

Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH

Publicación de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas
Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay
Prof. Dr. Julio C. Medina

COORDINACIÓN

Susana Cabrera



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

MANUAL DE PRÁCTICA CLÍNICA

Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH

Publicación de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas

Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

Prof. Dr. PhD. Julio C. Medina

www.infectologia.edu.uy

COORDINACIÓN

Susana Cabrera

Prof. Agda. Cátedra de Enfermedades Infecciosas



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

APOYA:



DE INTERÉS DEL LECTOR

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. Los autores y la editorial han revisado todo el contenido de la obra y han procurado brindar una visión actual del tema tratado en ella. No obstante, los conceptos vertidos en cada capítulo son responsabilidad directa de cada colaborador que ha participado en su elaboración. El editor, los editores asociados, autores, colaboradores y la casa editorial deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación. Es responsabilidad del profesional de la salud tratante adecuar en todo caso las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada persona.

Siempre se agradece la difusión del contenido de este libro y se permite su reproducción parcial cuando lo autoricen por escrito el editor, los autores y la editorial, y no sea con fines de lucro o plagio. También se estimula la lectura y el uso compartido del libro entre los estudiantes de ciencias de la salud, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio no autorizado.

© **Cátedra de Enfermedades Infecciosas**
Julio, 2016.

Edición, diseño: D. Pereira para dedos.uy@gmail.com
Impresión: Iconoprint [Fanelcor SA]
Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]
Edición amparada al decreto 218/996
Comisión del Papel
Depósito Legal: 369.677/16
ISBN 978-9974-8565-0-9

Contenido

- 17 1. Introducción**
- 21 2. Infecciones bacterianas inespecíficas**
- 21 Neumonía aguda comunitaria y neumonía recurrente. V. Frantchez, D. Paniel, J. Medina
- 31 Bacteriemia a *Salmonella* no tifoidea. M. López, V. Antelo, J. Medina
- 39 3. Infecciones por micobacterias**
- 39 Tuberculosis. Z. Arteta, R. Flieller, S. Cabrera
- 60 Micobacterias no tuberculosas. Z. Arteta, X. Mencía
- 69 4. Infecciones por hongos**
- 69 Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. M. López, M. Guirado, J. Medina
- 80 Candidiasis mucocutánea. J. Prieto, K. Tenaglia, M. Delfino, J. Medina
- 88 Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. D. Paniel, M. Vidal, S. Cabrera
- 100 Histoplasmosis. M. López, Z. Arteta, S. Cabrera
- 109 5. Infecciones por virus**
- 109 Enfermedad por citomegalovirus. J. Prieto, K. Tenaglia, J. Medina
- 118 Virus herpes simple. G. Pérez, B. Pi, S. Cabrera
- 129 Virus varicela zoster. G. Pérez, B. Pi, S. Cabrera
- 140 Papilomavirus. V. Frantchez, S. Cabrera
- 149 6. Infecciones parasitarias**
- 149 Leishmaniasis. R. Fornelli, Z. Arteta
- 159 Criptosporidiosis. M. Guirado, C. Iglesias, Z. Arteta
- 168 Diarrea por *Isoospora (Cystoisospora) belli*. M. Guirado, C. Iglesias, Z. Arteta
- 175 Microsporidiosis. M. Guirado, C. Iglesias, Z. Arteta
- 183 Encefalitis por *Toxoplasma gondii*. D. Paniel, P. Brasó, S. Cabrera
- 193 7. Vacunas**
- 193 Vacunas en pacientes con VIH. G. Pérez
- 203 8. Prevención de infecciones**
- 203 Precauciones de aislamiento para la prevención de infecciones en pacientes con VIH.
H. Albornoz, D. Paniel

215 9. Algoritmos diagnósticos

- 215 El paciente con VIH y enfermedad respiratoria
- 224 El paciente con VIH y enfermedad neurológica
- 231 El paciente con VIH y enfermedad digestiva
- 235 El paciente con VIH y fiebre prolongada
- 238 Estudios para diagnóstico etiológico según muestra biológica

COORDINACIÓN GENERAL

DRA. ZAIDA ARTETA

Especialista en Medicina Interna, Parasitología y Enfermedades Infecciosas
Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Prof. Agda. de Parasitología y Micología.
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

DRA. SUSANA CABRERA

Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

DR. PhD. JULIO C. MEDINA

Especialista en Medicina Intensiva y Enfermedades Infecciosas
Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

AUTORES DE MANUAL

Dr. HENRY ALBORNOZ

*Especialista en Medicina Intensiva y en Enfermedades Infecciosas.
Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dra. VIRGINIA ANTELO

*Especialista en Enfermedades Infecciosas
Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dra. PAULINA BRASÓ

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Dr. MARCOS DELFINO

*Especialista en Pediatría. Posgrado en Enfermedades Infecciosas.
Prof. Adj. de Clínica Pediátrica A.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dra. ROSA FLIELLER

*Posgrado de Enfermedades Infecciosas
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dr. RICHARD FORNELLI

Especialista en Enfermedades Infecciosas

Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. VICTORIA FRANTCHEZ

Especialista en Medicina Interna

Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Estudiante de Maestría del PROINBIO.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. MARIANA GUIRADO

Especialista en Medicina Interna

Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. CAROLINA IGLESIAS

Residente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dr. MARTÍN LÓPEZ

Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. XIMENA MENCÍA

Especialista en Medicina Interna. Posgrado de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. DANIELA PACIEL

Especialista en Medicina Intensiva y Enfermedades Infecciosas.

Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. GRACIELA PÉREZ SARTORI

Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.

Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay

Dra. BEATRIZ PI
Ex Posgrado de Enfermedades Infecciosas.

Dra. JIMENA PRIETO
*Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.
Prof. Adj. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dra. KARINA TENAGLIA
*Especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas
Asistente grado 2 de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

Dra. MACARENA VIDAL
*Ex. Residente de Enfermedades Infecciosas.
Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay*

AGRADECIMIENTOS

Por sus aportes bibliográficos y datos nacionales en temas de su experticia

Dra. TERESA CAMOU
*Directora de la Unidad de Bacteriología del Departamento de Laboratorios de
Salud Pública.*

Dr. FABIO GRILL
*Especialista en Medicina Intensiva y en Enfermedades Infecciosas.
Unidad de Enfermedades Infecciosas y Control de la Infección Nosocomial del
Hospital Maciel.*

Dr. CARLOS RIVAS
Ex Jefe de Laboratorio de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa.

Dr. JORGE RODRÍGUEZ DE MARCO
*Neumólogo. Ex coordinador de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y
Enfermedades Prevalentes.*

PREFACIO

«La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento,
sino también en la destreza de aplicar los conocimientos
en la práctica»

Aristóteles, 384–322 aC

Es un placer para mí presentar la Primera Edición del **Manual de Práctica Clínica: pautas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oportunistas en pacientes con VIH.**

El objetivo principal de esta publicación ha sido democratizar el conocimiento a través de un manual práctico, ajustado a la situación epidemiológica de Uruguay, el cual ha pasado por el filtro responsable y minucioso de los autores y supervisores. La información que se vierte está sostenida en la evidencia científica y la experiencia acumulada por la propia Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Hemos buscado, además, que resulte útil para la toma de decisiones que a diario se pue- dan enfrentar y mejorar así el estándar de cuidados de los pacientes.

Los lectores encontrarán un manual actualizado, pensado y adaptado a nues- tra realidad nacional. Está escrito y supervisado por expertos en diferentes cam- pos del VIH, todos pertenecientes a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina (UdelaR).

La temática abordada es amplia e incluye las clásicas infecciones vinculadas al VIH: por bacterias inespecíficas, hongos, micobacterias, virus (incluyendo papilo- mavirus) y parásitos (incluyendo leishmaniasis visceral), pero también se abordan temas relevantes como vacunas y las precauciones de aislamiento para la preven- ción de infecciones en pacientes con infección por VIH. Los conceptos más impor- tantes han sido jerarquizados en algoritmos que facilitarán al lector la interpreta- ción de las conductas a seguir.

Esta obra ha sido posible gracias al gran esfuerzo de sus autores, pero sobre todo a la coordinación paciente y sistemática de la Dra. Susana Cabrera.

Tenemos la convicción de que este Manual servirá además para que reflexionemos acerca del rol que cada uno puede cumplir para avanzar hacia el control de la epidemia de VIH/SIDA. Este objetivo que se ha planteado para el año 2030 sólo se logrará si cada uno de los actores involucrados ayudamos a mejorar la prevención, el cuidado y el tratamiento de todas las personas que viven con VIH.

PROF. DR. JULIO MEDINA

*Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas
Facultad de Medicina, UdeLaR*

PRÓLOGO

En los inicios de la pandemia del SIDA, hace 35 años, los infectólogos desarrollamos capacidades y estrategias para el manejo de las infecciones oportunistas (IO) por ser momentáneamente el único aspecto tratable en los pacientes. Años después, se focalizó el conocimiento y entrenamiento en la terapia antiretroviral de alta eficacia (TARV), obteniéndose, ya a fines de la década de 1990, excelentes resultados en la reconstrucción del sistema inmune, el control de la viremia y, en paralelo, un descenso lento pero progresivo en la incidencia de las IO. Actualmente, la infección se encuentra instalada en forma endémica en Uruguay, y concentrada en algunos grupos poblacionales específicos.

En ese contexto y con 33 años acumulados de asistencia, investigación y tratamiento de los pacientes VIH positivos en la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina, se formaron todos los autores de este *Manual de Práctica Clínica*. En él se exponen, en forma concreta, los principales aspectos del diagnóstico y tratamiento de la IO, integrando además, para cada una de ellas —como el estado actual del conocimiento lo exige— la oportunidad de inicio de la TARV, o cómo conducirla durante el episodio intercurrente, así como el posible vínculo de cada una con el desarrollo del síndrome de reconstitución inmune (SIRI). El Manual retoma el análisis crítico y la planificación de conductas ante entidades nosológicas que mantienen vigencia a pesar del éxito en calidad de vida, niveles de supervivencia y estabilización de la infección crónica retroviral desde el uso extenso de TARV. También se aborda un nuevo y relevante aspecto del manejo de estos pacientes: la prevención por vacunas de varias enfermedades.

Cada año aumenta el número de personas que reciben tratamiento, pero aun así, dos son las IO marcadoras de SIDA que prevalecen en Uruguay: la tuberculosis y la neumonía a *Pneumocystis jirovecii*.

El hecho de continuar, en la práctica clínica, asistiendo a pacientes cursando IO obedece predominantemente a que todavía hoy muchos son diagnosticados de

forma tardía, con un deterioro inmunitario que permite el debut de la enfermedad con el evento oportunista, y en muchos menos casos por deterioro inmune en el curso de TARV, sea por mala adherencia o por mecanismos de resistencia a los antiretrovirales, factores parcialmente modificables y a veces predecibles sobre los que se debe trabajar para mejorar el pronóstico general de los pacientes.

La experiencia de los autores, su capacidad de análisis y síntesis de relevante y actualizada bibliografía, hacen de este Manual una herramienta importante para la consulta y toma de decisiones de todos los infectólogos así como de otros especialistas médicos involucrados en el abordaje integral del paciente con VIH.

