieren ser hospitalizados si la RHS no se sospecha. Tras la retirada del fármaco los síntomas mejoran rápidamente y el cuadro clínico se resuelve en pocos días. Si el tratamiento con abacavir se interrumpe antes de que se desarrolle el cuadro de hipotensión y shock, la RHS es completamente reversible (42).

En pacientes en los que se reinicia el tratamiento con abacavir tras haber interrumpido el tratamiento a causa de una RHS, los síntomas se reproducen rápidamente (77), desarrollándose en el 20% de los casos una reacción de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica (78). La mortalidad atribuible a RHS entre sujetos que reciben abacavir es del 0,03% (77). El 31% de las muertes ocurren tras el reinicio del tratamiento tras una RHS inicial (77), en todos estos casos el tiempo desde el reinicio del tratamiento hasta el comienzo de los síntomas fue menor de 24 horas. Aproximadamente el 70% de las muertes por RHS ocurren durante la reacción inicial, por mantener el tratamiento con abacavir debido a la existencia de enfermedades concomitantes o por atribuir los síntomas de RHS a otras causas (77).

4.4.- Diagnóstico de la RHS a abacavir

No existe ningún test de laboratorio que sea de utilidad en el diagnóstico de la RHS a abacavir. Por tanto el diagnóstico de la RHS a abacavir es clínico y la mejor herramienta para ayudar al diagnóstico es mantener un elevado nivel de sospecha en la evaluación de pacientes que encontrándose en tratamiento con abacavir, presenten síntomas sugestivos de RHS, especialmente durante las 6 primeras semanas de tratamiento.

La RHS a abacavir es un proceso que afecta a múltiples órganos y sistemas, lo que se traduce en un conjunto de síntomas entre los que se encuentran tanto síntomas constitucionales como órganos específicos (especialmente gastrointestinales). Por ello la presencia de un solo síntoma, incluso si se trata de exantema, no es criterio suficiente para establecer el diagnóstico RHS.

4.5.-Manejo clínico-terapéutico de la RHS a abacavir

La decisión de interrumpir el tratamiento o mantenerlo con precaución ante la presencia de síntomas en un paciente que se encuentra en tratamiento con abacavir, es una cuestión muy compleja.

Existen varios aspectos que pueden ayudar al diagnóstico de una RHS a abacavir.

- 1) La RHS se manifiesta con una constelación de síntomas y no con un síntoma aislado.
- 2) La anamnesis cuidadosa revelará con frecuencia que los síntomas empeoran después de cada dosis de abacavir.
- 3) Los síntomas normalmente aparecen en las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.
- 4) El diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente considerado en pacientes que presentan síntomas de enfermedades respiratorias de comienzo agudo, incluso si son posibles diagnósticos alternativos de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, gripe, etc.).
- 5) Aunque el exantema se detecta con frecuencia, su presencia no es lo sufi-

cientemente específica como para hacer un diagnóstico y puede estar ausente en aproximadamente el 34% de los casos de RHS a abacavir. 6) La RHS se resolverá rápidamente tras la interrupción del tratamiento.

Es indiscutible que abacavir debe ser interrumpido si el tiempo de instauración de los síntomas, su gravedad o características son sugestivos de RHS. Si esta relación no es clara y el paciente no presenta signos de gravedad, se puede optar por mantener el tratamiento con estrecha vigilancia del paciente, especialmente en situaciones en las que la sustitución de abacavir sea complicada por falta de alternativas. Si la sintomatología empeora con las dosis sucesivas de abacavir, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. En caso de que los síntomas no empeoren con las sucesivas dosis de abacavir, el tratamiento puede continuarse pero manteniendo una estrecha vigilancia del paciente hasta que la causa de los síntomas sea identificada o el cuadro remita (42,77).

Pueden existir situaciones en las que el diagnóstico de hipersensibilidad no está claro. En estos casos, es mejor suspender la administración de abacavir o si se ha interrumpido, no volver a administrarlo.

En los casos en que se establezca el diagnóstico de RHS, se debe interrumpir el tratamiento con abacavir inmediata y definitivamente. El paciente debe ser informado de que el reinicio del tratamiento con abacavir podría conducirle en pocas horas a un cuadro que puede ocasionarle la muerte. Para evitar que el paciente reinicie de forma inadvertida el tratamiento se debe proceder a la retirada de todos los envases de abacavir que disponga el paciente.

4.6.- Interrupciones de tratamiento no motivadas por RHS.

Se han notificado casos de RHS a abacavir en pacientes que reiniciaron el tratamiento tras haberlo interrumpido sin presentar síntomas de RHS (79). Sin embargo, los diversos estudios realizados, indican que las interrupciones del tratamiento no motivadas por la presencia de síntomas de RHS, no aumentan el riesgo de desarrollar la RHS a abacavir (80,81).

4.7.- Tratamiento

El tratamiento de la RHS a abacavir es totalmente sintomático y en la mayor parte de los casos la interrupción del tratamiento resuelve por completo el proceso. No hay datos que demuestren la eficacia de antihistamínicos o corticoides en el tratamiento de la RHS a abacavir.

5. Reacciones de hipersensibilidad por amprenavir y otros inhibidores de la proteasa.

Los inhibidores de las proteasas (IP) han sido relacionados también con el desarrollo de RHS (82). Incluso se han descrito casos de RHS cruzada entre varios IP (83). Se han descrito casos de RHS a indinavir indistinguibles clínicamente de los casos de RHS a abacavir, incluyendo reacciones a la reintroducción del fármaco (44). También han sido descritos casos de RHS a nelfinavir, indinavir y ritonavir similares a la de los ITINAN (83-86). Sin embargo, el inhibidor de la proteasa más relacionado con las RHS es amprenavir.

La manifestación clínica más frecuente de la RHS a amprenavir es el desarrollo de exantema y la presencia de parestesias orales y periorales (87-90). La incidencia del exantema en pacientes que toman amprenavir es alta, con una media en los distintos ensayos clínicos del 28% (88). El exantema se desarrolla habitualmente en las 6 primeras semanas de tratamiento, con una media de 9,5 días y un rango de entre 7 y 40 días (87). Se han descrito casos de desarrollo de exantema tras la primera dosis de amprenavir (91). El exantema es por lo común de carácter maculopapuloso y de intensidad leve-moderada, aunque puede ser grave y acompañarse de afectación mucosa y síntomas sistémicos hasta en un 10% de los casos (87). Se han descrito casos de SSI secundarios a amprenavir (87).

Otro efecto adverso frecuente de amprenavir es el desarrollo de parestesias orales o periorales. Estas se presentan en el 25% de los pacientes que reciben dosis de amprenavir de 1200 mg dos veces al día (87) y aunque pueden acompañar al exantema en el curso de una RHS a amprenavir (88), se desconoce su verdadera relación con ésta.

En la mayor parte de los casos de exantema por amprenavir las manifestaciones clínicas son leve o moderadas y no se acompañan de síntomas sistémicos. En estos casos puede mantenerse el tratamiento manteniendo una estrecha vigilancia del paciente. Se han descrito casos en los que se interrumpió el tratamiento por el desarrollo de exantema, sin que los pacientes volvieran a presentar exantema tras la reintroducción del fármaco (87). Así, en una serie de 21 pacientes que desarrollaron exantema, el 52% continuó el tratamiento con amprenavir a pesar del exantema, el 30% interrumpieron temporalmente el tratamiento, sin volver a presentar exantema tras la reintroducción del mismo, y el 18% tuvieron que interrumpir definitivamente el tratamiento con amprenavir (87).

No existen estudios controlados sobre el manejo del exantema producido por amprenavir, pero con los datos disponibles parece prudente recomendar la retirada del fármaco en todos aquellos casos de exantema grave y/o signos o síntomas de afectación sistémica. En estos casos desaconsejamos cualquier intento de reintroducción del fármaco. En los casos de exantema leve-moderado puede mantenerse el tratamiento manteniendo una estrecha vigilancia del paciente.

Bibliografía

1. Wnuk A.M. Liver Damage in HIV-Infected Patients. *Med Sci Monit* 2001, 7: 729-736.
2. Reisler R.B, Han C, Burman W, et al. Risk of Grade IV Events and Death in HIV Patients Co-infected with Hepatitis B and/or Hepatitis C Receiving HAART. In 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 24-28, 2002, Seattle, WA, USA.
3. Dorrucci, M, Pezzotti P, Grisorio B, et al. Time to Discontinuation of the First Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen: a Comparison Between Protease Inhibitor- and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimens. *AIDS* 2001;15: 1733-1736.
4. Martínez E, Blanco JL, Arnáiz, JA, et al. Hepatototoxicity in HIV-1 –Infected Patients Receiving Nevirapine-Containing Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261-1268.
5. Palmon, R, Koo BCH, Shoultz DA, et al. Lack of Hepatototoxicity Associated With Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *JAIDS* 2002; 29: 340-345
6. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatototoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182-189.
- 7.- Bennett C, Johnson S, Lynch P, et al. Hepatic and Cutaneous Toxicity Attributed to Nevirapine (NVP). The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, July 2001, Abstract 45.
8. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, D'Arminio A, et al. Virological and Immunological Response to Nevirapine or Efavirenz in Combination with Two Nucleoside Analogues in the I.CO.N.A. Study. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Athens, October 2001; Abstract 69.
9. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, et al. Switching from Protease Inhibitors to Efavirenz: Differences in Efficacy and Tolerance Among Risk Groups: a Case-Control Study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002, 16:381-385.
10. Dieterich D, Stern J, Robinson P, et al. Analyses of Four Key Clinical Trials to Assess the Risk of Hepatototoxicity with Nevirapine; Correlation with CD4+ Levels, Hepatitis B & C Seropositivity, and Baseline Liver Functions Tests. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires July 2001. Abstract 44.
11. Lana R, Mendoza J, Nuñez M, et al. Risk factors for severe liver toxicity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Buenos Aires, June 2001.
12. Wit F, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatototoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31.
13. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995; 1: 417-422.
14. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, et al. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system (AERS). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, 2002. Abstract LB 14.
15. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*, 2001;23:1603-14.
16. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:924-925.

17. Arribas JR, Ibañez J, Ruiz-Antorán B, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12:1722-1724.
18. Sension M, Farning C, Pattison R, et al. Fortovase in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. In Program & Abstract: 5th CROI. Chicago 1998: Abstract 369.
19. Haubrich R, Thompson M, Schooley R, et al. A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. Amprenavir PROAB2002 Study Team. *AIDS* 1999; 13:2411-2420.
20. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000: 283:74-80.
21. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infections : recomendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16:813-828.
22. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34:283-287.
23. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease?. *AIDS* 1998; 12: 2289-93.
24. Bonfanti P, Capetti A, Riva P, Testa L, Quirino T. Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS*. 1997;11:1301-2.
25. Abraham PE, Sorensen SJ, Baker WH, Cushing HE. Nelfinavir desensitization. *Ann Pharmacother* 2001;35:553-6.
26. Vandercam B, Moreau M, Horsmans C, Gala JL. Acute hepatitis in a patient treated with saquinavir and ritonavir: absence of cross-toxicity with indinavir. *Infection* 1998; 26: 313.
27. Nuñez M, Lana R, Mendoza JL, et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001; 27:426-431.
28. Neau D, Schwoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect Dis* 2000; 41: 192-194.
29. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 635-639.
30. Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, et al. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfectd with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-785.
31. Gonzalez-García J, Guerra L, Amela C, et al. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA. En GESIDA y SEIMC eds. Documentos de consenso de GESIDA: Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002), Madrid 2002; 173.226.
32. Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper DA. Patterns of multiple-drug hypersensitivities in HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1532-33.
33. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.

34. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670-1674.
35. Mitsuyasu R, Goopman J, Volberding P. Cutaneous reaction to trimetropim-sulfamethoxazole in patients with AIDS and Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 308:1535-6.
36. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*. 1991;337:627-30.
37. Wassef M, Keiser P. Hypersensitivity to zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1387-9.
38. Herranz P, Fernandez-Diaz ML, Lucas R, et al. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994; 344:680.
39. Tancrede-Bohin E, Grange F, Bournerias I, Roujeau JC, Guillaume JC. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. *Lancet* 1996; 347:971.
40. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 ;338:853-60.
41. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:227-8.
42. Hewitt RG. Abacavir Hypersensitivity Reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1137-1142.
43. Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther* 2000; 5:21525.
44. Rijnders B, Kooman J. Severe allergic reaction after repeated exposure to indinavir. *Clin Infect Dis* 1998; 26:523-524.
45. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279:930-937.
46. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:1019-1030.
47. de Jong MD, Vella S, Carr A, et al. High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. *J Infect Dis* 1997;175:966-970.
48. Wit FW. Experience with nevirapine in previously treated HIV-1-infected individuals. Dutch HIV-treating physicians. *Antivir Ther* 2000;5:257-266.
49. Murphy RL, Montaner J. Nevirapine: A review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5:1183-99.
50. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY, Drolet BA. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet*. 1998; 351:567.
51. Knobel H, Miró JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated exantema: a double-blind placebo-controlled trial: the Gesida 09/99 study. *JAIDS* 2001; 28:14-18.
52. Barreiro P, Soriano V, Casas E, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. *AIDS* 2000;14:2153-2157.

53. Claudio GA, Martin AF, de Dios Perrino S, Velasco AA. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:2501-2.
54. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *CID* 2001;32:124-9.
55. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001; 15:1579-81.
56. Mazhude C, Jones S, Murad S, Taylor C, Easterbrook P. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS* 2002;16:1566-1568.
57. Derisi M. Sulfa-Associated Rash and Race (Hispanic) are Risk Factors for Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)-Associated Rash. In 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30 - February 2, 2000, San Francisco, CA, USA.
58. Montaner J, Gigliotti M, Cahn P, et al. The effect of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine. Proceedings of the 13th World AIDS Conference, 2000, Durban, South Africa (Abstract WePpB11378).
59. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 537-545.
60. Anton P, Soriano V, Jiménez-Nacher I, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999; 13: 524-525.
- 61.- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med.* 1999;341:1865-73.
62. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002;3:279-286.
63. Squires KE, Thiry A, Giordano M, et al. Atazanavir QD vs efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC BID: Comparison of antiviral efficacy and safety. 48-week results from BMS AI424-034 phase III Pivotal Study. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, CA.
64. Abrescia N, D'Abbraccio M, Ficoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naive female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:763-5.
65. Gangar M, Arias G, O'Brien JG, Kemper CA. Frequency of cutaneous reactions on challenge with nevirapine and delavirdine. *Ann Pharmacother* 2000;34:839-842.
66. Adkins J, Noble S. Efavirenz. *Drug* 1998; 56:1055-1067.
67. Podzamczar D, Consiglio E, Ferrer E, Gudiol F. Efavirenz associated with corticosteroids in patients with previous severe hypersensitivity reaction due to nevirapine. *AIDS.* 2000;14:331-2.
- 68.- Soriano V, Dona C, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? *AIDS.* 2000;14:1672-3.
- 69.- Phillips EJ, Kuriakose B, Knowles SR. Efavirenz-induced skin eruption and successful desensitization. *Ann Pharmacother* 2002;36:430-2.

70. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, et al. A dose ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment naive subjects. *AIDS* 1998; 12:F197-202.
71. Saag MS, Sonnerborg A, Torres RA, et al. Antiretroviral effect of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. *AIDS* 1998; 12:F203-9.
72. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, et al. Risk factors analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002;24:565-73.
73. Wit FW, Wood R, Horban A et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral dug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001;15:2423-2429.
74. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727-32.
75. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock D. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1:904-07.
76. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-22.
77. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*, 2001;23:1603-14.
78. Walensky RP, Goldberg JH, Daily JP. Anaphylaxis after rechallenge with abacavir. *AIDS* 1999; 13:999-1000.
79. Frissen PH, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity. *AIDS* 2001;15:289.
80. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS* 2001;15:1325.
81. Berenguer J, Padilla B, Estrada V, et al. Safety of abacavir therapy after temporary interruptions in patients without hypersensitivity reactions to the drug. *AIDS*, 2002;16:1299-1308.
82. Bonfanti P, Capetti A, Riva P, Testa L, Quirino T. Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS*. 1997;11:1301-2.
83. Abraham PE, Sorensen SJ, Baker WH, Cushing HE. Nelfinavir desensitization. *Ann Pharmacother* 2001;35:553-6.
84. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir-associated maculopapular eruption. *Pharmacotherapy*. 1999 ;19:1328-30.
85. Demoly P, Messaad D, Trylesinski A, et al. Nelfinavir-induced urticaria and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:875-6.
86. Bachmeyer C, Blum L, Cordier F, et al. Early ritonavir-induced maculopapular eruption. *Dermatology*. 1997;195:301-2.
87. Haubrich R, Thompson M, Schooley R, Lang W, Stein A, Sereni D. A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. *AIDS* 1999; 13:2411-2420.
88. Pedneault L, Fetter A, Hanson C. Amprenavir: review of overall safety profile. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Chicago, 1999 (abstract 386).
89. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment adult and pediatric patients with HIV infection. *Clin Ther* 2000; 22:1378-1394.

90. Scott T, Garris C, Rogers M, Graham N, Garret L, Pedneault L. Safety and tolerability of amprenavir in patients enrolled in an early access program. *Clin Ther* 2001;23:252-9.
91. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001; 15:1009-1018.

Capítulo 39

OTROS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Fernando Lozano de León-Naranjo, Juan Enrique Corzo Delgado y Eva M^a León Jiménez

INTRODUCCIÓN

Además de los trastornos morfológicos y metabólicos, de la toxicidad mitocondrial, del daño hepático y de las reacciones de hipersensibilidad, los fármacos antirretrovíricos pueden provocar otros muchos efectos adversos, que, aunque no sean tan frecuentes, llamativos o potencialmente graves como aquéllos, no dejan de tener importancia, pues suponen una fuente de molestias físicas y de angustia para los pacientes que los sufren. Además, favorecen a menudo el incumplimiento terapéutico, que tan serias consecuencias pueden acarrearles. Por ello, es necesario que el clínico conozca y sepa manejar tales efectos secundarios (manifestaciones cutáneo-mucosas, ginecomastia, disfunción sexual, hipertensión arterial sistémica, nefrolitiasis, trastornos neuropsíquicos, alteraciones gastrointestinales, etc.). Todos ellos, junto a una miscelánea de otros efectos menos frecuentes o anecdóticos, constituyen el motivo del presente capítulo y se revisan a continuación.

MANIFESTACIONES CUTÁNEO-MUCOSAS Y UNGUEALES

Efecto retinoide

Consiste en una o varias de las anomalías cutáneas, mucosas y ungueales que ocurren durante el tratamiento sistémico con fármacos retinoides (derivados sintéticos de la vitamina A), motivo por el que recibe esta denominación. Sus diversas manifestaciones clínicas (Tabla 1) son producidas con mucha frecuencia por indinavir (1-5), en menos ocasiones por amprenavir (4) y excepcionalmente por ritonavir (3) o saquinavir (5). En un ensayo clínico las presentaron el 43% de los pacientes tratados con indinavir y el 12% de los que recibieron amprenavir (4). La más frecuente de ellas es la queratitis (14-57%), seguida por la xerosis (14-40%), el eczema asteatósico (12-15%), la alopecia (7-13%), las alteraciones ungueales (5-12%) y la xerostomía (9%) (2,4). Recientemente, hemos observado algunos casos de blefaritis crónica y recurrente en pacientes tratados con indinavir (6), la cual, pese a ser una complicación muy frecuente de los retinoides orales, no había sido descrita hasta ahora en relación con los inhibidores de la proteasa (IP).

Estas anomalías suelen aparecer tras pocos meses de tratamiento y a menudo se presentan dos o más de forma simultánea. Su evolución suele ser crónica o recurrente (2-5) y se resuelven con la suspensión del fármaco causante (2,5), aunque ésta no es necesaria muchas veces, pues, salvo la alopecia, suelen mejorar con tratamientos tales como emolientes y corticoides tópicos (2). La paroniquia con enclavamiento ungueal, además de antisépticos y antibióticos, requiere a menudo tratamiento quirúrgico (4,5) y, cuando es recurrente o afecta a más de un dedo, exige la sustitución del fármaco responsable (5).

No se conoce aún la patogenia de este síndrome, pero se sospecha que se deba a una mayor concentración y/o actividad del ácido retinoico, que se producirían a través de la inhibición de la proteína citoplasmática fijadora del ácido retinoico de tipo 1 (CRABP-1), muy parecida estructuralmente a la región de la proteasa del VIH-1 donde actúan los IP (7), o mediante la inducción del gen que codifica la enzima retinal-deshidrogenada (RALDH) (8).

Hiperpigmentación

Casi la totalidad de los casos de esta anomalía estética, que afecta con mucha mayor frecuencia a las uñas que a la piel y las mucosas, son causados por la zidovudina. Su presentación más característica es la melanoniquia longitudinal, banda oscura a lo largo de la lámina ungueal (9-11), que ahora es mucho menos frecuente que años atrás, cuando se utilizaban dosis más elevadas de zidovudina. Las formas transversal y difusa de melanoniquia son más raras, aunque se han descrito algunos casos relacionados con hidroxiaurea (12,13) y amprenavir (14). La melanoniquia suele desaparecer lentamente tras suspender la administración del fármaco causante (10).

Otros trastornos cutáneo-mucosos

Aparte de las manifestaciones clínicas referidas con antelación y de las incluidas en el contexto de las reacciones de hipersensibilidad, que se comentan ampliamente en otro capítulo, los antirretrovíricos pueden ocasionar otros efectos adversos en la piel y las mucosas, los cuales se exponen en la Tabla 2.

GINECOMASTIA

La ginecomastia auténtica se define como un aumento del tamaño de la mama en el varón debido a la proliferación de tejido glandular ductal y de estroma periductal. Esta entidad no debe confundirse, pues, con la lipomastia o acumulación de grasa mamaria, que constituye una de las alteraciones morfológicas integradas en el síndrome de lipodistrofia. La ginecomastia asociada al tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) es una complicación emergente, cuya causa es desconocida (17-20). En efecto, aunque han sido involucrados en su producción diversos fármacos tales como indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, estavudina y, sobre todo, efavirenz (17-20), no se ha podido demostrar hasta ahora una relación de causa-efecto con ninguno de ellos, lo cual resulta especialmente complicado en estos pacientes cuyo tratamiento

incluye diversos fármacos que pueden combinarse de múltiples formas posibles. Un estudio de casos y controles ha observado una mayor proporción de tratamientos (incluyendo los realizados con anterioridad) con nelfinavir, didanosina y, sobre todo, estavudina entre los pacientes que presentan ginecomastia que en los que no desarrollan ésta (20). Por último, el hecho de haberse observado casos de ginecomastia en pacientes cuyo TARGA incluía, además de los fármacos citados, otros como amprenavir, nevirapina, abacavir, e incluso adefovir, ha inducido a considerar que todos los antirretrovíricos pueden provocar ginecomastia y que ninguno de ellos en particular es un desencadenante específico de ésta (17,21).

No se ha objetivado ningún trastorno hormonal que pudiera causarla, pero, no obstante, se han postulado diversas hipótesis patogénicas. Una de ellas sostiene que los antirretrovíricos ejercen sobre los receptores mamarios de los estrógenos una acción similar a la de éstos (22); otra aboga porque se deba a toxicidad mitocondrial (20), y otra defiende que es una manifestación de la restauración inmune inducida por el TARGA que se produce por la mayor liberación de IL-2 e IL-6 que ocurre durante aquélla y que actúan en el tejido mamario incrementando la disponibilidad de los estrógenos (21).

En dos cohortes de pacientes con TARGA se ha observado ginecomastia en 2,8 y 5,1% de ellos (19-20), y en una de ellas se ha estimado una incidencia de 0,8 casos por 100 pacientes-año (19). Por lo general la ginecomastia aparece en pacientes muy experimentados terapéuticamente, y se presenta más a menudo de forma unilateral, tras un periodo comprendido entre pocas semanas y varios meses tras el inicio de un régimen de TARGA (17-20,22). Suele ser dolorosa con el roce y la presión (17-20) y a veces se palpa en la zona subareolar una masa bien delimitada, móvil y de consistencia firme (17-18,20). Para establecer su diagnóstico de certeza es necesaria la realización de una ecografía o una radiografía mamaria, que ponen de manifiesto un aumento del tejido glandular y ayudan a descartar otras causas de crecimiento mamario. En ciertos casos puede recurrirse también al estudio citológico del material obtenido mediante una punción-aspiración con aguja fina (18,22), el cual muestra hiperplasia epitelial del tejido glandular y un estroma circundante hipertrófico. Por supuesto, hay que descartar otras causas de ginecomastia tales como alcoholismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal, endocrinopatías, tumores y fármacos (hormonas, espironolactona, antidepresivos tricíclicos, antineoplásicos, fenotiacinas, etc.)(17).

Pese a no interrumpir o cambiar el TARGA, la ginecomastia suele regresar espontáneamente al cabo de pocos meses (17). En otras ocasiones, la sustitución de alguno o varios de los componentes de aquél consigue su resolución, pero no siempre esta estrategia obtiene buenos resultados. En unos cuantos pacientes la aplicación tópica de un gel de dihidrotestosterona, que tiene un efecto anti-estrogénico, ha resultado ser eficaz (22)(B-III), y en algún otro se ha recurrido a la cirugía (18). Se desconoce el efecto de medicamentos tales como tamoxifeno y danazol que se utilizan en el tratamiento de la ginecomastia idiopática.

DISFUNCIÓN SEXUAL

Es común entre varones con infección por el VIH sin tratamiento, especialmente en aquéllos en etapas avanzadas de la misma, habiéndose especulado que a su desarrollo contribuyen factores endocrinos, especialmente una menor producción de testosterona, neurológicos, psicológicos, infecciosos, etc. (23,24). Lejos de disminuir con el TARGA, esta anomalía parece haberse incrementado desde que se dispone de éste (25,26). Se ha observado una mayor frecuencia de disfunción sexual en pacientes tratados con indinavir (32,4%), efavirenz (28,6%), saquinavir (26,9%), nelfinavir (22,4%) y nevirapina (12,7%), que en los que no realizan TARGA (3,8%) (26). Sin embargo, aunque estos fármacos se asociaron con incrementos en la concentración de testosterona y 17 β -estradiol, la disfunción sexual no se relacionó con alteraciones en los patrones hormonales sexuales (26). Estos datos son concordantes con los de un estudio multicéntrico europeo, el cual mostró que una mayor proporción de varones y mujeres tratados con IP presentaban disminución de la libido (40%) y de la potencia sexual (34%) que los pacientes que nunca los habían recibido (16% y 12%, respectivamente) (27). Otros investigadores han constatado la existencia de relación entre la disfunción sexual y el tratamiento con IP, particularmente con indinavir y ritonavir (28,29). En lo que respecta a la frecuencia individual de las distintas anomalías sexuales, un estudio transversal ha observado que las más frecuentes son: ausencia o disminución de la libido (89%), disfunción eréctil (86%), alteraciones del orgasmo (68%) y trastornos de la eyaculación (59%). Sin embargo, no se objetivaron en el mencionado estudio diferencias significativas entre los pacientes tratados con IP o sin ellos (30).

OTRAS ALTERACIONES HORMONALES

El tratamiento antirretroviral parece influir en las concentraciones plasmáticas de testosterona y 17 β -estradiol, pues se ha observado un incremento de ambas en pacientes con TARGA respecto a los valores que tenían antes de iniciar éste (31). Aunque en el estudio referido tanto los IP como los de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (ITIAN) se asociaron con incrementos de las concentraciones de ambas hormonas; los primeros se relacionaron más estrechamente con la testosterona y los segundos con el 17 β -estradiol (31). Se ha descrito cierto grado de inhibición del metabolismo de la testosterona por los IP (32), y dadas las interacciones de éstos con el sistema del citocromo P450, la inhibición de las rutas catabólicas de estas hormonas en el hígado, puede explicar, al menos en parte, las mayores concentraciones de ellas en el plasma de los pacientes tratados con tales fármacos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

En los pacientes con infección por el VIH que realizan TARGA la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) tiene dos aspectos fundamentales a considerar: la aparición de HAS como efecto secundario del propio TARGA y las posibles interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovíricos y los antihipertensivos, en el caso de que el paciente realice también un tratamiento hipotensor.

Uno de los principales efectos secundarios relacionados con el TARGA es el denominado síndrome dismetabólico o de lipodistrofia, que incluye la redistribución del tejido graso frecuentemente acompañada de resistencia a la insulina y anomalías en los lípidos séricos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) (7). Así como la redistribución de la grasa y la resistencia a la insulina han sido ampliamente evaluadas, hay pocos estudios que consideren la presencia de HAS como un componente más de este síndrome metabólico. En dos estudios de casos y controles realizados recientemente, en los pacientes con lipodistrofia asociada al TARGA se detectó HAS, tanto sistólica como diastólica, de forma significativamente más frecuente que en los controles sin lipodistrofia, relacionándose directamente la HAS con la propia lipodistrofia y las alteraciones lipídicas secundarias (33,34). La resistencia a la insulina inducida por los IP puede aumentar la actividad simpática y favorecer la retención de sodio, ambos factores son conocidos inductores de HAS (35). De esta forma la HAS se añadiría a las distintas alteraciones metabólicas inducidas por los IP, especialmente el síndrome de lipodistrofia y la hipertrigliceridemia. Además, la tendencia a la hipercoagulabilidad presente en algunos pacientes en tratamiento con TARGA, vinculada especialmente con diferentes factores patogénicos asociados a la presencia de lipodistrofia (elevación de fibrinógeno, dímero D y del inhibidor del activador del plasminógeno), podría participar en trombosis arteriales y/o venosas en territorio renal, a su vez causantes de HAS (35).

Por otra parte, la HAS se ha añadido a la lista de efectos secundarios directamente relacionados con los IP, fundamentalmente indinavir, ya que en algunos estudios de seguimiento clínico se ha detectado elevación significativa de la presión arterial en pacientes con dicho fármaco respecto a otros que no lo tomaban (36). También se han comunicado casos aislados de HAS secundaria a este mismo fármaco antirretrovírico en relación con diversas alteraciones renales secundarias al mismo, incluyendo atrofia renal, que no siempre remitieron al cambiar a otro IP (37,38).

La presencia de HAS junto con otros factores de riesgo vascular preexistentes o surgidos como consecuencia de la propia terapia antirretrovírica (tabaquismo, sedentarismo, diabetes, hiperlipemia, elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, etc.) pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, aumentar de forma considerable el riesgo para la aparición de patología coronaria o vascular cerebral. Además, se ha comunicado la presencia de disfunción endotelial en pacientes con infección por el VIH (39,40), bien en relación directa con el propio virus (acción directa de citocinas sobre el endotelio vascular), bien mediada por algunos antirretrovíricos (se ha relacionado sobre todo con IP). Esta alteración endotelial incidiría fundamentalmente sobre el tono vasomotor, la permeabilidad vascular y la agregación plaquetaria favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis. En un estudio retrospectivo realizado en Alemania la incidencia anual de infarto agudo de miocardio tras el inicio del TARGA (incluyendo diferentes fármacos IP) se multiplicó por cuatro en relación con el periodo de tratamiento previo al TARGA (41). Es ampliamente conocido que el control de la HAS disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica, de patología vascular cerebral y de desarrollar insuficiencia cardiaca. En estos pacientes se recomiendan medidas higiénico-dietéticas elementales como restricción de sodio en la dieta, disminución del consumo de alcohol y

modificación del estilo de vida, incluyendo la realización de ejercicio físico y una dieta adecuada (39). Si con todo ello no se consigue un adecuado control (cifras de tensión arterial inferiores a 140/90) debe considerarse el tratamiento farmacológico hipotensor, siguiendo las directrices generales del tratamiento de la HAS.

Es importante tener en cuenta la presencia de posibles interacciones farmacológicas entre los diferentes antirretrovíricos y los fármacos hipotensores, especialmente aquellos que son metabolizados por los citocromos hepáticos, vía común para el metabolismo de IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) (37,38). Los ITIAN son fármacos con escasas interacciones en este sentido, siendo especialmente seguros abacavir, lamivudina, estavudina y zidovudina. El uso concomitante de didanosina y diuréticos de asa o tiacidas puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y pancreatitis. La asociación de hidralazina y zalcitabina puede incrementar el riesgo de neurotoxicidad por este último fármaco. Con los ITINAN hay que ser prudentes, especialmente con delavirdina, si se utilizan junto con calcioantagonistas (diltiazem y nifedipino), debiendo realizarse una monitorización de los efectos clínicos de estos últimos. El grupo de análogos de nucleótidos (adefovir, cidofovir y tenofovir) no presenta interacciones significativas con los diferentes hipotensores. Los IP constituyen el grupo con mayor número de interacciones debido a su metabolismo hepático a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Amprenavir, ritonavir y saquinavir no deben ser empleados junto con bepridil (nuevo antagonista del calcio no comercializado en nuestro país), y si se emplean junto con otros calcioantagonistas (diltiazem, nicardipino, nimodipino o nifedipino) se aconseja vigilar el efecto clínico de estos últimos. Indinavir y, sobre todo, ritonavir interaccionan con los calcioantagonistas y antiarrítmicos, estando contraindicado el uso de ritonavir con diferentes fármacos de este último grupo. Lopinavir, nelfinavir y saquinavir pueden incrementar los niveles séricos de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, siendo necesario vigilar el efecto clínico de estos últimos. Los betabloqueantes pueden sumar sus potenciales efectos metabólicos secundarios (resistencia a la insulina, hiperglucemia, reducción del HDL-colesterol y elevación de triglicéridos) a los relacionados con el propio TARGA. Además, también son metabolizados a través de citocromos hepáticos (CYP2D6), habiéndose observado incrementos en las concentraciones de metoprolol, propranolol, pindolol y timolol en pacientes en tratamiento con ritonavir.

ALTERACIONES RENALES

Diversos efectos secundarios renales se han comunicado en relación con indinavir, especialmente nefrolitiasis y cristaluria, siendo excepcionales los casos descritos en relación con otros fármacos antirretrovíricos. La nefrolitiasis sintomática aparece en el 4-12% de los pacientes en tratamiento con indinavir, pudiendo llegar a producir insuficiencia renal aguda mediante un mecanismo obstructivo, generalmente de grado moderado y reversible. (37,42,43). El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de la litiasis sintomática oscila entre 6 y 50 semanas, con una mediana de 21 (43). Más de la mitad de los pacientes tratados con indinavir pueden presentar cristaluria asintomática, generalmente de forma discontinua durante el tra-

tamiento, a veces acompañada de ligero malestar en los flancos abdominales, que puede desaparecer con un adecuado aporte de fluidos (Figura 1), aunque en otras ocasiones es preciso suspender el fármaco (37). También se ha comunicado la producción de necrosis papilar secundaria a un episodio de nefrolitiasis por indinavir (44). Alrededor del 20% de indinavir es excretado sin metabolizar por la orina, dependiendo su solubilidad del pH y flujo urinarios (41,45). El desarrollo de cristaluria y nefrolitiasis se debe al depósito de cristales de monohidrato de indinavir en los túbulos renales, ya que resulta insoluble en el pH alcalino de la orina. Estos cristales constituyen la matriz del cálculo que suele ser radio lúcido, pudiéndose detectar habitualmente mediante ultrasonidos u otras técnicas de imagen.

Otras alteraciones renales descritas en relación con indinavir han sido la piuria persistente en relación con una nefritis intersticial o una lesión inflamatoria urotelial (42,46). La obstrucción intratubular masiva por los cristales depositados induce una inflamación intersticial o reacción de cuerpo extraño con formación de granulomas, que puede progresar hacia la fibrosis intersticial con atrofia renal e insuficiencia renal grave. La nefritis intersticial se manifiesta mediante una ligera elevación de la creatinina sérica junto con cilindros celulares en el sedimento, a veces existe también eosinofilia en sangre periférica o eosinofilia (46). La normalización de la función renal suele ocurrir tras la suspensión del fármaco. La inflamación urotelial se manifiesta por acúmulos de células del epitelio transicional detectables en el sedimento, que pueden proceder de diferentes localizaciones (cálices o pelvis renales, uréter, vejiga y uretra), debido a una reacción inflamatoria secundaria a la irritación producida por los propios cristales de indinavir (46).

El tratamiento concomitante con cotrimoxazol y aciclovir puede interactuar con indinavir a nivel del túbulo renal y favorecer la litogénesis (42). Además, el clima cálido, la coinfección por el virus de la hepatitis C y la hemofilia se han descrito como factores predisponentes para la nefrolitiasis por indinavir (45). Asimismo, los pacientes con alteración previa de la función renal o enfermedad hepática pueden tener incrementada la vida media de indinavir y, por tanto, presentan mayor riesgo de cristaluria y formación de cálculos (42). En un estudio se relacionó la presencia de diferentes alteraciones urológicas asociadas al tratamiento con indinavir con concentraciones séricas elevadas del mismo; en los pacientes que presentaron complicaciones, éstas desaparecían al disminuir la dosis diaria de indinavir (de 800 a 600 mg/día) (47). En estudios de seguimiento clínico de un elevado número de pacientes en tratamiento con TARGA, indinavir resultó ser el único antirretrovírico relacionado con la aparición de nefrolitiasis, pero no, en cambio, con otras alteraciones renales (insuficiencia renal y proteinuria) (48).

De forma excepcional se ha descrito algún caso aislado de insuficiencia renal asociada a ritonavir (49,50), a veces cuando se ha asociado a saquinavir (51). No está claro el mecanismo de producción de dicho efecto adverso, si bien algunos pacientes tenían junto con la terapia TARGA otros factores potencialmente nefrotóxicos. También de forma aislada, se ha atribuido a algunos ITIAN (didanosina, estavudina) la producción de acidosis tubular renal y de hipofosfatemia secundarias (52,53). El uso de adefovir precisamente no ha sido autorizado por producir alteraciones renales (disfunción tubular

proximal del tipo síndrome de Fanconi con o sin insuficiencia renal asociada) hasta en el 35% de los pacientes tratados con él durante un año (37,42). Por último hay que tener en cuenta que el uso concomitante del TARGA con otros fármacos nefrotóxicos, como cidofovir y foscarnet, puede incrementar el riesgo de daño renal.

EFFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Son los que con mayor frecuencia ocasionan los antirretrovíricos, y muy a menudo también los responsables del incumplimiento e, incluso, del abandono del TARGA. En efecto, diversos estudios de cohorte han revelado que los trastornos gastrointestinales constituyen el principal motivo de interrupción de aquél, tanto si es el régimen inicial (37-51% de los casos), como la segunda línea de tratamiento (14-37%) (54-56).

Varios ITIAN provocan náuseas con cierta frecuencia. Entre ellos, la mayor incidencia la alcanzan zidovudina (4-26 %) (57), abacavir, y didanosina (58), aunque con la nueva presentación de este último en forma de cápsulas gastro-resistentes este efecto adverso es menos frecuente.

Entre los IP, saquinavir produce en conjunto náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y diarrea hasta en 20-25% de los pacientes (58), si bien la mayor parte de los casos son leves, transitorios, y no requieren la suspensión del fármaco. Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) eran extraordinariamente frecuentes cuando ritonavir se administraba en dosis terapéuticas (600 mg cada 12 horas), pues aquéllas suelen aparecer con dosis superiores a 400 mg al día. En la actualidad estos trastornos son mucho más raros, pues el uso casi exclusivo de ritonavir en pequeñas dosis (100-200 mg/12 horas), como potenciador de otros inhibidores de la proteasa, logra evitar su intolerancia gastrointestinal en una elevada proporción de casos.

Indinavir puede ocasionar reflujo gastroesofágico en alrededor del 3% de los pacientes, en los que debe obviarse la utilización de antiácidos tópicos, pues las sales que llevan se unen a indinavir e impiden su absorción, lo que no ocurre con los anti-H2 ni con los inhibidores de la bomba de protones. Se ha observado en algunos ensayos clínicos que con frecuencia amprenavir origina náuseas (38-73%), vómitos (29%) y diarrea (35-56%), aunque tales trastornos suelen desaparecer durante las dos primeras semanas y sólo obligan a la suspensión del fármaco en una proporción considerablemente menor de pacientes (11%) (58).

La diarrea, habitualmente transitoria y de moderada intensidad, es el efecto adverso más común (14-32%) de nelfinavir (59). Ello hace recomendable advertir a los pacientes que con él pueden presentar diarrea, que en la mayoría de las ocasiones ésta no requiere la suspensión del tratamiento, y que los anti-diarréicos comunes como la loperamida, e incluso, la administración de calcio por vía oral, suelen controlarla fácilmente (60).

La combinación de lopinavir con pequeñas dosis de ritonavir también puede causar con frecuencia trastornos gastrointestinales, tales como: diarrea (4-16%), náuseas (7-15%), dolor abdominal (4-8%), vómitos (2-5%) y dispepsia (2%) (61,62). No obstante, dichos efectos adversos suelen ser moderados y transitorios, por lo que sólo implican la interrupción del tratamiento en pocas ocasiones.

TRASTORNOS NEUROPSÍQUICOS

Algunos fármacos antirretrovíricos pueden provocar diversas alteraciones neuropsíquicas, las cuales conviene distinguir de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) causados por la propia infección por el VIH (63). Efavirenz y zidovudina, precisamente los dos de ellos que, en virtud de su mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica, alcanzan mayores concentraciones tisulares en el SNC, originan importantes efectos adversos neuropsiquiátricos. De ambos, efavirenz es, con diferencia, el que presenta una mayor incidencia de aquéllos. El 52% de los pacientes de un ensayo clínico que fueron tratados con él experimentaron trastornos neuropsíquicos de diversa índole (64), pero tan sólo el 2,6 % de ellos hubo de suspender su administración. Las anomalías que con mayor frecuencia provoca este fármaco son: sueños vividos y pesadillas, somnolencia, confusión, estupor, dificultad de concentración, inestabilidad, insomnio, ansiedad y cefalea, pero también puede ocasionar ansiedad, euforia, agitación, alucinaciones, "despersonalización", depresión, e ideas suicidas (63,64), habiéndose comunicado recientemente que también puede inducir catatonía (65). Tales efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecen con frecuencia en el transcurso de 2-4 semanas. La administración nocturna del fármaco disminuye la intensidad de dichas manifestaciones, pero ni el aumento progresivo de su dosis al principio del tratamiento ni el fraccionamiento de la misma han dado resultados. Su asociación con benzodiazepinas, haloperidol, antidepresivos o antihistamínicos ha propiciado una cierta mejoría en algunos casos. Un estudio reciente ha observado que los trastornos neuropsíquicos persistentes fueron tres veces más frecuentes en los pacientes que presentaban mayores concentraciones plasmáticas del fármaco, por lo que se ha recomendado la monitorización de dichas concentraciones cuando aparezcan aquéllos (66). En cualquier caso es importante destacar que los pacientes con antecedentes de depresión o de otras alteraciones mentales deben ser estrechamente vigilados al iniciar un tratamiento con efavirenz. Si las depresiones inducidas por éste son adecuadamente tratadas, no siempre es necesario suspender su administración. Recientemente se ha comunicado la aparición de sueños vividos en cuatro pacientes tratados con nevirapina (67), lo cual ha llevado a especular con que este trastorno, muy frecuente con efavirenz, pueda ser un efecto adverso de clase compartido por los ITINAN (67).

La zidovudina puede inducir confusión, agitación e insomnio en 5% de los pacientes (68) y, menos frecuentemente, manía y depresión (69). En la actualidad la incidencia de estos efectos adversos es menor que en la época anterior al TARGA, tal vez debido a que hoy día se usan dosis de zidovudina muy inferiores a las de entonces. Además, zidovudina puede provocar cefalea intensa, mialgias, y, en casos de sobredosis, convulsiones (70,71).

Se ha observado también cefalea en relación con lamivudina, estavudina, nevirapina, saquinavir, indinavir, ritonavir y amprenavir (72). Estos dos últimos pueden causar, además, parestesias periorales.

La neuropatía periférica, que al ser producida por un mecanismo de toxicidad mitocondrial se trata en profundidad en otro capítulo, es uno de los efectos adversos más frecuentes e importantes de los antirretrovíricos, fundamentalmente (10-24%) de

zalcitabina, didanosina y estavudina (58,73). Esta complicación es más frecuente en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ ≤ 100 cel/ μ L, en los que han sufrido neuropatía periférica con anterioridad, y en los que se tratan a la vez con otros fármacos neurotóxicos, son alcohólicos o tienen un déficit de vitamina B. El tratamiento de este efecto adverso suele ser poco eficaz, e incluye, además de la retirada del fármaco causante, analgésicos (ibuprofeno, capsaicina tópica, etc.), antidepresivos (amitriptilina), cuyos numerosos efectos indeseables pueden ser exacerbados por los inhibidores de la proteasa, y antiepilépticos (carbameceptina, gabapentina, etc.) (74,75).

MISCELÁNEA

Se han comunicado casi una veintena de casos del denominado "hombro congelado o doloroso" (capsulitis adhesiva), atribuidos todos ellos al indinavir (76-78), excepto uno que se ha relacionado con nelfinavir (79). Esta complicación incapacitante, a menudo bilateral, puede aparecer tras un intervalo de semanas o meses después de haberse iniciado un régimen de TARGA, y, pese a continuarse con éste, suele regresar lentamente con la ayuda de medidas físicas y terapia sintomática. Un estudio multicéntrico europeo ha observado una asociación entre la presencia de artralgias y el tratamiento con ciertos IP como indinavir y la combinación saquinavir-ritonavir (78).

Se conocen también varios casos de ototoxicidad relacionados con diversos ITIAN (zalcitabina, didanosina, zidovudina, estavudina y lamivudina), bien de forma individual o con diversas combinaciones de ellos. A este trastorno de carácter neurosensorial, que es atribuido a toxicidad mitocondrial, parecen estar especialmente predispuestos los pacientes mayores de 45 años y los que presentan con antelación un déficit auditivo. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de acúfenos y sordera bilateral, que no remite por completo tras la suspensión del fármaco desencadenante (80-82). Es posible también que los ITIAN favorezcan la aparición de convulsiones febriles en el periodo neonatal, pues se ha observado que los recién nacidos a los que se les administran tienen un riesgo significativamente mayor de padecerlas que los que no los reciben (83).

Otras presuntas complicaciones del TARGA han sido tan raras hasta el momento que deben ser consideradas como anecdóticas. Así, por ejemplo, solo se han descrito cuatro casos de bradiarritmias (tres de ellos relacionados con lopinavir y el otro con nelfinavir) (84-86), y un caso de cada una de las siguientes alteraciones: osteosclerosis, atribuida al efecto retinoide del indinavir (87), anemia intensa (lamivudina) (88), tendinitis de De Quervain (indinavir) (78) y retracción palmar de Dupuytren (indinavir) (78), etc.

Por último, se ha apuntado la posibilidad de que el TARGA constituya un factor desencadenante de crisis de anemia de células falciformes en pacientes que padezcan esta enfermedad (89), y algunos autores han especulado también sobre la existencia de una hipotética relación entre el síndrome del túnel carpiano y los IP (90,91), aunque otros la han rebatido al no hallar evidencias a su favor y al constatar que la prevalencia de esta anomalía neurológica es menor entre los pacientes con TARGA que en la población general (92).

Tabla 1. **Manifestaciones clínicas del efecto retinoide.**

Tabla 2. **Otros efectos adversos cutáneo-mucosos de los fármacos antirretrovíricos.**

Efecto adverso	Fármacos inductores
Reacción de hipersensibilidad	Nevirapina, efavirenz, abacavir, amprenavir
Estomatitis y úlceras bucales	Zalcitabina
Vasculitis leucocitoclástica (rara)	Zidovudina, didanosina, efavirenz, indinavir
Edema inflamatorio (raro) (15,16)	Lopinavir, ¿ritonavir?

Bibliografía

1. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 284-293.
2. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 2000; 10:292-6.
3. García-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-91.
4. Fetter A, Nacci P, Lenhard J, et al. Fat redistribution and retinoid-like symptoms are infrequent in NRTI-experienced subjects treated with amprenavir (abstract 18). En: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 30 January-2 February 2000. Alexandria, VA. Foundation for Retrovirology and Human Health, 2000.
5. García García MJ, Morano Amado LE, Allegue Rodríguez F, Miralles Álvarez C, Ocampo Hermina A. Paroniquia en pacientes infectados por el VIH tratados con indinavir. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 455-458.
6. Lozano F, León EM, Mira JA, Corzo JE, Gómez-Mateos JM. Blepharitis: another retinoid-like manifestation associated to treatment with indinavir. *AIDS* (en prensa).
7. Carr A, Samaras K, Chisholou DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351;1881-3.
8. Toma E, Devost D, Chow Lan N, Bhat P. HIV-protease inhibitors alter retinoic acid síntesis. *AIDS* 2001; 15: 1979-1984.
9. Furth PA, Kazakis A. Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med* 1987; 107: 350.
10. Grau-Massanes M, Millán F, Febrer MI, et al. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 687-688.
11. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus: a prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216-1220.
12. Joyner S, Lee D, Hay P, Lau R. Hydroxyurea-induced nail pigmentation in HIV patients. *HIV Med* 1999; 1: 40-42.
13. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 2000; 39: 928-931.
14. León EM, Lozano F, Corzo JE, Gómez-Mateos JM. Ungual alterations associated with amprenavir. *Nutr Metabol Dis HIV Infect* 2002; 1:25-29.
15. Lascaux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. *AIDS* 2001; 819.
16. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JFC, Morais de Sá CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002; 16: 673-674.
17. Qazi N, Morlese J, King DM, Ahmad RS, Nelson M. Diagnosis and management of male breast enlargement in patients with HIV/AIDS. *AIDS Reader* 2000; 10:703-708.
18. Arranz Caso JA, De Miguel Prieto J, Casas E, Sanz J. Gynecomastia without lipodystrophy syndrome in HIV-infected men treated with efavirenz. *AIDS* 2001; 15: 1447-1448.

19. Piroth L, Grappin M, Petit JM, et al. Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 559-560.
20. Paech V, Lorenzen T, Von Krosigk A, Graefe K, Stoehr A, Plettenberg A. Gynecomastia in HIV-infected men: association with effects of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1193-1195.
21. Qazi NA, Morlese JF, King DM, Ahmad RS, Gazzard BG, Nelson MR. Gynecomastia without lipodystrophy in HIV-1-seropositive patients on efavirenz: an alternative hypothesis. *AIDS* 2002; 16: 506-507.
22. Benveniste O, Simon A, Herson S. Successful percutaneous dihydro-testosterone treatment of gynecomastia occurring during highly active antiretroviral therapy: four cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33:891-893.
23. Colson AE, Sax PE. Sexual dysfunction and HIV infection. *AIDS Clin Care* 2000; 12:39-46.
24. Wagner G, Rabkin JG, Rabkin R. Illness stage, concurrent medications, and other correlates of low testosterone in men with HIV illness. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:204-207.
25. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet* 1999; 353:810-811.
26. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS* 2002;16:1294-1295.
27. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. *AIDS* 2001; 25:1019-1023.
28. Sollima S, Osio M, Muscia F. Protease inhibitors and erectile dysfunction. *AIDS* 2001,15:2331-2333.
29. Colson AE, Sèller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:27-32.
30. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozembaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30 :187-90.
31. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:934-6.
32. Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. HIV protease inhibitors saquinavir, indinavir and zidovudine: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes. *Toxicol Lett* 1997,93:215-219.
33. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2001-2010.
34. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:130-139.
35. Barbaro G, Klatt E. HIV infection and cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002;4: 93-103.
36. Hewitt RG, Thompson WM, Chu A, Hernandez F, Shelton MJ. Indinavir, not nelfinavir, is associated with systemic hypertension when compared to no protease inhibitor therapy. Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001, February 4-8; Chicago. Abstract 658.
37. Szczech LA. Hypertension and medication-related renal dysfunction in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol* 2001;21:386-393.
38. Cattelan AM, Trevenzoli M, Naso A, Meneghetti F, Cadrobbi P. Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir. *Clin Infect Dis* 2000;30: 619-621.

39. San Martín MA. Lipodistrofia y repercusión cardiovascular. En: Polo Rodríguez R (editor). Manual de nutrición y sida. Madrid: Nilo Industria Gráfica SA, 2002; 606-625.
40. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-262.
41. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000;5:329-333.
42. Wali RK, Henrich WL. Recent developments in toxic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:155-163.
43. Reiter WJ, Schon-Pernerstorfer H, Dorfinger K, Hofbauer J, Marberger M. Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J Urol* 1999;161:1082-1084.
44. Dieleman JP, van der Feltz M, Bangma CH, Stricker BH, van der Ende ME. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indinavir. *Infection* 2001;29:232-233.
45. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennet WM. Renal toxicity of protease inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:473-476.
46. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis* 2002;99:1122-1128.
47. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-478.
48. Fellay J, Boubaker K, Lendergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2001;358:1322-1327.
49. Bochet MV, Jacquiaud C, Valantin MA, Katlama C, Deray G. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med* 1998;105:457.
50. Chugh S, Bird R, Alexander EA. Ritonavir and renal failure. *N Engl J Med* 1997; 336:138.
51. Witzke O, Plentz A, Schäfers RF, Reinhardt W, Heeman U, Philip T. Side-effects of ritonavir and its combinations with saquinavir with special regard to renal function. *AIDS* 1997;11:836-838.
52. Morris AAM, Baudouin SV, Snow MH. Renal tubular acidosis and hypophosphatemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2001;15:140-141.
53. Crowther MA, Callaghan W, Hodsman AB, Mackie ID. Dideoxyinosine-associated nephrotoxicity. *AIDS* 1993;7:131-132.
54. Le Moing V, Chêne G, Leport C, et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:239-247.
55. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS* 2002;16:737-745.
56. Bini T, Testa L, Chiesa E, et al. Outcome of a second-line protease inhibitor containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:115-122.
57. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.

58. Max B and Sherer R. Management of the Adverse Effects of Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S96-116.
59. Powderly WG, Sension M, Conant M,. The efficacy of Viracept (nelfinavir mesylate) in pivotal phase II/III, double-blind, randomized controlled trials as monotherapy and in combination with D4T or AZT/3TC. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Washington DC). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1997. Abstract 370.
60. Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 30:908-914.
61. Johnson M, Beall G, Badley A. A phase III, randomized, double-blind trial of Kaletra™ (ABT-378/r) + stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) vs. nelfinavir+ d4T/3TC. In: Program and abstract of 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, October 22-26, 2000.
62. Walmsley S, Berstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346 (26):2039-2046.
63. Treisman GJ, Kaplin AI. Neurologic and psychiatric complications of antirretroviral agents. *AIDS* 2002;16:1201-1215.
64. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-1873.
65. Sabato S, Wesselingh S, Fuller A, Ray J, Mijch A. Efavirenz-induced catatonia. *AIDS* 2002;16:1841-1842.
66. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous systems side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2001,15:71-75.
67. Morlese JF, Qazi NA, Gazzard BG, Nelson MR. Nevirapine-induced neuropsychiatric complications, a class-effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors?. *AIDS* 2002;16:1840-1841.
68. Rachlis A, Fanning MM. Zidovudine toxicity. Clinical features and management. *Drug Safety* 1993,8:312-320.
69. O'Dowd MA, McKegney FP. Manic syndrome associated with zidovudine. *JAMA* 1988, 260:3587-3588.
70. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.
71. Hagler DN, Frame PT. Azidothymidine neurotoxicity. *Lancet* 1986,2:1392-1393.
72. Bacellar H, Munoz A, Miller EN. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994,44:1892-1900.
73. Perry CM, Noble S. Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. *Drugs* 1999; 58:1099-1135.
74. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:153-161.

75. Shlay JC, Chaloner K, Max B. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1998; 280:1590-1595.
76. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Rouveroux P, Hillaire-Buys, Balmes P. Frozen shoulder in HIV patients treated with indinavir: report of three cases. *AIDS* 1999; 13: 2305-2306.
77. Grasland A, Ziza JM, Raguin C, Pouchot J, Vinceneux P. Adhesive capsulitis of shoulder and treatment with protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 8 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 2642-2646.
78. Florence E, Schrooten W, Verdonck K, Dreezen C, Colebunders R. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:82-84.
79. De Witte S, Bonnet F, Bonarek M, et al. Adhesive capsulitis of the shoulder in an HIV patient treated with nelfinavir. *AIDS* 2002; 16: 1307-1308.
80. Simdon J, Watters D, Bartlett S, Connick E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1623-1627.
81. Rey D, L'Héritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 418-419.
82. Marra CM, Wechkin HA, Longstreth WT, et al. Hearing loss and antiretroviral therapy in patients with HIV-1. *Arch Neurol* 1997; 54: 407-410.
83. French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002; 359: 583-584.
84. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 488-490.
85. Jiménez FJ, Pinilla J, Repiso M, Labarga P. Bloqueo auriculoventricular completo en un paciente tratado con lopinavir/ritonavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:415-418.
86. Landovitz RJ, Sax PE. Symptomatic junctional bradycardia after treatment with nelfinavir. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 449-450.
87. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002; 16: 803-804.
88. Weitzel T, Plettenberg A, Albrecht D, Lorenzen T, Stoehr A. Severe anemia as a newly recognized side-effect caused by lamivudine. *AIDS* 1999; 13: 2309-2310.
89. Lowe SH, Prins JM, van der Lelie J, Lange JMA. Does highly active antiretroviral therapy induce sickle cell crises?. *AIDS* 2002; 16:1572-1573.
90. Sclar G. Carpal tunnel syndrome in HIV-1 patients: a metabolic consequence of protease inhibitor use?. *AIDS* 2000; 14: 336-338.
91. Pascua Molina J. Carpal tunnel syndrome in a patient with lipodystrophy. *Nutr Metabol Dis HIV Infect* 2002; 1:33-35.
92. Asensio O, Arranz Caso JA, Rojas R. Carpal tunnel syndrome in HIV patients? *AIDS* 2002; 16: 948-950.

Capítulo 40

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Rafael Jurado Jiménez, Ángela Camacho Espejo y Antonio Rivero Román

INTRODUCCIÓN

La expresión clínica de la patología infecciosa está matizada tanto por características del microorganismo responsable como por la capacidad de respuesta inmunológica del huésped.

Es un hecho conocido en la clínica que la patogenia de algunos síntomas de determinadas enfermedades es motivada por la respuesta inmunológica del huésped y no por la acción directa del microorganismo.

En la fase de recuperación funcional del sistema inmune de pacientes con inmunosupresión grave transitoria (por quimioterapia, inmunodepresión por trasplante, etc) se han descrito síntomas de infecciones latentes, asintomáticas previamente. También se han descrito cambios en el curso clínico de infecciones ya diagnosticadas (1), con un agravamiento paradójico de las mismas (1).

La infección por VIH produce de forma lenta y progresiva una inmunodepresión grave. Esto se debe fundamentalmente a la disminución cuantitativa e irreversible de los linfocitos CD4+, y a otras alteraciones cualitativas que van a condicionar la aparición de múltiples infecciones oportunistas y/o de tumores, la muerte de los pacientes en último extremo.

Desde 1996 se dispone de un tratamiento antirretroviral de gran actividad frente al VIH (TARGA). Esta terapia ha cambiado la historia natural de la enfermedad, como lo demuestra la importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad de los pacientes (2). Este indudable beneficio obedece a la recuperación del sistema inmune que se consigue al suprimir la replicación viral con el TARGA. Esta recuperación se puede objetivar por el aumento cuantitativo de la cifra de linfocitos CD4+ y por la restauración de otros aspectos funcionales del sistema inmune de estos individuos.

Era de esperar que en pacientes con infección VIH muy inmunodeprimidos, en los que tras el inicio del TARGA el sistema inmune comienza a recuperar competencia funcional, pudieran aparecer eventos clínicos "paradójicos" del tipo anteriormente comentado.

La experiencia clínica acumulada en los años de experiencia con el TARGA sugiere la existencia de un verdadero síndrome de reconstitución inmune (SRI) en pacientes infectados por el VIH, relacionado con la recuperación inmune por el TARGA de pacientes

previamente muy inmunodeprimidos. Este SRI agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes:

- A. Presentación clínica de infecciones oportunistas previamente silentes.
- B. Agravamiento clínico de enfermedades ya conocidas que estaban controladas o estabilizadas.
- C. Manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades.

El SRI ha recibido otras muchas denominaciones como "respuestas paradójicas", "reacciones por respuesta inmune", "síndrome inflamatorio por respuesta inmune" o "enfermedad por recuperación inmunológica". El perfil clínico del SRI no ha sido bien definido ni consensuado en el momento actual, aunque para su consideración se requiere la presencia de las siguientes condiciones:

A. Relación temporal con el inicio del TARGA.

Normalmente aparecen en las primeras 12-16 semanas tras el inicio del TARGA, aunque hay casos descritos dentro de los 6 primeros meses. Se pueden encontrar variaciones en función de la infección subyacente, con períodos más cortos para las micobacterias (media de 11 días) y mayores para los virus (CMV, Zóster, Hepatitis, con media de 42 días).

B. Inmunodepresión severa en el momento del inicio del TARGA.

La frecuencia de aparición de este síndrome está claramente relacionada con la intensidad de la inmunodepresión, y lo encontraremos en pacientes con gran deterioro inmunológico de base (cifras más bajas de linfocitos CD4+).

C. Buena respuesta al TARGA.

Constar que el paciente ha experimentado una buena respuesta inmunológica (aumento de linfocitos CD4+) y virológica (reducción adecuada de la carga viral de VIH).

PATOGENIA

La patogenia del SRI no ha sido suficientemente aclarada. Bajo este síndrome se agrupan circunstancias y fenómenos diferentes que pueden ser secundarios a mecanismos patogénicos distintos y que tienen en común su relación temporal con el inicio del TARGA.

La teoría de más peso postula la existencia de una infección previa, latente o en incubación, que quedaría al descubierto por los cambios inmunológicos secundarios al tratamiento, o de una respuesta inflamatoria desproporcionada frente a determinados antígenos presentes en los tejidos, sin necesidad de la presencia de microorganismos viables.

En la práctica clínica, el SRI lo encontramos fundamentalmente relacionado con las infecciones por micobacterias (*M. avium complex* y *M. Tuberculosis*) y por herpesvirus (CMV y Zóster). También se ha descrito en relación con otras muchas infecciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis, virus C y B de la hepatitis, *Pneumocystis carinii*, lepra, leishmaniasis, criptococo, molluscum, *Bartonella hensellae* (3),

etc. Hay casos descritos de asociación con tumores (sarcoma de Kaposi) e incluso con patologías de otras etiologías: sarcoidosis, tirotoxicosis, tiroiditis autoinmune, foliculitis eosinófila, y enfermedad de Castelman.

SÍNDROMES DE RECONSTITUCIÓN INMUNE MÁS DESCRITOS

• **Linfadenitis por *Mycobacterium avium* complex (MAC).**

Fue uno de los primeros SRI descritos (4,5). La característica más importante es la aparición de cuadros clínicos secundarios a infección por MAC tras inicio de TARGA, atípicos respecto a los habitualmente descritos en esta infección, en pacientes inmunodeprimidos por VIH; cursan con linfadenitis focal cervical, torácica o abdominal, con gran respuesta inflamatoria, fiebre y leucocitosis, frente al cuadro de enfermedad diseminada que era lo más habitual. También se han descrito, aunque más raramente, nódulos cutáneos, bursitis, osteomielitis, masas granulomatosas y enfermedad de Addison. Aparece en las primeras semanas de tratamiento y en pacientes muy inmunodeprimidos, con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 50-100 cel/ μ L, y habitualmente sin diagnóstico previo de enfermedad por MAC. El aislamiento del MAC en el ganglio confirma el diagnóstico. Se han descrito casos de SRI por MAC en pacientes que recibían profilaxis con claritromicina o azitromicina.

Aunque la evolución a medio o largo plazo es buena, la linfadenitis suele terminar fistulizándose, a pesar del tratamiento específico del MAC y de la asociación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticoides sistémicos. El drenaje quirúrgico puede ser beneficioso.

• **Respuesta paradójica de la tuberculosis en paciente VIH.**

Se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas atribuibles a una tuberculosis ya diagnosticada a pesar de un tratamiento correcto, una vez iniciado el TARGA (6-8).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, siendo la más frecuente la aparición de fiebre sin foco. También se han descrito aparición de adenopatías nuevas o crecimiento de las ya existentes, infiltrados pulmonares, síndrome de distress respiratorio del adulto, cambios en la clínica neurológica, crecimiento de tuberculomas o aparición de abscesos.

Este fenómeno puede ocurrir hasta en el 33% de los pacientes VIH diagnosticados de TB que inician TARGA y recuperan la respuesta inmunológica. El diagnóstico es clínico y de exclusión, debiéndose descartar otras causas de fiebre, mala adherencia al tratamiento y resistencia a tuberculostáticos. Es típico observar micobacterias en la tinción de las muestras con cultivos negativos. A veces se positiviza la reacción cutánea frente a la tuberculina (9).

Una vez hecho el diagnóstico se debe tener una actitud expectante, manteniendo tanto el tratamiento antituberculoso, sin adicción de nuevos fármacos, como el TARGA, ya que no se ha demostrado relación entre la aparición de SRI de la tuberculosis y la evolución posterior de la infección por VIH o de la propia tuberculosis. En casos de

gravedad clínica o mala evolución se han utilizado AINEs o corticoides (prednisona 1mg/kg) mientras se mantenga la clínica de SRI.

- **SRI relacionado con CMV.**

Pueden ocurrir dos respuestas diferentes:

1. Por un lado el **aumento de casos de retinitis por CMV** diagnosticados durante los tres primeros meses después del inicio del TARGA, en pacientes VIH con recuperación de cifras de linfocitos CD4+ por encima de los valores normalmente encontrados en la retinitis por CMV (50-100 cel/ μ L) (10). Hay algunos casos descritos de enfermedad por CMV extraocular: colitis, pancreatitis o inflamación submandibular.

Se piensa que se trata de retinitis subclínica puesta de manifiesto por el incremento de la capacidad inflamatoria.

La actitud, una vez hecho el diagnóstico, es el tratamiento habitual del CMV, manteniendo el TARGA. Una vez obtenidas cifras adecuadas de linfocitos CD4+ se puede retirar el tratamiento de mantenimiento frente al CMV.

2. Aparición de "uveitis por recuperación inmunológica".

Se trata de la aparición de uveitis en las primeras semanas o meses, y a veces mucho más tarde, después de iniciar el TARGA. Se produce en los ojos de pacientes previamente infectados por CMV y no se relaciona con reactivación de esta infección, sino con presencia de antígenos que producen una intensa respuesta inflamatoria secundaria a la reconstitución inmune (11).

La clínica se caracteriza por visión de "moscas volantes", visión borrosa, pérdida de agudeza visual, a veces intensa, y ausencia de enrojecimiento o dolor ocular. En casos complicados se han descrito formación de membranas epirretinianas, edema macular y neovascularización del nervio óptico. No son habituales las sinequias del iris.

El tratamiento se basa en la utilización de corticoides tópicos o sistémicos. El tratamiento anti-CMV recomendado por algunos autores no tiene una evidencia consistente.

OTRAS MANIFESTACIONES DEL SRI

- **Herpes zóster.**

Entre un 7 y un 9% de los pacientes que inician TARGA se presentan episodios de herpes zóster que se caracterizan por no manifestarse clínicamente de forma diferente a la habitual ni responder de forma distinta al aciclovir (12,13).

La aparición de herpes zóster está relacionada con el incremento de la población de linfocitos CD8+.

• **Empeoramiento paradójico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).**

El mal pronóstico de la LMP en los pacientes VIH, que producía el fallecimiento de estos en los meses inmediatos a su diagnóstico, ha mejorado con el TARGA. Hay descritos casos de empeoramiento clínico y radiológico de esta enfermedad en las cuatro primeras semanas tras inicio de TARGA (14). En algunas biopsias realizadas en estos pacientes se ha encontrado como dato histológico relevante la existencia de inflamación linfoplasmocitaria perivascular con predominio de linfocitos T-supresores (CD8+).

Se recomienda el uso de antiinflamatorios en este cuadro, aunque la experiencia sea escasa.

SRI EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA POR VIRUS C Y B DE HEPATITIS.

Valorar si el empeoramiento de una hepatopatía crónica por virus C o B es secundario a SRI tras el inicio de un TARGA es muy complejo, ya que resulta extremadamente difícil distinguir esta entidad de otras posibles causadas por el empeoramiento de la hepatopatía como pueden ser las hepatitis tóxicas por fármacos o eventos derivados de la propia historia natural de la enfermedad. Hay experiencia clínica y estudios clínicos e histológicos que señalan que el SRI puede ser responsable de reagudización de una hepatopatía tras el inicio del TARGA (15), fundamentalmente asociada al aumento de linfocitos T (CD8+).

No disponemos de métodos diagnósticos en la práctica clínica para poder saber con certeza si el deterioro hepático tras inicio el TARGA es secundario a SRI.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO EN LA PRACTICA CLÍNICA DEL SRI.

No existen estudios controlados que permitan realizar recomendaciones firmes sobre el manejo del SRI. Las recomendaciones existentes se basan en opiniones de expertos (CIII) (16) y se resume en la tabla 1:

- Antes de iniciar TARGA en pacientes con linfocitos CD4+ menor de 100 cel/ μ L, descartar infección oportunista activa.
- Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARGA, hasta conseguir respuesta inmunológica.
- Mantener el TARGA siempre que se descarte toxicidad.
- Iniciar o mantener el tratamiento etiológico de enfermedad subyacente.
- En caso de SRI con manifestaciones inflamatorias intensas: utilizar corticoides o AINES.

Bibliografía

1. Pulido F, Cepeda C, Costa A. Síndromes de reconstitución inmune infección por VIH 2001. In: Doyma E, ed, 2002: 53-74.
2. Detels R, Tarwater, Phair J, Margolick J, Riddler S, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after aids diagnosis. AIDS 2001;15:347-355.
3. Abino JF, Peraldi R, Lepidi H, Luciani M, Girard PM. Bacillary splenitis (*Bartonella henselae*) during immune restoration in an HIV-infected patient. AIDS 2002;16:1429-30.
4. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. Chest 2002;122:597-602.
5. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998;351:252-5.
6. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. Chest 2001;120:193-7.
7. Orlovic D, Smego RA, Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:370-5.
8. Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. J Infect 1987;15: 1-3.
9. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002;16:1976-9.
10. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet 1997;349:1443-5.
11. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 2000;129:634-9.
12. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998;27:1510-3.
13. Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 1998;12:1719-20.
14. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:1900-2.
15. Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. Lancet 1997;349:995-6.
16. Podzamczar D, Ramon Arribas J, Mallolas J, Maria Pena J, Pulido F. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001;19:376-92.

Capítulo 41

TRASPLANTE EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Juan José Castón Osorio, Julián Torre-Cisneros, José Miguel Cisneros Herreros y Elías J. Cañas García-Otero

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), a mediados de los noventa, la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha modificado de forma decisiva. Durante este periodo, hemos comprobado un descenso de la morbilidad y la mortalidad de las infecciones oportunistas asociadas a esta infección aumentando por tanto la supervivencia de estos pacientes (1). Esta situación ha originado la existencia de numerosos pacientes estables desde el punto de vista clínico, inmunológico y virológico que presentan enfermedades crónicas terminales, en los que al igual que en la población general, el trasplante supone la única alternativa terapéutica posible.

A pesar de que tradicionalmente la infección por el VIH ha constituido una contraindicación absoluta para el trasplante (2), y que aún quedan ciertos interrogantes por resolver, cada vez son mayores las evidencias que favorecen un replanteamiento de esta situación (3). En la actualidad la United Network for Organ Sharing (UNOS) establece que los pacientes con infección por VIH asintomáticos no deben necesariamente ser excluidos como candidatos a trasplante (4). En nuestro país la Organización Nacional de Trasplantes considera la infección por VIH como una contraindicación relativa, no absoluta, dejando la decisión última en manos de los diferentes grupos de trasplante. Recientemente un grupo de expertos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas, recomienda considerar la infección por el VIH como una contraindicación relativa, que por sí sola no contraindica el trasplante, pero que debe ser tenida en cuenta en la evaluación individual de cada paciente (5).

COINFECCIÓN

Al igual que en la población general, en los pacientes infectados por el VIH son muy variadas las causas que pueden conducir a una hepatopatía terminal. Sin embargo la coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) tienen especial importancia por varias razones. En primer lugar porque constituyen un hecho frecuente, debido fundamentalmente a que comparten las mismas vías de transmisión. En segundo lugar porque el aumento de supervivencia atribuible al TARGA ha

originado un aumento del número de pacientes que finalmente desarrollan cirrosis hepática lo que resulta en una limitación de la calidad de vida y del pronóstico de estos pacientes (6).

La infección por el VHC constituye la principal causa de enfermedad hepática crónica en los pacientes con infección por el VIH (7). Entre los casos declarados como SIDA entre 1995 y la primera mitad del año 1998 prácticamente el 25% tenían coinfección con el VHC (8). En Andalucía, la frecuencia de coinfección resulta de especial importancia si se tiene en cuenta que el 42% de los pacientes atendidos en 1999 padecían una hepatopatía crónica asociada, fundamentalmente al VHC (9). Los homosexuales constituyen el grupo de menor riesgo de coinfección, siendo ésta prácticamente universal en los pacientes hemofílicos VIH positivos. En cuanto a los usuarios de drogas por vía parenteral (principal vía de contagio en nuestro medio) García-Samaniego et al. han comunicado que el 88% de los drogadictos de su serie de pacientes infectados por el VIH estaban coinfectados con el VHC (10) lo cual se ha evidenciado igualmente en estudios posteriores (8, 11-12).

Como mencionamos anteriormente, desde la introducción del TARGA y paralelamente a la disminución de la morbilidad y mortalidad de las infecciones oportunistas asociadas al VIH, hemos observado un incremento de la mortalidad asociada a la enfermedad hepática por VHC (6, 13-14). Este hecho se comprobó en un análisis retrospectivo donde la infección por el VHC había pasado del 11% al 50% entre los años 1991 y 1998 como causante de muerte entre los pacientes infectados por el VIH. Siendo llamativo el hecho de que el 93.8% de los pacientes infectados por el VIH que fallecieron en el año 1998 estaban coinfectados con el VHC. A ello se añade que más de la mitad de ellos fallecieron con carga viral indetectable y cifras de linfocitos CD4+ superiores a 200 cel/ μ L en los seis meses previos (13). Todo ello ha posibilitado que se pueda considerar el trasplante hepático en pacientes con hepatopatías terminales, de forma que en nuestro país la infección por el VIH no es una contraindicación absoluta para realizar esta intervención (15).

La infección por el VIH modifica el curso de la infección por VHC, siendo éste más agresivo en los pacientes coinfectados que en la población general, con mayor rapidez de progresión a cirrosis y mayores tasas de replicación del VHC (16,17). Esta rápida progresión a cirrosis parece verse influenciada por el grado de inmunosupresión de los pacientes. En este sentido Benhamou et al., demostraron que el recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 cel/ μ L es un factor de riesgo independiente para desarrollar fibrosis acelerada en pacientes coinfectados (18).

La infección por el VHB constituye la segunda causa de hepatitis crónica en pacientes infectados por el VIH, sin embargo debido fundamentalmente a las campañas de vacunación estamos observando una disminución de su incidencia. La infección por el VIH parece condicionar una mayor frecuencia de evolución hacia la cronicidad tras la infección aguda por el VHB (19,20), aunque el curso clínico de la hepatitis crónica B, al igual que los niveles de ALT y ADN-VHB no difieren de forma significativa en ambos grupos (21).

TRASPLANTE HEPÁTICO

Los primeros estudios sobre trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH fueron realizados previamente a la era TARGA y ofrecieron resultados desalentadores (22-25). De ellos podía extraerse la conclusión de que los pacientes infectados por el VIH sometidos a trasplante hepático tenían supervivencias inferiores a las de la población general, con altas tasas de evolución a SIDA. Sin embargo este hecho podría explicarse porque muchos de los pacientes no estaban tratados o lo estaban únicamente con zidovudina, sin disponer de datos respecto a su estado inmunológico ni virológico previos al trasplante, por lo que resulta inapropiado extrapolar estos resultados al momento actual.