PROF. DR. EDUARDO SAVIO LARRIERA
*Ex Director de la
Cátedra de Enfermedades Infecciosas*

Introducción

Las enfermedades oportunistas (EO) son aquellas que se presentan generalmente como consecuencia de la severa inmunodepresión en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia suele ser varias veces mayor respecto a la población general e incluso respecto a poblaciones con otras causas de inmunodepresión. El nivel de inmunodepresión —especialmente con $CD4 < 200$ células/mL— es el principal factor de riesgo para la ocurrencia de EO, mientras que la recuperación inmunológica bajo tratamiento antirretroviral (TARV) es un factor de protección que disminuye significativamente la incidencia de infecciones oportunistas siendo una intervención de demostrada costo eficacia.

⁽¹⁾ Sin embargo, también se ha descrito una mayor incidencia de EO entre pacientes con VIH con recuentos de $CD4$ mayor a 500 cél./mL, por lo que el riesgo no se elimina completamente con la recuperación inmunológica. ⁽²⁾

Dentro de las EO se reconocen las tumorales y las infecciones oportunistas (IO); a estas últimas hacen referencia estas recomendaciones.

El TARV ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad asociada al VIH y ha transformado al VIH en una enfermedad crónica. Esto es posible si ciertas condiciones se cumplen: el TARV se inicia temprano, independientemente del nivel de $CD4$ y se logra una viremia suprimida de manera permanente.^(3,4) Sin embargo, la realidad muestra que se está lejos de alcanzar niveles ideales de diagnóstico, cobertura de TARV y carga viral suprimida. En EUA se reporta que menos de un tercio de los pacientes tiene su carga viral suprimida y esto se atribuye principalmente a que aún existe una proporción de pacientes con VIH no diagnosticados y entre los diagnosticados existen notorias fallas en lograr la retención en cuidados. Esto resulta en la persistencia de morbilidad y mortalidad asociadas a inmunodepresión por el VIH.^(5,6)

En Uruguay existe una situación al menos similar. La cobertura de TARV (número de pacientes con VIH tratados/número estimado de personas con VIH, con y sin diagnóstico) apenas supera el 50%. Si bien la proporción de los pacientes con

carga viral suprimida entre los tratados ha ido en aumento y alcanza cifras cercanas al 80%, si se considera el número total de infectados esta proporción cae aproximadamente a un 30%.⁽⁷⁾

En un estudio realizado por la Cátedra de Enfermedades Infecciosas en una cohorte de nuevos diagnósticos entre 2007 y 2009, la proporción de diagnósticos tardíos en el Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC) ascendía a 50%, definido por recuento de $CD4 \leq 200$ cél./mL y/o la ocurrencia de una EO en los 12 meses siguiendo al diagnóstico.⁽⁸⁾ Datos extraídos de la notificación epidemiológica, reportaban en el año 2014 una proporción de diagnósticos tardíos de 16% y en el año 2015 de 22%. Se debe considerar que además existe un subregistro en el formulario de notificación y que la información de diagnósticos tardíos hace referencia al diagnóstico de VIH realizado en el curso de una EO sin considerar el recuento de CD4, lo que hace suponer que la proporción de diagnósticos tardíos es significativamente mayor.⁽⁹⁾

Es en este contexto que las EO, y especialmente las IO, son todavía un motivo frecuente de consulta e ingreso hospitalario, tanto en el debut de la enfermedad como en pacientes que tienen su diagnóstico hace varios años pero que, por diversas razones, no se encuentran bajo TARV. Por ello se consideró necesario disponer de una pauta de diagnóstico y tratamiento de IO como una herramienta de apoyo a los médicos de cualquier nivel de atención y especialmente destinada a aquellos que se encuentran en la asistencia directa de pacientes con VIH tanto en la consulta en urgencias como en la internación. El objetivo final es contribuir a que los pacientes con VIH logren el mejor estado de salud mediante la indicación de profilaxis adecuada, diagnosticando de manera oportuna una IO, indicando tratamientos apropiados y brindando pautas que permitan iniciar el TARV en el momento oportuno en este contexto.

Estas recomendaciones realizan un abordaje por diagnóstico de las infecciones oportunistas más frecuentes en Uruguay, las vacunas recomendadas en personas con VIH y las medidas de control de infecciones en pacientes hospitalizados. Finalmente, se presentan algoritmos para diagnóstico y tratamiento de los motivos de consulta más frecuentes.

Si bien estas pautas están basadas en la evidencia disponible al momento de su redacción, dado el continuo cambio de la ciencia, su vigencia no es indefinida. Se impone entonces, para cada lector y clínico, la responsabilidad de actualizar su formación y conocimiento de manera continua. Nunca las pautas y recomendaciones sustituyen al juicio clínico, que debe alimentarse de la experiencia y una actualización permanente.

Bibliografía

1. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016. Advance acces published April 5, 2016.
2. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count \geq 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1038-47
3. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>
4. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22
5. Centers for Disease Control and Prevention. HIV in the United States: The Stages of Care—CDC Fact Sheet. 2012. Available at <http://www.cdc.gov/nchstp/newsroom/docs/2012/Stages-of-CareFactSheet-508.pdf> Accessed December 21, 2015
6. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1512-20
7. «The Gap Report». Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. Accedido diciembre, 2015.
8. S. Cabrera, A. Coteló, V. Antelo, G. González, M. Librán, A. Perna, E. Savio. Late diagnosis of HIV infection in Uruguay, 2007-2009. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention. 17-20 July 2011, Roma, Italia. Abstract CDB028
9. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay. Boletines epidemiológicos 2015 y 2016. Departamento de Vigilancia en Salud. Ministerio de Salud Pública.

Infecciones bacterianas inespecíficas

Neumonía aguda comunitaria y neumonía recurrente

VICTORIA FRANTCHEZ, DANIELA PACIEL, JULIO MEDINA

Las infecciones respiratorias bacterianas inespecíficas, como otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía son las complicaciones infecciosas más frecuentes en los pacientes con VIH, teniendo mayor incidencia que en población general, independientemente del nivel de linfocitos CD4.⁽¹⁾

Esta sección abordará únicamente la neumonía aguda bacteriana, causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes con VIH y la neumonía recurrente (dos o más episodios en un año), considerada condición marcadora de estadio SIDA.

Las características distintivas de la neumonía bacteriana en esta población son:

- Alta incidencia: 7–8 veces más frecuente que en la población general, aumentando con recuentos de CD4 < 200 células/mL.⁽²⁾ En un estudio prospectivo en una población de pacientes con VIH, realizado en EUA la incidencia fue de 22,7 episodios por 100 personas-año en la era pre-TARV, declinando a 9,1 episodios por 100 personas-año en la era post-TARV.⁽²⁾ En Uruguay, un estudio descriptivo realizado en el servicio de emergencia del hospital universitario mostró que los síntomas respiratorios fueron el motivo de ingreso más frecuente en pacientes con VIH (44%), siendo en este grupo el diagnóstico de neumonía bacteriana la principal causa.⁽³⁾ Las infecciones respiratorias también fueron la causa más frecuente (28%) de ingreso en el Servicio de Enfermedades Infec-

tocontagiosas (Montevideo) cuando se analizó el motivo del primer ingreso de 260 pacientes con VIH en el período de 2007 a 2012.⁽⁴⁾ En este servicio, en el período 2005–2009 ingresaron 336 pacientes con VIH con patología respiratoria, donde el 36% correspondió a neumonía aguda comunitaria (NAC).⁽⁵⁾ Además de la inmunosupresión severa, no recibir TARV, el tabaquismo, el uso de drogas intravenosas y la hepatitis viral crónica son factores de riesgo.⁽⁶⁾

- Mayor mortalidad: la misma es mayor que en población general. Son factores de riesgo independientes para mortalidad, recuentos de CD4 < 100 células/mL, progresión radiográfica bajo tratamiento y shock.^(7,8)
- Mayor recurrencia: siendo las tasas de recurrencia de 8% a 25%.⁽⁹⁾
- Alta tasa de bacteriemia: en neumonía neumocócica es 55 a 300 veces mayor que en población general, la frecuencia aumenta con CD4 < 200 células/mL.⁽⁹⁾

En cuanto a los microorganismos responsables, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus sp* son los microorganismos más frecuentes. Las bacterias atípicas como *Chlamydophila sp*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila* son etiologías infrecuentes.⁽¹⁰⁾ La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* es mayor que en la población general y se han descripto factores de riesgo específicos para los mismos que deben tenerse en cuenta a la hora de confeccionar el trata-

Tabla 2.1. Factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* y *S. aureus*

Microorganismo	Factores de riesgo
<i>P. aeruginosa</i>	CD4+ < 50 cél./mL Patología pulmonar previa (EPOC severo, bronquiectasias, fibrosis pulmonar) Neutropenia Cavitación pulmonar Uso de corticoides Hospitalización/ Institucionalización Hemodiálisis Malnutrición
<i>S. aureus</i>	HSH* Portación nasal Cavitación pulmonar Influenza previa Uso de drogas intravenosas NAC** severa; NAC bilateral; NAC necrotizante Lesiones de piel

*HSH: hombres que tienen sexo con hombres. NAC**: neumonía aguda comunitaria.

miento empírico (Tabla 2.1). Otros microorganismos como *Rhodococcus equi* y *Neocardia sp* se presentan generalmente como neumonía subaguda con cavitación pulmonar en la radiografía, en pacientes con $CD4 < 200$ cél./mL.

Prevención

Profilaxis primaria

La vacunación antineumocócica y antigripal, el TARV y las modificaciones del estilo de vida son intervenciones importantes para prevenir estas infecciones.

Vacunas

- Vacunación antineumocócica: se disponen de dos vacunas, polisacárida 23 valente (PPV23) y conjugada 13 valente (PCV13). Estudios observacionales en pacientes con VIH han mostrado asociación entre la vacunación con PPV23 y la reducción del riesgo de neumonía bacteriémica y enfermedad invasiva. Si bien es segura, la efectividad en pacientes inmunosuprimidos es subóptima.⁽¹¹⁾ La PCV13 es la recomendada en los adultos inmunocomprometidos por su mayor inmunogenicidad, manteniendo el perfil de seguridad.⁽¹²⁾ El esquema de vacunación recomendado combina ambas vacunas y se detalla en la tabla 2.2.⁽¹³⁾ Se debe tener en cuenta que si no se dispone de PCV13 se debe vacunar con PPV23.
- Es importante evitar «oportunidades perdidas», aprovechando consultas e interacciones, incluso luego de una NAC para llevar a cabo la vacunación.
- Vacuna antigripal: la vacunación anual (con vacuna inactivada) está indicada

Tabla 2.2. Recomendaciones de vacuna antineumocócica

Sin vacunación previa:		
1 dosis de PCV13, independiente de CD4	+	CD4 \geq 200: PPV23 luego de 8 semanas
		CD4 \leq 200: PPV23 diferida a CD4 > 200 PPV23 luego de 8 semanas
Con vacunación PPV23 previa:		
Una dosis de PCV13 luego de 1 año de PPV23		
Revacunación PPV23:		
19–64 años	PPV23, 1 dosis luego de un tiempo \geq 5 años de la primera dosis	
\geq 65 años	PPV23, 3 ^{ra} dosis si pasaron al menos 5 años desde la dosis anterior	

en todos los pacientes, con independencia de la inmunidad, previniendo de forma indirecta la neumonía aguda bacteriana como complicación de la gripe.

Otras intervenciones

Modificaciones del estilo de vida: el abandono del tabaquismo y las drogas intravenosas disminuye el riesgo de neumonía aguda bacteriana.⁽¹⁴⁾

No está indicada la profilaxis con antibióticos para prevenir la neumonía aguda bacteriana. De todas formas, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) indicado para profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* y los macrólidos (azitromicina, claritromicina) indicados para profilaxis de micobacterias atípicas, disminuyen la incidencia de NAC.^(15,16)

Presentación clínica

La presentación clínica y radiológica es similar a la de los pacientes sin VIH.⁽¹⁷⁾ Suele presentarse como un cuadro agudo, con fiebre, tos, expectoración purulenta, disnea y dolor torácico y/o pleurítico con un foco de estertores crepitantes al examen físico. Se deberá estar alerta a los elementos clínicos de severidad como taquicardia, polipnea e hipotensión arterial.⁽¹⁸⁾

La radiografía de tórax es uno de los pilares diagnósticos, pudiendo encontrarse un foco de consolidación lobar, bronconeumónico o cavitación. La consolidación extensa, multilobar o derrame plural constituyen también elementos de severidad.

La oximetría de pulso es útil para la valoración de estos pacientes. Deberá realizarse gasometría arterial a los pacientes con polipnea y/o desaturación en la oximetría.

En la analítica sanguínea la leucocitosis es frecuente. Los *scores* de severidad como el PSI (*Pneumonia Severity Index*) están validados para esta población y son especialmente útiles cuando se combinan con la oximetría de pulso y el nivel de CD4.⁽¹⁹⁾ Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y procalcitonina son de gran utilidad para el control evolutivo, sin diferencias en la respuesta con los pacientes VIH negativos.⁽²⁰⁾

Como se mencionó, el diagnóstico diferencial en la afectación pulmonar en los pacientes con VIH, fundamentalmente con inmunosupresión moderada a severa es amplio y la coinfección por más de un microorganismo es frecuente.

Diagnóstico etiológico

En un paciente con VIH con inmunodepresión moderada a severa y clínica respiratoria, el diagnóstico etiológico es amplio y tanto los cuadros infecciosos como los no infecciosos suelen ser graves, con elevada mortalidad. Es por esto que en la mayoría de estos casos se recomienda realizar estudios para evaluación etiológica de manera rápida y exhaustiva (incluyendo la realización de procedimientos invasivos como fibrobroncoscopia [FBC] con lavado bronquio-alveolar) y el inicio de tratamientos empíricos para las etiologías más frecuentes hasta tener confirmación diagnóstica que permita adecuar el tratamiento si es posible (ver algoritmos de orientación en sintomatología respiratoria).

Los criterios diagnósticos de la NAC no difieren de los pacientes VIH negativos.

La investigación etiológica estará orientada por la presentación clínica, inmunidad y radiología del paciente. En pacientes con inmunodepresión moderada-severa el estudio etiológico siempre abarcará una búsqueda amplia, incluyendo otros microorganismos como *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis. Independientemente del nivel inmunitario, como diagnóstico diferencial o coinfección se deben considerar los virus respiratorios (*Influenza A* y *B*, metapneumovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza y adenovirus, entre otros) para los que existen diversas técnicas diagnósticas rápidas, como detección de antígenos virales o de ácidos nucleicos.⁽²¹⁾ Si bien son menos frecuentes, los microorganismos atípicos pueden ser un diagnóstico diferencial. Para estos, la herramienta diagnóstica de elección son las técnicas de biología molecular que se mencionan más adelante. También puede utilizarse serología con búsqueda de anticuerpos IgM e IgG en muestras pareadas, pero presentan un menor rendimiento, dificultad en la interpretación y sirven fundamentalmente como diagnóstico retrospectivo.^(22,23)

Las muestras respiratorias para estudio bacteriológico (directo, cultivo y técnicas de biología molecular) se tomarán del esputo, aspirado traqueal o lavado bronquio-alveolar, según presentación clínica y gravedad del paciente. Se extraerán dos muestras de hemocultivos, pudiendo acompañarse de antígeno neumocócico en orina. Estos estudios son opcionales pero recomendados en los pacientes que se tratarán ambulatoriamente y siempre deben solicitarse en los pacientes que se hospitalizan.

- Estudio bacteriológico de expectoración: examen directo con tinción de Gram (sensibilidad 80%) y cultivo (sensibilidad 50%), debe tenerse en cuenta que la sensibilidad baja notoriamente luego de las primeras 24 hs de tratamiento por lo que deben tomarse de forma oportuna, en estos pacientes es mayor la frecuencia de muestras de baja calidad.⁽²⁰⁾

- Estudio bacteriológico de aspirado traqueal o lavado bronquio-alveolar: el empleo de FBC para obtener muestras adecuadas junto con el cultivo cuantitativo han permitido mejorar el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias en inmunodeprimidos. Si bien es variable, se toma como significativo un recuento bacteriano mayor a 10^4 ufc/mL con una sensibilidad de 73% y especificidad de 82%.⁽²²⁾
- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TANN): son más sensibles y rápidas comparadas con el diagnóstico convencional con una buena especificidad.⁽²³⁾ El principal problema es la interpretación de los resultados positivos, fundamentalmente en muestras no estériles como las secreciones respiratorias, pudiendo confundir infección con colonización. Existen en Uruguay kits comerciales para detección simultánea de múltiples bacterias respiratorias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* y *parapertussis*) por PCR convencional multiplex e hibridación inversa, que puede realizarse en diferentes muestras como frotis faríngeo, aspirado nasofaríngeo, esputo, lavado bronquio-alveolar o muestras estériles como líquido pleural o sangre.
- Hemocultivos: la sensibilidad es de 50% para *S. pneumoniae* y 20%-40% para *Haemophilus sp.* La sensibilidad es mayor en pacientes con CD4 <200 cél./mL.⁽²⁰⁾
- Antígeno neumocócico en orina: tiene la ventaja de que no disminuye la sensibilidad luego del inicio de antibióticos.
- Estudio del líquido pleural: en los pacientes con derrame pleural paraneumónico, el estudio del líquido pleural puede auxiliar en el diagnóstico etiológico por lo que se debe realizar el estudio microbiológico (directo y cultivo) tomando una muestra de 1 a 10 ml de líquido pleural en un frasco estéril. Para aumentar el rendimiento se recomienda además, otra muestra de 5 a 10 ml de líquido pleural inoculadas en frasco de hemocultivos (aerobio y anaerobio).^(24,25) Pueden realizarse también técnicas de biología molecular y de detección antigénica.⁽²⁶⁾

Tratamiento

Los principios básicos del tratamiento no difieren del de los pacientes sin VIH.^(27,28) Debe comenzar precozmente, será inicialmente empírico y posteriormente dirigido a los microorganismos aislados. Dada la mayor gravedad, mortalidad y fre-

Tabla 2.3. Tratamientos empíricos recomendados para NAC en pacientes con VIH

		Tratamiento	Dosis
Paciente Ambulatorio			
De elección	Sin otras comorbilidades	Amoxicilina + Claritromicina (**)	2–2,5 g c/día v.o. (†) 500 mg c/12 hs v.o.
	Con comorbilidades	Amoxicilina–clavulánico o sulbactam + Claritromicina (**)	875 mg/125mg c/8–12 hs v.o. (†) 500 mg c/12 hs v.o.
Alternativo		Levofloxacin o Moxifloxacin	750 mg c/día v.o. 400 mg c/día v.o.
	Paciente Hospitalizado		
De elección		Ampicilina–sulbactam (***) + Claritromicina (**) ± Oseltamivir (****)	1,5 gr c/6 hs i.v. 500 mg c/12 hs v.o.–i.v. 75 mg c/12 hs v.o.
	Alternativo (o internación domiciliaria)	Ceftriaxona + Claritromicina (**)	2g c/día i.v. 500 mg c/12 hs v.o.
		Alternativo (alergia a β lactámicos)	Levofloxacin o Moxifloxacin

ACLARACIONES: (†) Se prefieren posologías c/8hs. (**) Se puede utilizar azitromicina 500 mg/día v.o. como macrólido alternativo a claritromicina. (***) Amoxicilina–sulbactam es una alternativa para tratamiento i.v. tanto en hospitalizados como internación domiciliaria. (****) En época de circulación estacional de Influenza.

cuencia de coinfección en pacientes con inmunodepresión se recomienda la siguiente estrategia para definir el contexto de tratamiento:

- Pacientes con CD4 < 200 cél./mL: hospitalización para evaluación inicial.
- Pacientes con CD4 >200 cél./mL: valorar según escores habituales (PSI, PORT, CURB).

La elección del tratamiento antimicrobiano dependerá del sitio donde será asistido el paciente y la gravedad de la infección, siendo siempre de preferencia la combinación de un antibiótico betalactámico con un macrólido (Tabla 2.3).

La duración del tratamiento será de 7 a 10 días, en todos los casos se ajustará a la evolución del paciente.

La antibioticoterapia puede rotarse a vía oral si el paciente evoluciona estable, luego de 48 horas en apirexia y con buena tolerancia enteral.

Otras consideraciones

- Fluoroquinolonas respiratorias: debe tenerse presente que tienen actividad frente a *M. tuberculosis* por tanto no debe utilizarse en los pacientes con sospecha de esta infección ya que se estaría realizando monoterapia.
- Macrólidos: la resistencia de *S. pneumoniae* está en aumento a nivel mundial por lo que no se recomienda utilizarlos en monoterapia. Se indican en NAC graves ya que disminuye la mortalidad y frente a la sospecha de microorganismos atípicos.
- Oseltamivir: se recomienda su asociación en pacientes graves considerando la probabilidad de virus de *influenza* como agente causal o co-patógeno en época de circulación estacional.
- En pacientes inestables con factores de riesgo para etiologías menos frecuentes como *P. aeruginosa* o *S. aureus* (Tabla 2.1) se recomienda aumentar el espectro del tratamiento empírico con cobertura también para dichos microorganismos.

Inicio de tratamiento antirretroviral

El TARV debe iniciarse precozmente en el curso de la neumonía bacteriana dada la menor progresión a SIDA y muerte con inicio precoz en comparación con el inicio más tardío del mismo. ⁽²⁹⁾ En los casos que el paciente estaba recibiendo TARV no debe suspenderse en el curso de una NAC.

Terapia de mantenimiento

No está indicada.

Reconstitución inmune

No se ha descrito asociación de SIRI con infecciones respiratorias bacterianas.