La experiencia sobre trasplante de órganos en pacientes con infección por el VIH en la era TARGA, aunque todavía limitada, aporta datos esperanzadores en cuanto a la supervivencia de estos pacientes. Prachalias et al. (26) han comunicado la evolución de 5 trasplantados con infección por VIH previamente al trasplante. Todos sobrevivieron al periodo postoperatorio inmediato, aunque los 3 pacientes que recibieron un injerto hepático por una hepatopatía terminal por VHC murieron como consecuencia de la recurrencia de la enfermedad de base entre 6 y 25 meses tras el trasplante. Ninguno de los pacientes presentó infecciones oportunistas relacionadas con el VIH tras el trasplante. Neff et al. (27) han publicado otra serie de 6 trasplantados hepáticos de los cuales 5 de ellos iniciaron TARGA antes del trasplante, encontrándose con cifras de linfocitos CD4+ mayores a 100 cel/ μ L y carga viral de HIV menor a 50 copias/ml. Todos sobreviven en un rango que oscila entre 10 y 39 meses tras el trasplante, sin haber experimentado ninguna infección oportunista tras el mismo. Sólo uno de los pacientes sufrió progresión de la infección por VIH que fue controlada tras modificación del TARGA. Ragni et al. (28) y Gow (29), han publicado sendos casos de hemofílicos con infección por VIH trasplantados por cirrosis por VHC, sometidos a TARGA pre-trasplante, con supervivencias hasta el momento de la publicación de 7 y 12 meses respectivamente. Didier et al. (30) han comunicado los resultados de una serie de 6 trasplantes hepáticos en pacientes coinfectados por VIH y VHC, los cuales presentaban replicación del VIH controlada previamente al trasplante. Todos han sobrevivido una media de 9 meses, sin experimentar infecciones oportunistas ni aumento de carga viral del VIH tras continuar con TARGA después del trasplante. Schliefer et al. (31) comunicaron un caso de trasplante hepático realizado a un paciente coinfectado por VHB, con una supervivencia hasta la actualidad de 27 meses. Finalmente Radecke et al. (32) y Bonham et al. (33) han publicado sendas series de 5 y 6 trasplantados alcanzando una supervivencia media de 15.6 y 18 meses respectivamente. En España se ha comunicado recientemente el primer caso de trasplante hepático realizado a una paciente con infección por VIH con TARGA. Hasta el momento actual, a los 6 meses del trasplante, el paciente evoluciona favorablemente (34). Posteriormente a este caso, se han llevado a cabo otros 4 trasplantes hepáticos en enfermos coinfectados por VIH y VHC, de los cuales, todos menos uno permanecen vivos con una media de seguimiento de 6 meses. Más convincentes aún resultan los resultados de un análisis retrospectivo donde se aplicaron a 49 trasplantados (21 hepáticos y 28 renales) los criterios establecidos en la tabla 1 (35).

Estos criterios incluían la ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas, una cifra de linfocitos CD4+ >200 cel/ μ L para trasplante renal y linfocitos CD4+ >100 cel/ μ L para el trasplante hepático y carga viral de VIH < 50 copias/ml en ambos casos. En los 41 pacientes que resultaron seleccionados (todos con TARGA), la supervivencia al año del trasplante fue similar a la de los trasplantados sin infección por el VIH, tomados de la base UNOS. Asimismo, la supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos. Finalmente, tampoco se evidenció progresión virológica ni inmunológica de la infección por el VIH. Estos resultados deberán ser igualmente confirmados en un estudio prospectivo que se está llevando a cabo utilizando estos mismos criterios. Sin embargo, con los datos actuales podemos concluir que los pacientes trasplantados con infección por el VIH que cumplen unas determinadas condiciones clínicas, inmunológicas y virológicas parecen presentar el mismo pronóstico que aquellos trasplantados VIH negativos. Por tanto, la infección por el VIH no debería ser por sí misma en estos casos una contraindicación para el trasplante.

Además de estas condiciones clínicas, inmunológicas y virológicas, debe exigirse en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral un período de abstinencia de al menos 2 años, así como en los alcohólicos una abstinencia no inferior a 6 meses. A todo ello debe añadirse un estado psicológico y una situación social estables que permitan la viabilidad del trasplante.

Resulta lógico pensar que los pacientes que presentan un buen control inmunológico y virológico previos al trasplante por efecto del TARGA deben continuar con este tratamiento una vez realizado el mismo. En este sentido Ragni et al (36) han comunicado como la mortalidad precoz de los receptores de trasplante hepático infectados por el VIH está asociada con la imposibilidad de administrar TARGA post-trasplante, ya sea por intolerancia o por toxicidad. Otras variables como las cifras de linfocitos CD4+ previas al trasplante, la carga viral y la inmunosupresión empleada no se evidenciaron como factores relacionados con la mortalidad. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la hepatotoxicidad asociada al TARGA en pacientes no trasplantados puede desarrollarse igualmente sobre el injerto hepático, por lo que resulta de especial importancia la estrecha monitorización de la función hepática una vez que el TARGA es reiniciado tras el trasplante.

Otro problema a tener en cuenta, lo constituye la reinfección del injerto por el VHB y especialmente por el VHC que resulta prácticamente universal y donde a la mayor progresión de la infección por VHC en los pacientes coinfectados sometidos a trasplante se suma la dificultad del manejo terapéutico de los mismos en comparación con los pacientes seronegativos.

TRASPLANTE RENAL

La enfermedad renal terminal es un problema frecuente en los pacientes con infección por el VIH. Ello se debe a que además de las causas de insuficiencia renal crónica que afectan a la población general, otras patologías como la nefropatía asociada al VIH, la nefropatía IgA, el síndrome hemolítico-urémico, la amiloidosis y las glomerulonefri-

tis membranosa y focal y segmentaria se desarrollan con más frecuencia en este grupo de pacientes (37). Además la coinfección por VHC, tan frecuente en esta población, incrementa el riesgo de nefropatía presentando un amplio espectro de afectación glomerular, en el que se incluyen las glomerulonefritis membranoproliferativa, por inmunocomplejos y membranosa (38,39).

La nefropatía asociada al VIH representa dos tercios de los casos de enfermedad renal terminal en los pacientes infectados por el VIH. Aunque se ha descrito principalmente en pacientes adictos a drogas por vía parenteral con inmunodepresión, se ha demostrado que puede aparecer con cualquier vía de transmisión y que en un 20% de los casos se presenta en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 200 cel/ μ L (40). Clínicamente se presenta de forma característica como síndrome nefrótico, encontrándose en el examen histológico la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria. Existen evidencias de que la acción directa del propio VIH sobre el tejido renal juega un papel fundamental para el desarrollo de esta entidad. Ello explicaría el hecho de que los pacientes que reciben TARGA presenten una progresión a enfermedad renal terminal más lenta que aquellos pacientes no tratados (41). Schwartz et al han estimado que el TARGA ha supuesto una reducción de enfermedad renal terminal del 23% en los pacientes infectados por VIH (42), habiéndose descrito incluso casos de recuperación de nefropatías con este tratamiento (43). Por el contrario en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis el inicio del TARGA presenta también grandes inconvenientes, como la dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de los fármacos y un mayor riesgo de efectos adversos de los mismos, por lo que no se justificaría un retraso en la indicación de trasplante de estos pacientes.

Los datos publicados sobre trasplante renal en pacientes con infección por VIH son aún limitados, tratándose en su mayoría de pequeñas series de casos anteriores a la era TARGA (21-22, 44-47). En ellos se evidencia como a pesar de desconocerse la situación inmunológica y virológica de los pacientes previamente al trasplante, un alto porcentaje de ellos alcanzaba una larga supervivencia tras el mismo. Sin embargo en un estudio de una cohorte histórica en la etapa previa al TARGA, que incluía 32 receptores de trasplante renal con infección por VIH previa al trasplante, la infección por VIH fue un factor independiente de mal pronóstico asociado a mayor mortalidad y pérdida del injerto que los controles no infectados (48). Posteriormente, en la era TARGA, se han comunicado los resultados de 22 trasplantes renales en pacientes infectados por el VIH que se consideraron seleccionados evidenciándose que al año del trasplante la supervivencia de estos pacientes era comparable a la de la base UNOS, que la supervivencia del injerto era similar en ambos grupos y que no hubo progresión de la infección por el VIH (35).

OTROS TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO

Si la experiencia publicada sobre trasplante hepático y renal en individuos infectados por el VIH es reducida, los datos disponibles sobre el trasplante de otros órganos son aún más escasos. En el caso del trasplante cardiaco, una pequeña serie de cinco

casos (22) y tres casos aislados (23,49,50), todos ellos correspondientes a la era pre-TARGA, constituyen la única experiencia hasta el momento. Únicamente se ha publicado un caso de trasplante de páncreas (22) y no disponemos de ningún caso de trasplante pulmonar.

INTERACCIONES ENTRE EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA).

Una de las principales sombras que tiene el trasplante en los pacientes con infección por el VIH es la interacción entre antirretrovirales e inmunosupresores. Estos dos grupos de fármacos comparten la característica de un estrecho margen terapéutico, y con frecuencia las mismas vías metabólicas, combinación que predice notables interacciones farmacológicas. En efecto, algunos de los fármacos del TARGA requieren para su metabolismo la vía del citocromo P 4503-A, la misma vía enzimática responsable del aclaramiento de los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina y el tacrolimus, base del tratamiento inmunosupresor. En general, los inhibidores de la proteasa aumentan intensamente los niveles de ciclosporina y de tacrolimus mientras que los análogos tienen escasa influencia en los mismos. En 11 receptores de trasplante renal y hepático con TARGA, el metabolismo de tacrolimus fue inhibido tan intensamente por los inhibidores de proteasa, nelfinavir e indinavir, que se precisó reducir la dosis de tacrolimus hasta 50 veces, 0.26 mg/día de media, para mantener los niveles terapéuticos. Por el contrario en el mismo estudio, los análogos carecieron de influencia significativa sobre los niveles de tacrolimus (51). La información sobre nuevos inmunosupresores es aún más limitada. Se ha descrito que nelfinavir incrementa los niveles de sirolimus en un receptor de trasplante hepático (52). Finalmente, la interacción farmacológica no siempre es negativa. Así se ha demostrado que micofenolato realza la actividad *in vitro* de abacavir y de otros análogos inhibidores de la transcriptasa inversa frente al VIH, por depleción de la enzima intracelular trifosfato deoxiguanosina. Esta depleción enzimática se traduce en una reducción de la carga viral del VIH en un pequeño estudio clínico (53).

Con los datos disponibles se puede afirmar que la combinación del tratamiento inmunosupresor y antirretroviral es compleja y sujeta a interacciones con trascendencia clínica, pero que pueden ser manejadas si se realiza un control estrecho con determinación frecuente de los niveles de los inmunosupresores que permitan individualizar la dosis óptima en cada paciente, y siempre que ambos tratamientos, inmunosupresor y antirretroviral, sean coordinados por médicos expertos.

La infección por el VIH ha constituido tradicionalmente una contraindicación absoluta para el trasplante. El TARGA ha modificado profundamente la historia natural de la infección por el VIH, abriendo la posibilidad de trasplante en estos pacientes. La mejora en las condiciones inmunológicas y virológicas en las que se encuentran los pacientes de forma previa al trasplante, está posibilitando su realización con tasas de supervivencia, funcionalidad del injerto e infecciones oportunistas similares a las de la población general sin progresión de la infección por el VIH. Sin embargo la oposición velada para el trasplante en estos pacientes permanece, manteniendo así una discriminación injustificada en la atención sanitaria a las personas con la infección por el VIH.

Tabla 1 . **Criterios de selección para el trasplante en pacientes con infección por VIH.**

	INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Cifras de CD4+ (cel/μL)	Riñón >200 Hígado >100	
ARN-VIH	*Indetectable *Detectable pero "suprimible" -Intolerancia al TAR -Ausencia de tratamiento	
Criterios clínicos		SIDA, Excepto CE
Estado mental		Minuciosamente evaluado

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int* 1988; 1: 36-42.
3. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 284-287.
4. Políticas & Bylaws. Alexandria, Va.: United Network for Organ Sharing, 2001. (Accesed July 3, 2002, en <http://www.unos.org>)
5. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Saez JL, Torre-Cisneros J. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:448-461.
6. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 641-644.
7. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:1.
8. Datos de archivo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
9. Cañas E, Jiménez-Oñate F, Jurado-Jiménez R, et al. Epidemiological and clinical changes in the HIV/AIDS epidemic in the south of Spain 1992-1999. XIII International AIDS Conference. Durban 2000.
10. García-Samaniego J, Enríquez A, Soriano V, Muñoz F. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en sujetos VIH positivos de diferentes grupos de riesgo. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 357-358.

11. Lauer G, Walker B. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
12. Hagan H, Thiede H, Weiss N. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001; 91: 42-46.
13. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497.
14. Collier J, Heathcote J. Hepatitis C viral infection in the immuno-supressed patient. *Hepatology* 1998; 27: 2-6.
15. Torre-Cisneros J, Miró JM. Trasplante hepático en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: el difícil reto de una nueva etapa. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 215-219.
16. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human Immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5.
17. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1130-1134.
18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multiviric Group. *Hepatology* 1999; 30:1054.
19. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163: 1138.
20. Mai AL, Yim C, O'Rourke K, Heathcote EJ. The interaction of human immunodeficiency virus infection and hepatitis B virus infection in infected homosexual men. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:299.
21. Bonacini M, Govindarajan S, Redeker AG. Human immunodeficiency virus does not alter serum transaminases and hepatitis B virus (HBV) DNA in homosexual patients with chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 570.
22. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; 49: 354-358.
23. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 537-547.
24. Schwarz A, Offermann G, Keller F, et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation -data of four cases and review of the literature. *Transplantation* 1993; 55: 95-103.
25. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 854-859.
26. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001; 72: 1684-1688.
27. Neff GW, Jayaweera D, Tzakis AG. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2002; 7:114-123.
28. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, Bontempo FA, Fung JJ. Liver transplantation in a hemophilia patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999; 93: 1113.

29. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 291-292.
30. Didier S, Feray C, Vittecoq D, et al. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients. New indication and preliminary experience. Program and abstracts of the 37th Meeting of the European Association of Study of the Liver; 2002 Abril; Madrid, España. Abstract 583.
31. Schliefer K, Paar W, Aydermir G, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminant hepatitis B and HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:523-526.
32. Radecke K, Miller M, Ross B, Treichel U, Gerken G. Short term outcome in five HIV infected patients with terminal liver disease after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;36:190.
33. Bonham C, Dodson S, Ragni M, Costa G, Fung J. Liver transplantation of HIV positive patients in the era of HAART. American Society of Transplantation. Chicago, IL. 2001. Abstract 1029.
34. Rafecas A, Ruff G, Fabregat J, Xiol X. Trasplante hepático en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:596.
35. Roland M, Stock P, Carlson L, et al. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients: A preliminary multi-site experience. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. (Abstract 655).
36. Ragni M, Neff GT, Heaton N, et al. Antiretroviral therapy and mortality among HIV-positive liver transplant recipients. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002 Seattle. Abstract 125.
37. Gow PJ, Pillay D, Multimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001; 72: 177-181.
38. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 514-525.
39. Cheng JT, Anderson HL Jr, Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati VD. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 1566-1574.
40. Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martínez F. HIV-associated nephropathy: Outcome and prognosis factors. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 2327-2335.
41. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 2002;5: 336-341.
42. Schwartz EJ, Szczech L, Winston AJ, Klotman PE. Effect of HAART on HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:165A.
43. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keasy S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352:783-784.
44. Neumayer HH, Wagner K, Kresse S. HTLV-III antibodies in patients with kidney transplants or on haemodialysis. *Lancet* 1986;1: 497.
45. L'age-Stehr J, Schwarz A, Offermann G, et al. HTLV-III infection in kidney transplant recipients. *Lancet* 1985;2: 1361-1362.
46. Pérez G, Ortiz-Interian C, Bourgoignie JJ, et al. HIV-1 and HTLV-1 infection in renal transplant recipients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3: 35-40.
47. Poli F, Scalapogna M, Pizzi C, Mozzi F, Sirchia G. HIV infection in cadaveric renal allograft recipients in the North Italy Transplant Program. *Transplantation* 1989;47: 724.

48. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis* 2002;4:144-147.
49. Calabrese F, Angelini A, Cecchetto, Valente M, Livi V, Thiene G. HIV infection in the first Heart transplantation in Italy: Fatal outcome. Case report. *APMIS* 1998;106: 470-474.
50. Anthuber M, Kemkes BM, Heiss MM, Schuetz A, Kugler C. HIV infection after Heart transplantation: A case report. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:611.
51. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002;8:841-845.
52. Jain AK, Venkataramanan R, Fridell JA, et al. Nelfinavir, a protease inhibitor, increases sirolimus levels in a liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl* 2002;8:838-840.
53. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:45-9.

Capítulo 42

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Cristina Aguado Taberné y M^a Teresa Brea Ruíz

Los avances en el tratamiento y prevención de la infección por el VIH sobre todo el desarrollo de terapia antirretroviral han reducido el riesgo de enfermar y morir por el VIH. Han conseguido mejorar la calidad de vida de los afectados pero no han conseguido curar la enfermedad. Esta situación ha llevado a relajar actitudes preventivas como por ejemplo el sexo seguro (han aumentado las relaciones no protegidas en hombres que tienen sexo con hombres) en personas infectadas por el VIH y en no infectadas pero con riesgo elevado para enfermar.

INFORMACION VERSUS CONSEJO

- Información: el cliente recibe información acerca de la transmisión, prevención y significado del resultado del test. Puede realizarse en una sola sesión.
- Consejo: los clientes reciben ayuda para identificar por sí mismos el riesgo para infectarse o transmitir el VIH y los mecanismos para reducir ese riesgo. Conlleva más de una sesión.

El *counselling* o **consejo asistido** es la metodología recomendada por la OMS para dar apoyo a los afectados por el VIH. Tiene como objetivo prevenir la infección y aportar apoyo psicosocial a los afectados. Su fin último es conseguir que la persona afectada adquiera un sentimiento de responsabilidad individual para el cambio. La tarea de prevención del VIH no es principalmente dar información. Muchas personas tienen los conocimientos básicos para no infectarse y aún así se infectan. Es un problema de salud conductual, pues está íntimamente ligado a determinados comportamientos. Reconocer el riesgo que uno tiene es el primer paso para el cambio.

Es importante la escucha activa, mostrando empatía y respeto a sus decisiones.

La efectividad del consejo está probada. Existen numerosos estudios que proporcionan una precisa cuantificación de los programas existentes. Las divergencias de los resultados dependen del tipo de consejo, el lugar en el que se interviene, los colectivos a los que va dirigidos y de los comportamientos evaluados. Hay varios estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados de intervención que comparan la efectividad del consejo frente a las tareas de información estandarizadas.

¿Dónde?

- Áreas docentes
- Servicios de atención al paciente VIH
- Organizaciones comunitarias
- Centros de salud
- Programas de atención y prevención del alcoholismo
- Consultas de planificación familiar
- Áreas de urgencias
- Centros de atención al inmigrante
- Centros de salud laboral
- Centros de atención al drogodependiente incluidos programas de reducción de riesgos
- Clínicas de enfermedades de transmisión sexual
- Atención al embarazo
- Centros sanitarios privados

¿A quién?

A los pacientes sanos en riesgo o infectados y a sus contactos ya sean parejas sexuales o cuidadores

Hay dos estrategias **para preguntar** acerca del riesgo de infección:

1-Preguntas cerradas: ¿Crees que en el momento actual o en el pasado has tenido riesgo de infección por VIH?

2-Preguntas de screening autoadministrado:

- .¿Compartes material de inyección de drogas con otros?
- .¿Has tenido relaciones no protegidas con personas que tú piensas pueden estar infectadas (como parejas que se inyecte droga o haya sido tratado de enfermedades de transmisión sexual o hepatitis, has tenido múltiples parejas desconocidas, o has intercambiado sexo por drogas o dinero?
- .¿Has tenido relaciones sexuales con penetración no protegidas con varias parejas?
- .¿Has sido tratado de ETS, hepatitis o tuberculosis?
- .¿Has tenido fiebre o enfermedades de origen desconocido?
- .¿Has sido tratado de enfermedades del sistema inmune?
- 1 respuesta afirmativa puede considerarse que tienen riesgo elevado de infección por VIH

SOSPECHA DIAGNOSTICA

Cualidades recomendables antes del diagnóstico

- Confidencialidad

- Consentimiento informado
- Anonimato
- Consejo asistido

¿A quién se recomienda realizar el test diagnóstico?

Se considera prevalencia elevada si es $>$ del 1% en el hospital de agudos aunque tenga poca correlación con la prevalencia de la población general.

1. Todos los pacientes atendidos con riesgo elevado para infección por VIH
2. Si la prevalencia es $<$ 1% y:
 - Síntomas o signos sugestivos de infección VIH (por ejemplo fiebre o malestar de origen desconocido, infecciones oportunistas, infecciones incluida tuberculosis pulmonar sin inmunosupresión conocida)
 - Diagnósticos que sugieran riesgo elevado de infección por VIH (otras ETS)
 - Riesgo de infección VIH
 - Solicitud explícita del test
3. Todos los pacientes si prevalencia $>$ 1%
4. Situaciones especiales:
 - Mujeres embarazadas
 - Posible exposición ocupacional
 - Exposición sexual o sanguínea

INFORMACIÓN

Todos los pacientes a los que se solicite el test diagnóstico deben recibir la siguiente información:

- Información acerca de los beneficios y consecuencias de la prueba
- Riesgos de transmisión y cómo prevenirlos
- Importancia de obtener el resultado del test y cómo hacerlo
- Significado de los resultados en lenguaje entendible
- Dónde obtener información y *counselling* posteriormente
- Dónde obtener otros servicios

En algunas circunstancias también se puede ofrecer:

- Descripción y demostración de cómo utilizar correctamente el preservativo
- Información de opciones de sexo seguro
- Información de otras ETS
- Efectividad de los programas de reducción de riesgos como son el uso de material estéril de inyección
- Información de tratamiento de drogodependencias

Para más eficiencia puede ir acompañado de información escrita o medios audiovisuales. La información debe tener en cuenta la cultura, idioma, sexo, edad, orientación sexual y nivel cultural del informado. Se pueden realizar algunas intervenciones grupales acerca del uso del preservativo o de los programas de reducción de riesgos.

CONSEJO

Los CDC desde 1993 recomiendan un modelo de *counselling* interactivo, con un sistema centrado en el paciente con sesiones personalizadas dadas por una persona entrenada. El método centrado en el paciente son sesiones dadas a un paciente con circunstancias de riesgo o necesidades de prevención. No se debe confundir con el término amplio de Carl Rogers aunque el proceso es similar. Tiene sesiones iniciales y de seguimiento. Cada sesión lleva un mínimo de 15-20 minutos. En la 1ª sesión se debe determinar los conocimientos, creencias y sentimientos del paciente acerca del riesgo elevado de infección por VIH, así como las posibilidades de cambio de este riesgo elevado. Esas posibilidades pueden ser en solitario o ayudado por alguien de su entorno y los pasos a seguir.

Esta metodología está probada en un gran estudio randomizado y controlado en el que reduce el riesgo de infecciones de transmisión sexual, es efectivo y tiene un coste-efectividad adecuado. Es especialmente adecuado para pacientes adolescentes o con riesgo sexual reciente.

ELEMENTOS NECESARIOS PARA EL CONSEJO EN PREVENCIÓN VIH

- Sesión enfocada a reducción de riesgo de infección VIH
- Asesoramiento personalizado de riesgo
- Metodología escalonada
- Clarificar situaciones
- Negociaciones concretas
- Flexibilidad
- Lenguaje explícito

Elementos más opcionales:

- Un paciente-un mismo consejero
- Protocolo escrito para mejorar la efectividad de las sesiones
- Soporte administrativo
- Toma de datos en las sesiones

PREGUNTAS CERRADAS

- Te has inyectado drogas
- Has tenido sexo con personas de tu mismo sexo o prácticas bisexuales

- Has tenido sexo bajo la influencia de drogas o alcohol
- Usas siempre preservativos en tus relaciones sexuales
- Usas material de inyección estéril

PREGUNTAS ABIERTAS

- Por qué piensas que puedes tener riesgo para la infección por VIH
- Qué cosas con riesgo has hecho
- Si tu test resultara positivo cómo crees que te habrías infectado
- Cuándo fue la última vez que tuviste riesgo. Qué ocurrió
- Desde cuándo usas drogas o alcohol
- Crees que las drogas o el alcohol influyen en tu riesgo para VIH
- Con qué frecuencia usas preservativos en tus relaciones sexuales
- Cuándo y con quién usas preservativos. Cuándo y con quién no los usas
- Qué clase de cosas haces para proteger a tu pareja de tu infección. Dime situaciones concretas en las que reduces tu riesgo
- Cuánto riesgo tiene tu pareja. Por ejemplo se ha hecho recientemente el test diagnóstico

ESCALONES GLOBALES DE REDUCCIÓN DE RIESGO

- Usa siempre preservativos
- Parejas con bajo o nulo riesgo
- Ten sexo seguro
- No uses drogas inyectadas

ESCALONES ESPECÍFICOS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

- Compra mañana un preservativo
- Lleva mañana el preservativo donde vayas (bar, disco...)
- Lleva los preservativos a la mesilla de noche
- Usarás el preservativo si tu pareja quiere sexo anal o vaginal
- Habla con tu pareja claramente de tu serología y pregunta acerca de la suya
- Si mañana sales con amigos y tienen sexo calibra el uso de drogas y alcohol
- Busca material estéril de inyección y tráelo mañana para enseñarte a usarlo
- Contacta con los centros de tratamiento para las drogas

SITUACIONES ESPECIALES

- Personas recientemente identificadas como infectadas por VIH
- Personas con una exposición no ocupacional reciente

- Personas con test VIH indeterminados
- Personas que deben repetir el test VIH
- Personas que usan drogas
- Parejas sexuales de pacientes infectados
- Trabajadores de la salud con exposición ocupacional

INTERVENCIONES PREVENTIVAS

1. UNIVERSALES O GENERALES:

Van dirigidas a la población general. Promueven hábitos de vida saludables. Detectan conductas de riesgo que se intentan modificar. En este grupo de población general hay que destacar el riesgo añadido que supone ser mujer (tanto física como socialmente) y la edad de la adolescencia cuyas modificaciones conductuales pueden perdurar a la vida adulta.

2. SELECTIVAS

Van dirigidas a grupos poblacionales especialmente susceptibles por características sociodemográficas o conductuales. Nos referimos a los pacientes consumidores de drogas vía parenteral y sus parejas sexuales y las personas con riesgo sexual y por otro lado a la transmisión maternofetal que será tratado en otro capítulo.

a) Prevención sexual: Existen estudios epidemiológicos que identifican diversos factores de riesgo para la transmisión sexual del VIH. Son de destacar la valoración del riesgo de infección según las conductas sexuales calificándolas en conductas de alto o de bajo riesgo. Asimismo existen estudios que evalúan el llamado sexo seguro y la eficacia del uso adecuado del preservativo. Llamamos sexo seguro a aquellas prácticas sexuales protegidas destinadas a evitar el contacto directo e indirecto entre secreciones genitales y mucosas.

Las mujeres son especialmente vulnerables. La transmisibilidad de hombre a mujer es de 2 a 4 veces mayor que de mujer a hombre, tanto por la mayor exposición de mucosa genital femenina durante el coito como por la mayor concentración de virus en el esperma que en el fluido vaginal. Además de estos factores biológicos, en nuestra sociedad existen factores relacionados con el género que dificultan la negociación de las prácticas sexuales.

La población más expuesta son las personas con elevado número de parejas sexuales especialmente si existe intercambio de sexo por dinero o por drogas, personas que tengan lesiones que favorezcan la transmisión como son las enfermedades de transmisión sexual en general y especialmente si cursan con úlceras genitales y las parejas sexuales de los pacientes ya infectados. En estos últimos es necesario insistir en la necesidad de seguir utilizando métodos barrera para evitar la reinfección.

b) Prevención parenteral: incluye la transmisión en consumidores de droga vía parenteral y en los contactos profesionales o fortuitos. Nos vamos a referir exclusiva-

mente a los 1º pues el resto está contemplado en otros capítulos. La prevención en este grupo tienen como objetivo disminuir la morbimortalidad asociada al consumo de drogas. Son especialmente útiles las estrategias orientadas a la reducción de riesgos como son los intercambios de jeringuillas o el mantenimiento con metadona. Habrá que valorar los resultados de los ensayos clínicos de programas de administración de heroína que están iniciándose en nuestra Comunidad Autónoma. Los programas de mantenimiento con metadona han demostrado que disminuye el consumo de drogas y las prácticas de riesgo para la infección por VIH, si bien mejorarían si se acompañaran de consejo para prevenir la transmisión parenteral y sexual de la infección por VIH. Los programas de intercambio de jeringuillas promueven hábitos saludables en las prácticas de riesgo asociadas al consumo especialmente en las asociadas a la inyección. No se ha demostrado que obtengan cambios en los hábitos sexuales pero sí en la captación de estos pacientes por parte de los servicios socio-sanitarios.

CONCLUSIONES

Los avances en la prevención y tratamiento aumenta la importancia en el seguimiento de la infección VIH. La prevención mediante *counselling* y el conocimiento de la serología puede ayudar a las personas infectadas o en riesgo elevado de infectarse por el VIH a reducir el riesgo de transmitir o infectarse por el VIH. Ayuda a las personas a acceder a servicios de prevención, tratamiento y apoyo psicosocial también ayuda a reducir este riesgo.

Bibliografía

1. Actuación en prevención de la infección por el VIH en atención primaria. Dirección Territorial del Insalud de Madrid. Madrid: Forum Calidad; 1999.
2. Prevención de la infección por el VIH en el marco asistencial. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional contra el SIDA. Madrid. Centro de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.
3. Recomendaciones para la prevención y control, de la infección por VIH. Prevención de la transmisión sexual. Directrices para la labor de Consejo. La educación sanitaria escolar. Ginebra: Serie OMS sobre SIDA, nº 1,6,8 y 10. 1986-1992.
4. Coleman LM, Ford NJ. A extensive literature review of the evaluation of HIV programmes. Health Education Research 1996; 11: 327-38.
5. Epstein R, Morse D, Frankel, et al. Awkward moments in patient-physician communication about HIV risk. Ann Intern Med 1998; 128: 435-42.
6. Guerra Romero L, Nogueira I, Bolea A, et al. Prevención de la infección por VIH: un ejercicio de evaluación de las evidencias científicas en salud pública. Enf Infecc Microbiol Clin 1999; 117: 67-75.

7. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM JR, et al. Efficacy of risk-reduction counselling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases, JAMA 1998; 280: 1161-7.
8. Shain RN, Piper JM, Newton ER, et al. A randomized, controlled trial of a behavioral intervention to prevent sexually transmitted disease among minority women. N Engl J Med 1999; 340: 93-100.
9. CDC . Revised Guidelines for HIV counselling, testing and referral. MMWR 2001, 50, nº RR-19.
10. García Sánchez I, Pinzón Pulido AS, Ribadeneyra Sicilia A. SIDA y mujer. Buenas prácticas en prevención. Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de salud junta de Andalucía. Granada 2002.

Capítulo 43

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Montserrat Pérez Pérez, Manuel Zarzuela Ramírez y Daniel Peña Jiménez

INTRODUCCIÓN

Los métodos más efectivos para prevenir la infección por el VIH son los que evitan el contacto con el virus. Una vez que se produce la exposición y como medida de prevención secundaria se pueden emplear fármacos antirretrovirales para evitar el desarrollo de la infección.

Las exposiciones al VIH se dividen en dos grandes grupos:

- a. Exposiciones ocupacionales: se producen en el colectivo de los profesionales sanitarios durante su desempeño profesional, a través de punciones percutáneas ó exposiciones mucocutáneas a sangre u otro material potencialmente infeccioso
- b. Exposiciones no ocupacionales: se producen cuando existe un contacto sexual ó parenteral fuera del ámbito sanitario

TRANSMISIÓN DEL VIH

A. Mecanismo de transmisión

El riesgo de transmisión del VIH viene dado por la exposición a sangre, fluidos sanguinolentos u otros materiales potencialmente infecciosos: semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico o amniótico. En ausencia de sangre visible, la saliva, orina, heces, secreciones nasales, esputo, sudor, lágrimas y vómito no se consideran trasmisoras de la infección, por lo que no se requiere un seguimiento postexposición (1).

B. Cuantificación del riesgo de transmisión

B.1. Exposiciones ocupacionales:

Estudios prospectivos realizados en trabajadores sanitarios estiman que el riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada con el VIH es aproximadamente del 0.3 % (2) y tras exposición de mucosas del 0.09 % (3). La exposición a través de la piel no ha sido precisada por falta de estudios pero el riesgo de contagio se considera mucho menor que el derivado de una exposición mucosa (4).

El riesgo de contagio es mayor en caso de inoculaciones profundas, presencia de sangre visible en el objeto causante del accidente, si éste ha estado emplazado en una vena o arteria y si el paciente-fuente tiene alta carga viral (infección aguda o avanzada) (5). La correcta identificación de estos factores de riesgo es muy importante a la hora de valorar el riesgo de transmisión. En caso de exposición a través de piel y mucosas se tendrá en cuenta el tiempo de contacto, extensión de la zona afectada e integridad de la misma, así como la cuantía del volumen de exposición y el estado de la fuente.

B.2. Exposiciones no ocupacionales:

B.2.1. En los ADVP, el riesgo por cada episodio de inyección con jeringa/aguja compartida se estima que es de un 0,67% (6).

B.2.2. Exposiciones sexuales: No existe unanimidad sobre la cuantificación de riesgos de las distintas actividades sexuales. El Grupo de Consenso Español sobre Profilaxis Postexposición No Ocupacional al VIH (7) hace la siguiente valoración de riesgo de contagio:

- Riesgo apreciable: 0,8-3% (recepción anal con eyaculación).
- Bajo riesgo: 0.05-0.8% (recepción vaginal con o sin eyaculación, recepción anal sin eyaculación, penetración anal / vaginal y sexo orogenital con eyaculación).
- Riesgo mínimo: 0.01-0.05% (sexo oral sin eyaculación y sexo orogenital femenino).

En las agresiones sexuales el riesgo puede ser mayor que en las exposiciones del grupo anterior dada la posibilidad de trauma ano-rectal o genital.

FUNDAMENTOS PARA LA PROFILAXIS POSTEXPOSICION (PPE).

1. Patogenia. Plausibilidad biológica.

El sistema inmune celular del huésped actúa como primera barrera de protección, observándose una proliferación específica de linfocitos T frente a los antígenos VIH. La infección sistémica por VIH no ocurre inmediatamente tras la exposición al virus. Existe un periodo breve de tiempo durante el cual es posible, con tratamiento antirretroviral, modificar o prevenir la replicación viral.

Estudios animales sugieren que la profilaxis es sustancialmente menos efectiva cuando se empieza después de 24-36 horas post-exposición. El intervalo de tiempo hasta el cual es útil la PPE es indefinido y podría plantearse, en situaciones de muy alto riesgo, después de un largo intervalo de tiempo (por ejemplo 1 semana) (1). Otros autores abogan por el plazo de 72 horas como límite máximo para indicar la PPE (7). En cualquier caso lo que parece claro es que deberá administrarse lo antes posible, idealmente en las primeras horas post-exposición. Se recomienda una duración de la profilaxis de 4 semanas.

2. Eficacia de los antirretrovirales. Estudios epidemiológicos.

Existe escasa evidencia de la eficacia del tratamiento antirretroviral en la PPE ocupacional. En 1997 se publican los resultados de un estudio caso-control realizado entre

4 países (Reino Unido, Francia, Italia y Estados Unidos) donde se constata que el tratamiento con zidovudina (ZDV) después de una exposición percutánea al VIH, disminuye el riesgo de infección en un 81% (5). Por otra parte, el estudio ACTG 076 (ensayo clínico randomizado a doble ciego) demuestra que la administración de ZDV a la madre durante el embarazo y el parto, así como al recién nacido durante seis semanas disminuye el riesgo de transmisión materno-fetal en un 67% (8).

Hay evidencias de fallos de la ZDV en la PPE de trabajadores sanitarios, probablemente en relación con cepas resistentes. Otros factores que pueden contribuir a esta falta de eficacia son: una alta carga viral del paciente-fuente, exposición a gran inoculo, retraso en el comienzo de la PPE o corta duración de la misma y virus formadores de sincitios.

No existen estudios que apoyen la eficacia de la profilaxis post-exposición fuera del ámbito sanitario. Se plantea la prescripción de PPE en estas situaciones ya que se han cuantificado riesgos en exposiciones no ocupacionales superiores incluso a los detectados en el ámbito ocupacional (6,7).

Algunos autores son contrarios a este tipo de indicaciones argumentando que se podría pensar entre la población que esta profilaxis es similar a "la píldora del día siguiente", con las consiguientes actitudes inadecuadas que podría acarrear esta idea. Otros argumentos en contra serían el previsible aumento de cepas resistentes y el incremento de efectos secundarios que conllevaría asociado la realización de una PPE más generalizada y no delimitada exclusivamente al campo ocupacional. También el coste económico sería un punto de vista a tener en cuenta ya que existen estudios que cuestionan la rentabilidad económica de la prescripción de la PPE para algunas exposiciones de tipo sexual (9).

Por ello lo más importante, es una información y educación sanitaria adecuada que permita una prevención primaria de la infección. A falta de otras medidas disponibles, la abstinencia sexual, tener relaciones sexuales con personas sin evidencia de infección por el VIH, la utilización correcta del preservativo, el uso individualizado de jeringuillas y la estricta adopción de las precauciones universales por parte del personal sanitario, son las únicas medidas conocidas realmente eficaces y que deben quedar claras en todas las campañas de prevención primaria.