Bibliografía

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 72–80
2. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64–67

3. Córdova V, López M, Arteta Z, Correa F. VIH-SIDA en la clínica médica: descripción de una población hospitalaria. *Arch Med Interna* 2009; 33: 99–101
4. Paeiel D, Prieto J, López M, Vidal M, Guirado M, Arteta Z y col. Personas VIH+: características del primer ingreso en un servicio de Infectología. Presentación modalidad póster, XVI Congreso de Asociación Panamericana de Infectología. Chile, mayo 2013.
5. Medina J y col. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Udelar. Datos no publicados, 2005–2009.
6. Bacterial Respiratory Disease (Last updated May 7, 2013; last reviewed May 7, 2013). Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 1/14/2015
7. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest* 2000; 117: 1017–22
8. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2063–68
9. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J Infect Dis* 2005; 191: 2038–45
10. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39: 730–45
11. Advisory Committee on Immunization P. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med* 2007; 147: 725–29
12. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwaiponya M, Zijlstra EE, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812–22
13. Centers for Disease C, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 12 2012; 61(40): 816–19
14. De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Medicine* 2013, 11:15
15. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, Dickinson G, Wallace MR, Byrne W, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 611–19
16. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in

- patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327: 1842–48
17. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 201–07
 18. Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10
 19. Curran A, Falco V, Crespo M, Martínez X, Ribera E, Villar del Saz S, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med* 2008; 9: 609–15
 20. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, Hopewell PC, Janoff EN. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J Infect* 2007; 55: 300–09
 21. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2014; 43: 1698–08
 22. Cacho JB, Meseguer MA, Oliver A, Puig J, Cercenado E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2007.
 23. Marimón JM, Cilla G, Pérez-Trallero E. Molecular biology in the diagnosis of acute bacterial infection of the respiratory tract. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 Jul; 26 Suppl 9: 26–32
 24. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax* 2011 Aug; 66: 658–62
 25. Charoentunyarak S, Kananuraks S, Chindaprasirt J, Limpawattana P, Sawanyawisuth K. Blood culture bottle and standard culture bottle methods for detection of bacterial pathogens in paraneumonic pleural effusion. *Jundishapur J Microbiol* 2015 29; 8(10):e24893.
 26. Insa R, Marin M, Martín A, Martín-Rabadán P, Alcalá L, Cercenado E et al. Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:103–10
 27. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2):S27–72.
 28. Brown J, Lipman M. Community-Acquired Pneumonia in HIV-Infected Individuals. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 397
 29. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*.2009; 4(5):e5575

Bacteriemia a *Salmonella* no tifoidea

MARTÍN LÓPEZ, VIRGINIA ANTELO, JULIO MEDINA

Salmonella spp son bacilos anaerobios Gram negativos facultativos, no formadores de esporas, pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*.

El género *Salmonella spp* se divide en dos especies, *S. enterica* y *S. bongori*, siendo la serotipificación el marcador epidemiológico de elección para la tipificación de las cepas de este género. ⁽¹⁾

Otra clasificación utilizada de importancia clínica es separar las infecciones por *Salmonella* en dos tipos de acuerdo al cuadro que provocan. Por un lado, aquellas causadas por *S. typhi* y *S. paratyphi*, que son los responsables de la fiebre tifoidea y cuyo único reservorio es el ser humano. En el otro grupo encontramos todos los serotipos no tifoideos causantes de gastroenteritis aguda principalmente y con alto porcentaje de bacteriemia en los pacientes inmunosuprimidos. ⁽²⁾ Estos serotipos además pueden adquirirse a partir de múltiples reservorios animales, por consumo de alimentos de origen animal (huevos, pollo, carne picada y productos lácteos), productos frescos contaminados por desechos animales, contacto con animales o su medio ambiente y agua contaminada. ⁽³⁾

En Uruguay, *Salmonella* no tifoidea representa el 30% de los aislamientos en enfermedades trasmisibles por alimentos. Los serotipos principales en nuestro medio son *enteritidis*, *typhimurium* y *montevideo*.

La bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea ha sido una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes con infección por VIH, siendo la bacteriemia recurrente, según criterios del *Center of Disease Control* (CDC) una de las infecciones oportunistas definitorias de estadio SIDA.

En la era pre-TARV la prevalencia de esta enfermedad era 20-100 veces más respecto a la población general y el riesgo de recurrencia hasta un 43% a pesar del tratamiento antibiótico. ⁽⁴⁻⁶⁾ Los factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea son recuento de CD4 < a 200 cél./mL e historia previa de enfermedades oportunistas.

Prevención

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria no está recomendada para ningún nivel de inmunidad, incluidos los viajeros. En pacientes con $CD4 < 200$ cél./mL se recomiendan medidas higiénico dietéticas para prevenir la transmisión fecal – oral.

La profilaxis con trimetoprim–sulfametoxazol implementada como profilaxis para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) tendría un papel protector para aquellas especies sensibles a éste fármaco.

Presentación clínica

La infección por *Salmonella* no tifoidea se puede manifestar de diferentes formas clínicas:

- Estado de portador crónico asintomático.
- Gastroenteritis.
- Complicaciones de localización extraintestinal.^(7, 8)
- Bacteriemia.

Las formas clínicas de portador y gastroenteritis, son presentaciones habituales en el inmunocompetente, mientras que la bacteriemia y las complicaciones extra-intestinales son presentaciones frecuentes en el inmunodeprimido. El 71% de las infecciones relacionadas a *Salmonella* no tifoidea se presenta como bacteriemia en el paciente con VIH/SIDA, comparado con el 5%–10% en la población general.⁽⁹⁾ En un estudio realizado en África, donde se analizaron todos los ingresos hospitalarios por fiebre, los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos en pacientes VIH/SIDA fueron *Mycobacterias* y *Salmonella* no tifoidea, representando esta última el 19%–45% de todos los aislamientos.

La bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea se presenta como un síndrome febril sin foco clínico (FOD) en pacientes VIH positivos con severa inmunodepresión, $CD4 < 200$ cél./mL. Como otros hallazgos clínicos, en el 50% de los casos se evidencia hepato–esplenomegalia, siendo la suma de la esplenomegalia y el síndrome febril un buen predictor clínico de bacteriemia secundaria a *Salmonella* no tifoidea en esta población.⁽¹⁰⁾

En una cohorte de 100 pacientes con VIH e inmunodepresión severa, la recurrencia fue del 43% entre 1 y 6 meses a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico adecuado; de estos pacientes, el 23% tuvo múltiples recurrencias y la mortalidad fue del 20%.⁽¹¹⁾

La complejidad que presenta el estudio de la fiebre de origen desconocido en

los pacientes VIH y la potencial gravedad de sus etiologías, la mayoría de ellas con tratamiento eficaz, aconsejan realizar protocolos que permitan un manejo rápido y eficiente de esta entidad. Los diagnósticos diferenciales más importantes deben plantearse con: a) **Micobacterias** (*Mycobacterium tuberculosis* y Micobacterias no tuberculosas); b) **Bacterias inespecíficas** (endocarditis, sinusitis, *Bartonella henselae*); c) **Micosis** (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida sp*); d) **Protozoarios** (*Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium*); e) **Virales** (*Citomegalovirus*, *Herpes zoster*, *Herpes simple*); f) más alejado, **neoplasias** (linfoma no Hodgking, linfoma primario del SNC, sarcoma de Kaposi).

El pronóstico de la infección por *Salmonella* no tifoidea difiere según el serotipo.

Diagnóstico

Es un microorganismo relativamente fácil de identificar ya que crece en las botellas de hemocultivos tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas.⁽¹²⁾

En cuanto a las características bioquímicas es un organismo oxidasa negativo y la gran mayoría lactosa negativo. La capacidad de producir sulfuro de hidrógeno es útil para la identificación en medios selectivos como el agar *Salmonella-Shigella*.⁽¹³⁾

Se recomienda solicitar hemocultivos a todos los pacientes con gastroenteritis con criterio de hospitalización. La sensibilidad de los hemocultivos está en torno al 40%–80%; cuando se realiza en combinación con coprocultivos y cultivos de médula ósea la sensibilidad alcanza un 90%.

La identificación final de *Salmonella* no tifoidea se basa en una combinación de pruebas bioquímicas y de reacciones antigénicas frente a antígenos flagelares y de lipopolisacárido, que permiten identificar el serogrupo correspondiente.

La identificación de serotipo habitualmente se hace sólo en laboratorios de referencia; la distribución de éstos es variable según la localización, siendo los serotipos *S. enteritidis* y *S. typhimurium* los más comúnmente aislados.⁽¹⁴⁾ La virulencia de los diferentes serotipos también es variable lo que determina que la incidencia de bacteriemia en las infecciones causadas por estas cepas sea mayor.

Existen actualmente métodos de detección directa que incluyen técnicas moleculares (PCR) y diagnóstico serológico rápido basado en anticuerpos.

Para aquellos pacientes con alto grado de bacteriemia o bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado es necesario descartar la presencia de focos metastásicos mediante estudios imagenológicos.

Tratamiento

La emergencia de resistencia a los antimicrobianos es un problema creciente en el tratamiento de las infecciones por *Salmonella* no tifoidea. La resistencia es variable, según los serotipos, y por consiguiente la distribución de la misma también lo es.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Es importante conocer los patrones de resistencia locales al momento de iniciar el tratamiento en caso de estar estos disponibles; en Uruguay la resistencia a cefalosporinas de tercera generación es baja, mientras que para las fluorquinolonas en 2012 y 2013 se observó un aumento de cepas con sensibilidad intermedia a éstas pero ya en el año 2014 la enorme mayoría de las cepas eran sensibles.^(18, 19)

Por ello, las primeras opciones para el tratamiento de la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea en Uruguay son las fluorquinolonas (ciprofloxacina 400 mg/12 hs i.v., levofloxacina 750 mg/24 hs i.v. o moxifloxacina 400 mg/24 hs i.v.) por su penetración intracelular y buena biodisponibilidad vía oral y las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxime 1 gr / 8 hs i.v. y ceftriaxona 1 gr/24 hs i.v.) que son una alternativa razonable para el tratamiento empírico y en casos de resistencia a quinolonas.

Una vez conocida la sensibilidad antibiótica otras opciones para el tratamien-

Tabla 2.4. Recomendaciones terapéuticas para infecciones por *Salmonella* no tifoidea.

Presentación	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Bacteriemia	Ciprofloxacina 400 mg i.v. c/12 hs	Ceftriaxona 1 gr i.v./día	CD4> 200: 7-14 días
		Cefotaxime 1 gr i.v. c/8 hs Trimetoprim-Sulfametoxazol 160/800 mg v.o. o i.v. c/12 hs (una vez obtenida sensibilidad)	CD4< 200: 2-6 semanas
Gastroenteritis	Ciprofloxacina 500 mg v.o. o 400 mg i.v. c/12 hs	Moxifloxacina 400 mg v.o. o i.v. día	CD4> 200: 7-14 días
		Levofloxacina 750 mg v.o. o i.v. día Ceftriaxona 1 gr i.v. día Trimetoprim-Sulfametoxazol 160/800 mg v.o. o i.v. c/12 hs (una vez obtenida sensibilidad)	CD4< 200: 4-6 semanas

Aclaración: se puede pasar a v.o. luego de estabilidad del paciente.

to incluyen trimetoprim-sulfametoxazol (8 mg/kg/día i.v. o v.o.) o ampicilina (2 gr c/4 hs i.v.).^(20, 21) (Tabla 2.4).

Para las cepas multirresistentes que incluyen resistencia a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación, el tratamiento debe ser construido en base al perfil de susceptibilidad antimicrobiana.

La duración del tratamiento antibiótico depende del nivel de inmunidad del paciente, principal determinante del riesgo de recidiva y de la presencia o no de complicaciones metastásicas. Para aquellos pacientes con primer episodio de bacteriemia con un recuento de CD4 > 200 cél./mL y sin complicaciones metastásicas, se recomienda una duración de 14 días. Para aquellos pacientes con bacteriemia persistente, recuento de CD4 < 200 cél./mL o focos metastásicos, la duración debe ser entre 4-6 semanas y debe incluir la remoción del foco para los casos en que se confirme la presencia de focos metastásicos.

Es importante recalcar la necesidad de un seguimiento clínico del paciente para detectar las posibles recaídas de la enfermedad.