No obstante y cuando las medidas de prevención primaria han fracasado es necesario establecer una valoración individualizada y decidir la posibilidad de ofertar PPE si la exposición lo requiere.

ESTRATEGIA A SEGUIR ANTE UN ACCIDENTE Ó EXPOSICIÓN CON RIESGO DE CONTAGIO:

1. Determinación del estado serológico del accidentado para VIH. No olvidar VHB y VHC. En exposiciones parenterales valorar administración de vacunación antitetánica y en las sexuales descartar ETS
2. Valoración del riesgo según tipo de exposición y estado de la fuente (Ver Tablas 1, 2 y Figuras 1, 2 y 3)

3. Informar al accidentado o expuesto sobre el riesgo del accidente concreto y los beneficios de la PPE, así como de sus efectos secundarios
4. Obtener consentimiento informado del accidentado o expuesto para el inicio de la PPE
5. Seleccionar el régimen de PPE

PAUTA DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN: FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Múltiples fármacos antirretrovirales han demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por VIH. La combinación de dos o tres fármacos obtiene mejores resultados que la monoterapia. En la actualidad se recomienda tratamiento con tres fármacos (dos análogos de los nucleósidos más un no nucleósido o un inhibidor de la proteasa) (10).

La PPE ocupacional recomendada (1) consiste en la administración precoz, y durante 4 semanas, de dos o tres fármacos, dependiendo del riesgo de infección (Ver tablas 1 y 2). Si el riesgo es bajo se recomiendan dos fármacos análogos de los nucleósidos: ZDV más 3TC (régimen básico) y si el riesgo es alto, se recomiendan tres fármacos (régimen expandido): ZDV más 3TC y un inhibidor de la proteasa (indinavir o nelfinavir). Otras posibles combinaciones de régimen básico son 3TC más d4T y ddl más d4T. Otros posibles fármacos del régimen expandido son Abacavir y Efavirenz. Con el fin de mejorar el cumplimiento de la PPE puede ser útil la asociación ZDV+3TC (Combivir®) o ZDV+3TC+ABV (Trizivir®)

La PPE no ocupacional recomendada (7) consiste en la administración de tres fármacos: 2 análogos de los nucleósidos (p. ej. ZDV más 3TC) más un inhibidor de la proteasa (p.ej. indinavir o nelfinavir) o un no nucleósido (efavirenz).

Hay pacientes con infección VIH con resistencia a varios antirretrovirales, por ello para concretar la pauta de PPE deberá consultarse con un especialista en tratamiento antirretroviral. Estaría indicado hacer un estudio de resistencias sin que ello suponga demorar la administración de la correspondientes PPE.

La decisión de hacer profilaxis post-exposición durante el embarazo debe ser consensuada con la embarazada. Se debe valorar cuidadosamente los potenciales beneficios por un lado y por otro los riesgos que implica tanto para ella como para el feto el uso de los antirretrovirales. No se debe utilizar ddl, d4T ni efavirenz.

TOXICIDAD ASOCIADA A LA PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Los registros indican que casi el 50% de los trabajadores sanitarios manifiestan algún tipo de efecto secundario, mientras toman la profilaxis postexposición. Los efectos adversos más comunes son: náuseas, malestar general, cefaleas, vómitos, diarrea y mialgias o artralgias. Aproximadamente el 33% de los profesionales que iniciaron el tratamiento lo suspendieron debido a la aparición de dichos efectos secundarios (1). Algunos estudios han demostrado que tanto la interrupción de la profilaxis como la aparición de efectos adversos son más frecuentes en los regímenes de tres fármacos que en los de dos. Los efectos adversos graves son infrecuentes.

SEGUIMIENTO DE LOS ACCIDENTADOS O EXPUESTOS AL VIH

Independientemente que se decida o no PPE se realizarán controles serológicos durante al menos 6 meses (por ejemplo a las 6 semanas, 12 semanas y 6 meses). Se recomienda seguimiento durante 1 año cuando la fuente esté coinfectada con VHC. No olvidar realizar seguimiento serológico para VHC y AgHBs cuando la fuente de exposición sea positiva para estos virus.

En los accidentados que sigan profilaxis con antirretrovirales se monitorizará la toxicidad asociada a la PPE. Cada 15 días mientras dure la profilaxis se solicitará: hemograma, perfil hepático, renal, amilasa y sistemático de orina.

En algunos casos será conveniente ofrecer apoyo psicológico.

Tabla 1. Recomendaciones para la profilaxis postexposición ocupacional al VIH en lesiones percutáneas.

Tipo de exposición	Estado de la fuente de infección				
	VIH positivo Clase 1*	VIH positivo Clase 2*	Status VIH de la persona fuente desconocido †	Fuente desconocida §	VIH negativo
Menos grave ¶	Recomendar régimen básico (dos drogas)	Recomendar régimen ampliado (tres drogas)	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico** para fuentes con factores de riesgo para VIH ††	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico** en aquellos sitios donde la exposición a personas VIH es probable	PPE no recomendada
Más grave §§	Recomendar régimen ampliado (tres drogas)	Recomendar régimen ampliado (tres drogas)	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico** para fuentes con factores de riesgo para VIH ††	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico** en aquellos sitios donde la exposición a personas VIH es probable	PPE no recomendada

* : **VIH positivo. Clase 1:** Infección por el VIH asintomática o se conoce una baja carga viral (p.ej <1500 RNA copias/ml). Clase 2: Infección por VIH sintomática. SIDA, seroconversión aguda o se conoce un alto índice de replicación viral. Si preocupa la resistencia a determinados fármacos debe obtenerse una consulta con expertos, pero esto no retrasará el inicio de la terapia, los recursos deberían estar disponibles para dar una evaluación inmediata y proporcionar un seguimiento de todas las exposiciones.

† : **"Status" VIH de la persona fuente desconocido:** Ej: La persona fuente ha fallecido y no hay muestras disponibles para la realización de los test serológicos del VIH.

§ : **Fuente desconocida:** Ej. Aguja en un contenedor.

¶ : **Menos grave:** P. ej: Aguja sólida, rasguño superficial.

§§: **Más grave:** P. ej: Aguja hueca, punción profunda, sangre visible en el dispositivo o agujas insertadas en arterias o venas del paciente.

** : Considerar PPE indica que la PPE es opcional y la decisión debe ser individualizada y tomarse entre la persona expuesta y el clínico.

†† : Si se op ††: Si se opta por tomar PPE y finalmente la "fuente" es negativa, debe interrumpirse la PPE.

Traducido de CDC. MMWR 2001; 50 (RR-11)

Tabla 2. Recomendaciones para la profilaxis postexposición ocupacional al VIH tras exposición a mucosas y piel* no intacta.

Tipo de exposición	Estado de la fuente de infección				
	VIH positivo Clase 1 †	VIH positivo Clase 2 †	Status VIH de la persona fuente desconocido §	Fuente Desconocida ¶	VIH negativo
Pequeño volumen**	Considerar régimen básico (dos drogas) ††	Recomendar régimen básico (dos drogas)	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico †† para fuentes con factores de riesgo para VIH §§	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico †† en aquellos sitios donde la exposición a personas VIH es probable	PPE no recomendada
Gran volumen ¶¶	Recomendar régimen básico (dos drogas)	Recomendar régimen ampliado (tres drogas)	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico †† para fuentes con factores de riesgo para VIH §§	En general, no recomendada PPE. Considerar régimen básico †† en aquellos sitios donde la exposición a personas VIH es probable	PPE no recomendada

* : Para las exposiciones a la piel deben seguirse las indicaciones solo si hay evidencias de que la piel esté comprometida (dermatitis, abrasiones o herida abierta).

† : **VIH positivo. Clase 1:** Infección por el VIH asintomática o se conoce una baja carga viral (p.ej <1500 RNA copias/ml). Clase 2: Infección por VIH sintomática. SIDA, seroconversión aguda o se conoce un alto índice de replicación viral. Si preocupa la resistencia a determinados fármacos debe obtenerse una consulta con expertos, pero esto no retrasará el inicio de la terapia, los recursos deberían estar disponibles para dar una evaluación inmediata y proporcionar un seguimiento de todas las exposiciones.

§ : **"Status" VIH de la persona fuente desconocido:** Ej: La persona fuente ha fallecido y no hay muestras disponibles para la realización de los test serológicos del VIH.

¶ : **Fuente desconocida:** Ej. Aguja en un contenedor.

** : **Pequeño volumen:** Por ejemplo, unas pocas gotas, corta duración.

†† : Considerar PPE indica que la PPE es opcional y la decisión debe ser individualizada y tomarse entre la persona expuesta y el clínico.

§§ : Si se opta por tomar PPE y finalmente la "fuente" es negativa, debe interrumpirse la PPE.

¶¶ : Gran volumen: Por ejemplo, varias gotas, gran cantidad de sangre salpicada.

Traducido de CDC. MMWR 2001; 50 (RR-11)

Figura 1. **Esquema de la Profilaxis del VIH. Vía sexual**

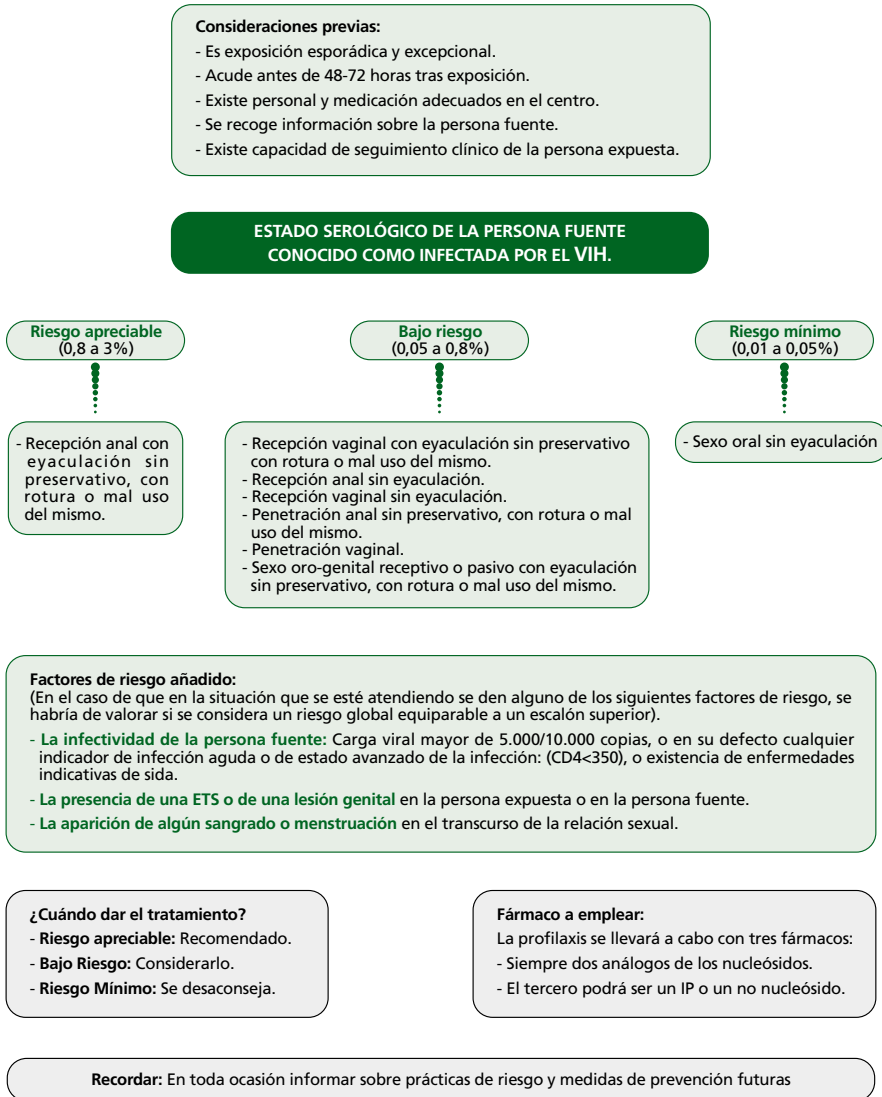


Figura 2. **Esquema de la Profilaxis del VIH. Vía sexual (cont.)**

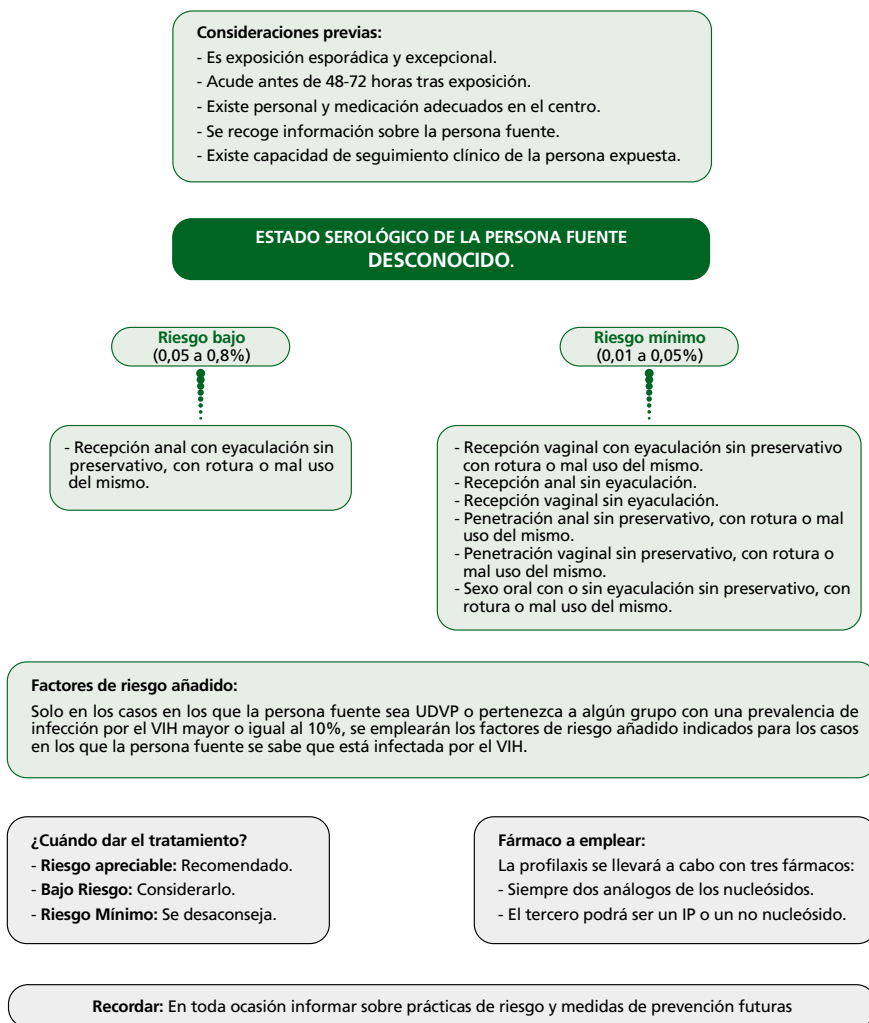
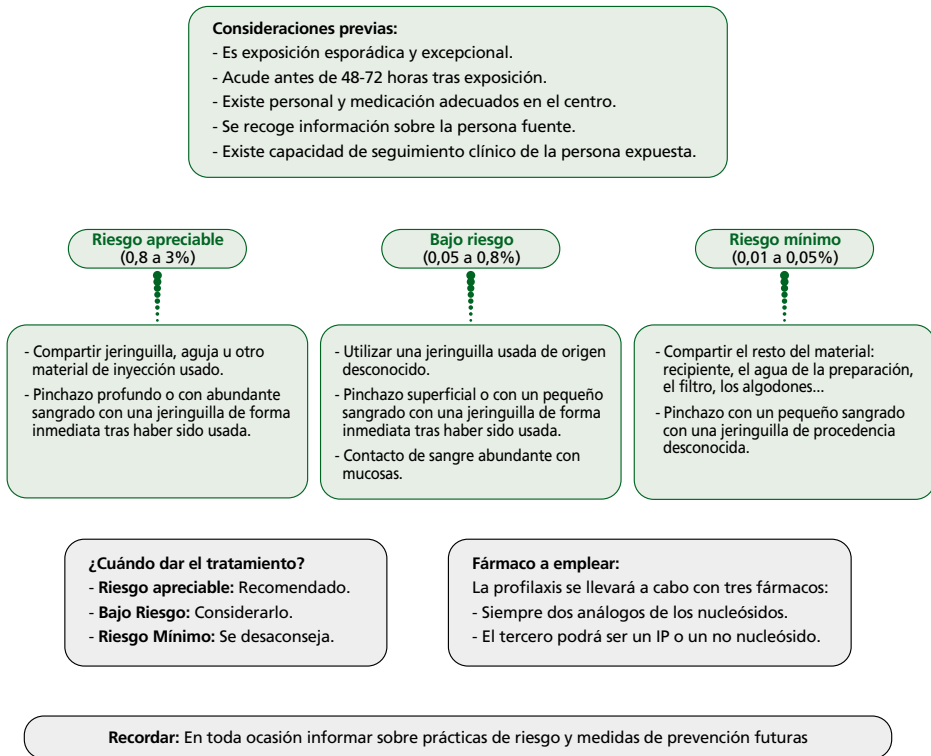


Figura 3. **Esquema de la Profilaxis del VIH. Vía parenteral**



Bibliografía

1. CDC. Update U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001; 50 (RR-11); 1-42.
2. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997;102(suppl 5B):9-15.
3. Ippolito G, Puro V, De Carli G, Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus in health care workers. *Arch Int Med* 1993;153:1451-58.
4. Fahey BJ, Koziol DE, Banks SM, Henderson DK. Frequency of nonparenteral occupational exposures to blood and body fluids before and after universal precautions training. *Am J Med* 1991;90:145-53.
5. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
6. Kaplan EH, Heimer R, A model based estimated of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquire Immune Defic Syndr* 1992; 5:1116-1118.
7. Grupo de Consenso Español sobre profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:391-400.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
9. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998; 12: 1067-78.
10. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Febr 2002. American Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 4, 2002.

Capítulo 44

EMBARAZO E INFECCIÓN VIH

Emilio Pujol de la Llave, Pilar Rodríguez Ortega y José C. Santos Mora

INTRODUCCIÓN

Cada año se producen más de 2 millones de embarazos en mujeres con infección por el VIH en todo el mundo (1) y se estima que 590.000 niños, también cada año, se infectan por el VIH a través de sus madres (2). En España a fecha del 30-06-2002 se han declarado un total de 932 casos de infección VIH de transmisión vertical, siendo las comunidades de Madrid, Cataluña y Andalucía las que mayor número de casos aportan. Lo más llamativo de estos datos es la drástica reducción de la transmisión vertical en los últimos años en nuestro país, representando esta vía de transmisión solo el 0,3%, aunque todavía España sigue siendo el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de SIDA pediátricos (3). Este hecho unido al aumento de mujeres infectadas por vía heterosexual del VIH plantea un nuevo escenario del embarazo y la infección VIH.

Se puede estimar que en España hay unas 25.000 mujeres entre 19-49 años con infección VIH lo que unido a la mejoría de la calidad de vida y aumento de supervivencia de las mujeres con infección VIH aumenta la expectativa y posibilidades de embarazo en esta población.

EMBARAZO Y SEROLOGÍA VIH

La situación de embarazo constituye un riesgo potencial de transmisión de la infección VIH para la mujer, y un riesgo además de transmisión vertical por lo que el diagnóstico precoz de la infección VIH en el embarazo constituye un objetivo primordial para una política global de profilaxis de la transmisión vertical y de los programas de salud de la mujer embarazada (4). Además, los estudios de prevalencia de infección VIH en la embarazada constituye un buen indicador de la epidemiología de la infección.

Por todo ello, la serología VIH debe realizarse en toda mujer embarazada y debe incluirse dentro del protocolo a realizar en la primera visita. Este constituye el primer paso para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Algunas características que debe reunir la serología VIH en la embarazada son:

1. **Universal.** Debe realizarse a todas las mujeres, independientemente de los posibles factores de riesgo.

2. Voluntaria.

3. **Consejo.** La petición de serología VIH debe ir acompañada siempre de consejo pre-test y postest.

4. **Confirmación.** No debe informarse nunca una primera serología VIH de screening ya que en la población de bajo riesgo, como son el conjunto de las embarazadas, el valor predictivo positivo del ELISA VIH-1 es bajo. Siempre hay que realizar una segunda determinación de ELISA VIH seguida de la técnica confirmatoria de *Western Blot*.

La prevalencia de la Infección VIH en la mujer embarazada en nuestro país esta en torno al 0,3% en diversos estudios realizados en zonas geográficas diferentes (5).

TRANSMISIÓN VERTICAL

La frecuencia de transmisión vertical en ausencia de intervenciones profilácticas varía desde el 15-25% en los países industrializados donde la lactancia está contraindicada, hasta el 25-40% en los países africanos (6). Aunque aún existen controversias sobre el momento exacto en que ocurre la transmisión vertical, hay suficientes evidencias clínicas y de laboratorio como para poder afirmar que la mayoría de los casos de TV ocurren en el momento del parto y en el postparto inmediato y solo un pequeño porcentaje en el útero durante el embarazo o en la lactancia, como puede verse en el siguiente cuadro (7):

	En Útero	Parto y postparto	> 3 meses	Total
Simenon	7,7%	12,7%	4,9%	25,3%
Bertolli	6%	18%	4%	26%

Algunos autores proponen una definición basada en pruebas de laboratorio para diferenciar la infección intrauterina de la infección intraparto:

- **Infección intraútero.** Cultivo (cocultivo) VIH ó PCR-VIH positivos antes de las 48 horas de vida (no es válida la sangre de cordón por su fácil contaminación).
- **Infección intraparto.** Cultivo (cocultivo) VIH y PCR-VIH negativos, o Ag p24 negativo, dentro de la primera semana de vida y cultivo VIH, PCR-VIH ó Ag p24 positivos, entre los 7 y los 90 días de vida (en niños no amamantados) (8).

Se han evidenciado una serie de factores asociados a la transmisión vertical:

- Estado inmunológico materno:
 - Estadío clínico avanzado. Linfocitos CD4+ bajos. Carga viral elevada.
- Procedimientos invasivos durante el embarazo (funiculocentesis, amniocentesis, etc.)
- Parto vaginal
- Uso de métodos instrumentales en el parto

- Rotura de membrana prolongada
- Complicaciones obstétricas: hemorragia placentaria, placenta previa
- Corioamnionitis
- Prematuridad
- Bajo peso al nacer
- Lactancia materna

La carga viral materna es el factor más importante para predecir la transmisión perinatal del VIH-1 (9) como se recoge en el siguiente cuadro:

CARGA VIRAL Y RIESGO DE TRANSMISIÓN:

Carga Viral	% Transmisión Vertical
< 1.000 copias/ml	0%
1.000-10.000 copias/ml	16,6%
10.000-50.000 copias/ml	21,3%
50.000- 100.000 copias/ml	30,9%
> 100.000 copias/ml	40,6%
> 100.000 copias/ml y no PACTG076	63,3%

En mujeres que han recibido profilaxis con AZT (PACTG 076) en un análisis multivariante el factor predictivo de la transmisión vertical fue la carga viral materna basal y en el momento del parto. Así, en 84 mujeres estudiadas con carga viral indetectable en el parto la frecuencia de TV fue de 0% (10).

En general existe una buena correlación entre la carga viral plasmática y la carga viral en el tracto genital, pero en ocasiones existen importantes discrepancias que pueden explicar que mujeres con niveles bajos de viremia plasmática tengan una carga viral en el tracto genital elevado y que se produzca transmisión vertical. Se han identificado algunos factores asociados a la detección de ADN-VIH en las secreciones cervicovaginales durante el embarazo: Subtipo B del VIH; ausencia de profilaxis con AZT; infección bacteriana cervicovaginal (11).

Aunque la carga viral sea el factor que mejor predice la TV, no existe un nivel de carga viral por encima del cual la transmisión sea del 100%. De igual forma, aunque no se observa ningún caso de transmisión en hijos de madres con carga viral por debajo de 1000 copias, no se puede asegurar un "umbral" de carga viral por debajo del cual no hay transmisión.

La lactancia es un riesgo importante para la transmisión del VIH al RN y su magnitud se ha establecido recientemente en torno al 16,2% y la mayoría de las infecciones ocurren en el comienzo de la misma (12). El riesgo de infección por esta vía se incrementa con el tiempo de duración del amamantamiento de forma que la prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y en especial durante más de 6 meses supone

un riesgo elevado de infección postnatal (13). El uso de leches maternizadas sustituyendo a la lactancia previene el 44% de las infecciones en el RN. La lactancia mixta no reduce el riesgo de infección y algunos factores como la presencia de mastitis o el déficit de vitamina A incrementa asimismo este riesgo (14) .

TIPO DE PARTO Y TRANSMISIÓN VERTICAL (Tabla nº 1)

Las intervenciones que prevengan la exposición del recién nacido a la sangre materna infectada y a las secreciones en el canal del parto durante éste confieren protección contra la transmisión vertical. De esta forma los partos vaginales, aquellos que son instrumentales, cuando ha existido rotura de membrana varias horas antes y la presencia de corioamnionitis se asocian con un incremento de la transmisión vertical.

Las contracciones uterinas durante el parto provocan microtransfusiones desde la madre al feto, que pueden evitarse con la realización de cesárea electiva antes de que comience el trabajo de parto. En un meta-análisis de 15 estudios prospectivos de cohorte, la cesárea programada antes de la ruptura de membranas redujo el riesgo de transmisión vertical en 50% en ausencia de profilaxis con AZT y cuando la cesárea programada se acompañó de profilaxis con AZT (anteparto, intraparto y postparto) la reducción de la transmisión fue del 87% comparado con otras formas de parto y no uso de antirretrovirales (15). Resultados similares se han señalado en otros trabajos sin encontrar un riesgo significativo de complicaciones de la cesárea, sin embargo los estudios más rigurosos para investigar el efecto protector de la cesárea serían los ensayos multicéntricos y aleatorizados. De este tipo sólo disponemos de uno realizado en Europa, pero aporta evidencia insuficiente de que la cesárea reduzca sustancialmente la transmisión perinatal en mujeres tratadas con AZT y no analiza el papel de la cesárea en mujeres con terapias combinadas (o TARGA) durante el embarazo (16) .

En mujeres que han realizado profilaxis para la transmisión vertical, se ha conseguido llegar al parto con una carga viral indetectable y cuando además se realiza cesárea electiva el riesgo de transmisión vertical es < 1%. (17).

En resumen podemos decir que:

- ↳ La cesárea disminuye el riesgo de TV en hijos de madres no tratadas.
- ↳ La cesárea probablemente disminuye (aunque no está demostrado) el riesgo de TV en hijos de madres tratadas.
- ↳ Se desconoce si la cesárea puede disminuir TV en hijos de madres con tratamiento antirretroviral combinado con carga viral indetectable (con un riesgo ya bajo de entrada).

Además, es preciso recordar que la cesárea se acompaña de un aumento del riesgo de morbilidad postoperatoria confirmada por algunos estudios que comparan complicaciones postquirúrgicas entre VIH (+) y VIH (-) (18,19).

Estrategias para reducir la transmisión vertical (Tabla nº 2):

- Serología VIH universal y voluntaria a todas las embarazadas
- Reducir la carga viral materna : Tratamiento antirretroviral potente

- Reducir la exposición del recién nacido a la sangre o secreciones maternas: Cesárea electiva
- Tratar factores que facilitan transmisión: Corioamnionitis con antibioterapia
- Profilaxis transmisión al RN : Zidovudina oral (PACTG 076)
- Supresión de lactancia

PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

En 1994 se publicaron los resultados del Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 (PACTG 076) que demostraba que un régimen terapéutico de zidovudina utilizada durante el embarazo, el parto y en el recién nacido reduce el riesgo de transmisión vertical en un 67,5% (8,3% en el grupo tratado versus 25,5% en el grupo placebo) (Tabla nº 3) (20).

La dosis de zidovudina utilizada en el PACTG 076 fue de 100 mg cinco veces al día entre las semanas 14 y 34, pero puede utilizarse con la misma eficacia las dosis equivalentes de 200 mg cada 8 horas o la más generalizada de 300 mg cada 12 horas.

Durante el parto debe realizarse una infusión de zidovudina 2 mg/kg durante 1 hora seguido de 1 mg/kg hasta el final del parto. Al recién nacido debe suministrarse a partir de la hora 8-12 de nacimiento, zidovudina oral en jarabe a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas.

Los datos finales del análisis del PACTG 076 fueron similares a los publicados en 1994. El grupo que recibía zidovudina tuvo una transmisión vertical del 7,5% frente al 22,5% del grupo que recibió placebo. El régimen con AZT fue bien tolerado por la madre, el feto y el recién nacido. En éste se ha descrito anemia reversible durante las primeras 6 semanas y se han señalado algunos pocos casos de niños con toxicidad mitocondrial. Recientemente se han comunicado casos de hijos de madres tratadas con TAR con acidosis láctica e hipoglucemia como consecuencia de toxicidad mitocondrial aguda, por lo que a pesar de su baja incidencia es recomendable una estrecha vigilancia del neonato desde el punto de vista metabólico (21).

El desarrollo de resistencia a la AZT en el PACTG 076 no fue elevado. El uso limitado de AZT durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es poco probable que induzca desarrollo de resistencias, debido a la baja replicación viral en estas pacientes y a la limitada exposición al fármaco. Además, el AZT disminuye la transmisión vertical independientemente de los niveles maternos de ARN-VIH. En mujeres con infección VIH no avanzada, CD4+ > 350 cel/ μ L y carga viral indetectable o muy baja se les debe ofertar los beneficios de la terapia combinada estándar pero si la mujer prefiere restringir el uso de antirretrovirales durante el embarazo el empleo de AZT en monoterapia es una opción para la profilaxis vertical. No ocurre así en los casos de infección VIH avanzada donde la alta replicación viral hace muy probable el desarrollo de resistencia si se usa monoterapia con AZT y por ello para disminuir la transmisión vertical y mejorar a la madre hay que recomendar el tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo siempre que sea posible el AZT.

La infección en la embarazada por una cepa VIH con resistencia al AZT se asocia a un importante aumento de la transmisión vertical (22) por lo que hoy se considera la infección VIH en el embarazo como una indicación obligada del estudio genotípico de resistencias (23). Si la mujer no ha sido seguida durante el embarazo y por tanto no ha realizado profilaxis durante el mismo, debe llevarse a cabo la profilaxis durante el parto con AZT intravenosa y al recién nacido según las normas del PACTG 076 u otros regímenes como se señalan en la tabla nº 4. Si no se ha podido realizar la profilaxis durante el parto, debe hacerse la profilaxis al recién nacido siguiendo las recomendaciones del PACTG 076 ó una opción alternativa con AZT+3TC+Nevirapina, de la que aún no hay datos suficientes.

Si no se conoce la serología VIH en el momento del parto, debe realizarse una serología VIH urgente y si es positiva aplicar el protocolo PACTG 076, pudiendo añadirse una dosis única de nevirapina.

Tipo de parto

El Colegio americano de Obstetricia y Ginecología después de analizar el meta-análisis del International Perinatal HIV Group recomienda que se ofrezca a todas las mujeres embarazadas con infección VIH a partir de las 38 semanas de gestación una cesárea electiva (24). Sin embargo, existen dudas sobre el beneficio adicional que puede aportar la cesárea electiva en las mujeres donde el tratamiento antirretroviral consigue llegar al parto con carga viral indetectable. Por este motivo, actualmente las indicaciones de la cesárea electiva son:

-  Mujeres que no han recibido TARGA durante el embarazo
-  Mujeres que llegan al final del embarazo con carga viral detectable pese al TARGA
-  Si existe inmunodepresión avanzada, linfocitos CD4+ < 200 cel/ μ L
-  En caso de parto prematuro
-  Si se prevé parto prolongado o rotura prematura de membranas

REGÍMENES DE PROFILAXIS CORTOS

Con el objetivo de simplificar la profilaxis, abaratar costos y hacerla posible en países no industrializados, donde el PACTG 076 no es factible, se han ensayado regímenes de profilaxis cortas con resultados muy positivos en cuanto a reducción de la transmisión vertical y costos, que se recogen en las Tablas nº 5 y 6 (25).

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL EMBARAZO (Tablas nº 7 y 8)

Ya nadie pone en duda el principio de que la mejor quimioprofilaxis para el niño es justamente el tratamiento óptimo de la madre ni que la mujer embarazada debe recibir el mejor TAR posible (8,26).

Las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada debe seguir las mismas normas y principios que en la mujer no embarazada. Debe realizarse una completa evaluación clínica, inmunológica (linfocitos CD4+) y virológica

(carga viral) y ofertar tratamiento antirretroviral tipo TARGA. Solo excepcionalmente en las mujeres que tienen linfocitos CD4+ >350 cel/ μ L y carga viral indetectable o muy baja (< 1000 copias/ml) y no desea someterse a los riesgos potenciales de las drogas antirretrovirales en el embarazo (26,27), podría ofertarse monoterapia con AZT según el PACTG076 asumiendo los riesgos de aparición de resistencias o no llegar al final del embarazo con carga viral indetectable.

El tratamiento antirretroviral potente combinado (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad :TARGA) en el embarazo es, a su vez, la mejor profilaxis de la transmisión vertical ya que consigue mantener durante todo el embarazo y el parto una carga viral materna indetectable o muy baja, que es el mejor predictor de no transmisión vertical de la infección VIH. El objetivo principal del tratamiento antirretroviral en el embarazo es conseguir una supresión viral completa y sostenida durante todo el embarazo y en el momento del parto. Debe monitorizarse la viremia plasmática de forma más estrecha y planificar el parto coincidiendo con carga viral indetectable.

Podemos encontrarnos básicamente dos situaciones concretas en relación al tratamiento:

Situación A) Mujer embarazada sin tratamiento antirretroviral previo y con indicación de tratamiento antirretroviral por situación de la madre. Si la mujer está en el primer trimestre de embarazo puede retrasarse el inicio del tratamiento hasta la semana 14 de gestación, con lo que se minimizarían los posibles efectos teratógenos pero no se evitaría el pequeño porcentaje de TV (< 10%) que ocurre en el primer trimestre.

Después de explicar a la paciente los pros y contras de los antirretrovirales en el embarazo, hay que recomendar un régimen terapéutico triple que contenga siempre zidovudina + lamivudina y un IP ó 1 ITINAN como la nevirapina, que atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Los IP no atraviesan la barrera placentaria en un grado apreciable, su eficacia se basa en reducir la viremia plasmática durante el embarazo y no en un efecto protector directo sobre el feto (28). La elección de la IP debe hacerse en función de los efectos secundarios y efectos teratogénicos conocidos (Tabla nº 9). El indinavir no debe utilizarse debido a la hiperbilirrubinemia y nefrolitiasis que pueden afectar al feto. En los ensayos clínicos no controlados realizados con diversos IP no han aparecido importantes efectos teratógenos, la mayoría de las mujeres tenían carga viral indetectable o muy baja y no se documentó ningún caso de transmisión vertical (29) . En el ensayo clínico PACTG 353 la combinación de AZT y 3TC con nelfinavir fue bien tolerada en las mujeres y sus hijos y no hubo ningún caso de transmisión vertical.

En pacientes en que se desee iniciar un régimen terapéutico sin IP, puede utilizarse como ITINAN la nevirapina + 2 ITIAN (AZT+3TC). Es un régimen de fácil cumplimentación, potente, con escasos efectos secundarios y no genera síndrome lipodistrófico, que en la mujer embarazada puede suscitar graves problemas añadidos a los propios del embarazo (diabetes mellitus gestacional, HTA). Recientemente se han publicado datos sobre la seguridad y eficacia de tratamientos antirretrovirales en la mujer embarazada con nevirapina más dos ITIAN destacándose la buena tolerancia para la madre y los recién nacidos así como la eficacia en prevenir la transmisión vertical (todos los niños son hasta el momento VIH negativos) (30) .

Situación B) Mujer con tratamiento antirretroviral previo. Si el embarazo se diagnostica precozmente puede ofertarse a la mujer suspender temporalmente el tratamiento durante el primer trimestre para evitar los posibles efectos teratógenos de los antirretrovirales sobre el feto. Si se realiza esta interrupción ("vacaciones de tratamiento") deben suspenderse todos los antirretrovirales y luego reintroducirlos de manera simultánea a partir de la semana 14 de gestación. Sin embargo, esta interrupción temporal puede determinar un importante rebote de la viremia plasmática que puede originar un aumento de riesgo de transmisión precoz ("intra útero") del VIH y además se podría producir una progresión de la infección VIH en la madre. La decisión de suprimir temporalmente el tratamiento o asumir los riesgos teratógenos y continuar el tratamiento debe hacerse de común acuerdo con la madre y después de debatir ampliamente todos los aspectos relacionados con esta situación. En cualquier caso, en la práctica clínica suele ser poco frecuente que la paciente refiera estar embarazada antes de las 6-8 semanas del mismo, por lo que lo habitual es mantener el tratamiento o bien modificarlo.

Si el régimen terapéutico que realizaba la mujer antes del embarazo incluía 1 IP más dos ITIAN y había supresión viral completa puede ofertarse el cambiar el IP por la nevirapina. Esta simplificación del tratamiento evitaría los efectos adversos de los IP durante el embarazo, mejoraría la cumplimentación e implementaría la prevención de la transmisión vertical por el conocido buen efecto sobre la misma de la nevirapina (HIV-NET 12) (31). Si el régimen terapéutico incluía efavirenz, indinavir deben cambiarse por otros fármacos más seguros en el embarazo (nevirapina, nelfinavir).

Si el régimen antirretroviral antenatal no incluía el AZT debe intentar incluirse el mismo, siempre que sea posible. Si esto no es posible por toxicidad grave previa, sigue recomendándose la administración intraparto y en el recién nacido del AZT, además de la administración por vía oral durante el trabajo del parto de los fármacos que se incluían en el TARGA que la madre realizaba durante el embarazo. Si la administración del AZT está totalmente contraindicada hay que suspender la administración intraparto pero debe mantenerse la administración al recién nacido del AZT.