Inicio de tratamiento antirretroviral

El TARV ha demostrado disminuir la incidencia de bacteriemia, ser un pilar fundamental para la disminución del número de recurrencias y disminuir la mortalidad asociada a estas.^(22, 23) No existen contraindicaciones para el inicio dado que no se han descrito casos de SIRI en contexto de infección por *Salmonella* no tifoidea.^(5, 24) Por ello, se recomienda el inicio inmediato de TARV para aquellos pacientes con recuentos de CD4 bajos. Para aquellos pacientes con un buen nivel de inmunidad, queda a criterio del médico tratante el inicio del mismo, recordando que la bacteriemia recurrente es considerada una enfermedad marcadora de estadio SIDA y por tanto, indicación de inicio de tratamiento. (Tabla 2.4).

Terapia de mantenimiento

Debe considerarse un tratamiento de mantenimiento o profilaxis secundaria para aquellos pacientes con bacteriemia recurrente por *Salmonella* no tifoidea principalmente aquellos con recuentos de CD4 < 200 cél./mL. No existe evidencia de peso para valorar costo beneficio de la misma, debiendo tener en cuenta los riesgos de una exposición antimicrobiana a largo plazo en cuanto a efectos adversos así como en presión de selección antibiótica y consiguiente riesgo de desarrollo de resistencia.

El tratamiento supresivo crónico también puede ser considerado para aquellos pacientes con infección de material protésico que no pueda ser extraído.

El tratamiento prolongado con ciprofloxacina (1 a 8 meses) en la era previa al TARV combinado se asociaba a una disminución en la incidencia de recurrencias en esta población. Con la recuperación inmune y supresión viral asociada al TARV combinado, el riesgo de recurrencia disminuye con lo que se podría suspender el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con CV indetectable y CD4 >200 cél./mL.^(5, 22, 25)

Los regímenes utilizados para el tratamiento de mantenimiento son los mismos que se pueden utilizar para el tratamiento y la elección de éste va a depender de la sensibilidad del aislamiento; los antibióticos con los que existe mayor experiencia incluyen trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg/día; levofloxacina 500 mg/día, ciprofloxacina 750 mg/día. (Tabla 2.5).

Tabla 2.5. Regímenes para terapia de mantenimiento

	Tratamiento	Dosis
De elección	Trimetoprim-Sulfametoxazol	800/160 mg día
Alternativos	Ciprofloxacina	750 mg día
	Levofloxacina	500 mg día

Reconstitución inmune

No se han descrito casos de SIRI vinculados a bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea.

Bibliografía

1. Hendriksen RS, Mikoleit M, Carlson VP, Karlsomse S, Vieira AR, Jensen AB, et al. WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for serotyping of *Salmonella* isolates from 2000 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2729–36
2. Marzel A, Desai PT, Goren A, Schorr YI, Nissan I, Porwollik S, et al. Persistent infections by Nontyphoidal *Salmonella* in Humans: Epidemiology and Genetics. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 879–86
3. Magwedere K, Rauff D, De Klerk G, Keddy KH DF. Incidence of Nontyphoidal *Salmonella* in Food-Producing Animals, Animal Feed, and the Associated Environment in South Africa, 2012–2014. *Clin Infect Dis* 2015; 61(Suppl 4): 2012–4

4. Gordon MA, Walsh AL, Chaponda M, Soko D, Mbwwinji M, Molyneux ME, et al. Bacteraemia and mortality among adult medical admissions in Malawi—predominance of non-typhi salmonellae and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect* 2001; 42: 44–9
5. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, Gordon SB, Boeree MJ, Walsh AL, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS* 2002; 16: 1633–41
6. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Access February 20, 2016.
7. Quang Tuan D, Hoang Hung P, Xuan Mai P, Hao, Van Ha C, Dac Luong D, et al. Salmonella Meningitis: a Report from National Hue Central Hospital, Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68:30–2
8. Farrar H, Abbey A, Patel V, Nair R. Osteomyelitis, discitis, epidural and psoas abscess secondary to *Salmonella enterica* in a man with diabetes mellitus and newly diagnosed α -thalassaemia trait. *BMJ Case Rep*. 2015; published online 21 January 2015
9. Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 2008; 56: 413–22
10. Peters RP, Zijlstra EE, Schijffelen MJ, Walsh AL, Joaki G, Kumwenda JJ, et al. A prospective study of bloodstream infections as cause of fever in Malawi: clinical predictors and implications for management. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 928–34
11. Gordon MA, Graham SM, Walsh AL, Wilson L, Phiri A, Molyneux E, et al. Epidemics of invasive *Salmonella enterica* serovar enteritidis and *S. enterica* Serovar typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 963–9
12. Mandal BK, Brennan J. Bacteraemia in salmonellosis: a 15 year retrospective study from a regional infectious diseases unit. *BMJ* 1988; 297: 1242–3
13. Pegues DA, Miller SI. *Salmonella* Species, Including *Salmonella* Typhi. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2010: 2887–903
14. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 263–69
15. Su, L. H., C. H. Chiu, C. Chu, Ou JT. Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: a global challenge. *Clin Infect Dis* 2004; 39:546–551
16. Estela R, Rowlands G, Ristori CA, Ikuno AA, Barbosa ML. Prevalence of drug resistance and virulence features in *Salmonella* spp. Isolated from foods associated or not with salmonellosis in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014;56: 461–7
17. Kalonji LM, Post A, Phoba M, Falay D, Ngbona D, Muyembe J, et al. Invasive *Salmonella* Infections at Multiple Surveillance Sites in the Democratic Republic of the Congo, 2011 – 2014. *Clin Infect Dis* 2015; 61(Suppl 4):2011–4
18. Reporte epidemiológico. Departamento de laboratorios de Salud Pública Uruguay.
19. Bado I, García-fulgueiras V, Cordeiro NF, Betancor L, Caiata L, Seija V, et al. First Human Isolate of *Salmonella*

- enterica Serotype Enteritidis Harboring bla CTX-M-14 in South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 4: 2132-4
20. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, Lee B SM. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *AIDS* 1989; 110: 1027-9
 21. Guerrant RL, Gilder T Van, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe R V, et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-51
 22. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY SW. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 645-7
 23. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA GB. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992;6:1495-8
 24. Hung C, Hung M, Hsueh P, Chang S, Chen M, Hsieh S, et al. Risk of Recurrent Nontyphoid Salmonella Bacteremia in HIV-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy and an Increasing Trend of Fluoroquinolone Resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45:e60-7
 25. Chou Y, Lin H, Yang C. ScienceDirect Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients with short-term secondary prophylaxis in the era of combination antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; XX: 1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.07.005>

Infecciones por micobacterias

Tuberculosis

ZAIDA ARTETA, ROSA FLIELLER, SUSANA CABRERA

La tuberculosis (TB) abarca un amplio rango de manifestaciones clínicas causadas por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual comprende siete especies (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii*) del género *Mycobacterium*, familia Mycobacteriaceae, orden Actynomycetales. La especie *M. tuberculosis* es la mayormente vinculada a tuberculosis en humanos, único reservorio de esta especie.⁽¹⁾

Según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia mundial estimada de TB en el 2014 fue de 9.6 millones de casos, siendo un 12% coinfectados con VIH. La mortalidad por TB en el mismo año fue de 1.5 millones de muertes, 26% eran coinfectados TB-VIH.⁽²⁾ El desarrollo de tuberculosis relacionada con el VIH aumenta el riesgo de la progresión de la infección así como el riesgo de muerte. La TB es la primera causa de hospitalización en pacientes con VIH, y la presencia de una infección por VIH en pacientes con TB aumenta significativamente la mortalidad.^(3,4)

En Uruguay, en el año 2014 se registraron un total de 857 casos de TB (25,2 casos/100.000 habitantes). Fueron estudiados con serología para VIH el 96% de los pacientes, resultando con coinfección 133, 16.2% de los pacientes estudiados (in-

cidencia 15,5%). El 85,7% tenía el diagnóstico previo de VIH. La letalidad de TB en pacientes con VIH en 2014 alcanzó una tasa de 30% (3,5 veces mayor que en población no VIH).⁽⁵⁾

Prevención

Reconociendo el riesgo aumentado de desarrollar una TB, deben realizarse esfuerzos dirigidos a evitar la infección tuberculosa en pacientes con VIH. Es importante informar al paciente de este mayor riesgo, asesorar y advertir sobre evitar la exposición a personas con tos o cursando una TB y, alertar sobre los síntomas y la necesidad de consulta precoz.

Si bien el riesgo de TB en pacientes con VIH permanece aumentado independientemente de la inmunidad, el TARV es una medida que disminuye la incidencia de TB, especialmente cuando se instaura de manera temprana, aunque su beneficio se ha demostrado con cualquier nivel de CD4.^(6, 7)

Profilaxis farmacológica: tratamiento de la infección tuberculosa latente

La infección por VIH es uno de los factores principales de riesgo para infección tuberculosa latente (ITBL) y para la progresión de esta a una TB activa, por lo que los pacientes con VIH constituyen uno de los grupos de riesgo que tiene indicación de tamizaje y tratamiento de ITBL.⁽⁸⁾

Clásicamente la ITBL ha sido diagnosticada a través de la intradermorreacción de Mantoux o prueba de tuberculina (PPD: derivado proteico purificado) que detecta la respuesta de las células T memoria de un huésped sensibilizado a antígenos micobacterianos. Una induración mayor a 5mm se considera positiva para diagnóstico de ITBL en pacientes con VIH. Las limitaciones del PPD son una baja sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos (incluye pacientes con VIH) y la posibilidad de reactividad cruzada con otras micobacterias o por la vacunación previa con BCG. Además existen limitaciones relacionadas a su implementación, como la necesidad que los pacientes concurren dos veces (la primera para la inoculación y a las 48-72 hs para la medición de la induración) con riesgo de pérdida de la medición.

Recientemente están disponibles las pruebas de determinación de producción de interferón gamma (IGRA: *interferon gamma release assay*). En la actualidad se dispone de dos técnicas comerciales QuantiFERON-TB Gold In-Tube (ELISA) y T-SPOT-TB (ELISPOT).

El interferón gamma (INF γ) liberado durante la infección tuberculosa puede determinarse *in vitro* sensibilizando las células T con antígenos específicos de *M. tuberculosis* ausentes en la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*). Los resultados del IGRA pueden ser cualitativos (positivo, negativo, indeterminado) o cuantitativos (valor numérico, dos controles: blanco y respuesta a mitógenos).