En los casos de uso previo de AZT, de adquisición de la infección VIH de cepas con resistencia al AZT o de alta prevalencia de resistencia primaria al AZT está indicado realizar estudio genotípico de resistencia y en función de sus resultados utilizar el AZT.

En los casos en que la mujer embarazada llegue al último mes de embarazo con carga viral detectable pese al tratamiento antirretroviral puede intentarse una intensificación, con nevirapina si el régimen no la incluía ó 1 IP en caso contrario, con el objetivo de llegar al momento del parto con carga viral indetectable, que es la mejor garantía para evitar la transmisión vertical.

En general, desde la perspectiva del riesgo infantil, están proscritos durante el embarazo la hidroxiurea, efavirenz y delavirdina y además no se recomienda el uso de zalcitabina, abacavir, tenofovir, amprenavir ni lopinavir por la escasa información disponible. Desde la perspectiva del riesgo materno no hay datos definitivos para proscribir ningún otro fármaco durante el embarazo pero se recomienda especial vigilancia de

la acidosis láctica en las pautas con ITIAN (especialmente con d4T+ddl) y de la hiperglucemia en las pautas con IP (26).

Resulta conveniente mencionar el posible efecto pernicioso que pudiera provocar el tratamiento antirretroviral en cuanto al desarrollo de preeclampsia se refiere, de acuerdo con algunos estudios recientes (32). Las alteraciones en el sistema inmune se encuentran entre los factores etiológicos de la preeclampsia y las mayores tasas de preeclampsia encontradas en mujeres seropositivas tratadas con antirretrovirales apoya este hecho.

TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

Se ha demostrado la efectividad del tratamiento antirretroviral en la prevención cuando se inicia precozmente. Podemos encontrarnos con las siguientes situaciones:

Situación A) Hijo de madre infectada y tratada durante el embarazo. Se recomienda iniciar en las primeras 8 horas postparto la profilaxis con AZT oral a 2 mg/kg/cada 6 horas al recién nacido en las 6 primeras semanas. En el niño menor de 34 semanas la dosis recomendada es de 1.5 mg/kg/cada 12 horas oral durante las dos primeras semanas, seguida de 2 mg/kg/8 horas hasta completar las seis semanas de tratamiento.

Situación B) Hijo nacido de madre con condición de infección desconocida. Si se identifica a la embarazada como VIH positiva en el momento del parto con tiempo para TARGA en la madre debe instaurarse AZT i.v. lo antes posible. La asociación de 3TC podría aumentar el efecto protector de el AZT. Si se decide triple terapia la nevirapina debería utilizarse siempre como tercer fármaco. Si se identifica a la embarazada como VIH positiva en el momento del parto pero sin tiempo para TARGA en la madre el tratamiento con AZT y 3TC debe comenzarse en el niño antes de las primeras 48 horas, ya que no existe evidencia de protección pasado este intervalo.

REPRODUCCIÓN EN PAREJAS SERODISCORDANTES

Los tratamientos antirretrovirales actuales han permitido convertir la infección VIH en una enfermedad crónica, han mejorado la calidad de vida de los pacientes y todo ello hace que muchos infectados se planteen cada vez con mayor frecuencia tener descendencia y formar una familia. Si antes, nuestras recomendaciones en este campo eran restrictivas y poco optimistas, la situación actual permite hacer hoy un abordaje diferente.

Hombre infectado y mujer seronegativa

Es la situación más frecuente en nuestro medio. En estos casos se puede realizar una inseminación artificial con semen preparado, con lo que la posibilidad de infección tanto para la mujer como para el feto son muy bajas. Desde hace años se utilizan diversas técnicas de "lavado de espermatozoides" que permiten separar los espermatozoides móviles del resto de los componentes del semen, evitándose así los posibles virus VIH contenidos en el líquido seminal. Cuando se han estudiado los espermatozoides después del "lavado", el ARN viral o ADN proviral fue siempre negativo y no expresaban receptores para

linfocitos CD4+, CCR5 ó CXCR4 (33). Aunque el riesgo teórico de infección existe, esta técnica se ha empleado ya en más de 2.000 inseminaciones sin que hasta el momento se haya producido ningún caso de seroconversión ni en la mujer tratada ni en los recién nacidos (34,35).

Antes del procesamiento y lavado seminal es preciso realizar un estudio de esterilidad completo que contemple temperatura basal, analítica hormonal e histerosalpingografía en la mujer, así como un espermiograma en el varón, con el objetivo de descartar problemas de fertilidad en la pareja.

Los mejores resultados se obtienen con la inseminación intraútero y en ciclos inducidos, obteniendo tasas de embarazo entre 25-30% por ciclo de IAC y alrededor del 50% por pareja, aunque también se han descrito ciclos de fecundación in vitro con buenos resultados (36).

La exclusión de estos pacientes de programas de reproducción asistida de una forma sistemática plantea problemas éticos que ya no parecen justificables, debido a que hoy día se disponen de técnicas muy sensibles de comprobación de la negatividad de la muestra de espermatozoide y el hecho de que no se haya constatado ningún caso de infección a consecuencia de la inseminación .

Mujer infectada y hombre seronegativo

La decisión para un embarazo en la mujer infectada debe hacerse después de una cuidadosa evaluación clínica y virológica, cuando exista un completo control de la infección por el tratamiento antirretroviral, bajo riesgo de progresión e infecciones oportunistas. Si se dan estas características, puede realizarse una técnica de reproducción asistida, la inseminación artificial con esperma del hombre, para evitar los riesgos de infección en éste.

Tabla 1. **Transmisión vertical según tipo de parto.**

Transmisión Vertical	Parto vaginal	Parto instrumental	Cesárea urgente	Cesárea electiva
Lancet 1999;353:1035	10,2%		8%	2,4%
NEJM 1999;340:977	16,8%	18,3%	16,2%	8,2%
AIDS 1997;11:1851	20,8%	21,3%		6,3%
JAMA 1998;280:55		6,6%	11,4%	0,8%

Tabla 2. **Transmisión Vertical y Estrategias de Prevención.**

Factores de Riesgo para la TV	Estrategias de Prevención
Estadio clínico avanzado. Linfocitos CD4+ bajos Carga Viral materna elevada	TARGA PACTG 076 Regímenes profilácticos abreviados
Exposición fetal a la sangre materna: Parto vaginal Parto prolongado Parto instrumental Rotura membrana prolongada Cesárea de urgencia	Cesárea electiva Evitar rotura de membrana Evitar parto vaginal e instrumental

Tabla 3. **Profilaxis de la Transmisión Vertical con zidovudina. PACTG 076.**

Antes del Parto	Inicio en las semanas 14-34 de la gestación y continuación durante todo el embarazo. A. PACTG 076: AZT 100 mg 5 veces al día B. Régimen alternativo: AZT 300 mg dos veces al día.
Intraparto	Durante el parto, 2 mg/kg de AZT vía intravenosa durante 1 hora, seguidos de infusión continua de 1 mg/kg por vía intravenosa hasta el final del parto.
Postparto	Administración oral de AZT al recién nacido (2 mg/kg cada 6 horas) durante las 6 primeras semanas de vida.

Tabla 4. **Profilaxis vertical en situaciones especiales.**

Mujeres sin profilaxis en el momento del parto	Recién Nacidos de madres que no han recibido profilaxis
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zidovudina intravenosa según PACTG 076 y Zidovudina oral al RN según PACTG 076. 2. AZT+3TC en el parto y AZT+3TC al RN durante una semana. 3. Nevirapina en dosis única en el parto y una dosis única de Nevirapina al RN a las 48 h. 4. AZT intravenoso en el parto + dos dosis de Nevirapina y AZT al RN según PACTG076. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zidovudina oral según PACTG 076 desde las primeras horas del nacimiento. 2. Zidovudina + 3TC+ Nevirapina como opción alternativa.

Tabla 5. **Diversos tipos de Profilaxis de la Transmisión Vertical.**

	Anteparto	Parto	Postnatal	Disminución de la TV
PACTG 076	AZT oral > 14 semanas	AZT intravenosa	AZT oral 6 semanas	66 %
Tailandia	AZT oral 4 últimas semanas	AZT oral	No	55 %
PETRA A PETRA B	Si AZT/3TC No	AZT/3TC oral AZT/3TC oral	AZT/3TC 1 semana	50 % 37 %
HIVNET 12	No	Nevirapina 200 mg oral (monodosis)	Nevirapina 2 mg/kg	50 %

Tabla 6. **Diversos regímenes alternativos de profilaxis de transmisión vertical.**

	Tratamiento	Placebo	% Reducción	Valor de p.
PACTG 076	8,3%	25,5%	67%	0.00006
Tailandia	9,4%	18,9%	51%	0.008
ANRS 049a	17,8%	25,8%	31%	0.108
PETRA A	8,6%	17,2%	50%	0.001
PETRA B	10,8%	17,2%	37%	0.02

Tabla 7. **Profilaxis de transmisión vertical y tratamiento antirretroviral según la situación clínica de la embarazada.**

Mujer embarazada	Embarazo	Parto	Posparto
CD4+ > 350 cel/μL y CV indetectable o muy baja (< 1000 copias/ml).	TARGA PACTG 076*	PACTG 076	PACTG 076
CD4+ < 350 cel/μL > 200/μL y CV detectable < 100.000 copias/ml.	TARGA: 1° AZT+3TC+NEV 2° AZT+3TC+IP	Zidovudina intravenosa según PACTG 076	Zidovudina oral según PACTG 076
CD4+ < 350 cel/μL y CV > 100.000 copias/ml.	TARGA: AZT+3TC+ IP	Zidovudina intravenosa según PACTG 076	Zidovudina oral según PACTG 076

* Situaciones excepcionales en que la madre no quiera realizar TARGA

Tabla 8. Tratamiento antirretroviral en el embarazo.

Mujeres sin TAR previos	Mujeres con TAR previo
a) CD4+> 350 cel/μL y CV indetectable o muy baja: TARGA, PACTG 076* b) CD4 + < 350 cel/μL y CV detectable: TARGA	Continuar con TARGA previo 1. Opcional: "Vacaciones de TAR" en el 1 ^{er} trimestre 2. Incluir AZT en el régimen terapéutico si factible 3. En el Parto y Postparto: PACTG 076
*PACTG076 solo excepcionalmente si la madre no desea tomar más antirretrovirales	

Tabla 9. Empleo de fármacos antirretrovirales en el embarazo.

Fármaco antirretroviral	Categoría de Embarazo FDA	Transferencia placentaria	Estudio sobre la carcinogenicidad	Teratogenidad en ratones
Zidovudina	C	Sí (humana)	Positivos	Positiva
Zalcitabina	C	Sí (rhesus)	Positivos	Positiva
Didanosina	B	Si (humana)	Negativos	Negativa
Estavudina	C	Sí (rhesus)	No completados	Negativa
Lamivudina	C	Sí (humana)	Negativos	Negativa
Abacavir	C	Sí (ratas)	No completados	Positivo
Saquinavir	B	Desconocido	No completados	Negativa
Indinavir	C	Sí (ratas)	No completados	Negativa
Ritonavir	B	Sí (ratas)	No completados	Negativa
Nelfinavir	B	Desconocida	No completados	Negativa
Amprenavir	C	Desconocida	No completados	Positiva
Lopinavir	C	Desconocida	No completados	Positiva
Nevirapina	C	Sí (humana)	No completados	Negativa
Delavirdina	C	Sí (ratas)	No completados	Defecto tabique ventricular
Efavirenz	C	Sí (monos)	No completados	Anencefalia

Bibliografía

1. Rileg LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV. *N Engl J Med* 1999;340:1032-1033.
2. DeCok KM, Fowler MG, Mernier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmisión in resource-poor countries: traslating research into policy and prcatice. *JAMA* 2000;283:1175.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España. Informe Semestral nº1 2002.
4. Delgado-Irbarren A, Canedo T, Arribi A, et al. Necesidad del estudio sistematico del virus de la inmunodeficiencia humana durante la gestación. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:450-452.
5. Ramos Amador JT, Contreras JR, Bastero R, et al. Estimación de la prevalencia de la infección por el VIH-1 en la embarazada y efectividad de la zidovudina administrada durante la gestación en le prevención de la transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000;114:297-298.
6. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 en Africa, America and Europa: result a from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *J Acquired Immune Defic Synd Hum Retrov* 1995;8:506-510.
7. Newell ML. Mechanismis and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:831-837.
8. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la Infección VIH en la mujer embarazada. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2002;19:314-335.
9. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
10. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus typo 1 in women treated with zidovudine. *N Eng J Med* 1999;341:385-393.
11. Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997;11:1575-1581.
12. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D. et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on tranmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-1174.
13. Leroy V, Newell ML, Dabis F, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998;352:597-600.
14. Coutusdis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infants-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354:471-476.
15. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999; 340:977-987.
16. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration *Lancet*: 1999;353:1035-1039.
17. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophaylaxis and mode of delivery in the French Perinatal cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.
18. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995;9:913-17.

19. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: The Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:236-245.
20. Connor EM, Perling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
21. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-1089.
22. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. *AIDS* 2000;14:263-271.
23. Ledesma E, Soriano V. Spanish consensus conference on drug resistance testing in clinical practice. HIV drug resistance Spanish panel. *AIDS* 1999;13:1998-2001.
24. Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *JAMA* 1999; 281:1946-1949.
25. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short- course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:773-780.
26. Guidelines for Using Antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. The panel on clinical practices for treatment of HIV. *Ann Intern Med* 2002; 137:381-433.
27. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce Perinatal HIV-1 transmission in the United States. August 30, 2002. Available <http://www.hivatis.org>
28. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002;16:889-893.
29. Stik A, Kramer F, Fassett M, et al. The safety and efficacy of protease inhibitor therapy for HIV infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:57.
30. Coll P, Avila M, Ruda A, et al. Safety and efficacy of AZT+3TC+nevirapine in HIV infected pregnant women. En : Programs and abstracts of the 1ª IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 2001; Buenos Aires , Argentina, Abstrac 761.
31. Guay LM, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVINET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
32. Wimalasundera RC; Larbalestier N, Smith JH, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy and immune reconstitution. *Lancet* 2002; 360: 1152.
33. Kim LU, Johnson MR, Barton S, et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS* 1999;13:645-651.
34. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-1319.
35. Coll O, Vidal R, Marinez de Tejada B, et al. Management of HIV serodiscordant couples. The clinician point of view. *Contracept Fertil Sex* 1999;27: 399-404.
36. Veiga A, Coll O, Tur A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-serodiscordant couples. *Prenat Neonat Med* 1999;4:356-361.

Capítulo 45

INFECCIÓN POR EL VIH EN PEDIATRÍA

Ángel Alejo García-Mauricio, Joaquín Romero Cachaza y M^a Luisa García Gestoso

INTRODUCCIÓN

Aunque la patogénesis de la infección por VIH y los principios virológicos e inmunológicos generales subyacentes al empleo del tratamiento antirretroviral son similares en todas las personas infectadas por VIH, debemos establecer una serie de consideraciones para lactantes, niños y adolescentes infectados, respecto a los siguientes apartados:

- a) La adquisición de la infección mediante exposición perinatal en la mayoría de los casos, y la mayoría de ellos en momento próximo al nacimiento, planteando la posibilidad de iniciar el tratamiento durante la infección primaria.
- b) Exposición intraútero a agentes antirretrovirales en muchos niños infectados.
- c) Diferencias en la valoración diagnóstica de la infección perinatal.
- d) Diferencias en los marcadores inmunológicos (recuento de linfocitos CD4+) en niños pequeños.
- e) Cambios, relacionados con la edad, de los parámetros farmacocinéticos, lo que obliga a una valoración específica de la dosificación y toxicidad de los fármacos.
- f) Diferencias en las manifestaciones clínicas y biológicas de la transmisión perinatal del VIH, secundarias al desarrollo de una infección primaria en personas en crecimiento y con un sistema inmune inmaduro.
- g) Consideraciones especiales asociadas a la adherencia terapéutica.

Los niños constituyen una población especialmente susceptible a los efectos del VIH. España es el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de SIDA pediátricos. El importante número de niños con infección VIH en nuestro país, se explica por la alta prevalencia de la infección en mujeres en edad fértil.

Hasta junio de 2002 se han declarado en España 63.574 casos de SIDA, de los cuales 1.007 (1,58%) son niños menores de 14 años.

La transmisión materno-fetal (vertical) es la principal vía de contagio de la infección en la edad pediátrica. La utilización de zidovudina (AZT) durante el embarazo, el parto y las primeras 6 semanas de vida del RN, han permitido reducir un 68% la tasa de transmisión vertical (desde el 25% hasta el 8%) (1). Aunque no existe una excesiva

información respecto al tratamiento en combinación, la adición de 3TC a AZT disminuye la tasa de transmisión alrededor del 3%, y la utilización de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) puede situar la transmisión en cifras próximas al 0-2% (2).

Respecto de la cesárea (programada 37-38 semanas), se sabe que disminuye el riesgo de transmisión en niños nacidos de madres infectadas por VIH que no reciben tratamiento antirretroviral. Se desconoce si puede aportar algo en la reducción de la transmisión vertical en mujeres con tratamiento antirretroviral combinado y carga viral indetectable. Probablemente esté indicada en aquellas mujeres que, a pesar del tratamiento antirretroviral, no consiguen una carga viral suficientemente baja (< 1.000 copias/ml) (3, 4).

La eficacia demostrada de la profilaxis de la transmisión vertical, debería sensibilizar a los médicos a realizar un cribaje de la infección VIH en mujeres en edad fértil. La identificación antes o durante el embarazo de mujeres VIH positivas es fundamental para poder administrar un tratamiento óptimo, tanto a la madre infectada como a su descendencia, y prevenir la transmisión. La identificación de los recién nacidos expuestos permite el inicio de la profilaxis frente a las infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis carinii*, NPC) y una valoración diagnóstica precoz de los lactantes infectados, que permitirá la instauración de un tratamiento precoz y agresivo.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LACTANTES

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en la edad pediátrica puede realizarse por métodos serológicos o virológicos (Tabla 1).

Métodos serológicos

Las técnicas serológicas de detección de IgG (ELISA y *Western blot*) no son útiles para el diagnóstico de infección por VIH en el recién nacido y durante el primer año de la vida. Todos los niños en el momento del nacimiento presentan un patrón de anticuerpos IgG similar al materno, puesto que la IgG atraviesa la barrera placentaria. Los anticuerpos pasivos frente al VIH pueden persistir hasta la edad de 18 meses, aunque en general, la mayoría de los niños no infectados los perderán alrededor del año. La persistencia de estos anticuerpos más allá de los 18 meses de vida se considera diagnóstico de infección.

Métodos virológicos

La determinación del antígeno p24 disociado es específica para el diagnóstico de infección por VIH; su sensibilidad es inferior a la de otros métodos diagnósticos. Para diagnosticar o descartar la infección en un lactante con edad inferior a un mes, no se recomienda la determinación exclusiva del antígeno p24, debido a la alta incidencia de resultados falsos positivos durante este periodo.

Los nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular, y en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten realizar un diagnóstico precoz de la infección en el recién nacido. La sensibilidad y especificidad de la detección del ADN

proviral del VIH por PCR es del 100% después de los 3 meses de vida. Es el método virológico preferido para el diagnóstico de la infección por VIH en la infancia.

La detección directa de la presencia del VIH (cocultivo viral) mediante su aislamiento permite establecer el diagnóstico precoz de infección. La sensibilidad y especificidad de esta técnica son similares a la de la PCR, pero superior a la detección de antigenemia p24; el inconveniente que tiene es el tiempo que se precisa para su realización (2-4 semanas) y el coste más elevado.

La cuantificación de la viremia plasmática o carga viral, ha representado un importante avance para el seguimiento y control de los niños infectados. Puede ser útil para el diagnóstico de infección en lactantes expuestos, sin embargo los datos de sensibilidad y especificidad de la carga viral para el diagnóstico de infección son escasos.

Se recomienda la realización de los tests de diagnóstico virológicos (PCR) a las 48 horas posteriores al nacimiento, puesto que es posible identificar hasta el 40% de los infectados. Debido a los problemas de contaminación potencial con sangre materna no deben emplearse muestras de sangre de cordón umbilical. En lactantes con resultados negativos durante el nacimiento, se debe considerar la repetición de la PCR a los 14 días, puesto que la rentabilidad de esta prueba a las 2 semanas de vida es muy elevada y facilita el diagnóstico precoz, permitiendo la modificación de la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC).

Los niños expuestos al VIH que han tenido resultados negativos en los tests virológicos al nacimiento y a los 1-2 meses deben ser valorados de nuevo a los 3-6 meses.

La infección por VIH puede diagnosticarse de forma definitiva en la mayoría de los lactantes a la edad de 1 mes, y prácticamente en todos a la edad de 4 meses, mediante el empleo de los tests de diagnóstico virológicos. La presencia de un resultado positivo indica una posible infección por VIH y debe ser confirmada siempre con una segunda determinación.

La infección por VIH puede excluirse, de forma razonable, en los niños que tienen dos o más resultados negativos de los tests virológicos realizados, el primero a la edad superior o igual al mes, y el segundo a la edad superior o igual a 4 meses. La terapia con AZT no ha disminuido la sensibilidad ni la predicción de los valores de los tests virológicos. Es incierto que el tratamiento combinado durante el embarazo pudiera retrasar el diagnóstico virológico en los niños expuestos.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

Utilizamos un sistema de clasificación en la que los niños se incluyen en categorías, que son autoexcluyentes, basándose en tres parámetros: estado de infección, situación clínica y situación inmunológica.

Respecto a la infección (Tabla 1) el paciente queda clasificado como expuesto al virus (E), infectado o serorrevertido (SR).

Según su situación clínica (Tabla 2), los niños infectados, se consideran: asintomáticos (N), con sintomatología clínica leve (A), moderada (B) o grave (C).

La situación inmunológica del niño (Tabla 3) se valorará en función de su edad cronológica, quedando así clasificado como: función inmune normal (1), inmunodepresión moderada (2) e inmunodepresión grave (3).

Del enfrentamiento de las categorías clínicas e inmunológicas obtenemos el sistema de clasificación, que es el que seguimos utilizando en la actualidad (Tabla 4) (5).

MONITORIZACIÓN DE LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA

Los marcadores inmunológicos y virológicos tienen gran importancia en el control y seguimiento de los niños infectados por VIH.

- **Parámetros inmunológicos:** los más utilizados son el recuento absoluto y porcentual de linfocitos CD4+. La interpretación del recuento de linfocitos CD4+ en niños debe tener en cuenta la edad como variable, pero no ocurre lo mismo con el porcentaje. El recuento de linfocitos CD4+ en los lactantes sanos es superior al de los adultos y disminuye lentamente, hasta valores similares a los de éstos a la edad de 6 años. El porcentaje de linfocitos CD4+, es el mejor marcador de progresión de la infección. Su monitorización en el tiempo es imprescindible para establecer el estado y el pronóstico. Su disminución se correlaciona directamente con la incidencia de infecciones oportunistas, establece un mal pronóstico y de progresión de la enfermedad. La determinación conjunta del porcentaje de linfocitos CD4+ y la carga viral se emplea para orientar las decisiones del tratamiento antirretroviral y la profilaxis frente a infecciones oportunistas. No debe efectuarse una modificación hasta confirmar con una segunda determinación, separada una semana, cualquier cambio en uno o los dos parámetros.
- **Parámetros virológicos:** la determinación de los niveles de ARN-VIH (carga viral) es el parámetro que utilizamos. El patrón de ARN-VIH de los lactantes infectados por vía perinatal es diferente al de los adultos. En los niños se produce una persistencia de una carga viral elevada, durante un periodo prolongado. Los niveles suelen ser bajos al nacimiento, aumentan hasta valores elevados a la edad de 2 meses (la mayoría de los lactantes tienen valores > 100.000 copias/ml) con una lenta disminución posterior. Este patrón refleja, probablemente, la peor eficacia del sistema inmunológico inmaduro, en desarrollo, para limitar la replicación viral y la probable existencia de un número superior de células susceptibles al VIH.

A pesar de los datos que indican que los niveles de ARN-VIH se asocian con progresión de la enfermedad, el valor predictivo es moderado. Los valores de ARN-VIH pueden ser difíciles de interpretar durante el primer año de la vida, debido a que éstos son elevados y a que se superponen de forma importante los niveles de los niños que tienen o no una progresión rápida de la enfermedad. El empleo de forma conjunta del porcentaje de linfocitos CD4+ y número de copias de ARN-VIH en condiciones basales, y los cambios de dichos parámetros en el tiempo, sirven para determinar el riesgo de progresión y predecir de forma más exacta el pronóstico.

CLÍNICA (PATRONES CLÍNICOS DE PRESENTACIÓN)

La infección por VIH en el niño tiene un curso rápidamente progresivo en relación con el adulto, con un corto periodo de incubación.

La historia natural de la infección por VIH en niños infectados por transmisión vertical, ha cambiado con el inicio precoz del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, conviene recordar cuál es la clínica de los niños que no se han beneficiado de un diagnóstico y tratamiento precoces.

Los niños infectados por vía vertical tienen una forma bimodal de presentación y evolución de la enfermedad, muy probablemente relacionada con el momento de la infección. Así, podemos describir dos formas de presentación: una precoz de evolución rápidamente progresiva y una tardía de evolución más lenta.

- **Forma precoz:** afecta al 10-20% de los niños infectados por vía vertical. Las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros meses de la vida, con la presencia de encefalopatía, NPC y otras infecciones oportunistas durante el primer año de la vida, y elevada mortalidad. Más del 80% de los niños fallecen antes de los 3 años de edad. Probablemente estos niños se han infectado intraútero, precoz, presentando en el momento del nacimiento signos virológicos e inmunológicos de infección.
- **Forma tardía de evolución lenta:** es la forma más frecuente de la infección perinatal (80%). Presentan síntomas clínicos de infección tardíamente, alrededor de los 12 meses, tienen una evolución más lenta de su enfermedad y mejor pronóstico, la edad media de diagnóstico de SIDA es de más de 3 años y una media de supervivencia de 6-9 años. Este grupo de niños corresponde muy probablemente a los infectados perinatalmente al final de la gestación o en el mismo momento del parto. Al nacimiento no presentan signos clínicos, inmunológicos ni virológicos de infección.

SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE VIH (+)

Los recién nacidos hijos de madre infectadas por VIH, deben seguir un estrecho control y seguimiento (Tabla 5). Deben ser investigados en relación con otras infecciones como hepatitis B, hepatitis C, *Toxoplasma*, citomegalovirus, lúes.

A los niños que reciben zidovudina durante las 6 primeras semanas de vida para la prevención de la transmisión vertical, se les debe realizar control hematológico y de transaminasas cada 2 semanas, mientras estén recibiendo dicho fármaco, por la posible aparición de efectos tóxicos. Asimismo, controlaremos la CPK, por la posibilidad de toxicidad mitocondrial.

Los recién nacidos o lactantes en los que se confirma la infección por VIH, deben iniciar tratamiento antirretroviral y seguir el protocolo de niños infectados.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH

1. Tratamiento de soporte

Con la nueva terapia antirretroviral hemos logrado aumentar de forma considerable la supervivencia de los niños, y el concepto actual de la infección por VIH, es el de una enfermedad crónica, que requiere un tratamiento multidisciplinario, donde la terapia de soporte tiene un papel muy importante en el control y seguimiento de los pacientes.

Una correcta nutrición, la prevención de las infecciones y el apoyo psicosocial constituyen las bases de la terapia de soporte.

1.1 *NUTRICIÓN*

La malnutrición es un factor condicionante de la morbimortalidad de los niños con enfermedad crónica; en la infección por el VIH, la malnutrición es un cofactor muy importante de la enfermedad, ya que aumenta la susceptibilidad a las infecciones y contribuye al deterioro inmunológico.

Los factores determinantes de la malnutrición son: disminución de la ingesta calórica, aumento de los requerimientos nutricionales por aumento del catabolismo energético y pérdida excesiva de calorías (diarrea, malabsorción).

Una vez valorada la nutrición del niño debe de iniciarse una dieta apropiada, así como la educación alimentaria de la persona responsable del niño.

Aquellos niños en los que se objetive un déficit ponderal y/o nutricional deben recibir suplementos proteicos, calóricos y vitamínicos.

1.2 *PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES*

El niño infectado por VIH presenta una mayor susceptibilidad a las infecciones que el adulto. Las infecciones bacterianas invasoras y recurrentes son más frecuentes y son criterio de SIDA en el niño. En cambio, las infecciones oportunistas son menos comunes.

El TARGA ha demostrado ser la mejor profilaxis de las infecciones. Tras el inicio de las nuevas terapias combinadas ha disminuido el número y gravedad de las infecciones bacterianas y ha descendido drásticamente la incidencia de las infecciones oportunistas, que se presentan más frecuentemente en niños mal controlados (mala adherencia al tratamiento o resistencia a los antirretrovirales) o no diagnosticados.

1.2.1. *Inmunoglobulina polivalente endovenosa*

Actualmente la profilaxis primaria con gammaglobulinas endovenosas sólo está recomendada en niños infectados con hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) (AI).

En los niños con infecciones bacterianas graves de repetición (dos o más episodios de infecciones bacterianas invasoras en 1 año) se recomienda la administración diaria de cotrimoxazol a dosis de 150 mg de TMP/ 750 mg de SMX/m² dividido en dos tomas (BI) o gammaglobulina endovenosa a dosis de 400 mg/kg cada 2-4 semanas (BI) (6).

1.2.2. Inmunoterapia activa. Vacunaciones

Los pacientes pediátricos infectados por VIH son susceptibles de padecer infecciones comunes, bacterianas y víricas, con una frecuencia y gravedad mayores que las que acontecen en la población general infantil. Por ello, la prevención de las mismas mediante la vacunación es imprescindible. Los niños sintomáticos infectados tienen una peor respuesta inmunológica a las vacunas, por lo que es importante no retrasar innecesariamente la administración de las mismas. La capacidad de respuesta a antígenos proteicos está relativamente bien conservada en el primer año, pero se deteriora rápidamente a partir del segundo. Por esta razón el calendario vacunal debe completarse lo más rápidamente posible (7). En la tabla 6 se muestran las recomendaciones para vacunación sistemática de los niños infectados.

Deben recibir las mismas vacunas que los niños sanos según el calendario vigente, con excepción de la polio oral (VPO), que debe ser sustituida por la VPI (vacuna polio inactivada, Salk), no sólo para evitar la infección del niño, sino por la posibilidad de diseminación del poliovirus a los contactos domiciliarios.

La vacuna triple vírica está contraindicada en niños con inmunodepresión grave (Categoría 3); en las categorías 1 y 2 puede administrarse a los 12 meses de edad, con una segunda dosis cuatro semanas después.

Los niños nacidos de madre con HBsAg positivo deben recibir, además de la vacuna de la hepatitis B (HB), gammaglobulina anti-hepatitis B a dosis de 0,5 ml en las primeras 12 horas de vida.

Dada la elevada incidencia de infecciones por bacterias capsuladas, los niños con infección por VIH deben ser vacunados frente a *Haemophilus influenzae* (Hib) y frente a neumococo. La vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VCN7) está indicada desde los 2 a los 59 meses de edad. Por encima de los 2 años, además de la anterior, también se administrará la vacuna polisacárida neumocócica 23 valente (VPN23), a las 6-8 semanas de la última dosis de la VCN7. A partir de ahí, se revacunará con VPN23 cada 3 años en los menores de 10 años, y cada 5 años en los mayores.

Dado que la varicela recurrente y el herpes zóster son frecuentes en estos niños, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV) recomienda la vacunación de los niños infectados asintomáticos o con síntomas leves no inmunodeprimidos (categorías A1 y N1), a la edad de 12 meses con una segunda dosis a los 15 meses.

La vacuna inactivada de la gripe debe ser administrada a partir de los 6 meses de vida. En el primer año se administrarán dos dosis con intervalo de 4 semanas y posteriormente una dosis cada año.

1.2.3. Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC)

La NPC es la infección oportunista más frecuente en niños infectados por VIH. La elevada incidencia en niños menores de 6 meses, ha motivado el establecimiento de unas pautas de profilaxis (Tabla 7). Los menores de un año, por la mayor incidencia

y gravedad, deben recibir profilaxis primaria a partir de las 4-6 semanas de vida independientemente del recuento de linfocitos CD4+ que presenten. En el grupo de niños mayores de un año pero menores de 5, estaría indicada si tienen linfocitos CD4+ inferiores a 500 cel/ μ L o el porcentaje es inferior a 15. En los mayores de 6 años, si el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 200 cel/ μ L o el porcentaje inferior a 15. Está también indicada la profilaxis en todos los niños que hayan tenido un episodio de NPC (profilaxis secundaria) independientemente de la edad y del recuento de linfocitos CD4+ (8).

El fármaco de elección es el TMP-SMX, a dosis de 150 mg/m²/día de TMP y 750 mg/m²/día de SMX, repartidos en dos tomas cada 12 horas, por vía oral, tres días consecutivos en semana (AII). Otras opciones aceptables se exponen en la tabla 8.

Las reacciones adversas a TMP-SMX son menos frecuentes en niños que en adultos y aumentan cuanto mayor es el grado de inmunodepresión. Los efectos secundarios más comunes son exantema, fiebre y neutropenia, que cuando se presentan obligan a la retirada de la medicación y a su reintroducción posterior. Si la reacción observada es una urticaria grave, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome hipotensivo, la retirada debe ser definitiva.

Otros regímenes alternativos son pentamida en aerosol en niños mayores de 5 años (CIII), dapsona vía oral en mayores de un mes (CII) y atovuona (CII) (Tabla 8) (6).

La reconstitución inmunológica que sucede con TARGA nos lleva a cuestionarnos la posibilidad de suspender la profilaxis primaria e incluso secundaria frente a las infecciones oportunistas. Si bien existen recomendaciones establecidas en adolescentes y adultos, no podemos dar recomendaciones para los niños por los pocos estudios al respecto.

2. Tratamiento antirretroviral

La disponibilidad de unos fármacos activos frente al VIH en el arsenal terapéutico y su administración en combinación, ha representado el avance más importante en la profilaxis de la transmisión vertical y en el tratamiento de la infección por VIH (Tabla 14).

El tratamiento antirretroviral supone un reto para el niño, su familia y los médicos que los atienden. La administración de fármacos más de una vez al día es, a menudo, problemática. Muchos de los antirretrovirales no disponen de presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración en los niños de menor edad. El sabor es, en general, desagradable y el volumen de los preparados en solución elevado. La intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente constituyen la principal causa de fracaso terapéutico en la edad pediátrica.

La adherencia al tratamiento antirretroviral en los niños y, en especial, en los adolescentes es un punto clave. Deberán ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinar (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogos, etc.) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes.

2.1 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL. CUÁNDO INICIARLO

Antes de instaurar un tratamiento antirretroviral es fundamental asesorar tanto a la familia como a los niños (cuando la edad es adecuada) sobre la importancia de la adherencia al tratamiento prescrito.

Uno de los puntos fundamentales en el manejo terapéutico de estos niños, es determinar cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento. No existe una opinión unánime respecto al momento en el que debe instaurarse el tratamiento en lactantes y niños infectados asintomáticos y con función inmunológica normal (categoría N1).

La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales está determinando una actitud más conservadora, por lo que debemos poner en una balanza de forma individualizada los riesgos y los beneficios de un tratamiento precoz o diferido.

Los beneficios de un tratamiento precoz serían:

- Mayor probabilidad de control de la replicación viral.
- Retrasar el deterioro del sistema inmune.
- Menor riesgo de resistencias si se consigue una respuesta al mismo.

Los riesgos de un tratamiento precoz serían:

- Deterioro de la calidad de vida, con la toma de una medicación de por vida.
- Los efectos adversos acumulativos.
- Mayor riesgo de resistencias futuras si no conseguimos una supresión viral completa.
- Limitación de opciones futuras de tratamiento al seleccionarse cuasiespecies virales con resistencias cruzadas entre las distintas clases de antirretrovirales.

Independientemente de cuando se indique el inicio del tratamiento, el objetivo debe ser reducir al máximo la replicación viral para de esta forma evitar el deterioro inmunológico y enlentecer la progresión clínica.

Existen diferencias en las recomendaciones de inicio del tratamiento entre las guías clínicas americanas y las europeas.

Según las guías americanas (9) se debería iniciar el tratamiento en todo niño con infección sintomática e inmunodepresión, independientemente de la edad y de la carga viral. Asimismo, en todos los niños menores de 12 meses independientemente de la clínica, el recuento de linfocitos CD4+ y de la carga viral. Respecto al inicio de tratamiento en niños mayores de 12 meses asintomáticos con función inmunológica normal (categoría N1) existen dos opciones. La opción recomendada por la mayoría de los clínicos es tratar, si bien existe la alternativa de esperar y monitorizar muy de cerca la carga viral, la aparición de síntomas clínicos, y el recuento de linfocitos CD4+. No se ha definido de forma exacta el nivel de ARN-VIH indicativo de un aumento de progresión. Independientemente de la edad, una carga viral mayor de 100.000 copias/ml es indicativa de inicio de tratamiento. Además debe ofrecerse tratamiento a cualquier niño con un incremento sustancial del nivel de ARN-VIH (aumento superior a 0,7 log₁₀ en menores de 2 años, e incremento

superior a 0,5 log₁₀ en mayores de dos años) , independientemente de la situación clínica o inmunológica (Tabla 9).

Las guías clínicas europeas de tratamiento antirretroviral en niños son mucho más conservadoras (10). Las recomendaciones actuales indican iniciar la terapia en niños con sintomatología severa (Categoría C) y/o en categoría 3 (inmunodepresión grave) . Se considera el inicio de la terapia en niños en estadio clínico B, categoría 2 (inmunodepresión moderada) o carga viral alta, que viene definida como más de 1.000.000 copias /ml en menores de un año o más de 100.000 copias /ml en los mayores de un año. Las guías actuales establecen claramente que se debe diferir el tratamiento en niños con poca sintomatología o asintomáticos con situación inmunológica normal (Categorías A1 y N1) o con carga viral basal baja, es decir con menos de 100.000 copias /ml en menores de 30 meses o menos de 50.000 copias /ml por encima de esta edad (Tabla 10).