Las principales ventajas del IGRA están dadas por su mayor especificidad, estandarización, objetividad y la posibilidad de minimizar la pérdida de pacientes. Sin embargo, tiene un mayor costo y en esta población no se ha demostrado superioridad en relación al PPD, dado que también disminuye su sensibilidad con CD4 < 200 cel./mL y ambos test tienen una concordancia relativamente baja. ^(9, 10)

Por estas razones no existe una recomendación fuerte a favor de uno u otro, instándose a los países que la elección del método a usar para diagnóstico de ITBL esté guiada por la accesibilidad. ⁽¹¹⁾

El tratamiento de la ITBL ha demostrado su mayor beneficio en pacientes con VIH, cuando la prueba de tuberculina es positiva (induración mayor a 5 mm). En estos casos reduce el riesgo de TB en 62% y el riesgo de muerte en 26%. En un reciente meta-análisis se observó un leve efecto protector sobre los pacientes con PPD negativo pero que no llegó a ser significativo. ⁽¹²⁾

En países de elevada incidencia de TB, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia en pacientes bajo TARV que recibieron profilaxis con INH, aun con pruebas negativas para ITBL. ⁽¹³⁾ En el estudio TEMPRANO, el inicio del TARV junto a profilaxis con INH demostró reducción de la incidencia de TB, aún en pacientes con recuento de CD4 > 500 cél./mL, si bien el efecto fue significativo sólo en aquellos que tenían un IGRA positivo. ⁽¹⁴⁾

Las recomendaciones para la realización de terapia preventiva de TB varían según la situación epidemiológica y recursos de los países. En aquellos de escasos recursos y con elevada incidencia de TB y TB-VIH, la OMS recomienda la profilaxis con INH por 36 meses independientemente del uso de TARV y del resultado del PPD. ^(15, 16)

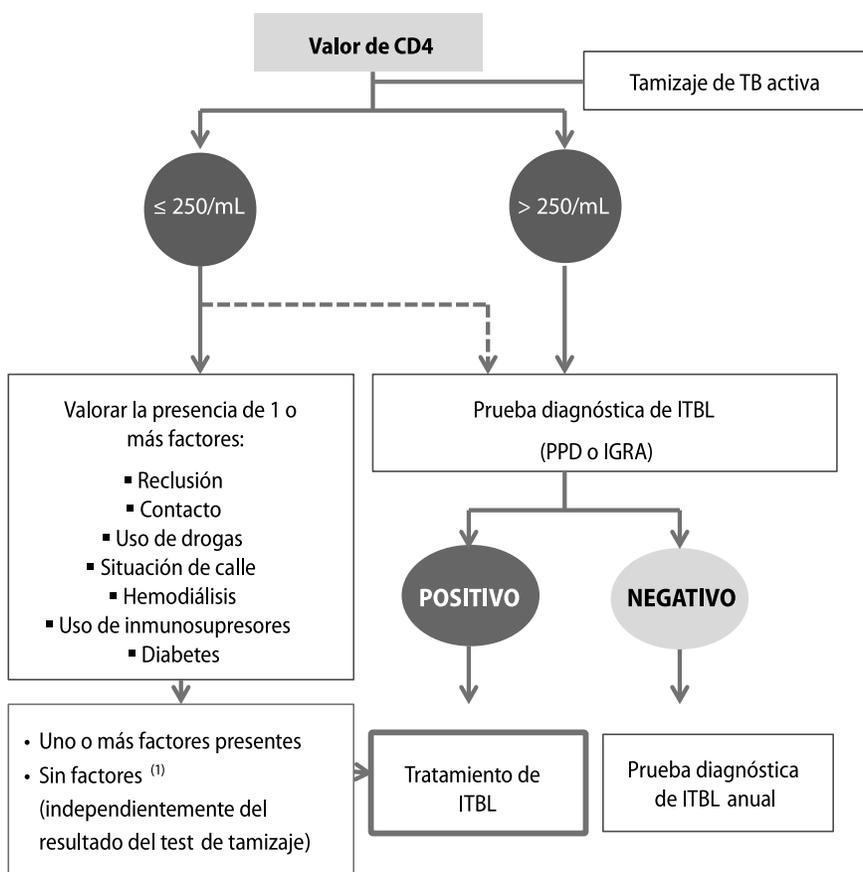
Las recomendaciones para países de incidencia de TB baja a intermedia –como Uruguay– siguen priorizando la realización de pruebas para diagnóstico de ITBL y, con resultado positivo indicar profilaxis (tratamiento de ITBL).

Debido a una mayor tasa de falsos negativos en pacientes con mayor inmunodepresión, algunos expertos recomiendan profilaxis en pacientes con VIH con recuentos de CD4 menores a 200–250 cél./mL, independientemente del resultado del PPD. Esta recomendación es más fuerte si el paciente asocia otro factor que au-

mente el riesgo de ITBL como: contacto con BK, TB previa, reclusión, diabetes, hemodiálisis, uso de inmunosupresores (especialmente anti TNF), uso de drogas ilegales, situación de calle. De estar disponible, en pacientes con CD4 > 250 cél./mL, se recomienda el *screening* de ITBL mediante PPD o IGRA.

Es fundamental, antes de indicar un tratamiento de ITBL, descartar TB activa, por lo que se aplicará la pesquisa clínica descrita más adelante. A continuación se muestra el flujograma propuesto de diagnóstico y tratamiento de ITBL para Uruguay.

Flujograma para diagnóstico y tratamiento de ITBL en pacientes con VIH.



Aclaraciones. (1) puede no realizarse tamizaje de ITBL.

Dos meta-análisis recientes han valorado la eficacia de diferentes regímenes en prevenir la TB activa. Los regímenes más efectivos son aquellos que incluyen INH por un mínimo de 6 meses. Los esquemas de 9 a 12 meses son eficaces pero existe una elevada tasa de abandonos. También son eficaces los regímenes con RFP. Su mayor limitación son las interacciones que se producen cuando se utilizan ARV. ⁽¹⁷⁾ (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Regímenes recomendados de terapia de ITBL

	Régimen	Dosis	Comentarios
De elección	Isoniacida	300 mg/día v.o., 6 meses	Agregar pridoxina 25–50mg/día
Alternativos	Rifampicina	600 mg/día v.o., 4 meses	Considerar interacción con ARV De preferencia, DOT (terapia directamente observada)

CONSIDERACIONES: En quienes hayan completado la quimioprofilaxis, esta sólo se repetirá si presentaran contacto estrecho con una persona con TB activa una vez finalizado el primer tratamiento

Los efectos adversos más frecuentemente asociados a INH son la hepatitis y la polineuritis. Presentándose con: anorexia, náuseas, ictericia, coluria, fiebre, rash, fatigabilidad, parestesias. Los efectos adversos más frecuentes de la rifampicina son gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad.

En todo paciente debe evaluarse la presencia de hepatitis crónicas (B o C) y se recomienda contar con un hepatograma basal. Quienes no presenten factores de riesgo se evaluarán al inicio y al mes, posteriormente sólo en presencia de síntomas y signos que sugieran toxicidad. Las recomendaciones de evaluación basal y monitoreo provienen de opinión de expertos ya que no existe evidencia de calidad respecto al mejor plan de seguimiento. ⁽¹⁸⁾

Son contraindicaciones para el tratamiento con INH la enfermedad hepática aguda o activa así como el antecedente de reacciones adversas a la droga durante un tratamiento previo.

Se suspenderá la profilaxis y se realiza la consulta a expertos cuando se verifica:

- Aumento de transaminasas mayor a cinco veces el valor superior normal en asintomáticos.
- Aumento de transaminasas mayor a tres veces en sintomáticos.

Presentación clínica

La enfermedad tuberculosa o tuberculosis activa puede presentarse en personas con VIH como resultado de una primoinfección o por reactivación de una infección latente, siendo este último el mecanismo predominante.

La forma de presentación más frecuente en personas coinfectadas es la respiratoria, sin embargo, las formas extrapulmonares son más frecuentes respecto a la población general: ganglionar, del sistema nervioso central, hepático, óseo, urinario o diseminado. En más del 50% de los casos la afectación compromete más de un parénquima.

La presentación clínica depende del grado de inmunodepresión. Con valores de CD4 \geq 350 cél./mL la TB se presenta de manera similar a en las personas no infectadas con VIH, mientras que las formas de presentación atípicas y diseminadas suelen presentarse con valores menores a 200 cél./mL.

La TB pulmonar se presenta clásicamente como un cuadro de semanas de evolución dado por tos, expectoración, a veces hemoptoica, dolor torácico acompañados de fiebre o registros subfebriles, sudoración anorexia y adelgazamiento. El examen pleuro-pulmonar puede ser normal o encontrarse asimetrías en el murmullo alvéolo-vesicular. Con recuento de CD4 $<$ 200 cél./mL la presentación clínica es inespecífica, por lo que en la práctica es necesario tener un alto grado de sospecha. En general predomina la fiebre, siendo la afectación pulmonar más atípica en el tipo y localización de las lesiones y se presenta con mayor frecuencia compromiso extrapulmonar.

Los signos y síntomas inespecíficos pulmonares hacen necesario el planteo de diagnósticos diferenciales con otras infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, micosis con compromiso pulmonar y más alejado nocardiosis, o infección por *Rhodococcus*. La presencia de fiebre, diaforesis y tos con expectoración se pueden presentar de forma subaguda o con una evolución corta similar a las infecciones producidas por bacterias inespecíficas. En los casos con evolución más larga es frecuente encontrar elementos de repercusión general como anorexia, astenia, adinamia y adelgazamiento.

Las formas de presentación extrapulmonar frecuentes son:

- Ganglionar. Con compromiso superficial y/o profundo, con adenomegalias con características inflamatorias que tienden a formar conglomerados. Las imágenes pueden ser características aunque no patognómicas con centro hipodenso debido a la necrosis central. El diagnóstico requerirá de la demostración del bacilo en las muestras mediante tinciones específicas y/o mediante biología molecular (PCR). La presencia de granulomas con o sin necrosis apoyarán

el diagnóstico. Las muestras pueden ser obtenidas por punción aspiración con aguja fina y/o biopsia.⁽¹⁹⁾ La primera de mayor accesibilidad y rapidez, mientras que la biopsia puede ser necesario para descartar diagnósticos diferenciales.

- **Pleural.** Derrame pleural unilateral con o sin compromiso parenquimatoso. El líquido es un exudado con celularidad linfocítica. Además de las muestras para diagnóstico microbiológico, debe realizarse determinación de adenosin deaminasa (ADA), la cual tiene elevada sensibilidad y especificidad.⁽²⁰⁾
- **Abdominal.** Presentación hepática aislada, compromiso de peritoneo y ganglios, esplénico, del tubo digestivo. Clínica: hepatomegalia (difusa o nodular), dolor abdominal, ascitis, ictericia, diarrea, fiebre de origen desconocido. Muchas veces con compromiso pulmonar asociado. En el hepatograma se observa elevación de fosfatasa alcalina y GGT, más raramente se elevan enzimas hepáticas y bilirrubinas. Las imágenes (ecografía y TC) revelan alteraciones en una elevada proporción de pacientes (88%). La biopsia hepática puede tener un buen rendimiento diagnóstico, debiendo enviarse muestras para diferentes procedimientos (PCR, cultivo, anatomía patológica).⁽²¹⁾ Ascitis: exudado con celularidad linfocítica. Deben realizarse técnicas diagnósticas en líquido de ascitis: baciloscopías, cultivo, PCR, ADA.
- **Meningoencefalitis.** Subaguda, a veces con compromiso de pares craneanos y signología focal. Líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, con celularidad aumentada a predominio linfomononuclear, hiperproteíorraquia y glucosa muy descendida. El rendimiento de las pruebas microbiológicas aumentan con mayor volumen de LCR. En la imagen puede verse realce meníngeo y con poca frecuencia, imágenes con realce anular correspondientes a tuberculomas.⁽²²⁾
- **Diseminada.** Más frecuente en pacientes severamente inmunodeprimidos. Síndrome febril prolongado asociando o no a hepatoesplenomegalia, compromiso miliar pulmonar, pancitopenia, diarrea, etc. Se plantea el diagnóstico diferencial con micobacterias no tuberculosas y micosis profundas.

Diagnóstico

En todo paciente con VIH se debe realizar el tamizaje de TB activa en la primera consulta y luego al menos anualmente. En pacientes con VIH, la presencia de tos de cualquier duración —más que la tos subaguda o crónica— fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso tiene una aceptable sensibilidad para el diagnóstico de TB activa, así como la ausencia de cualquiera de éstos un elevado valor predictivo negativo para excluir el diagnóstico de TB activa (90%). La presencia de tos de cual-

quier duración más uno de los otros síntomas, aumenta la sensibilidad a un 97%.⁽²³⁾ El siguiente paso en el algoritmo diagnóstico cuando existe la sospecha clínica de TB pulmonar es realizar una radiografía de tórax (RxTx) y un estudio de secreciones respiratorias, mediante tinción específica para detección de bacilos ácido-alcohol resistente y técnicas de biología molecular (especialmente GeneX-pert MTB/RIF). En las formas de presentación extrapulmonares las muestras serán tomadas de los sitios afectados y siempre será realizada RxTx.

Cuanto mayor sea la inmunodepresión del paciente resultará más dificultoso llegar al diagnóstico de tuberculosis, dado que las presentaciones suelen ser paucibacilares.⁽²⁴⁾ En estos pacientes, cuyo cuadro puede ser grave, suele ser necesario una búsqueda exhaustiva con exámenes que se realizan de manera simultánea ya que no es posible seguir un algoritmo secuencial de diagnóstico.

Diagnóstico microbiológico

El «patrón oro» (*gold standard*) para el diagnóstico de TB es el cultivo. Sin embargo, la confirmación microbiológica no debe retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con alta sospecha clínica especialmente en pacientes graves. En pacientes con VIH, se describe entre 40% y 60% de TB con baciloscopías negativas en esputo.⁽²⁵⁾

Las muestras a estudiar dependen de la localización y presentación clínica: esputo, lavado bronquiolo-alveolar (LBA), líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, sangre, aspirado de médula ósea, punción aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos (PAAF), biopsia (pleural, hepática, ganglionar), orina.

Para aumentar el rendimiento diagnóstico de las muestras respiratorias, especialmente en pacientes que requieren un diagnóstico rápido, se recomienda la realización de fibrobroncoscopia con LBA, lo que también permitirá la exclusión de coinfección por otros patógenos.

- **Baciloscopia:** La sensibilidad de la microscopía directa del esputo en pacientes con VIH es baja, 31%–69% y no diferencia bacilos vivos de muertos. La sensibilidad aumenta con la concentración de la muestra, requiriendo una concentración de al menos de 10^5 bacterias/mL. La especificidad es de 95%. Contribuye al diagnóstico y es de utilidad en el control de respuesta al tratamiento. La utilización de auramina rodamina y microscopía fluorescente aumenta la sensibilidad diagnóstica, pero su principal limitación es el costo. La utilización de diodos emisores de luz (Led) —no disponible en nuestro medio— tanto en microscopía convencional como fluorescente en muestras de esputo, es recomen-

dada actualmente para sustituir la tinción de Z-N por ser accesible y tener un buen rendimiento. ⁽²⁶⁾

- **Técnicas moleculares**

- Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa - PCR), tienen sensibilidad variable, dependiendo de la muestra, y, una elevada especificidad (90%-95%). En muestras positivas, la PCR alcanza la mayor sensibilidad especialmente en muestras respiratorias (90%), sin embargo, si el directo es negativo la sensibilidad cae significativamente. En muestras extrapulmonares el rendimiento es menor. La mayor utilidad del uso de PCR es confirmar *M. tuberculosis* y diferenciar de micobacterias no tuberculosas. ⁽²⁷⁾
- **Técnicas moleculares rápidas:** Gen-X-pert MTB/RIF. Es un método rápido totalmente automatizado de diagnóstico molecular que detecta en forma simultánea la presencia de *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina. Permite obtener resultados confiables en 2 horas y requiere mínimas condiciones de bioseguridad. Está fuertemente recomendado para diagnóstico inicial de TB pulmonar en personas con VIH o en pacientes con sospecha de TB resistente. La sensibilidad y especificidad en muestras respiratorias, globalmente (considerando diferentes escenarios epidemiológicos), reportada en una revisión sistemática fue de 89% (rango 85%-92%) y de 99% (rango 98%-99%) respectivamente. En pacientes con VIH con directo negativo y cultivo negativo la sensibilidad cayó a 61% (40%-81%). En muestras extrapulmonares se han reportado sensibilidades variables: líquido pleural 27%-44%; linfadenitis 71%-88% y líquido cefalorraquídeo 85%. ⁽²⁸⁻³⁰⁾
- **Cultivo para micobacterias.** Existen medios sólidos y medios líquidos; los primeros requieren tiempos de 6 a 8 semanas mientras que los líquidos acortan el tiempo a 2 a 3 semanas. Permite el diagnóstico de certeza e identificación de especie, estudio de sensibilidad antibiótica y certifica la curación. Requiere de baja carga bacteriana, 10-100 bacilos/mL. La sensibilidad es alrededor de un 80% y la especificidad 100%.

La detección urinaria de lipoarabinomanano (lipopolisacárido de la pared celular de *M. tuberculosis*), es un método rápido («point of care») con elevada especificidad y sensibilidad relacionada al recuento de CD4 (no disponible en Uruguay al momento de publicar este Manual). La sensibilidad mejora con menores recuentos de CD4 lo que lo hace un test apropiado para diagnóstico rápido en pacientes con peor pronóstico. ^(31, 32)

Diagnóstico radiológico

La imagen en la radiología de tórax (RxTx) es variable con el grado de inmunodepresión del paciente, con imágenes más típicas en pacientes con inmunidad relativamente conservada e imágenes atípicas e incluso normales (14%–40%) en pacientes con severa inmunodepresión.

Se describen: imagen característica de reactivación con compromiso fibronodular con o sin cavitación en vértices; imágenes compatibles con una enfermedad post primaria temprana con opacidad de segmentos apicales y posteriores de lóbulos inferiores o lóbulo medio, adenomegalias, derrame pleural; infiltrados intersticiales similares a PCP; micronodulares con patrón miliar, siendo infrecuente la cavitación en pacientes más inmunodeprimidos.

La radiografía de tórax debe realizarse siempre, aún en ausencia de síntomas respiratorios.

La tomografía computada (TC) de tórax puede presentar los hallazgos descritos como imagen de «árbol en brote». También se describen con frecuencia adenopatías con centro hipodenso (necrótico) como características aunque no patognomónicas, tanto en mediastino como a nivel abdómino pélvico. En el abdomen también suelen encontrarse hepatomegalia y/o esplenomegalia con o sin nódulos hipodensos, adenomegalias, ascitis, engrosamiento de pared de colon. ⁽³³⁾

Diagnóstico citológico e histológico

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de ganglios superficiales permite obtener muestras para estudio citológico y cultivo. Este método es un procedimiento rápido, económico, con menor riesgo de secuelas que el abordaje por biopsia y que facilita el inicio precoz de tratamiento específico.

Los hallazgos en muestras biópsicas o quirúrgicas de lesiones granulomatosas con necrosis central tienen alta especificidad; la ausencia de necrosis no descarta la TB. Las muestras siempre deben cultivarse y realizarse en ellas técnicas moleculares.

Métodos bioquímicos: adenosina desaminasa (ADA)

Técnica más sensible en serosas (75%–98%). Su máxima rentabilidad se consigue en asociación con otros parámetros: LDH, celularidad, consumo de glucosa.

Tratamiento de la TB activa

Es fundamental el inicio precoz del tratamiento antituberculoso, dado que el retraso en el mismo se relaciona con mayor mortalidad.

El tratamiento de un primer episodio de TB en un paciente con VIH es similar a un paciente sin VIH: asociación de cuatro fármacos en una primera fase intensiva y dos fármacos en la segunda fase. Los fármacos a utilizar son: isoniacida (INH), rifampicina (RFP), pirazinamida (PZM), etambutol (EMB).

La duración del tratamiento anti TB y la posología en la segunda fase de tratamiento en pacientes con VIH no están completamente definidos. El tratamiento diario en la fase intensiva es el indicado por su menor tasa de fallas y recaídas. Se ha descrito una menor tasa de recaídas en pacientes coinfectados que son tratados con esquemas en que incluyan RFP al menos nueve meses, sin embargo este efecto deja de ser evidente en pacientes que se encuentran bajo TARV, lo que jerarquiza la importancia de la indicación precoz de este último. En países de baja incidencia de TB los resultados parecen ser similares cuando se compara un régimen de seis meses con esquemas de mayor duración. No parece haber diferencias entre regímenes de tres veces a la semana o diarios en la fase de continuación. ⁽³⁴⁻³⁶⁾

En Uruguay el Programa Nacional de Control de Tuberculosis a través de la Comisión Honoraria de Lucha Anti Tuberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP) coordina y dirige el tratamiento de la TB. Se propone como régimen inicial para el primer episodio de TB pulmonar, pleural, ganglionar y miliar en personas coinfectadas un tratamiento bifásico. La primera fase intensiva de dos meses de duración con cuatro fármacos. La segunda fase se realiza con dos fármacos, INH y RFP y puede ser trisemanal o diaria, con una duración de siete meses (podría acortarse a cuatro meses cuando no ha habido pérdidas de dosis). En pacientes que permanecen con cultivos positivos a los dos meses de tratamiento anti TB, se recomienda seguir con la medicación de forma diaria y/o no acortar la segunda fase.

Se dispone actualmente de comprimidos de dosis fija (CDF), conteniendo, rifampicina: 150 mg; isoniacida: 75 mg; pirazinamida: 400 mg y etambutol: 275 mg. En la tabla 3.2 se especifica el número de comprimidos según peso del paciente.

Otras formas de TB llevarán tratamientos más prolongados según las pautas establecidas por la CHLA. Al igual que en personas no infectadas con VIH, se recomienda la administración de corticoides en las formas meníngea, espinal o pericárdica. ^(37, 38)

En pacientes con depresión de conciencia se recomienda utilizar fármacos que se disponen en presentación para uso parenteral (RFP) asociada a fármacos con

Tabla 3.2. Número indicado de comprimidos de dosis fijas de anti TB de acuerdo al peso

1ª Fase – 2 meses: lunes a sábado	
Peso	Nº de comprimidos
30–37 kg	2 comprimidos/día
38–54 kg	3 comprimidos/día
55–70 kg	4 comprimidos/día
> 71 kg	5 comprimidos/día

actividad anti TB de uso parenteral que normalmente se consideran alternativos: aminoglucósidos, carbapenems, quinolonas, linezolid. Una alternativa es la administración de los fármacos anti tuberculosos por sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea.

TB multi-resistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR)

La TB MDR es la que exhibe resistencia a INH y RFP, mientras que la XDR suma además resistencia a alguno de los fármacos de segunda línea. En Uruguay es muy baja la incidencia de ambas y debe sospecharse y verificar los resultados de los estudios de sensibilidad en pacientes con un retratamiento y en pacientes que proceden de regiones con elevada incidencia de resistencia. No está claro que existe una asociación entre TB resistente y VIH. ^(39, 40)

El tratamiento de la TB resistente debe ser realizado por expertos. Requiere tratamientos prolongados y tiene una elevada tasa de mortalidad y fallo. En pacientes con VIH el manejo es más complejo por la superposición de toxicidades de fármacos anti TB y ARV.

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como terapia preventiva asociada

El TMP-SMX reduce de manera significativa la mortalidad en pacientes con TB y VIH y se suma al efecto del TARV. ⁽⁴¹⁾ En Uruguay, se recomienda su indicación en pacientes con TB y VIH donde se desconoce el nivel de CD4 o en aquellos con un valor ≤ 200 cél./mL.