2.2 ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

El tratamiento tiene como objetivo una supresión completa y duradera de la replicación viral. Para ello, es obligado utilizar una combinación potente y conseguir una buena adherencia al tratamiento, para evitar la aparición de resistencias. Dado que disponemos de pocos datos sobre seguridad y toxicidad a largo plazo de la utilización de antirretrovirales en menores de 6 meses, debemos asegurar el máximo beneficio del tratamiento iniciado con el fin de no agotar las posibilidades terapéuticas disponibles, manteniendo un estrecho control del paciente que nos permita garantizar una correcta adherencia.

El tratamiento antirretroviral en lactantes, niños y adolescentes será siempre combinado, debido a que ofrece las siguientes ventajas sobre la monoterapia:

- Menor progresión de la enfermedad y mejoría de la supervivencia.
- Supresión de la viremia mayor y más mantenida.
- Retraso en la aparición de mutantes resistentes.

En la elección de los antirretrovirales se debe tener en cuenta la facilidad de su administración, el número de dosis diarias, la tolerancia y el perfil de toxicidad, la penetración en LCR (dada la elevada frecuencia y gravedad de la encefalopatía en el niño) y las interacciones medicamentosas.

En la actualidad está contraindicada la utilización de los fármacos disponibles en monoterapia.

Las guías clínicas americanas recomiendan de primera elección la combinación de un inhibidor de proteasa (IP) y dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) (9) (Tabla 11).

En las recomendaciones europeas (Tabla 12) se dan como primera elección dos opciones, igualmente válidas, en función de la edad de los pacientes. En niños menores de 3 años asociaremos 1 IP y 2 ITIAN; entre los IP son de elección nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), a los que se ha añadido la asociación lopinavir / ritonavir. En niños mayores de 3 años otra opción válida sería efavirenz (EFV) más dos ITIAN,

o bien EFV más NFV más un ITIAN (10). Como regímenes alternativos ambas guías establecen las mismas recomendaciones.

A diferencia de las recomendaciones americanas, las europeas no consideran nunca la opción de la doble terapia (biterapia), en ninguna situación.

2.3 TERAPIA DE RESCATE O TERAPIA SUBSIGUIENTE

Los tres motivos que justifican un cambio de tratamiento antirretroviral son:

- a) El fracaso del régimen administrado, con hallazgos de progresión de la enfermedad, según los parámetros virológicos, inmunológicos o clínicos (Tabla 13).
- b) Presencia de toxicidad o intolerancia al régimen.
- c) La existencia de datos nuevos que demuestren que un fármaco o un régimen es superior al régimen actual.

La elección de un nuevo régimen terapéutico antirretroviral está determinada por las indicaciones que justifican un cambio del tratamiento y el número limitado de fármacos antirretrovirales alternativos disponibles. Aunque es posible que la eficacia de las diferentes combinaciones antirretrovirales en niños no pueda extrapolarse de los datos obtenidos en ensayos clínicos realizados en adultos, existen escasos datos sobre la farmacocinética, la dosificación adecuada y la seguridad a largo y corto plazo de las diferentes combinaciones en niños VIH+. Los nuevos regímenes deben elegirse teniendo siempre presente la repercusión de los cambios sobre las futuras opciones terapéuticas.

Cuando se elige un nuevo régimen antirretroviral en niños que han recibido un tratamiento previo, éste se debe basar en los siguientes principios:

- Cuando el tratamiento se cambia debido a toxicidad e intolerancia, siempre que sea posible, se escogerán fármacos con perfiles de toxicidad y efectos secundarios diferentes. Los médicos deben tener un conocimiento exhaustivo del perfil de toxicidad de cada fármaco antes de seleccionar el nuevo régimen. En el caso de intolerancia farmacológica, el cambio de un único fármaco en un régimen multifarmacológico y, en ciertas circunstancias, la disminución de la dosis, son otras posibles opciones. Sin embargo, la disminución de la dosis de los fármacos antirretrovirales sólo debe hacerse hasta el extremo inferior de su rango terapéutico, debiendo confirmarse su idoneidad respecto de la actividad antirretroviral mediante la monitorización de los niveles de ARN-VIH.
- Cuando se cambia el tratamiento debido a un fracaso, debemos asegurarnos que la causa del mismo no sea una falta de adherencia.
- Si el paciente realiza un cumplimiento terapéutico adecuado al régimen farmacológico prescrito, se debe asumir el desarrollo de resistencia farmacológica y, en los casos posibles, en el nuevo régimen antirretroviral debe existir, como mínimo, dos fármacos diferentes. El cambio de un solo fármaco o la adición de un fármaco a un régimen que origina fracaso da lugar a resultados subóptimos. El nuevo régimen debe incluir, como mínimo y siempre que sea posible, tres fármacos. Cuando se eligen los fármacos nuevos debe considerarse el potencial de resistencia cruzada entre los fármacos antirretrovirales.

- A la hora de considerar el cambio a un nuevo régimen, deben revisarse todas las posibles interacciones farmacológicas con las restantes medicaciones que recibe el paciente.
- Cuando el cambio terapéutico incluya un inhibidor de la proteasa, deberán tenerse en cuenta las dificultades para el correcto cumplimiento. Se explicará al niño y a su familia, las características del fármaco y las condiciones para conseguir una correcta respuesta.
- Cuando se cambia el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad en un paciente con una enfermedad avanzada, siempre debe tenerse en cuenta la calidad de vida del paciente y la posible interferencia del tratamiento en la misma.

2.4 EFECTOS ADVERSOS

La terapia antirretroviral de gran actividad consigue el control de la carga viral y ha modificado la evolución de la infección por VIH en el niño. Junto con los efectos secundarios específicos de cada fármaco, existen efectos adversos derivados de la toxicidad a medio y largo plazo del tratamiento.

Los fármacos actualmente disponibles deben administrarse de forma continuada, mientras mantengan su eficacia. El tratamiento antirretroviral prolongado, posiblemente junto con otros factores, se ha asociado a la aparición de alteraciones metabólicas (alteración del metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina, acidosis láctica y desmineralización ósea) y cambios en la composición corporal (lipodistrofias) (11).

Todos los patrones morfológicos descritos en adultos pueden aparecer en niños, pero con diferente incidencia (15-34 %). El patrón morfológico más frecuente de lipodistrofia en niños es el tipo II (lipohipertrofia: adiposidad troncal u abdominal, excepcionalmente asociada a cuello de búfalo). El menos frecuente sería el tipo I (lipoatrofia: pérdida periférica de la grasa facial, glútea o de miembros) y con una frecuencia intermedia el tipo III (patrón mixto).

Las alteraciones metabólicas en niños son más frecuentes que las morfológicas, las suelen preceder en el tiempo. La más frecuente es la hipercolesterolemia (38-65%), seguida de la hipertrigliceridemia (alrededor del 25%) y la hiperinsulinemia (8-10%).

No se ha demostrado claramente la asociación de síndrome metabólico o morfológico con ningún antirretroviral en concreto, aunque parecen que son más prevalentes en niños en tratamiento con IPs que en aquellos que reciben solo ITIANs. No está claro que la duración del tratamiento sea un factor determinante en exclusividad, sino que pudiera existir una susceptibilidad individual.

No existen recomendaciones específicas ante la aparición de lipodistrofias o dislipemias en niños. Debemos tomar una decisión individualizada, adaptándonos a las características del niño y la familia, primando siempre el control de la carga viral. Ante repercusiones psicológicas, mala adherencia, y/o dislipemia franca valoraremos la posibilidad de cambio de antirretrovirales, sabiendo que ello no consigue la

reversibilidad de las alteraciones morfológicas, aunque sí detiene la progresión. Las terapias de simplificación que se están ensayando en adultos deben ser evaluadas en niños. En alteraciones del metabolismo lipídico en niños se recomienda tratamiento dietético con restricción de las grasas saturadas y ejercicio físico.

Tabla 1. **Diagnóstico de la infección por VIH en niños (CDC MMWR, 1.994)**

Niños infectados por VIH:

- A.** Niños de edad inferior a 18 meses que son VIH seropositivos o son hijos de madres infectadas por VIH y que:
1. Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas (ambas determinaciones deben realizarse al mes de vida o después y a los 4 meses o después y excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - Cultivo o cocultivo para el VIH
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el VIH
 - Antígeno VIH (p24), o
 2. Cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de casos de SIDA de 1.987 (CDC 1.987)
- B.** Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:
1. Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzimoimmunoanálisis (EIA-ELISA) y por pruebas de confirmación (*Western blot* o inmunofluorescencia), o
 2. Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A.

Niños expuestos perinatalmente (E):

Niños que no cumplan los criterios de infección, y que:

1. Son seropositivos por ELISA y test confirmatorios (*Western blot* o IFA) y son menores de 18 meses al efectuar la prueba, o
2. Se desconoce su estado serológico, pero son hijos de una madre infectada por el VIH.

Niños serorrevertidos (SR):

Niños hijos de madres infectadas por el VIH, que:

1. Son seronegativos para el VIH (dos o más ELISA negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses), y
2. No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección por VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positiva, si fueron realizadas), y
3. No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

Tabla 2. **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

Categoría N: asintomática

Niños sin signos ni síntomas atribuibles a la infección VIH o que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.

Categoría A: con sintomatología leve

Niños con dos o más de las condiciones descritas a continuación, pero ninguna de las enumeradas en las categorías B y C:

- Linfadenopatía ($\geq 0,5$ cm en más de dos localizaciones; bilateral = una localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección recurrente o persistente del tracto respiratorio superior, sinusitis u otitis media

Categoría B: con sintomatología moderada

Niños con manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes a las enumeradas en las categorías A y C. Algunas de las manifestaciones clínicas de esta categoría son:

- Anemia (< 8 mg/dl), neutropenia ($< 1.000 / \mu\text{L}$) o trombocitopenia ($< 100.000 / \mu\text{L}$) que persisten durante un período de tiempo ≥ 30 días
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea (muguet), que persiste durante un periodo superior a 2 meses en niños mayores de 6 meses de edad
- Cardiomiopatía
- Infección por citomegalovirus de inicio antes de la edad de 1 mes
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por el virus herpes simple (VHS) recurrente (más de 2 episodios en el periodo de 1 año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS, cuyo inicio se produce antes de la edad de 1 mes
- Herpes zóster con, al menos, dos episodios diferentes o la afectación de más de un dermatoma
- Leiomiomas
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre de duración > 1 mes
- Toxoplasmosis que comienza antes de la edad de 1 mes
- Varicela diseminada

Tabla 2. (Cont.) **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

Categoría C: sintomatología grave

Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA del año 1.987, con excepción de NIL (que pertenece a la categoría B).

Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH:

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones con cultivos positivos en un periodo de dos años), de los siguientes tipos: bacteriemia confirmada, neumonía, meningitis, osteoarticular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres).
- Coccidioidomicosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Infección por citomegalovirus con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo o ganglios).
- Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar estas alteraciones):
 - Fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo
 - Disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TC o RMN
 - Déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha.
- Infección por el virus herpes simple causando úlcera mucocutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de sistema nervioso central.
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Tabla 2.(Cont.) **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

- Sepsis por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida.
- Síndrome caquéctico en ausencia de una enfermedad aparte de la infección VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos:
 - Pérdida de peso mantenida > 10% de la línea basal.
 - Pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior al año.
 - Peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días.
 - Diarrea crónica (dos o más deposiciones por día durante al menos 30 días).
 - Fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante).

Tabla 3. **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías inmunológicas en función del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ según la edad específica.**

Categoría inmunológica	< 12 meses		1 – 5 años		6 – 12 años	
	Nº / µL	(%)	Nº / µL	(%)	Nº / µL	(%)
Cat. 1: Sin depresión	≥ 1.500	(≥ 25 %)	≥ 1.000	(≥ 25 %)	≥ 500	(≥ 25 %)
Cat. 2: Depresión moderada	750-1.499	(15-24%)	500-999	(15-24 %)	200-499	(15-24 %)
Cat. 3: Depresión grave	< 750	(< 15 %)	< 500	(< 15 %)	< 200	(< 15 %)

Tabla 4. **Clasificación de la infección por VIH en la edad pediátrica**

Categorías Clínicas				
Categorías inmunológicas	N	A	B	C
	Asintomáticas	Síntomas leves	Síntomas moderados	Síntomas graves
1. Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

Tabla 5. Seguimiento del recién nacido de madre con infección por VIH

	RN	2 s	4-6 s	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	9 m	12 m	15 m	18 m	24 m
Control Clínico	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X	(X)	X	X	X	X
Hemograma / BQ	X	X	X		X			X						
PCR-VIH	X	X	X		X			(X)						
CD4+-CD8+			X		X			(X)			(X)			(X)
ELISA VIH	X										X		X	X
CPK			X		X			X						
Igs			(X)		X			X			(X)			(X)
Cultivo CMV o PCR-CMV	X										X			
PPD											X			X

Tabla 6. Calendario de inmunizaciones.

0 Meses	2 Meses	4 Meses	6 Meses	12-15 Meses	15-18 Meses	24 Meses	3-6 Años	11-12 Años	14-16 Años
	VPI	VPI	VPI		VPI		VPI		
	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Td
	Hib	Hib	Hib		Hib				
				Triple Vírica			Triple Vírica		
HB	HB		HB					HB	
	Men C	Men C	Men C						
	VCN7	VCN7	VCN7		VCN7	VPN23			
			Gripe	Varicela				Varicela	

Tabla 7. Recomendaciones de profilaxis de la neumonía por *P. carinii* en niños con infección VIH.

EDAD	Umbral de CD4+ o porcentaje CD4+
Nacimiento - 4 a 6 semanas	No profilaxis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+
4-6 semanas - 4 meses	Profilaxis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+
4 meses - 12 meses	- No infección (PCR o cultivo negativo): no profilaxis - Infectados: profilaxis a TODOS independientemente de la cifra de CD4+
1 - 5 años	< 500 ó < 15% : Profilaxis
6 - 12 años	< 200 ó < 15% : Profilaxis

Tabla 8. **Regímenes de profilaxis frente a la neumonía por *P. carinii* en niños.**

FÁRMACO	DOSIS	PAUTA
1.- TMP-SMX oral	150 mg / m ² / día de TMP 750 mg / m ² / día de SMX	- Cada 12 horas por vía oral, tres veces a la semana en días consecutivos (lunes, martes y miércoles). - Dosis única diaria por vía oral, tres veces a la semana, por ejemplo lunes, martes y miércoles. - Cada 12 horas por vía oral, en administración diaria. - Cada 12 horas por vía oral, tres veces a la semana en días alternos (lunes, miércoles y viernes)
2.- Dapsona oral	2 mg / kg (máximo 100 mg) 4 mg / kg (máximo 200mg)	Diario Semanal
3.- Pentamidina en aerosol	300 mg	Mensual
4.- Atovaquone	1-3 meses y > 24 meses: 30 mg /kg 4 meses - 24 meses: 45 mg / kg	Diario Diario

Tabla 9. **Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones americanas)**

- Síntomas clínicos asociados con una infección por VIH (es decir, categorías clínicas A, B ó C [tabla 2]).
- Hallazgos de depresión inmunológica, en función del número absoluto o porcentaje de linfocitos CD4+ (es decir, categoría inmunológica 2 ó 3 [tabla 3]).
- Edad < 12 meses, independientemente del estado clínico, inmunológico o virológico.*
- En los niños asintomáticos de edad ≥ 1 año con un estado inmunológico normal, pueden considerarse dos opciones:
 - Opción 1: iniciar el tratamiento, independientemente de la edad o de la sintomatología
 - Opción 2: retrasar el tratamiento en aquellas situaciones con riesgo bajo de progresión de la enfermedad clínica y en las que otros factores (por ejemplo, problemas relacionados con la duración de la respuesta, la seguridad y la adherencia) favorecen el retraso del tratamiento. En dichos casos, el médico debe realizar de forma sistemática una monitorización de la situación clínica, inmunológica y virológica. Los factores a considerar cuando se decide iniciar el tratamiento son:
 - Número de copias de ARN-VIH elevado o creciente.
 - Disminución rápida del número o porcentaje de linfocitos CD4+ hasta valores próximos a los indicativos de una depresión inmunológica moderada (categoría inmunológica 2 [tabla 3]).
 - Desarrollo de síntomas clínicos.

Tabla 10. **Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones europeas)**

1. Indicado
<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas graves (Categoría C) - Inmunodepresión severa (Categoría 3)
2. Considerar
<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas moderados (Categoría B) - Inmunodepresión moderada (Categoría 2) - Carga viral basal elevada <ul style="list-style-type: none"> • > 106 copias / ml (< 1 año) • > 105 copias / ml (> 1 año)
3. Diferir
<ul style="list-style-type: none"> - Asintomáticos o síntomas leves (Categorías N ó A) - Sin inmunodepresión (Categoría 1) - Carga viral basal baja <ul style="list-style-type: none"> • < 105 copias / ml (1 – 30 meses) • < 50.000 copias / ml (> 30 meses)

Tabla 11. **Pautas antirretrovirales recomendadas como tratamiento inicial de niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones americanas)**

1. Enérgicamente recomendados

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de un efecto clínico beneficioso y/o una supresión mantenida de la replicación del VIH en adultos, niños o ambos.

- A.** Un inhibidor de la proteasa muy activo (nelfinavir o ritonavir) más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN):
 - Combinaciones dobles de ITIAN recomendadas:
 - Combinaciones con más información: ZDV+ddl, ZDV+3TC y estavudina (d4T)+ddl
 - Otras combinaciones con menos información: d4T + 3TC y ZDV + ddC
- B.** En niños que pueden ingerir cápsulas:
 - Efavirenz + 2 ITIAN o efavirenz + nelfinavir + 1 ITIAN

2. Recomendado como alternativa

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de supresión de la replicación viral, pero

- 1) La duración de dicha respuesta puede ser menor en adultos, en niños o en ambos que con las pautas enérgicamente recomendadas o es posible que no se haya definido todavía la respuesta; o
- 2) Los hallazgos de eficacia no superan sus posibles consecuencias adversas (toxicidad, interacciones farmacológicas, coste económico, etc.);
- 3) La experiencia con esas pautas es escasa en niños y lactantes

- A.** Nevirapina + 2 ITIAN
- B.** Abacavir en combinación con ZDV y 3TC
- C.** Lopinavir / ritonavir con 2 ITIAN o 1 ITIAN + 1 ITINAN
- D.** IDV o SQV en cápsulas de gelatina blanda con 2 ITIAN en niños que puedan tragar cápsulas

3. Recomendado en circunstancias especiales

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de

- 1) Supresión virológica de menor duración que la conseguida con los regímenes enérgicamente recomendados o con las pautas alternativas; o
- 2) Los datos son preliminares o no concluyentes para su uso como tratamiento inicial, pero puede constituir una pauta razonable en ciertas circunstancias especiales

- A.** 2 ITIANs
- B.** Amprenavir en combinación con 2 ITIANs o abacavir

4. No recomendados

Se han documentados hallazgos frente a su empleo como consecuencia de

- 1) El posible desarrollo de toxicidad superpuesta o
- 2) Su uso puede ser virológicamente indeseable o ambos hechos

- A.** Ninguna monoterapia
- B.** d4T y ZDV
- C.** ddC y ddl
- D.** ddC y d4T
- E.** ddC y 3TC

Tabla 12. **Pautas antirretrovirales recomendadas como tratamiento inicial de niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones europeas)**

1. Enérgicamente recomendados
<p>A. Niños menores de 3 años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibidor de la proteasa más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN): <ul style="list-style-type: none"> - IP: nelfinavir, ritonavir, lopinavir / ritonavir - Combinaciones dobles de ITIAN recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Combinaciones con más información: ZDV+ddl, ZDV+3TC, d4T+ddl y d4T+3TC ◊ Otras combinaciones con menos información: ZDV+ddC, ZDV+ABC y 3TC+ABC <p>B. Niños mayores de 3 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz + 2 ITIAN o efavirenz + nelfinavir + 1 ITIAN
2. Recomendado como alternativa
<p>A. Nevirapina + 2 ITIAN</p> <p>B. Tres ITIAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opción más recomendada: Abacavir en combinación con 2 ITIAN • Opciones con menos probabilidad de éxito: ZDV+ddl+3TC y ddl+d4T+3TC <p>C. IPs alternativos en niños que pueden tragar cápsulas: IDV, SQV en cápsulas de gelatina blanda y amprenavir (APV) en mayores de 4 años</p>
3. No recomendados
<p>A. Ninguna monoterapia</p> <p>B. Ninguna biterapia</p>

Tabla 13. **Consideraciones sobre el cambio del tratamiento antirretroviral en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)***

Consideraciones virológicas*
<ul style="list-style-type: none">• Una respuesta virológica inferior a la mínimamente aceptable después de 8-12 semanas de tratamiento. En los niños que reciben tratamiento antirretroviral con 2 ITIAN y 1 IP, se considera como respuesta aceptable la disminución inferior a 10 veces (1,0 log₁₀) respecto a los niveles basales de ARN-VIH. En los niños que reciben un tratamiento antirretroviral menos potente (es decir, combinaciones con dos ITIAN), la respuesta insuficiente se define como una reducción inferior a cinco veces (0,7 log₁₀), respecto a los niveles basales, de ARN-VIH.• La ausencia de una supresión de los niveles de ARN-VIH hasta valores indetectables después de 4-6 meses de tratamiento antirretroviral.†• Detección repetida de niveles de ARN-VIH en niños que mostraron inicialmente una respuesta al tratamiento antirretroviral con niveles indetectables.• Un incremento reproducible del número de copias de ARN-VIH en niños que han mostrado previamente una respuesta importante de los niveles de ARN-VIH, a pesar de tener niveles bajos y detectables de ARN-VIH. Este incremento justificaría un cambio del tratamiento si después de haber comenzado la pauta terapéutica se advierte un aumento superior a tres veces (>0,5 log₁₀) del número de copias en niños de edad ≥ 2 años y un aumento superior a cinco veces (0,7 log₁₀) en niños de edad < 2 años.
Consideraciones inmunológicas*
<ul style="list-style-type: none">• Cambio en la clasificación inmunológica (Tabla 3).• En niños con porcentajes de linfocitos CD4+ < 15% (es decir, los que pertenecen a la categoría inmunológica 3), una disminución persistente, igual o superior a cinco percentiles del porcentaje de linfocitos CD4+ (por ejemplo, desde el 15% hasta el 10%).• Una disminución rápida y mantenida del recuento absoluto de linfocitos CD4+ (por ejemplo, una disminución mayor del 30% en un período inferior a 6 meses).
Consideraciones clínicas
<ul style="list-style-type: none">• Deterioro progresivo del desarrollo neurológico.• Fracaso del crecimiento, definido como una disminución persistente de la velocidad de incremento del crecimiento-peso, a pesar de un apoyo nutritivo adecuado y sin otra posible explicación.• Progresión de la enfermedad, definida como la progresión desde una categoría pediátrica clínica hasta la siguiente (por ejemplo, desde la categoría clínica A hasta la categoría B).‡

*Antes de considerar el cambio de tratamiento, deben realizarse como mínimo dos determinaciones (con un intervalo mínimo de 1 semana).

† Cuando se contemplan los posibles cambios de fármacos, debe considerarse el nivel de ARN-VIH de los niños en el momento de comenzar el tratamiento y la reducción conseguida por el mismo. Por ejemplo, puede que no esté justificado un cambio inmediato del tratamiento cuando exista una disminución mantenida del número de copias de ARN-VIH de 1,5-2 log₁₀, aunque esos niños sigan teniendo niveles bajos detectables de ARN-VIH.

‡ Es posible que no esté indicado cambiar el tratamiento en los pacientes con parámetros inmunológicos y virológicos estables y progresión de una categoría clínica hasta la siguiente. Por tanto, en los pacientes en los que la progresión de la enfermedad no se asocie con un deterioro neurológico o un fracaso del crecimiento, a la hora de cambiar el tratamiento es necesario tener presente los parámetros virológicos e inmunológicos.

Tabla 14. **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

I. INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITIAN)

1. Abacavir (ABC), ZIAGEN®

Preparaciones: solución oral: 20 mg/ml; comprimidos de 300 mg.

Comprimidos en combinación con zidovudina y lamivudina: TRIZIVIR (300 mg AZT, 150 mg 3TC, 300 mg ABC).

Dosificación

- Dosis neonatal: no aprobado para niños < 3 meses; entre 1 y 3 meses en estudio una dosis de 8 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica/adolescentes: 8 mg/kg dos veces al día (máximo 300 mg dos veces al día).

2. Didanosina (dideoxinosina) (ddI), VIDEX®

Preparaciones: polvo pediátrico para solución oral (cuando se reconstituye como una solución que contiene un

- Compuesto antiácido: 10 mg/ml; comprimidos masticables con tampón: 25, 50, 100, 150 y 200 mg; polvo.

- Tamponado para solución oral: 100, 167 y 250 mg; cápsulas liberación tardía: VIDEX EC 125, 200, 250 y 400 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal (lactantes de edad < 90 días): 50 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas.
- Dosis pediátrica habitual: en combinación con otros antirretrovirales: 90 mg/m² cada 12 horas.
- Rango de dosificación pediátrica: 90-150 mg/m² cada 12 horas. (Nota: puede ser necesario dosis superiores en pacientes con una patología del SNC).
- Dosis en adolescentes/adultos: peso ≥ 60 kg: 200 mg dos veces al día; peso < 60 kg: 125 mg dos veces al día; puede darse una vez al día para mejorar la adherencia, pero dos veces al día consigue mejor respuesta terapéutica.
- VIDEX EC, dosis en adolescentes/adultos: peso > 60 kg: 400 mg una vez al día; peso < 60 kg: 250 mg una vez al día.

3. Lamivudina (3TC), EPIVIR®

Preparaciones: solución: 10 mg/ml; comprimidos: 150, 300 mg.

Comprimidos en combinación con zidovudina: COMBIVIR (300 mg de AZT y 150 mg de 3TC).

Comprimidos en combinación con AZT y Abacavir: TRIZIVIR (300 mg AZT, 150 mg 3TC, 300 mg ABC).

Dosificación

- Dosis neonatal (lactantes de < 30 días): 2 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica: 4 mg/kg dos veces al día.
- Dosis adolescentes/adultos: peso ≥ 50 kg: 150 mg dos veces al día; peso < 50 kg: 2 mg/kg dos veces al día.
- Dosis en adolescentes/adultos de COMBIVIR y de TRIZIVIR: 1 comprimido dos veces al día.

Tabla 14.(Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

4. Estavadina (d4T), ZERIT®

Preparaciones: solución: 1 mg/ml; cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal: en valoración en el protocolo PACTG-332.
- Dosis pediátrica: 1 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (hasta un peso de 30 kg).
- Dosis en adolescentes/adultos: peso corporal \geq 60 kg: 40 mg dos veces al día; peso corporal < 60 kg: 30 mg dos veces al día.

5. Zalcitabina (ddC), HIVID®

Preparaciones: jarabe: 0,1 mg/ml (investigación); comprimidos: 0,375 y 0,75 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica habitual: 0,01 mg/kg de peso corporal cada 8 horas.
- Dosis en adolescentes/adultos: 0,75 mg tres veces al día.

6. Zidovudina (ZDV, AZT), RETROVIR®

Preparaciones: jarabe: 10 mg/ml; cápsulas: 100 mg; comprimidos: 300 mg; concentrado para inyección/infusión

- Intravenosa: 10 mg/ml; comprimidos en combinación con 3TC (COMBIVIR) y 3TC y ABC (TRIZIVIR).

Dosificación

- Dosis en prematuros: (dosis neonatal estándar puede ser excesiva en prematuros). En estudio el protocolo PACTG-331: 1,5 mg/kg cada 12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas de edad; luego, aumentar hasta 2 mg/kg cada 8 horas.
 - Dosis neonatal (lactantes de edad < 90 días):
 - Oral: 2 mg/kg de peso cada 6 horas.
 - Intravenosa: 1,5 mg/kg cada 6 horas.
 - Dosis pediátrica habitual:
 - Oral: 160 mg/m² de superficie corporal cada 8 horas.
 - Intravenosa (infusión intermitente): 120 mg/m² de superficie corporal cada 6 horas.
 - Intravenosa (infusión continua): 20 mg/m² de superficie corporal por hora.
 - Rango de dosificación pediátrica: desde 90 mg/m² hasta 180 mg/m² cada 6-8 horas.
 - Dosis en adolescentes/adultos: 200 mg tres veces al día ó 300 mg dos veces al día.
-

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

II. INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITINAN)

1. Delavirdina (DLV), RESCRIPTOR®

Preparaciones: comprimidos: 100 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: desconocida.
- Dosis en adolescentes / adultos: 400 mg tres veces al día ó 600 mg dos veces al día (en investigación). No disponible en nuestro país.

2. Efavirenz (DMP –266), SUSTIVA®

Preparaciones: cápsulas 50, 100, 200, 600 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: administrar una vez al día;
 - 10 - < 15 kg: 200 mg
 - 15 - < 20 kg: 250 mg
 - 20 - < 25 kg: 300 mg
 - 25 - < 32,5 kg: 350 mg
 - 32,5 - < 40 kg: 400 mg
 - ≥ 40 kg: 600 mg

Actualmente no existen datos disponibles sobre la dosificación adecuada en menores de 3 años.

- Dosis en adolescentes/adultos: 600 mg una vez al día.

3. Nevirapina (NVP), VIRAMUNE®

Preparaciones: suspensión 10 mg/ml; comprimidos 200 mg.

Dosificación: se administra a una dosis inferior, que debe aumentarse gradualmente, lo que permite disminuir el desarrollo de exantema cutáneo.

- Dosis neonatal (hasta la edad de 2 meses): en estudio el protocolo PACTG-356: 5 mg/kg ó 120 mg/m², una vez al día durante 14 días, seguidos de 120 mg/m² cada 12 horas durante 14 días, y posteriormente, 200 mg/m² cada 12 h.
- Dosis pediátrica: 120 - 200 mg/m² cada 12 horas. Nota: se debe iniciar el tratamiento con 120 mg/m² (dosis máxima 200 mg), una vez al día durante 14 días. Aumentar hasta la dosis completa (120 - 200 mg/m²), que debe administrarse cada 12 horas (dosis máxima 200 mg cada 12 horas) si no se produce un exantema u otros efectos indeseables.

○

7 mg / kg cada 12 horas, con una edad < 8 años

4 mg / kg cada 12 horas, con una edad > 8 años

Nota: instaurar un tratamiento inicial con la dosis diaria durante 14 días e incrementar la dosis si no se produce un exantema u otro efecto indeseable.

- Dosis en adolescentes/adultos: 200 mg cada 12 horas. Nota: instaurar el tratamiento inicial con 200 mg, administrados una vez al día, durante los primeros 14 días. Aumentar hasta la dosis completa cada 12 horas, si el paciente no presenta un exantema cutáneo u otro efecto indeseable.

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

III. INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

1. Amprenavir (APV), AGENERASE®

Preparaciones: solución oral de 15 mg/ml; cápsulas de 50 y 150 mg.

Dosificación:

No recomendado en niños menores de 4 años.

- Dosis pediátrica/adolescentes (<50kg): en niños de 4-12 años de edad ó 13-16 años y peso inferior a 50 kg:
 - Solución oral: 22,5 mg/kg dos veces al día, ó 17 mg/kg tres veces al día (dosis máxima diaria 2.800 mg).
 - Cápsulas: 20 mg/kg dos veces al día, ó 15 mg/kg tres veces al día (dosis máxima diaria 2.400 mg).

2. Indinavir (IDV), CRIVAN®

Preparaciones: cápsulas: 200 y 400 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida. Debido al efecto secundario de la hiperbilirrubinemia, no debe administrarse este fármaco en neonatos hasta que se disponga de información adicional.
- Dosis pediátrica: en estudio en ensayos clínicos; 500 mg/m² de superficie corporal cada 8 horas. Los pacientes con una superficie corporal pequeña pueden precisar dosis inferiores (300-400 mg/m² cada 8 h).
- Dosis en adolescentes/adultos: 800 mg cada 8 horas.

3. Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV), KALETRA®

Preparaciones: solución pediátrica oral con 80 mg de LPV y 20 mg de RTV por ml; cápsulas con 133'3 mg de LPV y 33'3 mg de RTV.

Dosificación:

- Dosis neonatal: no existen datos farmacocinéticos en niños menores de 6 meses.
 - Pacientes que no reciben tratamiento concomitante con nevirapina o efavirenz:
- Dosis pediátrica: de 6 meses a 12 años (sin NVP o EFV)
 - 7 - < 15 kg: 12 mg LPV y 3 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - 15 – 40 kg: 10 mg LPV y 2'5 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - > 40 kg: 400 mg LPV y 100 mg RTV (3 cápsulas ó 5 ml) dos veces al día con alimentos.
- - 230 mg LPV y 57'5 mg RTV / m² dos veces al día, con alimentos, hasta una dosis máxima de 400 mg LPV / 100 mg RTV.
- Dosis adolescentes/adultos: 400 mg LPV / 100 mg RTV (3 cápsulas ó 5 ml) dos veces al día, con alimentos.
 - Pacientes que reciben tratamiento concomitante con nevirapina o efavirenz (que induce el metabolismo de lopinavir, disminuye los niveles plasmáticos y obliga a la administración de una dosis más elevada de LPV/RTV) y en los pacientes con tratamiento previo y sospecha de una disminución de la susceptibilidad a lopinavir (como en los pacientes con tratamiento previo con otros IPs):

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

- Dosis pediátrica: de 6 meses a 12 años (sin NVP o EFV)
 - 7 - < 15 kg: 13 mg LPV y 3'25 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - 15 – 40 kg: 11 mg LPV y 2'75 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - > 40 kg: 533 mg LPV y 133 mg RTV (4 cápsulas ó 6'5ml) dos veces al día con alimentos.
-
- 300 mg LPV y 75 mg RTV / m² dos veces al día, con alimentos, hasta una dosis máxima de 533 mg LPV / 133 mg RTV.
- Dosis adolescentes/adultos: 533 mg LPV / 133 mg RTV (4 cápsulas ó 6'5 ml) dos veces al día, con alimentos.

4. Nelfinavir (NFV), VIRACEPT®

Preparaciones: polvo para suspensión oral: 50 mg en el nivel 1 de la cucharilla dosificadora (200 mg en el nivel 1 de la cucharilla de té); comprimidos de 250 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: en estudio en el protocolo PACTG-353: 40 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica: actualmente en revisión; la dosis aprobada por la FDA es de 20 – 30 mg / kg de peso corporal tres veces al día. Sin embargo, suelen emplearse dosis más elevadas, de 45 mg / kg cada 8 horas. Se está estudiando una dosificación dos veces al día (dosis de 50 – 55 mg / kg) en pacientes pediátricos más mayores (> 6 años de edad).
- Dosis en adolescentes/adultos: 1.250 mg (5 comprimidos) dos veces al día ó 750 mg (3 comprimidos) tres veces al día. En adultos se están estudiando dosis de 1.500 mg (6 comprimidos) dos veces al día.

5. Ritonavir (RTV), NORVIR®

Preparaciones: solución oral: 80 mg/ml; cápsulas: 100 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: en estudio en el protocolo PACTG-354 (farmacocinética de dosis única).
- Dosis pediátrica habitual: 400 mg/m² de superficie cada 12 horas. Para disminuir al mínimo las náuseas/vómitos, se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/m² superficie cada 12 horas, y aumentar gradualmente la dosis durante un período de 5 días, según la tolerancia, hasta la dosis completa.
- Rango de dosificación pediátrica: 350-400 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas.
- Dosis en adolescentes/adultos: 600 mg dos veces al día. Para disminuir al mínimo las náuseas/vómitos se debe iniciar el tratamiento con 300 mg dos veces al día e incrementar la dosis gradualmente, durante un período de 5 días, según la tolerancia, hasta la dosis completa.

6. Saquinavir, INVIRASE® (cápsulas gelatina dura) y FORTOVASE® (cápsulas gelatina blanda)

Preparaciones: cápsulas de gelatina dura: 200 mg; cápsulas de gelatina blanda: 200 mg. Tener presente que no se recomienda el uso de saquinavir-HGC (Invirase) excepto en combinación con ritonavir.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: en estudio: 50 mg / kg cada 8 horas como único inhibidor de la proteasa y 33 mg / kg cada 8 horas como tratamiento habitual con nelfinavir.
- Dosis en adolescentes/adultos: cápsulas de gelatina blanda: 1200 mg tres veces al día ó 1.600 mg dos veces al día.

Bibliografía

1. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. *N Engl J Med* 1994;1173 -1180.
2. Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L., et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29: 484 -494.
3. HIV/AIDS. Treatment Information Service (ATIS). Recommendations for use antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. August 30, 2002. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
4. Recomendaciones de GESIDA. Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244 - 303.
5. CDC 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (no. RR-12).
6. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infection among HIV-1 infected persons. *MMWR* 2002; 51 (no RR-8).
7. Manual de vacunas en Pediatría. Edición española 2001. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.
8. USPHS / IDSA. Prevention of opportunistic infections working group 1999. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with immunodeficiency virus. *MMWR* 1999; 48 (no RR-10): 1-66.
9. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. December 2001. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
10. Sharland M., Castelli G., Ramos J. T., et al. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines for HIV- infected children. *HIV Medicine* 2002; 3: 215- 226.
11. Jaquet D., Levine M., Ortega-Rodriguez E., et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000; 14: 2123 - 2128.

Capítulo 46

NEFROPATÍA EN EL PACIENTE VIH

Bosco Barón Franco, José Manuel Lomas Cabezas y Juana M^a García Moreno

INTRODUCCIÓN

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la afectación del riñón es una complicación relativamente frecuente, pudiendo verse afectado de diversas maneras, tanto de forma directa (por acción del virus) como indirecta, aunque las complicaciones renales más frecuentes generalmente están relacionadas con las complicaciones sistémicas del SIDA y de sus tratamientos.

Durante la pasada década en EE.UU. los pacientes con infección por VIH desarrollaron insuficiencia renal terminal (IRT) y comenzaron a recibir diálisis en un porcentaje que creció sobre un 20% anual (1). La prevalencia de la afectación renal severa oscila entre 3-20% en la insuficiencia renal aguda (IRA) o la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GFS) que oscila entre 1 y 23% según la población estudiada. No hay datos actualmente de la proporción de enfermos VIH con daño renal leve o moderado ya que los estudios generalmente están sesgados por la selección de pacientes con enfermedad avanzada o que necesitan biopsia. En una serie de 85 autopsias realizadas en España en 1996 apareció daño renal en 50 (58'8% de ellas) (2).

El pronóstico de pacientes con VIH e IRT es malo, con una mortalidad que supera el 30% un año después del inicio de la diálisis (3). El aumento progresivo del número de enfermos con SIDA que sobreviven con terapia TARGA, resultará en una expansión similar del número de pacientes que progresarán a IRT, a pesar del potencial efecto beneficioso del TAR en la supervivencia de los pacientes con IRT.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)

(Ver algoritmo diagnóstico de Insuficiencia renal aguda en el paciente VIH).

Es la complicación renal más frecuente en el paciente VIH, teniendo con frecuencia un origen multifactorial: depleción de volumen, fármacos, sepsis, etc. La hipovolemia y los fármacos son las dos causas más frecuentes.

Tabla 1. **Causas de la insuficiencia renal aguda** (4)

1. Depleción de volumen: diarrea, descenso de ingesta líquida, fiebre, etc.
2. Fármacos <ul style="list-style-type: none">• Necrosis Tubular Aguda: Contrastes yodados, Aminoglucósidos, Anfotericina B• Nefritis Intersticial Aguda: Sulfamidas, Cotrimoxazol, Rifampicina, AINEs, Foscarnet• Obstrucción Intratubular por Cristaluria: Sulfadiacina, Aciclovir
3. Sepsis
4. Hipotensión
5. Hipoxia
6. Síndrome microangiopático: SHU, PTT
7. Uropatía Obstructiva <ul style="list-style-type: none">• Fibrosis retroperitoneal• Lesiones infiltrativas renales: Sarcoma de Kaposi, Carcinoma, Linfoma o Amiloidosis
8. Infecciones Sistémicas <ul style="list-style-type: none">• <i>Mycobacterium</i> sp• <i>Candida</i> sp• Endocarditis bacteriana
9. Hiperuricosuria tras quimioterapia del linfoma

La IRA tiende a ser de intensidad moderada y se acompaña de buen pronóstico, recuperando normalmente la función renal (excepto cuando los aminoglucósidos son la causa) y presentando una baja mortalidad; a pesar de ello hay pacientes que precisan de diálisis durante la fase aguda. Normalmente presentan una proteinuria baja.

El tratamiento pasa por medidas generales, retirar o tratar las causas responsables si se encuentran, y medidas farmacológicas similares a cualquier insuficiencia renal aguda en paciente no VIH (5). La hemodiálisis o diálisis peritoneal se ofertará a aquellos pacientes subsidiarios de la misma (ver más adelante).

NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIH (NAVIH)

Es la forma más típica de nefropatía asociada a la infección por VIH, caracterizada por proteinuria de alto grado y progresión rápida a insuficiencia renal terminal.

Afecta aproximadamente al 2-10% de los pacientes infectados por VIH, pero es mucho más frecuente en pacientes de raza negra, siendo otros factores de riesgo el sexo masculino, un recuento de linfocitos CD4 + bajo y el consumo de drogas por vía parenteral. En la serie de autopsias ya comentada realizadas en un hospital en nuestro país, no apareció ningún caso de NAVIH.

La lesión histopatológica típica es una glomerulosclerosis focal, con colapso del glomérulo, pudiendo existir además un daño tubular severo. Estas anomalías pueden aparecer también en pacientes sin infección VIH. Parece que el VIH juega un papel directo en la lesión, aunque requiere un factor genético concurrente (6).

Clínicamente es típica la existencia de un síndrome nefrótico con proteinuria severa e hipoalbuminemia, pero la presencia de edemas es rara para esta hipoalbuminemia, siendo infrecuente la aparición de hipertensión secundaria. En la ecografía renal, los riñones aparecen de tamaño normal o aumentado. La evolución a IRT suele ocurrir en menos de 10 meses desde el diagnóstico, normalmente de 1 a 4 meses (7).

La biopsia renal estaría indicada igual que en otras enfermedades renales sin infección VIH de base, tal y como proteinuria de rango nefrótico o pérdida de función renal progresiva en aquellos en que se sospeche que el conocimiento de la histología de la lesión renal puede cambiar el tratamiento a seguir, especialmente en pacientes de raza blanca en los que la NAVIH es mucho más infrecuente.

Respecto al tratamiento existen evidencias preliminares sobre la mejoría de la función renal en pacientes con NAVIH avanzada tras instaurar terapia antirretroviral TARGA (8), aunque no existe ningún estudio controlado al respecto.

Algunas evidencias muestran el beneficio del fosinopril en nefropatía precoz por VIH con creatinina basal inferior a 2 mg/dl. Por ello, a pesar de la ausencia de ensayos fiables, los pacientes con NAVIH deberían ser tratados con terapia TARGA y, dada la posible eficacia y escasa toxicidad, deben añadirse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) siempre que no existan concentraciones plasmáticas de creatinina superiores a 2 mg/dl ni hiperpotasemia marcada (9).

Existen algunos estudios que avalan el uso de prednisona en estos pacientes, mejorando la función renal pero aumentando el riesgo de infecciones oportunistas. Similar situación ocurre con la ciclosporina. Por tanto el papel de los corticoides y la ciclosporina en la NAVIH no está claro, por lo que habría que sopesar el riesgo de infección frente a una posible mejoría de la función renal.

OTRAS CAUSAS DE NEFROPATÍA EN EL PACIENTE VIH

Infecciones: microabscesos renales en el contexto de bacteriemias, micobacterias, CMV, nocardiasis, hongos (*Candida*, *Criptococo*, *Aspergillus*, *Mucor*...)

Tabla 2. IRA inducida por fármacos nefrotóxicos

Fármacos potencialmente nefrotóxicos	Comentarios de interés
Indinavir	Nefro/urolitiasis
Adefovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Tenofovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Pentamidina	Rabdomiolisis, hiperpotasemia, IRA
Aciclovir	Cristaluria, obstrucción intratubular
Valaciclovir	IRA/SHU like
Cidofovir	Daño tubular, proteinuria, elevación creatinina
Foscarnet	Necrosis tubular aguda
Anfotericina B	Hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia, IRA
Aminoglicósidos	IRA no oligúrica
TMT-SMX	Nefritis túbulo-intersticial, hiponatremia, NTA
Betalactámicos	Nefritis túbulo-intersticial

Nefropatía IgA asociada al VIH (10): mediada por inmunocomplejos. Más rara que la glomeruloesclerosis asociada al VIH. Casi exclusiva de blancos. Caracterizada por hematuria macroscópica o microscópica y proteinuria mínima. Evolución lenta, posibles remisiones espontáneas aunque se recomienda tratar con IECA y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II siempre que exista proteinuria (11).

Glomerulonefritis (GN) postinfecciosa: La forma de presentación es muy variable: paciente asintomático, hematuria microscópica, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico. Aunque la normalización de la creatinina plasmática es rápida (en las primeras tres-cuatro semanas), las anomalías urinarias (proteinuria y hematuria) pueden persistir durante meses. Generalmente sólo requiere tratamiento de soporte.

Nefropatía membranosa: la aparición de síndrome nefrítico en estos pacientes es debida a una posible infección asociada por VHB, la única causa de nefropatía membranosa junto con el LES (lupus eritematoso sistémico) que se asocia a hipocomplementemia. Parece ser que está en relación con el depósito de HBeAg y anti-Hbe (12), o a sífilis.

Glomerulonefritis membranoproliferativa en relación a la infección intercurrente por VHB (en relación con el depósito de inmunocomplejos) o por crioglobulinemia mixta (donde la coinfección por VHC tiene un importante papel).

Nefropatía inducida por heroína: glomeruloesclerosis focal con especial predilección por pacientes negros. A diferencia de la glomeruloesclerosis focal asociada al VIH suele tener un curso lento. La hipótesis propuesta es que esta nefropatía viene dada por las toxinas exógenas que se consumen junto a la heroína (13).

Microangiopatía trombótica: Caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple. La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) se caracteriza además por fiebre, alteraciones neurológicas y fallo renal, todos estos, excepto las alteraciones neurológicas, también ocurren en pacientes con síndrome hemolítico-urémico (SHU) (14-15). Mecanismo desconocido, parece implicado un efecto citopático directo del VIH sobre el endotelio. La plasmaféresis es el tratamiento de elección, pero aunque induce remisión hematológica no está claro si tiene efecto sobre la función renal. En la era TARGA las descripciones de microangiopatía trombótica han sido anecdóticas y observadas en pacientes no tratados. La razón para esto subyace en el bajo porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada con el consiguiente bajo riesgo de IO y neoplasias asociadas a SIDA, factores demostrados de mayor riesgo para el desarrollo de microangiopatía trombótica en el paciente VIH. Hay que prestar atención a la posible aparición de un SHU-like en relación con la administración de dosis altas de valaciclovir.

Enfermedades infiltrativas: aunque de forma poco significativa la infiltración renal por neoplasias o amiloidosis deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la nefropatía del paciente VIH. Entre las neoplasias, las principales implicadas son carcinoma, linfoma, sarcoma de Kaposi y mieloma múltiple.

Indicaciones para biopsia renal: La biopsia renal estaría indicada en las siguientes circunstancias (16):

- Necrosis tubular aguda prolongada (más de tres semanas)
- Insuficiencia renal aguda glomerular (proteinuria-hematuria): cuando la proteinuria es superior a 1 g/día
- Nefritis túbulo-intersticial que no mejora tras la retirada del fármaco responsable

Diálisis e infección VIH

Las indicaciones son las mismas que las de la población general.

Son indicaciones absolutas:

- Pericarditis urémica
- Encefalopatía urémica
- Trastornos metabólicos refractarios a tratamiento médico:
 - Hiperpotasemia
 - Acidosis metabólica
 - Sobrecarga de volumen refractaria a tratamiento médico

Comparado con la población general sin nefropatía, los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal presentan un mayor porcentaje de falsos positivos (4-9%) en el ELISA y de resultados indeterminados en el *Western-blot* (17). Todo esto parece ser que en relación con la presencia de reactividad cruzada mediada por anticuerpos del grupo HLA-II.

Recomendaciones generales

- En aquellos pacientes con insuficiencia renal leve (creatinina sérica < 2mg/dl y proteinuria <1 g/24h) y ausencia de comorbilidad, si su función renal permanece estable deben ser revisados 2-3 veces/año.
- Es recomendable consultar con un nefrólogo en caso de insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica > 2mg/dl o TFG < 50 ml/min) y cuando proteinuria > 1g/24h. Estos pacientes requerirán controles periódicos cada 2-3 meses. Un acceso vascular permanente para el programa de hemodiálisis periódicas es obligatorio cuando la TFG está en torno a 15 ml/min (20 ml/min en diabéticos) y deberán ser revisados cada 1-2 meses.
- En los pacientes con insuficiencia renal es recomendable aconsejarles sobre medidas dietéticas: restricción proteica, control de TA, dislipemia y balance electrolítico. En cada visita deberán ser medidos de forma rutinaria: electrolitos séricos, BUN, creatinina, calcio, fósforo, albúmina sérica, sedimento de orina, hemoglobina.

Trasplante renal en personas con infección VIH

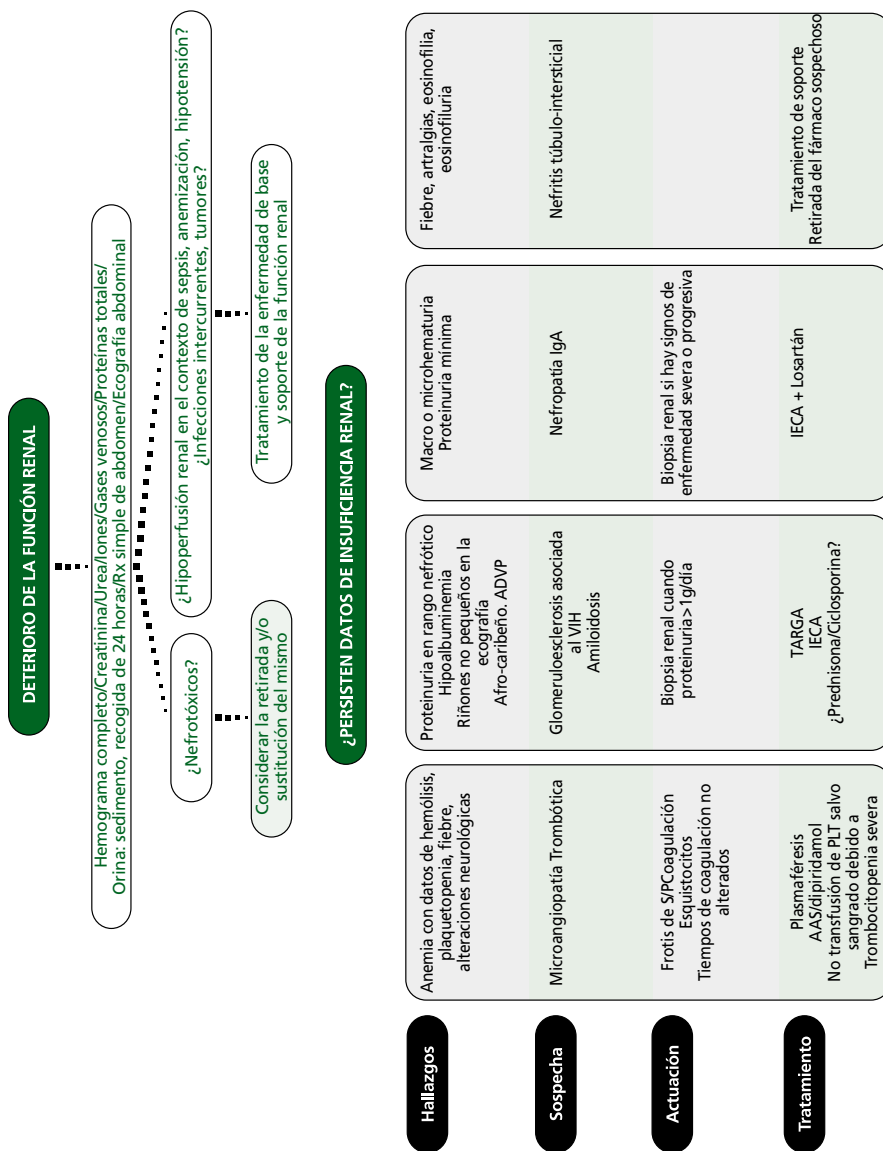
Los pacientes con infección VIH han sido históricamente excluidos de los programas de trasplante de órganos sólidos en base a los potenciales efectos adversos que la terapia inmunosupresora, requerida para asegurar el éxito del trasplante, tendría sobre un paciente ya de por sí inmunodeprimido. Las considerables mejoras en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con infección VIH, y el hecho de que el pronóstico a

largo plazo del paciente VIH sometido a diálisis se haya modificado notablemente desde la introducción del TARGA ha obligado a los centros de trasplantes a replantearse su política respecto a esta población. Las mayores tasas de supervivencia a largo plazo se han obtenido en aquellos pacientes en los que se utilizó la ciclosporina como inmunosupresor (a la que se le otorga la capacidad de interferir con los "target" del propio VIH).

De esta forma se están desarrollando ensayos clínicos que permitan determinar con fiabilidad el impacto del trasplante renal y la inmunosupresión postrasplante en la progresión de la enfermedad por el VIH, el impacto de la infección VIH en la función y supervivencia del injerto y las interacciones farmacocinéticas entre los agentes inmunosupresores y el TAR.

Actualmente pacientes con más de 200 linfocitos CD4 + y CV indetectable podrían ser candidatos a trasplante desconociendo su eficacia a largo plazo.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de insuficiencia renal aguda en el paciente VIH



Nota: en todo paciente VIH con insuficiencia renal, debe investigarse también la coexistencia de problemas médicos predisponentes al desarrollo de la misma, como son: diabetes, hipertensión, conectivopatías, VHB, VHC, crioglobulinemia, litiasis renal, prostatismo, antecedentes familiares de enfermedad renal (p.e. enf poliquística severa).

Bibliografía

1. Szczech L. Renal diseases associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: epidemiology, clinical course and management. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 115-9.
2. Martínez Hernández PL, Peña Sánchez de Rivera JM, et al. El espectro de la patología renal en la infección por el VIH: descripción de 85 autopsias y correlación clínico-patológica. *Rev Clin Esp* 1996;196:577-583.
3. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:138-152.
4. Dellow EL, Unwin RJ, Miller RF. Presentation, diagnosis, and management of renal failure in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:71-77.
5. González-Zárate P, Aguirrebengoa K, Montejo Baranda M. Riñón y SIDA. *Rev Clin Esp* 1996; 196:575-6.
6. Rose BD, Appel GB. Collapsing FGS and other renal diseases associated with HIV infection. UpToDate versión 10.2 (última corrección 9 Mayo 2002).
7. Ross MJ, Klotman PE, Winston JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:637-645.
8. Dramatic improvement of renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected woman treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 805-806.
9. Sothinathan R, Briggs WA, Eustace JA. Treatment of HIV-associated nephropathy. *AIDS Patient Care STDS* 2000;15:363-371.
10. Kimmel P, Phillips T, Ferreira-Centeno A. Idiopathic IgA nephropathy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1992; 327:702.
11. Russo D, Pisani A, Balletta M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with Ig A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851.
12. Lai K, Li P, Lui S, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1992; 324:1457.
13. Seney F, Burns D, Silva F. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:1.
14. Gervasoni C, Ridolfo A, Vaccarezza M, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1534-1540.
15. Benítez M, Boto A, Colchero J, et al. Haemolytic-uraemic syndrome in a patient infected by VIH. *Nefrol Haemod and Transpl* 1997;2:362.
16. Winston J, Burns G, Klotman P, et al. Treatment of HIV associated nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 293.
17. Vardinon N, Yust I, Katz O, et al. Anti HIV indeterminate Western blott in dialysis patients: a long term follow up. *Am J Kid Dis* 1999; 34:146.

Capítulo 47

LAS CASAS DE ACOGIDA PARA ENFERMOS DE SIDA. SU UTILIDAD EN LA ÉPOCA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

Antonio Vergara de Campos, Antonio Bascuñana Quirell y José Antonio Girón González

INTRODUCCIÓN

La aparición de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), a finales del siglo XX, determinó un impacto, social y sanitario, enorme y devastador. Los países desarrollados que creían estar próximos al control de muchas de las más graves enfermedades se ven asolados por una epidemia desconocida y mortal. Los países no desarrollados sufrieron y sufren una catástrofe continuada sin un final aparente en el horizonte.

El SIDA, como ninguna otra enfermedad, reunió los requisitos para producir rechazo social: se trataba de una enfermedad nueva, de origen **desconocido, contagiosa y mortal que afectaba a personas ajenas a la "normalidad social"**: homosexuales, drogadictos, prostitutas, pobres. El miedo global e individual era la consecuencia inmediata de todo y el rechazo al afectado una conducta probable. Más aún, las circunstancias previas de vida de muchos de los infectados por VIH favorecían la ausencia de un entorno familiar que pudiera facilitarles los cuidados básicos, abocándoles a situaciones de desamparo.

Las Casas de Acogida para Enfermos de SIDA (CAES) nacen como recursos caritativos para proporcionar cuidados a estas personas. En ellas se proporciona alojamiento, aseo, alimentación, atención sanitaria y cuidados paliativos de tal forma que los enfermos infectados por VIH puedan vivir y morir con dignidad. No es de extrañar que quienes proporcionan inicialmente estas atenciones sean asociaciones religiosas y otras organizaciones no gubernamentales, cargadas de buena fe, voluntarismo y solidaridad pero carentes con frecuencia de un soporte sanitario y técnico especializado.

CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DEL ENFERMO INFECTADO POR VIH EN ANDALUCÍA

Desde la detección de los primeros casos, se hizo evidente que las características de los enfermos infectados por VIH en Andalucía diferían especialmente en el aspecto socio-cultural de las de los afectados en los países anglosajones en los que se desarrollaban las principales líneas clínicas de investigación. Los enfermos de nuestra comunidad eran mayoritariamente toxicómanos o ex-toxicómanos, de bajo nivel cultural, con escasos recursos económicos y con dificultades sociales o incluso marginalidad. Estas

características, muy evidentes en los primeros años, siguen estando presentes, aunque en menor grado, en la actualidad (1).

La investigación sobre la infección por VIH y los descubrimientos de nuevos fármacos antirretrovirales han transformado a aquella en una enfermedad crónica y controlable clínicamente. Sin embargo, para ello es imprescindible un adecuado cumplimiento terapéutico. Las características socio-culturales previamente indicadas en un subgrupo de los enfermos atendidos en Andalucía conllevan, por un lado, la ignorancia sobre los avances científicos, el incumplimiento terapéutico, el desarrollo o recaída de los procesos oportunistas, la progresión de la inmunodeficiencia; y por otro, la persistencia en los hábitos tóxicos. La muerte, a veces en circunstancias humanamente lamentables, es el evento final esperado de ambas vías. Ante esta situación, el sentimiento de fracaso o frustración es frecuente en el personal sanitario.

NECESIDAD DE UN ENFOQUE GLOBAL DE LA ASISTENCIA AL ENFERMO INFECTADO POR VIH CON PROBLEMAS GRAVES SOCIO-SANITARIOS

La atención al enfermo infectado por VIH con problemas de marginalidad grave, un colectivo cuantitativa y cualitativamente importante para el que se ha acuñado la expresión **SIDA social**, ha sido tratada de forma escasa y tardía por la comunidad médica. En nuestro país las diferentes recomendaciones de GESIDA han obviado este tema hasta su reunión de 2002. En ellas, aunque no se mencionan las CAES, se señala la necesidad de un enfoque multidisciplinar que incluya una mejora de las condiciones de vida del afectado (2).

Las características comunes de los enfermos con SIDA social son las siguientes:

1. La vía de adquisición de la infección por VIH suele ser el uso de drogas por vía parenteral. La adicción a diferentes sustancias psicotropas, por vía parenteral o, más frecuentemente, por vía oral o inhalada, sigue estando presente.
2. Son individuos marginados y excluidos socialmente. Sólo un 3-5% presentan vivienda propia y menos del 10% ha superado los estudios elementales. La marginación y la toxicomanía se influyen mutuamente, agravando ambas situaciones. La malnutrición, fundamentalmente calórica, es un fenómeno común resultante, con porcentajes en el momento de su ingreso del 50-70% de los individuos acogidos (3).
3. Cuando precisan hospitalización, éstas suelen estar relacionadas con la drogadicción, inmunodeficiencia avanzada, patología asociada a agrupación en espacios reducidos, alteraciones higiénicas o a malnutrición. Las estancias hospitalarias de estos enfermos son más prolongadas y los reingresos frecuentes (4). El hospital resuelve los problemas agudos, sin ser capaz de actuar sobre las otras condiciones que afectan a la salud.
4. La aplicación y seguimiento de un tratamiento antirretroviral o frente a otras patologías, frecuentemente detectadas en este grupo de enfermos (como la tuberculosis), son difíciles de conseguir. El incumplimiento terapéutico es frecuente (5,6).
5. Son, en definitiva, personas que más consumen recursos hospitalarios y se benefician escasamente de las terapias anti-VIH de alta eficacia (7).

En la figura 1 se muestran los lugares de procedencia de los acogidos en el Hogar Gerasa y los dispositivos asistenciales a través de los que llegan. La figura 2 ofrecen una clasificación de los acogidos en el mismo Hogar basada en la situación clínica y social a su llegada.

Posiblemente la mejor forma de proporcionar unos cuidados eficaces y de optimizar los esfuerzos humanos y económicos sea realizar un enfoque integral de la asistencia a estos afectados, tratando al mismo tiempo la drogodependencia, sus circunstancias sociales, la infección por VIH y sus procesos oportunistas. Esta asistencia integral debe ser individualizada, priorizándose uno u otro aspecto según las características del paciente. Desde esta perspectiva, las CAES se convierten en un elemento clave, al poder proporcionar los cuidados de forma coordinada y prolongada.

OBJETIVOS DE LAS CASAS DE ACOGIDA PARA ENFERMOS DE SIDA

Las razones por las que las CAES son un recurso básico en el tratamiento del **SIDA social** son las siguientes:

1. Tratamiento de la drogadicción y sus circunstancias socio-familiares. El consumo de una droga por primera vez es voluntario. No obstante, se ve influida por diversos factores externos, tales como la presión del medio y la disponibilidad. El consumo posterior y habitual de drogas se realiza de forma compulsiva y en gran medida involuntaria, modulada por las redes dopaminérgicas y serotoninérgicas de recompensa cerebral (8). El usuario de drogas psicótropas es un enfermo crónico, que puede recaer incluso tras largos períodos de abstinencia.

La drogadicción, como cualquier otra enfermedad crónica, requiere una asistencia continuada. En otros procesos crónicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, broncopatías crónicas), que precisan cambios de conducta además de la medicación específica, se han identificado diversos parámetros que contribuyen al mal cumplimiento terapéutico: nivel socio-económico bajo, procesos psiquiátricos preexistentes y falta de apoyo familiar. Precisamente estas son las circunstancias en las que se desenvuelven los afectados por SIDA social, justificando el abandono repetido de las terapias (9).

Las CAES proporcionan un ámbito adecuado para realizar el tratamiento multidisciplinario indispensable en estos casos. En ellas se valora la situación de la drogodependencia y se establecen terapéuticas individualizadas, cuyo objetivo es la reinserción social en condiciones dignas. En ocasiones y tras una adecuada recuperación física, será preciso integrar al acogido en un recurso específico para drogodependientes (Comunidad Terapéutica o Piso de Reinserción), como paso previo y necesario a la integración en la sociedad.

2. Tratamiento de la infección por VIH y procesos oportunistas. La infección avanzada por VIH precisa cuidados especializados y una vigilancia terapéutica en ocasiones complicada, de tal modo que es conocido que la evolución de los enfermos infectados por VIH es mejor si los cuidados son proporcionados por personas con experiencia en ellos.

Los dos factores pronósticos más importantes relacionados con la mortalidad de enfermos con SIDA son la adherencia al tratamiento y el grado de inmunodeficiencia (10,11). Las consideraciones previamente indicadas para justificar las recaídas en la drogodependencia son válidas también en lo referente al tratamiento antirretroviral; de ahí que el cumplimiento terapéutico sea subóptimo en enfermos con SIDA social. Por otra parte se ha comprobado un incremento en la prevalencia de resistencia a antirretrovirales, siendo ésta mayor cuando se realizan tratamientos subóptimos (12). Similares razones pueden esgrimirse para la necesidad de cumplir la profilaxis y el tratamiento de los diferentes procesos oportunistas en los enfermos infectados por VIH. Especial atención por su frecuencia y transmisibilidad debe tenerse en nuestro medio con la tuberculosis. En un reciente informe del Centro de Prevención y Tratamiento de la Tuberculosis de Jerez (Dr. A. Lobo) se identificaba, entre las características de los incumplidores del tratamiento antituberculoso, a enfermos VIH+ y/o drogodependientes con problemas de marginalidad, señalándose la necesidad de proporcionar un tratamiento directamente observado en este grupo. Esta situación representa un potencial problema epidemiológico al que no se ha dado respuesta (13).

Las CAES presentan características que permiten una actuación adecuada frente a la infección por VIH y a los procesos oportunistas:

- a) Están atendidas por personas con experiencia en la infección por VIH y proporcionan cuidados médicos y de enfermería actualizados y adecuados.
- b) Proporcionan educación sanitaria precisa para que estos enfermos puedan realizar un buen autocuidado con posterioridad.
- c) El tratamiento directamente observado realizado en las mismas garantiza el cumplimiento de la terapia antirretroviral y con ello respuestas inmunes y virológicas adecuadas y una menor prevalencia de resistencias entre los enfermos.
- d) Al coincidir en el mismo colectivo la infección por VIH y la tuberculosis, las CAES se convierten en un recurso idóneo para asegurar una cumplimentación adecuada del tratamiento tuberculostático, con los repercusiones epidemiológicas que conlleva. Un estudio reciente realizado en las mismas ha demostrado que, a pesar de las consideraciones previas y el riesgo de virus multirresistentes, este tratamiento directamente observado es eficaz sobre la recuperación inmune y sobre la carga viral de estos individuos (14), hecho que hemos podido comprobar en nuestros propios acogidos (15).

Si condicionamos el inicio del tratamiento de la drogodependencia a la estabilización de la infección VIH posiblemente estemos perdiendo tiempo para mejorar las condiciones personales que faciliten un buen cumplimiento de los antirretrovirales. Si condicionamos el inicio del tratamiento anti-VIH a la estabilización de la drogodependencia posiblemente no encontremos un momento de suficiente seguridad para ello ya que como cualquier proceso crónico es potencialmente recidivante, máxime si el afectado vive en circunstancias de severa marginalidad (15-19). En definitiva, es indispensable sacar a estos enfermos del círculo vicioso (interacción droga-infección VIH-exclusión social) en el que viven. Todo ello debe realizarse considerando los pro-

blemas reales de coordinación entre los diferentes recursos (Hospitales, Atención primaria, Trabajadores sociales, Centro de Atención a Drogodependientes) que obliga al afectado a tiempos de espera en los que incluso en pocos días se puede perder todo el camino positivo realizado durante meses.

En la actualidad las CAES son el mejor recurso para realizar la indispensable actuación coordinada sobre los problemas que afectan a estas personas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CASAS DE ACOGIDA PARA ENFERMOS DE SIDA

Las CAES deben tener suficiente capacidad para proporcionar al afectado por **SIDA social** una asistencia global y eficaz. En términos concretos las CAES deben ser centros dotados de los siguientes recursos:

1. **Instalaciones generales.** Deben ser las ordinarias de cualquier Hogar con especial atención a la supresión de barreras arquitectónicas. Las habitaciones deben estar dotadas de baños acondicionados para minusválidos. Asimismo se precisa una zona equipada con equipos básicos de rehabilitación, una enfermería acondicionada para administrar terapias básicas y una sala de terapia ocupacional.
2. **Recursos humanos**
 - 2.1. Personal médico y de enfermería, conocedor del manejo de la drogodependencia y de la infección VIH y sus complicaciones, con capacidad para prestar asistencia continuada.
 - 2.2. Trabajador social que realice las labores propias de su profesión, especialmente aquellas encaminadas a regularizar la situación administrativa de los acogidos (un número considerable llegan sin documentación), establecer vínculos con sus familiares y coordinar la búsqueda de recursos más conveniente para su situación.
 - 2.3. Educador, tanto en materias académicas elementales como en estrategias conductuales generales y específicas para drogodependientes.
 - 2.4. Fisioterapeuta, encargado de la rehabilitación de los enfermos con limitaciones físicas, habitualmente aparecidas como consecuencia de patología neurológica o muscular residual relacionada con sobredosis de drogas, con la propia infección por VIH o con procesos oportunistas.
 - 2.5. Psicólogo, entre cuyas misiones figuran, aparte de las habituales de su práctica clínica, el inicio de las actuaciones terapéuticas relacionadas con la drogodependencia en coordinación con los dispositivos de la red de atención a drogodependientes.
 - 2.6. Cuidadores-celadores que mantengan una asistencia continuada a los acogidos.

Todos ellos deben realizar actuaciones coordinadas a fin de programar la mejor estrategia terapéutica a seguir con cada uno de los acogidos. En la Tabla I se exponen los criterios de valoración para la acogida en el Hogar Gerasa. Según las características

de cada centro, estas personas podrán ser voluntarios o con vinculación laboral al Hogar. Mención aparte merecen la comunidad religiosa de las Hijas de la Caridad que desde el principio han liderado en España la atención a este colectivo, asumiendo en la actualidad la dirección y coordinación de las principales tareas en tres de las cuatro CAES de Andalucía, con una destacable eficacia social y sanitaria. Sin su decidida acción hubiera sido imposible la trayectoria de las CAES en Andalucía y nunca habiéramos alcanzado a comprobar su eficacia social y sanitaria.

COROLARIO Y CONCLUSIONES

La actuación contra el SIDA no es sólo farmacológica. Los factores sociales influyen de forma marcada en la evolución clínica, especialmente de los enfermos que sufren exclusión social.

En la actualidad las CAES son un recurso no reemplazable que ocupan el difícil espacio socio-sanitario. Realizan su labor en los afectados por **SIDA social**, encaminadas a la recuperación global del acogido. Son por lo tanto un recurso de alto valor para estancias temporales (no es en la mayoría de los casos un recurso finalista) e indispensable en el proceso de reinserción social del acogido. Su necesidad se hace mayor en los tiempos actuales, cuando las terapias disponibles hacen posible una vida prolongada y activa. Deben formar parte de la red asistencial de atención al excluido social con infección por VIH. Por ello, y como ocurre en otras Comunidades Autónomas, su financiación debe ser amparada y proceder básicamente de los recursos públicos.

CASAS DE ACOGIDA DE ENFERMOS DE SIDA EN ANDALUCÍA

Hogar Colichet. Churriana (Málaga)

Fecha apertura: Abril 1993

Capacidad: 10 varones, 2 mujeres

Hacienda Colichet 12. 29140-Churriana (Málaga)

Tlfno: 952435053. e-mail: colichet@navegalia.com

Hogar Marillac. La Línea de la Concepción (Cádiz)

Fecha apertura: Marzo 1992

Capacidad: 8 varones, 4 mujeres

Zabal bajo nº 10. 11300- La Línea de la Concepción (Cádiz)

Tlfno: 956643210

Hogar Gerasa. Chiclana de la Frontera (Cádiz)

Fecha apertura: Septiembre 1996

Capacidad: 19 varones, 7 mujeres

Cañada del Lobo nº 20. 11130-Chiclana de la Frontera (Cádiz)

Tlfno: 956536208. e-mail: asocgerasa@hotmail.com

Hogar Siloé. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Fecha apertura: Octubre 1999

Capacidad 20 plazas (varones/mujeres)

Pago de Torrox s.n. 11408-Jerez de la Frontera (Cádiz)

Tlfno: 956237146. e-mail: paio@telefonica.net

Tabla 1. Puntuación para evaluar las solicitudes de acogida en el Hogar Gerasa

Enfermedad mental	Ausente	3
	Afectación moderada	2
	Problema principal	1
Procedencia	Bahía de Cádiz	4
	Resto provincia Cádiz	3
	Resto Andalucía	2
	Otra Comunidad Autónoma	1
Enfermedad VIH	Invalidante	5
	Inmunodepresión severa	3
	SIDA estable	2
	VIH+ no SIDA	1
Urgencia social	Abandonado sin domicilio	4
	Abandonado con domicilio	2
	No abandonado con domicilio	1
Toxicomanía	Inactiva	1
	Activa	0
Estancia previa en Casa Acogida	Fue dado de alta	1
	Se marchó sin cumplir programa	0

Comentario: son criterios positivos básicos de acogida la urgencia médica y social. Son factores criterios negativos para la acogida la patología psiquiátrica predominante y el haber tenido una estancia previa en Casas de acogida con evolución no favorable. La proximidad al Hogar y el mantenimiento de la toxicomanía modulan, en igualdad de condiciones, el orden de la acogida.

Figura 1. Lugar de Residencia y Procedencia. Hogar Gerasa

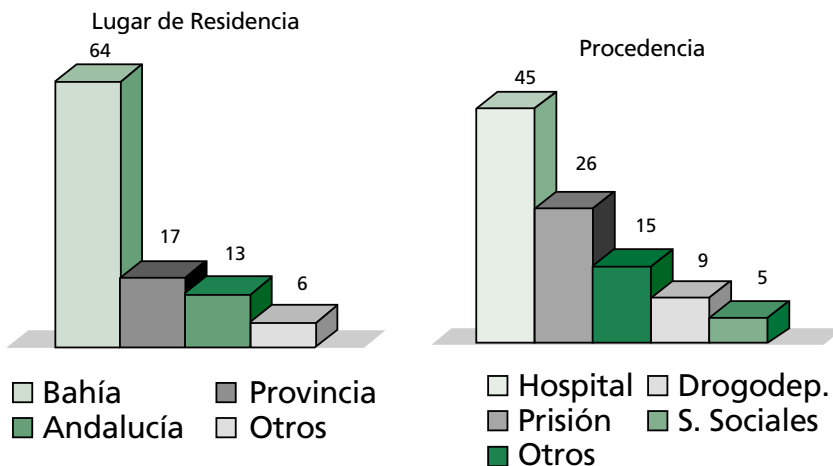
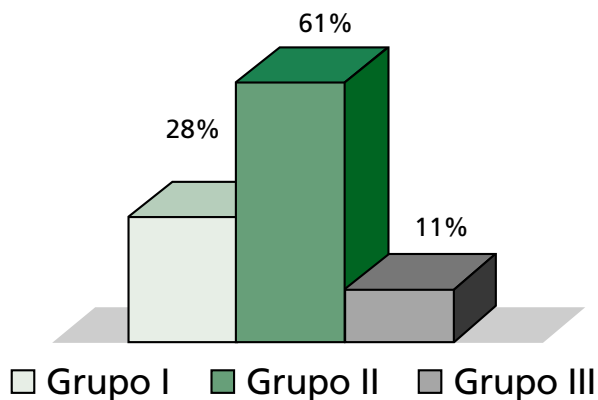


Figura 2. Grupos diferenciales. Hogar Gerasa



Grupo I: Procesos invalidantes severos (sobre todo neurológicos)

Grupo II: Inmunocompromiso severo en situación clínica precaria

Grupo III: VIH+ clínicamente estables pero en situación de urgencia social.

Datos obtenidos de los 125 primeros acogidos en el Hogar Gerasa.

Bibliografía

1. Cañas E, García León FJ. Epidemiología de la infección por el VIH y SIDA. En La infección por el VIH. Guía práctica. 1ª edición. Consejería de Salud 2000.
2. Kindelán Jaquotot JM, Del Amo Valero J, Martín Ruiz C, et al. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(Supl. 2):19-28.
3. Tinoco I, Girón JA, González MT, Vergara A, Rodríguez L, Bascuñana A. Tratamiento antirretroviral directamente observado. Experiencia en Casas de Acogida de enfermos con SIDA. IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, Jerez (Cádiz), 2002.
4. Foscarinis M, Rosenheck R, Kizer KV, Omene JA, Salit SA, Hartz AJ. Hospitalizations and the homeless. *N Engl J Med* 1999;388:1734-1740.
5. Marco A, Cayla JA, Serra M, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J* 1998; 12: 967-971.
6. Bangsberg DR, Mundy LM, Tulsy JP. Expanding directly observed therapy: tuberculosis to human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001; 110: 664-666.
7. Bozzette SA, Joyce G, McCaffey DF, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817-823.
8. Goldman D, Barr Cs. Restoring the addicted brain. *N Engl J Med* 2002;347:843-845.
9. O'Brien CP, McLellan AT. Mitos sobre el tratamiento de la adicción. *Lancet* 1996;347:237-240.
10. Carmona et al. Correlación entre adherencia y progresión clínica. Abstract TuOr B417, 13 IAC. Durban 2000.
11. Hogg et al. Correlación entre adherencia y progresión clínica. Abstract TuOr B419, 13 IAC. Durban 2000.
12. Little SJ, Holte S, Routy J-P, et al. Antiretroviral drug resistance among subjects recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
13. Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Umbría Domínguez S, Méndez C, Nogales Pérez M. Outcome of treating initial tuberculosis in the area South of Seville in a 5-year period (1994-1998). *Arch Bronconeumol* 2001; 37:514.
14. Tery MB, Desvarieux M, Short M. Temporal trends in tuberculosis hospitalization rates before and after implementation of directly observed therapy: New York City 1988-1995. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:221-223.
15. Vergara A, Girón JA, Bascuñana A, et al. Tratamiento directamente observado en la coinfección enfermedad tuberculosa/infección VIH en incumplidores: experiencia de una Casa de Acogida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002 (supl 1): 81.
16. Woodward WC. Should directly observed therapy be considered for treatment of HIV? *JAMA* 1996; 276: 1956.
17. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA* 2000; 284:179-180.
18. Mitty JA, McKenzie M, Stenzel M, Flanigan T, Carpenter CC. Modified directly observed therapy for treatment of human immunodeficiency virus. *JAMA* 1999; 282: 1334.

19. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis* 2002;34: 984-990.
20. Farmer P, Leandre F, Mukherjee J, Gupta R, Tarter L, Kim JY. Community-based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT-HAART (directly observed therapy with highly active antiretroviral therapy). *Bull World Health Organ* 2001; 79: 1145-1151.

Capítulo 48

ORGANISMOS Y MECANISMOS DE APOYO SANITARIOS EN ANDALUCÍA

Javier Ortiz González y Alfredo Rubio Sanz

ORGANISMOS Y MECANISMOS DE APOYO SANITARIO EN ANDALUCÍA, PARA LA ATENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

A partir del año 1993 la Dirección General de Salud Pública y Consumo, de reciente creación, asume la responsabilidad de hacer confluir los esfuerzos que se realizan desde diferentes niveles en la atención al SIDA en Andalucía y elabora el Plan de Actuación ante el VIH/SIDA con tres líneas de trabajo: Preventiva, Asistencial y Social (Reducción de daños).

La prevención ha demostrado su eficacia como instrumento a medio y largo plazo, enfocándose en dos líneas fundamentales, dirigidas a población general y a poblaciones con prácticas de riesgo:

Para población general se gestiona la prevención a través de campañas de publicidad para su concienciación y sensibilización en VIH/SIDA haciendo especial énfasis alrededor del Día Mundial del SIDA (cartelería, anuncios en televisión, etc.). Se produce material divulgativo específico que se distribuye a lo largo de todo el año y en todos los eventos posibles, así como material de prevención, en concreto preservativos. Un recurso efectivo es el Teléfono del SIDA (900 850 100), donde de forma anónima y gratuita se da atención personalizada y se vehicula a los diferentes servicios a cualquier persona que lo precise.

Para poblaciones con prácticas de riesgo se realizan estrategias e intervenciones más específicas: Concretamente, hacia los jóvenes se dirigen los cursos de mediadores juveniles, realizados con el Consejo Andaluz de la Juventud, concursos específicos para ellos de cartelería para el Día Mundial del SIDA, una exposición itinerante con los premios de los últimos años, material específico de divulgación para todos los eventos, programa de acercamiento del preservativo a los lugares de "movida" por medio de máquinas expendedoras.

Por otra parte, respecto a los colectivos que difícilmente acuden al sistema sanitario se conceden subvenciones anuales a entidades sin ánimo de lucro que realizan programas de prevención en VIH/SIDA. Se distribuye por medio de estas asociaciones materiales preventivos, preservativos y kits de jeringuillas, así como material divulgativo específico para ADVP, personas que practican la prostitución, etc. Se han incentivado la realización de Programas de Intercambio de Jeringuillas en las sedes de diferentes

asociaciones e instalando casetas modulares para el intercambio en las denominadas "zonas calientes".

En la línea asistencial es, precisamente trabajando en mejorar la atención al SIDA, donde se han realizado mayores avances en continuidad de la atención en los servicios de salud. La Atención Primaria de Salud, como puerta de entrada al sistema, realiza la sospecha diagnóstica, la petición analítica y la derivación a Asistencia Especializada, así como ha desarrollado un sistema de seguimiento dirigido a articular los cuidados y apoyos necesarios, tanto al afectado como a su entorno, donde se utilizan las técnicas englobadas en el término *counselling* (denominadas Técnica del Consejo -ver capítulo Enfoque Psicosocial-). Igualmente son puertas de entrada otras instituciones englobadas en el sistema sanitario, los Centros de Enfermedades de Transmisión Sexual que realizan la misma labor en la población que recurre a ellos, ya sea por sus características especiales o por el anonimato y la confidencialidad. Existen otros centros que igualmente realizan esta tarea y que no dependen del sistema de salud, son los Centros Provinciales y Comarcales de Drogodependencias.

Todos ellos vehiculan a las personas infectadas o enfermas a la Atención Especializada (Servicios de Medicina Interna o Unidades de Infecciosos) que han asumido un papel de referencia realizando la confirmación diagnóstica, el tratamiento y la valoración de las etapas y los hitos de la evolución, integrando también a las personas diagnosticadas desde las Urgencias hospitalarias que han ingresado o consultado por otras patologías o por patologías intercurrentes.

Con la intención de reducir los daños, se potencian los programas y puntos de intercambio de jeringuillas y el programa de tratamiento con metadona. Este programa realiza la fabricación, distribución y dispensación de los comprimidos en los centros sanitarios. En esta línea de trabajo se incluyen parte de las subvenciones, concretamente las de apoyo a entidades con programas de apoyo socio-sanitario al afectado y su entorno, desde donde se financian actividades sobre actuaciones sociales y las casas de acogida para enfermos terminales que carecen de recursos familiares y sociales.

La convergencia de todas estas acciones han dado como resultado que la situación actual nos permita mantener una esperanza ya consolidada en una importante reducción de nuevos casos, que se inicia a partir de 1995 y que es notable en los tres últimos años.

Esta situación, lejos de consentirnos cierta conformidad, exige al contrario, que las actuaciones sean más precisas y específicas, que refuercen la tendencia a la reducción de la incidencia. Una de las estrategias que en la actualidad adquiere una importancia destacada es la intersectorialidad. Hoy por tanto, la coordinación de las acciones de los distintos sectores (educación, servicios sociales, salud...) en una respuesta conjunta se ha convertido en una necesidad que condiciona la eficacia y eficiencia de los programas y planes dirigidos a reducir el VIH/SIDA.

Teniendo en cuenta que la lucha contra esta enfermedad en Andalucía, no solo se han movilizado los diferentes departamentos de la Administración Autónoma Andaluza sino también los diversos estamentos sociales y, según plantea el II Plan Andaluz de Salud, es necesario realizar un mayor esfuerzo de coordinación de las diversas actua-

ciones que se están efectuando en VIH/SIDA y para ello se está dando forma al Plan Integral Andaluz de SIDA, que tiene como objetivo general la coordinación de las acciones de prevención y asistencia, tanto sanitaria como social, en la lucha contra el VIH/SIDA que se realizan desde distintas estancias de la Administración Autónoma Andaluza y las diversas asociaciones ciudadanas, desarrollando acciones de información y formación tanto a nivel de la evolución de la epidemia como de prevención, fomentando los hábitos de higiene y seguridad en las prácticas de riesgo, aumentando la detección precoz, el seguimiento tanto sanitario como social y los tratamientos supervisados cuando sean necesarios, fomentando la investigación epidemiológica y social en el tema, y la coordinación de todas las acciones que se realicen en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

A continuación se relacionan los Organismos y Entidades implicadas con el objeto de facilitar los contactos:

- Plan Integral Andaluz de SIDA. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Avda. de la Innovación s/n. Edif. Arena 1, 41020 Sevilla. Telf: 95 500 65 65. WEB: <http://www.csalud.juntadeandalucia.es>
- Teléfono del SIDA: 900 850 100. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Avda. de la Innovación s/n. Edif. Arena 1, 41020 Sevilla.
- Centros de Atención Primaria de Salud. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Avda. de la Constitución 18. 41003 Sevilla.
WEB: <http://www.sas.juntadeandalucia.es>

CENTROS DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA

ALMERÍA

- * Hospital Torrecárdenas. Paraje de Torrecárdenas s/n. Telf: 950 212 100. Dra. M^a Carmen Gálvez Contreras.
- * Hospital Gral. Básico del Poniente. Carretera de Almerimar s/n. El Ejido. Telf: 950 572 020. Dr. Felipe Díez García.

CÁDIZ

- * Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. Telf: 956 242 100. Dr. Eugenio Pérez Guzmán.
- * Hospital Gral. Básico Punta Europa. Carretera de Getares s/n. Algeciras. Telf: 956 580 420 Dr. Manuel Torres Tortosa.
- * Hospital Gral. Básico de Jerez. Ctra. de Circunvalación s/n. Jerez de la Frontera. Telf: 956 358 042. Dr. Salvador Pérez Cortés.
- * Hospital Gral. Básico de La Línea. Avda. Menéndez Pelayo, 103. La Línea de la Concepción. Telf: 956 175 550. Dra. Montserrat Pérez Pérez.
- * Hospital Universitario de Puerto Real. Ctra. Nacional IV, Km 665. Telf: 956 836 969. Dr. Antonio Vergara de Campos.

CÓRDOBA

- * Complejo Hospitalario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal s/n. Telf: 957 217 001. Dr. José M^a Kindelán Jaquotot.

GRANADA

- * Hospital Universitario San Cecilio. Avda. Dr. Olóriz 16. Telf: 958 270 200 Dr. José Hernández Quero.
- * Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves. Avda de las Fuerzas Armadas, 2. Telf: 958 241 100. Dr. Juan Pasquau Liaño y Dr. Luis Aliaga Martínez.
- * Hospital Gral. Básico Santa Ana. Avda Enrique Martín Cuevas s/n. Telf. 958 603 506. Dr. Víctor M. Gutiérrez-Ravé Pecero.

HUELVA

- * Complejo Hospitalario Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte s/n. Telf: 959 201 000. Dr. Emilio Pujol de la Llave.
- * Hospital Infanta Elena. Ctra. Sevilla Huelva s/n. Telf: 959 232 100. Dr. Ignacio Suárez Lozano.

JAÉN

- * Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Avda. del Ejército Español, 10. Telf: 953 222 408. Dr. José Juan Hernández Burruezo.
- * Hospital Gral. Básico San Juan de la Cruz. Ctra. de Linares, Km 1. Ubeda. Telf: 953 797 100. Dra. Antonia Villar Ráez.

MÁLAGA

- * Complejo Hospitalario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya s/n. Telf: 952 390 400. Dr. Manuel Causse Prado.
- * Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria. Campus Universitario Teatinos s/n. Telf: 952 288 000 Dr. Manuel Márquez Solero.
- * Hospital Gral. Básico San Juan de Dios. Infante Don Fernando, 67. Telf: 952 844 411. Dra. Pilar Giner Escobar.
- * Hospital Gral. Básico de la Serranía. Ctra. El Burgo s/n. Ronda. Telf: 952 876 636. Dr. José Miramón López.
- * Hospital Gral. Básico de la Axarquía. Finca El Tomillar s/n. Vélez-Málaga. Telf: 952 548 300. Dr. Enrique Nuño Álvarez.

SEVILLA

- * Complejo Hospitalario Virgen Macarena. Avda. Dr Fedriani, 3. Telf: 954 557 400. Dr. Miguel Angel Muniáin Ezcurra.
- * Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. Telf: 955 012 376. Dr. Jerónimo Pachón Díaz.
- * Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de Valme. Ctra. de Cádiz s/n. Telf: 954 596 000. Dr. Jesús M. Gómez Mateos.

- * Hospital General Básico Nuestra Señora de la Merced. Avenida de la Constitución, 2. Telf: 955 820 920. Dr. Jorge Marín Martín.

CENTROS DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

- * CÁDIZ: ALGECIRAS. C/ Núñez s/n. Antiguo Hospital de la Cruz Roja. Telf: 956 573 550.
- * GRANADA: Hospital San Juan de Dios. C/ San Juan de Dios s/n. Telf: 958 294 737.
- * MÁLAGA: Centro de Salud Puerta Blanca. Avda. Gregorio Diego s/n. Telf: 952 239 608.
- * SEVILLA: c/ Baños 44. accesorio. Telf: 954 381 657.

Teléfono de Información sobre Drogas: 900 200 514. Consejería de Asuntos Sociales. Comisionado para la Droga. Avda. Héroes de Toledo, 14. Edf. Junta de Andalucía. 41006 Sevilla.

CENTROS PROVINCIALES DE DROGODEPENDENCIAS

- * Almería: c/ La Reina, 55. Telf: 950 26 09 22/27 18 24
- * Cádiz: c/ Celestino Mutis, 1. Telf: 9562280 18/228604
- * Córdoba: c/ Buen Pastor, 12 Telf: 957 2114 00/21 14 01
- * Granada: Hospital San Juan de Dios. C/ San Juan de Dios s/n. Telf: 958 20 21 01
- * Huelva: c/ Cantero Cuadrado, s/n. Telf: 959 49 47 67
- * Jaén: Hospital Princesa de España. Ctra. Madrid s/n. Edif. Uler. Telf: 953 24 81 08/ 24 81 09
- * Málaga: c/ Alcalde José Luis Estrada s/n (Rotonda de Suárez, s/n). Telf: 95 230 64 92/228 43 08
- * Sevilla: Centros Sociales de Miraflores. Ctra. de Miraflores s/n. Telf: 954 355 600/04

ENTIDADES SIN ÁNIMO DE LUCRO CON PROGRAMAS DE ACTUACIÓN EN VIH/SIDA

Entidades con ámbito autonómico

- * FEDERACIÓN ANTISIDA DEL SUR. C/ San Luis, 50 local. SEVILLA. Telf: 954 371 958
- * ASOC. ANDALUZA DE HEMOFILIA. C/ Castillo Alcalá de Guadaira, 7, 4, A B. SEVILLA. Telf: 954 240 868
- * MÉDICOS DEL MUNDO. C/ Bajos del Puente de la Expiración s/n. SEVILLA. Telf: 954 908 288
- * COLEGA DE ANDALUCÍA. Avd. Medina Azahara, 49. CÓRDOBA. Telf: 957 236 418
- * FAMPI. C/ Feria, 117, 32 dcha. SEVILLA. Telf: 954 905 272

- * ARHIS. C/ Manuel Villalobos, 35, 2 C. SEVILLA. Telf: 954 434 100
- * FEDERACIÓN ANDALUZA DE DROGODEPENDENCIA. C/ José Bermejo 3, local. SEVILLA. Telf: 954 958 924/981248/573502

ALMERÍA

- * NOESSO. C/ Alcalá, 35. Las Cabañuelas. VICAR. Telf: 950 555 535
- * CRUZ ROJA ESPAÑOLA. Parque Nicolás Salmerón, 28. ALMERIA. Telf: 950 257 367
- * AJI-ATIME DE ANDALUCÍA. C/ Vicasol, 3, 2 B. PUEBLA DE VICAR. Telf: 950 554 465
- * CÁRITAS DIOCESANAS DE ALMERÍA. C/ Alcalde Muñoz, 10. ALMERÍA. Telf: 950 231 133
- * FORPEM. Carrera Limoneros, 6 bajo. ALMERÍA. Telf: 950 257 987
- * LIGA ALMERIENSE DE LA EDUCACIÓN Y LA CULTURA POPULAR. C/ Ceuta, 10. ALMERIA. Telf: 950 225 113
- * ASMIP. C/ Cáceres, 11. EL EJIDO. Telf: 950 572 155
- * ILLÍPULA. Pza. Larga, 1. PURCHENA. Telf: 950 423 009
- * FEDERACIÓN DE AA W ESPEJO DEL MAR. C/ Regimiento de la Corona s/n. ALMERÍA. Telf: 950 273 188

CÁDIZ

- * LIGA GADITANA DE LA EDUCACIÓN Y LA CULTURA. Avda. Lebón, 7, bajo. CÁDIZ. 956 287 752
- * FEDERACIÓN DE M.W. 88 UBRIQUE SIERRA. C/ Ing. Juan Romero Carrasco, 37. UBRIQUE. 956-463278
- * CÁRITAS DIOCESANAS DE CÁDIZ Y CEUTA. Hospital de mujeres, 26. CÁDIZ. 956-214885
- * SILOE. Avda. de la Serrana, bloq. 10, local IB. JEREZ DE LA FRONTERA. 956 300006
- * FUNDACIÓN CES "PROYECTO HOMBRE". C/ Lealas, 6. JEREZ DE LA FRONTERA. 956-183274
- * COMITÉ C. ANTI-SIDA DEL CAMPO DE GIBRALTAR. C/ Ruiz Zorrilla, Edif. Parque de Bomberos, 1 ALGECIRAS. 956-654277
- * GRUPO VIDA. C/ Rosario, 41, 1. SAN FERNANDO. 956-888298
- * "ALAT". C/ Pío Baroja, 10. ROTA. 956-814311
- * "GERASA". C/ Cañada del Lobo, 20. CHICLANA. 956 536208
- * "PROSALUD". C/ Vicario, 16. JEREZ DE LA FRONTERA. 956 335686
- * ARCADIA. Colectivo de Gays y Lesbiana de Cádiz. C/ Cervantes, 19, bajo. CÁDIZ. 956 212200
- * ALTERNATIVA. Coordinadora Comarcal. C/ Iglesia, 2. ESTACIÓN DE SAN ROQUE. 956 786033/611022

CÓRDOBA

- * "APERFOSA". Pza. de Lahora, 1. CÓRDOBA. 957-430702
- * CÁRITAS DIOCESANAS DE CÓRDOBA. C/ Pérez de Castro, 4. CÓRDOBA. 957-47092 1
- * "CON VIHDA". C/ Sagunto, s/n. Edif. Cruz Roja. CÓRDOBA. 957-430392
- * ASOC. AMIGO DEL HOMBRE. Plaza Sta. Bárbara, 26, 1 Pza. Pueblo Nuevo. CÓRDOBA. 629749122
- * ASOC. DE ENCUENTRO Y ACOGIDA AL TOXICÓMANO. C/ Almería s/n. CÓRDOBA. 957-292861
- * ASOC. DE MUJERES ARTEMISA. C/ Ramón y Cajal, 5. MONTEMAYOR. 957-384332 / 646628831
- * ASOC. DE FAMILIARES Y AMIGOS DE TOXICÓMANOS
- * ARIADNA. C/ Músico Fco. de Salinas, local 9. CÓRDOBA. 957-405088
- * ASOCIACIÓN EMAKAÉ. Avda. América, 5. CÓRDOBA. 957 474643/626355720
- * ASOC. PALMEÑA DE AYUDA AL DROGODEPENDIENTE GUADALQUIVIR. Avda. de Córdoba, 1. PALMA DEL RÍO

GRANADA

- * PREVIH. C/ Merced Alta, 7. Almanjayar. GRANADA. 686345900
- * COMITÉ C. ANTI-SIDA. C/ Marqués de Mondéjar, 19, bajos esquina Chueca. GRANADA. 958-521352
- * "NOS". C/ Lavadero de las Tablas, 15. GRANADA. 958-200602
- * "AVOPRI". Av. del Hospicio, s/n. GRANADA. 958 200244
- * "ATANI". C/ Cañaveral, s/n, Apt. 4. GUADIX. 958-660313
- * AVALON. C/ Varela, 20. GRANADA. 958-2 10200
- * "APREX". C/ Sacristía San Ildefonso, s/n. GRANADA. 958-206153
- * CRUZ ROJA ESPAÑOLA. C/ Cuesta Escoriaza, 8. GRANADA. 958 221 420/214 421
- * "OCREM". C/ Hornillo de Cartuja, 39, 2 c. GRANADA. 607 284 385/958 159487
- * AGRUPACIÓN DE SORDOS DE GRANADA. Pza. de los Girones, 7 Duple bajo. GRANADA. 958 222 436
- * "FRIDA". Obispo Hurtado, 27, 8 A. GRANADA. 958 265 154
- * "HOGAR 20". Ctra. de Jaén, 78. GRANADA. 958-1 50783
- * Asoc. de Prevención y Ayuda al Toxicómano APAT. Edif. De Asuntos Sociales, Bajo. Barrio de la Paloma s/n. ALMUÑÉCAR. 958 634403
- * FADYS. Sacristía de San Ildefonso s/n. GRANADA. 958 206153
- * SINDRO. Merced Alta, 7. Almanjayar. GRANADA. 958 815873

HUELVA

- * "ESPERANZA". Avda. 28 de febrero, 165. BOLLULLOS PAR DEL CONDADO. 959-410300
- * "CES" PROYECTO HOMBRE. Ctra. de Sevilla, km. 636. Pabellón Las Acacias. HUELVA. 959-234856
- * COMITÉ CIUDADANO ANTI-SIDA. C/ Niágara, 10, Local. HUELVA. 959-1 52427
- * "AMANECER". C/D. Bosco, 11. HUELVA. 959 243547
- * CRUZ ROJA ESPAÑOLA. c/ Paseo de Buenos Aires, s/n. HUELVA. 959 261211
- * CÁRITAS DIOCESANAS DE HUELVA. c/ Velarde, 3. HUELVA. 959-245226
- * ASPREATO. c/ Sta. Clara, 3. Ayamonte. HUELVA. 959-470657

JAÉN

- * "AFAD". C/ Maestro Cebrián, 1, bl. B, esc. E, 1 N. JAÉN. 953 274 116 / 887
- * "SIVIDA". C/ Hoyos, 8. Andújar. JAÉN. 953 510802/667765887
- * "ALIS". C/ Tetuán, 8, bajo. LINARES. 953-656324
- * CRUZ ROJA ESPAÑOLA. Av. Sta. M^a del Valle, s/n. JAÉN. 953 251540
- * "ALBORADA". C/ Tetuán, 34, 1. LINARES. 953 603031
- * JAÉN "OBJETIVO VIDA". C/ Martínez Molina, 35 bajo. JAÉN. 953 262928
- * COMITÉ CIUDADANO ANTI-SIDA. C/ Condesa, 4. ÚBEDA. 953 750926
- * "FAPA LOS OLIVOS". Centro Municipal de adultos. C.P. El Greco s/n. LINARES. 953-650625
- * ASOC. MENSAJEROS DE LA PAZ. C/ Granada, 7, Bajo. RUS. 953-770376

MÁLAGA

- * CÁRITAS DIOCESANAS DE MÁLAGA. C/ Rampa de la Aurora, 1-3 planta. MÁLAGA. 952 601780
- * "ASIMA". C/ Gaona, 2, 1 izda. MÁLAGA. 952 650596/601780
- * CONCORDIA (ACAS). Pza. de la Libertad, 19. SAN PEDRO DE ALCÁNTARA. 952 785997
- * "ADROMA". C/ Empecinado, blq. 1, local 2. MALAGA. 952 442728
- * LIGA MALAGUEÑA DE LA EDUCACIÓN Y LA CULTURA POPULAR. C/ Cruz Verde, 20, Edif. Melgarejo. MÁLAGA. 952 657146

SEVILLA

- * "ANTARIS". Pza. Compositor Maestro Castillo, s/n. DOS HERMANAS. 954 726 311
- * FEDERACIÓN DE MUJERES PROGRESISTAS. C/ Sta. María, 15. SEVILLA. 954 535 630
- * "SIDA CONTIGO". Centro Cívico Cerro del Aguila, c/ Salvador Távora s/n. SEVILLA. 954 645 316
- * CÁRITAS DIOCESANAS. C/ D. Remondo, 15. SEVILLA. 954 227 216

- * COMITÉ CIUDADANO ANTI-SIDA. C/ San Luis, 50 Local. SEVILLA. 954 371 958
- * COLECTIVO "LA CALLE". C/ Bécquer, 43, A local. SEVILLA. 954 902 825
- * FEDERACIÓN PROV. AA.W. "UNIDAD". C/ Resolana, 8 bajo. SEVILLA. 954 388 711
- * "SOMOS". Pza. del Giraldillo, 1, local A. SEVILLA. 954 531 399
- * "SOMBRA Y LUZ". Av. Cristo de Confalón, 19 A. ÉCIJA. 955 902 304
- * "VIDA". C/ Ramón y Cajal, 13. CARMONA. 954 140 547
- * "ADROCAN". C/ Prolongación Santa M^a, s/n. CANTILLANA. 955 731108
- * CES "PROYECTO HOMBRE". C/ Virgen del Patrocinio, 2. SEVILLA. 954 347410
- * ASOC. ROMPE TUS CADENAS. C/ Virgen de Lourdes, 67-69. SEVILLA. 954 639732
- * ASOCIACIÓN GIBALBIN. C/ Fernando Cámara, 70. EL CUERVO. 955 979728
- * Federación Provincial de Drogodependencias LIBERACIÓN. C/ José Bermejo, 3 local. SEVILLA. 954 958808/981180
- * ASOCIACIÓN EL ALBA. C/ Echegaray, 8. GUILLENA. 955 784719
- * LIGA SEVILLANA DE LA EDUCACIÓN Y LA CULTURA POPULAR. C/ Divina Enfermera, 5 Bajo. SEVILLA. 954 901601
- * Asoc. SAN PABLO de ayuda al drogodependiente. Pza. Sánchez Mejías, 115. SEVILLA. 954 672900
- * Asoc. de Mujeres VERENIA. Avda. de Tocina, 14. BRENES. 954 797081
- * ASOC. DE FAMILIARES Y AMIGOS DEL TOXICÓMANO. C/ Pilar Salas, 1. CORIA DEL RÍO. 954 773502
- * ASOCIACIÓN NUEVO FUTURO. C/ Boquerón, 23 . SEVILLA. 954 906537

CASAS DE ACOGIDA PARA ENFERMOS DE SIDA

CÁDIZ

- * Hogar Marillac. La Línea de la Concepción. Telf: 956 643 210
- * Gerasa. Chiclana. Telf: 956 536 208

CÓRDOBA

- * Casa de acogida de niños de la Cruz Roja. Telf: 957 293 993

GRANADA

- * Casa de acogida de adultos de la Cruz Roja. Telf: 958 221 420-21

HUELVA

- * Soles (Solidaridad con enfermos de SIDA). Telf: 959 245 226
- * Casa de acogida de la Cruz Roja. Telf: 959 261 211- 284 400

MÁLAGA

* Casa de acogida Colichet. CHURRIANA. Telf: 952 435 053

* Asima. Telf: 952 650 596

SEVILLA

* Casa de acogida de Cáritas Diocesana. Telf: 954 431 757

PALABRAS CLAVE

Abacavir
Abscesos
Aciclovir
Acidosis láctica
Adefovir
Adenopatías
Adherencia
Adriamicina
ADVP (Adictos a drogas parenterales)
África
Albendazol
Alopurinol
Amikacina
Aminoglucósidos
Amoxicilina
Ampicilina
Amplicor VIH-1 Monitor
Amprenavir
Andalucía
Anemia
Anergia
Anfotericina B
Angiomatosis bacilar
Anorexia
Anticoagulantes
Anticonceptivos
Anticuerpos
Antidepresivos tricíclicos
Antifúngicos
Antígenos
Antihistamínicos
Antiinflamatorios no esteroideos
Antiparasitarios
Antirretrovirales
Apoptosis
Asia
Aspergillus
Astenia
Atazanavir
Atovaquona
Autoinmunidad
Azitromicina
Bartonella
Betalactámicos
Biología molecular
Biopsia cerebral
Blastocystis hominis
Blastomyces dermatitidis
Bleomicina
Branched-DNA
Campylobacter
Candida
Candidiasis
Caquexia
Carcinoma
Carga viral
CAES (Casas de acogida para enfermos de SIDA)
Cefalea
Cefepima
Cefotaxima
Ceftazidima
Ceftriaxona
Células Langerhans
Centros de atención especializada primaria
Centros provinciales de drogodependencia

- Cepa(s) formadoras sincitios
- Cesárea
- Chlamydia trachomatis*
- Cicloserina
- Cidofovir
- Ciprofloxacino
- Cirrosis
- Citocinas
- Citocromo P450
- Citomegalovirus
- Citopenias
- Citotoxicidad celular
- Claritromicina
- Clasificación infección por el VIH
- Clindamicina
- Clotrimazol
- Clostridium difficile*
- Cloxacilina
- Coccidioides immitis*
- Coccidiomicosis
- Coinfección
- Complejo demencia-SIDA
- Complicaciones neurológicas
- Condiloma acuminado
- Confidencialidad
- Contactos
- Contagio
- Coronariopatía
- Correceptor(es) CCR5
 - CXCR4
- Corticoides
- Cotrimoxazol
- Counselling*
- Criptococosis
- Criptosporidiasis
- Cryptococcus neoformans*
- Cryptosporidium*
- Cuasiespecies
- Cultivo viral
- Cyclospora*
- Dapsona
- Delavirdina
- Dermatitis seborreica
- Desinfección
- Desnutrición
- Diabetes mellitus
- Diagnóstico infección por el VIH
- Diálisis
- Diarrea
- Didadosina
- Disfagia
- Disfunción sexual
- Dislipemias
- Dot-blot*
- Doxiciclina
- Drogas
- Edad pediátrica
- Educación
- EE.UU. (Estados Unidos)
- Efavirenz
- Embarazo
- Encefalopatía
- Endocarditis
- Endoftalmitis
- Enfermedades de transmisión sexual
- Entamoeba histolytica*
- Entidades sin ánimo de lucro
- Envoltura
- Enzimoimmunoanálisis
- Epidemiología
 - Incidencia de SIDA
 - Incidencia de VIH
 - Prevalencia en consultas
 - Prevalencia de ingresos
 - Prevalencia de SIDA
 - Prevalencia de VIH
- Epididimitis
- Eritromicina
- Escabiasis
- Esofagitis
- España
- Espondilitis anquilosante
- Espujo
- Estado nutricional
- Estavudina
- Esterilización

Estomatitis
 Estrógenos
 Etambutol
 Etopósido
 Europa
 Evaluación inicial infección por el VIH
 Exantema
 Famciclovir
 Farmacocinética
 Farmacodinamia
 Fenitoína
 Fenotipo (s)
 Fiebre de origen desconocido
 Fluconazol
 5-Fluorocitosina
 Foliculitis
 Fosamprenavir
 Foscarnet
 Fracaso
 - Inmunológico
 - Viroológico
 Gammaglobulina intravenosa, niños
 Ganciclovir
Gardnerella vaginalis
 Gen (es)
 Genotipo (s)
 Gentamicina
 GESIDA
 Ginecomastia
 Glomerulonefritis
Haemophilus ducreyi
 - *influenzae*
 Hemocultivos
 Hemofílicos, transmisión del VIH
 Hepatitis
 Hepatotoxicidad
 Herpes simple
 Hidroxiurea
 Hipercolesterolemia
 Hiperlactatemia
 Hiperpigmentación
 Hipersensibilidad
 Hipertensión arterial
 Hipertrigliceridemia
 Hipolipemiantes
Histoplasma capsulatum
 Histoplasmosis
 Historia natural infección por el VIH
 Hodgkin, linfoma
 Hongos
 HTLV-I v. Virus linfotrópico humano de células T de tipo I
 Ictericia
 Imipenem
 Indinavir
 Infección aguda por el VIH
 Infecciones oportunistas, profilaxis
 - Tratamiento
 Inhibidores de las proteasas
 Inhibidores transcriptasa inversa
 Inmigrante
 Inmunidad específica sin infección por el VIH
 Inmunoanálisis lineal
 Inmunofluorescencia indirecta
 Inmunoglobulinas, viajeros
 Inmunopatología SIDA
 Inmunosupresión
 Inseminación artificial
 Insuficiencia
 - Cardíaca
 - Renal
 Insulina
 Integración del infectado por el VIH
 Interacciones fármacos antirretrovirales
 Interleucina (s)
 Interferón
 Isoniacida
Isospora belli
 Isosporidiasis
 Itraconazol
 Kaposi, sarcoma de
 Karnofsky
 Ketoconazol
 Lactancia
 Lamivudina
 Latinoamérica

Lavado broncoalveolar
Leishmaniasis
Lentivirus
Lesiones orales
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Leucoplasia oral vellosa
Linfadenitis
Linfocitos B
- CD4+
- CD8+
- Th1
- Th2
Linfoma(s)
Linfoma(s) cerebral primario
Lipodistrofia
Líquido cefalorraquídeo (LCR)
Listeria monocytogenes
Lopinavir
Lúes
Macrófagos
Macrólidos
Malabsorción
Mantoux
Marginación
Mediadores
Médula espinal
Meningitis
Metabolismo
Metadona
Metronidazol
Micobacterias
Micosis
Microglía
b2-microglobulina
Microsporidium
Mielopatía
Minociclina
Miopatía
Moluscum contagioso
Mononeuritis múltiple
Mononucleosis infecciosa
Mortalidad SIDA
Muguet
Mutaciones
Mycobacterium avium-complex
Mycobacterium tuberculosis
Naive
Náuseas
Necrosis
Nefritis
Nefrolitiasis
Nefropatía
Nefrotoxicidad fármacos
Neisseria gonorrhoeae
Nelfinavir
Neoplasias
Neopterina
Neumonía
Neumonía intersticial linfoide, niños
Neuropatía
Neutropenia
Nevirapina
Nistatina
Nocardia asteroides
Nocardiosis
Nódulo (s)
Nutrición enteral
Nutrientes
Oculares, trastornos
Ofloxacino
OMS
ONG (s)
ONUSIDA
Orofaringea, patología
Osteomielitis
Osteonecrosis
Osteoporosis
Otitis
Paludismo
Pancreatitis
Pandemia
Papilomavirus
Parestesias
Parto
Patogenia de la infección por el VIH
Pediatria, infección por el VIH

Peginterferón
 Penicilina
 Pentamidina
 Pericarditis
 Personal sanitario
 Peso
 Piel, lesiones
 Piomiositis
 Piperacilina
 Pirazinamida
 Pirimetamina
 Placebo
 Plaquetopenia
Pneumocystis carinii/jiroveci
 Polirradiculopatía progresiva
 Poxvirus
 Preservativo
 Prevención
 Primaquina
 Primera visita
 Primoinfección
 Prisión
 Profilaxis
 Prurito
Pseudomonas aeruginosa
 Psicosociales, aspectos
 Psoriasis
 Pulmón
 Punción-aspiración aguja fina (PAAF)
 Púrpura
 Quimioprofilaxis postexposición
 Quimioterapia
 Quinolonas
 Radiografía
 Radioterapia
 RANTES
 Rash
 Reacción
 - Cadena ligasa
 - Polimerasa
 Receptor
 Recidiva (s)
 Recombinación
 Reconstitución inmune
 Replicación del VIH
 - Viral
 Requerimientos nutricionales
 Rescate, terapia de
 Reservorios, infección
 Resistencia cruzada
 Resonancia magnética (RM)
 Retinitis
Rhodococcus equi
 Ribavirina
 Rifabutina
 Rifampicina
 Ritonavir
 Rubéola
Salmonella
 Saquinavir
 Sarampión
Sarcoptes scabiei
 Screening, pruebas
 Semen
 Sensibilidad
 Sepsis
 Seroconversión
 Seropositividad
 Seroprevalencia
Shigella
 Sífilis
 Síndrome febril
 Síndrome de Stevens-Johnson
 Sinusitis
 Socio-familiar
Staphylococcus aureus
Strptococcus pneumoniae
 Sulfadiacina
 Sulfadoxina
 Supervivencia
 T-20, enfuvirtide
 Tabaco
 Talidomida
 TARGA
 Técnicas invasivas
 Tejido linfático, replicación viral

Teléfono del SIDA
Tenofovir
Terbinafina
Testosterona
Tétanos
Tinidazol
Tipranavir
Tos
Toxoplasma gondii
Toxoplasmosis cerebral
Transaminasas
Transcriptasa inversa
Transfusiones
Transmisión del VIH
- Bisexual
- Heterosexual
- Homosexual
- Materno-fetal
- Vertical
Trasplante
Tratamiento antirretroviral
Treponema pallidum
Tricomoniasis
Trimetoprim-Sulfametoxazol
Trombocitopenia
Tropismo
Tuberculosis
Tuberculostáticos
Tumor (es)
Úlceras esofágicas idiopáticas
Ureaplasma urealyticum
Uveítis
Vacuna
Vaginosis
Valaciclovir
Vancomicina
Varicela
Vasculitis
Verrugas
Viajes, recomendaciones
VIH-1
- Genoma
- Nucleocápside
- Patogenia
- Replicación
- Variabilidad genética
VIH-2
Vinblastina
Viremia
Virus Epstein-Barr
Virus herpes
Virus varicela-zóster
Vómitos
Wasting syndrome
Western blot
Zalcitabina
Zidovudina
Zoonosis