Respuesta al tratamiento

Si el estudio directo resulta positivo al final del segundo mes, se evaluará el estu-

dio de sensibilidad que debería estar disponible y de no identificarse resistencia se continuará con la administración diaria hasta completar un tercer mes de la fase inicial. Al fin del tercer mes se realizará un nuevo estudio bacteriológico, directo y cultivo. Si el directo resulta negativo se pasa a la segunda fase del tratamiento. En caso de que resulte positivo, la medicación se mantendrá en forma diaria por un cuarto mes, luego del cual se solicitará un nuevo estudio bacteriológico (directo y cultivo). Si el directo resulta negativo se pasará a la segunda fase del tratamiento. En caso de que resulte positivo, se configura un fracaso de tratamiento.

Efectos adversos

Se han identificado como factores de riesgo vinculados a toxicidad por antituberculosos: edad mayor a 35 años, alcoholismo, hepatopatía crónica, coinfección con VHC y/o VHB. En pacientes con VIH la mayoría de los estudios han reportado mayor incidencia de toxicidad, especialmente hepática, vinculada al uso concomitante de tratamiento anti TB y TARV. ^(42, 43)

Efectos adversos más frecuentes de los anti TB son:

- intolerancia digestiva;
- toxicidad hepática: citólisis (INH y PZM), colestasis (RFP);
- reacciones cutáneas;
- polineuritis (INH);
- fiebre;
- menos frecuentes: plaquetopenia, hemólisis e insuficiencia renal aguda por RFP, artralgias o fotosensibilidad por PZM y neuritis óptica por EMB.

Los pacientes con factores de riesgo aumentados deben controlarse con funcional y enzimograma hepático al inicio del tratamiento, a los 15 días y luego mensualmente hasta completar el tratamiento. Aquellos que no presenten estos factores de riesgo se evaluarán al inicio, un mes después y luego sólo si presentan síntomas sugestivos de toxicidad.

La elevación de las enzimas hepáticas mayor a cinco veces sobre el límite superior normal (LSN) o mayor a tres veces sobre el LSN con síntomas, un rash grave con o sin compromiso mucoso es indicación de suspensión del tratamiento anti TB y de todos los fármacos que esté recibiendo el paciente. Las recomendaciones de reintroducción surgen de estudios en pacientes sin VIH, pudiendo ser gradual o simultánea.^(44, 45)

En Uruguay se recomienda:

- Consulta rápida con expertos.

- Reintroducción de las drogas de a una cada siete días cuando las enzimas caen a valores menores a dos veces el LSN, si reaparece la reacción se suspende la última incluida. Se recomienda que la primera droga reintroducida sea la RFP ya que es un componente fundamental del régimen, luego la INH y a la semana la PZM.

En caso de ser necesario un régimen alternativo, este debe prolongarse por más tiempo ya que los fármacos de segunda línea tienen menor eficacia.

Otras toxicidades como la cutánea, reacciones de hipersensibilidad y falla renal se solapan y pueden ser producidas por fármacos anti TB como ARV y el uso concomitante de cotrimoxazol.

Un empeoramiento clínico con fiebre puede verse luego de una mejoría inicial y esto puede deberse a un SIRI debido a la propia TB o por el TARV.

Inicio de tratamiento antirretroviral

El TARV debe ser iniciado luego del inicio del anti TB, aunque el tiempo de inicio variará con la situación clínica e inmunológica del paciente. El TARV mejora el pronóstico de los pacientes con TB, especialmente en aquellos severamente inmunodeprimidos, y mejora la respuesta al TARV. Se ha demostrado beneficio sobre la sobrevida en pacientes con recuento de CD4 < 50 cél./mL que inician TARV en las dos primeras semanas de tratamiento anti TB. Con mayor recuento de CD4 el beneficio es menos evidente o algunos estudios no lo demuestran. ⁽⁴⁶⁻⁵¹⁾

En el caso de la meningoencefalitis tuberculosa la escasa evidencia que existe muestra mayores tasas de mortalidad y efectos adversos con el inicio temprano del TARV. En este caso se decidirá de acuerdo a la situación clínica y en acuerdo con expertos, no antes de las dos semanas. ^(52, 53)

En la tabla 3.3 se muestran las recomendaciones de inicio de TARV en pacientes con VIH y TB según el valor de CD4.

TARV recomendado de inicio en TB

Existen complejas interacciones entre ARV y RFP. La rifampicina tiene un efecto inductor en las enzimas que metabolizan los fármacos antirretrovirales, haciendo caer las concentraciones de estos últimos, y afectando su eficacia. Este efecto es menos evidente sobre los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) y varios estudios clínicos demuestran su eficacia sin necesidad de modificar las dosis. Dentro de los fármacos de esta familia es preferido el uso de efavirenz

Tabla 3.3. Recomendaciones para el tiempo de inicio de TARV según CD4

Recuento de CD4+ (cél./mL)	Inicio de TARV post inicio anti TB	Comentarios
≤50	2 semanas	Comenzar una vez comprobada la tolerancia Reduce riesgo de muerte y de progresión a SIDA Mayor riesgo de desarrollar SIRI
50–200	4 – 8 semanas	Al mejorar la inmunidad, contribuiría a mejorar la respuesta El inicio debe ser más precoz en pacientes con repercusión general intensa y más gravemente enfermos
> 200	8 – 12 semanas	Reduce las interacciones farmacológicas

(EFV) por su mayor eficacia. Las concentraciones de nevirapina (NVP) descienden de manera significativa y se asocia a mayor tasa de fallas, especialmente cuando la NVP se introduce en dosis creciente. En caso de contraindicaciones para el uso de EFV, NVP es una alternativa aceptable, y esta debe iniciarse a dosis plena en pacientes con CD4 ≤ 250/mL y no en dosis escalonada. ^(54–58)

En pacientes que no toleran un INNTR el uso de inhibidores de la integrasa (II) es la alternativa más razonable. Existe interacción entre RFP y raltegravir (RAL) por lo que se recomienda la duplicación de la dosis de RAL. Si bien algunas evidencias señalan que utilizar dosis estándar de RAL no tiene un impacto negativo en la supresión viral, son necesarios más estudios para cambiar la recomendación. ^(59, 60)

Estudios farmacocinéticos en individuos sanos muestran que podría ser nece-

Tabla 3.4. Tratamiento antirretroviral de primera línea en pacientes con TB.

	Tratamiento	Dosis
De elección	TDF/FTC/EFV ⁽¹⁾	300 mg/200 mg día + 600mg día
Alternativo	AZT/3TC + EFV	300 mg/150 mg c/12 hs + 600 mg día
	TDF/FTC + NVP	300 mg/200 mg día + 200 mg c/12 hs
	AZT/3TC + NVP	300 mg/150 mg c/12hs + 200 mg c/12 hs
	TDF/FTC + RAL	300 mg/200 mg día + 800 mg c/12 hs

⁽¹⁾ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabina) presentación co formulada análoga a la asociación TDF + 3TC (tenofovir + lamivudina)

sario duplicar la dosis de dolutegravir utilizado de manera concomitante con RFP.⁽⁶¹⁾ (Tabla 3.4).

El uso concomitante de RFP e inhibidores de la proteasa (IP) desciende significativamente las concentraciones de los últimos. Si bien esto puede corregirse utilizando dosis «*super boosted*», la tasa de efectos adversos hacen que esta combinación sea poco recomendable y sólo se considere en casos de no existir alternativas en pacientes con resistencia previa a las otras familias.⁽⁶²⁾

Reconstitución inmune

Se reconocen dos formas de síndrome de reconstitución inmune (SIRI):⁽⁶³⁾

- SIRI desenmascarador: la tuberculosis se manifiesta después del inicio del TARV.
- SIRI paradójico: se produce un deterioro clínico de los pacientes con TB luego de una mejoría inicial y luego de la introducción del TARV.

Como se dijo previamente, está descrito la reacción paradójica por la propia TB en pacientes sin VIH y que también puede verse en pacientes con VIH.⁽⁶⁴⁾

Se reconocen como factores de riesgo de SIRI en pacientes con TB:

- Recuento de CD4 < 50 cél./mL.
- Inicio precoz del TARV.
- Aumento del recuento de linfocitos CD4 tras el inicio del TARV.
- Alta carga viral basal del VIH.
- Gravedad de la TB.

Desde el punto de vista clínico el SIRI es un empeoramiento del cuadro clínico inicial, con reaparición de fiebre y otros síntomas o aparición de compromiso de órganos no evidentes clínicamente al inicio. Lo más característico es el agrandamiento de ganglios linfáticos, pero también puede expresarse con agravación de infiltrados pulmonares, aparición de tuberculomas, hepato y/o esplenomegalia con formación de abscesos, derrames serosos, nefritis granulomatosa e insuficiencia renal, radiculomielitis, entre otras. La duración suele ser de aproximadamente un mes, aunque a veces puede extenderse varios meses.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

En presencia de SIRI deben continuarse tanto el TARV como el tratamiento anti TB. Cuando las manifestaciones de SIRI son leves a moderados pueden ser tratadas con antiinflamatorios no esteroideos. En los pacientes con SIRI moderado-grave, se ha demostrado que el uso de corticoides produce menos ingresos y procedimientos invasivos por SIRI sin presentar efectos adversos ni determinar mayor riesgo de infecciones oportunistas.⁽⁶⁸⁾

La pauta estudiada y recomendada es:

- Prednisona 1,5 mg/kg/día 2 semanas, seguido de
- Prednisona 0,75 mg/kg/día 2 semanas.

Aunque el tiempo de corticoides no está bien definido, ya que existe un riesgo de recaídas con su suspensión.

Bibliografía

1. Fitzgerald D W, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas principios y práctica*. 7ma edición: Churchill–Livingstone. 2012. Elsevier. España. Cap.: 250: 3126–61
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
3. Ford N, Mattelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20714 <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.19.1.20714>
4. Pepper DJ, Schomaker M, Wilkinson RJ, de Azevedo V, Maartens G. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study. *AIDS Res Ther* 2015; 12:35
5. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA–EP). Informe año 2014. <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/estadisticas/2014-cifras-definitivas.pdf>
6. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, et al. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2002; 9(7): e1001270
7. Gupta RK, Rice B, Brown AE, Thomas HL, Zenner D, Anderson L, et al. Does antiretroviral therapy reduce HIV-associated tuberculosis incidence to background rates? A national observational study from England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet HIV* 2015; 2(6):e243–51
8. Getahun RE, Matteelli A, Chaisson RE, Ravigione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127–35
9. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 53: 230–38
10. Mandalakas AM, Hesseling AC, Chegou NN, Kirchner HL, Zhu X, Marais BJ, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 417–23
11. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563–76
12. Ayele HT, Mourik MSMv, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 2015;

- 10(11): e0142290
13. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 682–90
 14. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808–22
 15. WHO recommendation on the provision of 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings. 2015 update. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf?ua=1&ua=1. Accedido, 20 enero 2016.
 16. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of six-month versus a 36-month régime for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2012; 7(12):e47400
 17. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 419–28
 18. Sotgiu G, Mattelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J* 2015; 45: 1170–73
 19. Cabrera S, Ortega V, Medina J, Gualco G, Viola M, Pérez G, et al. Validación de la punción aspiración con aguja-fina (PAAF) en el diagnóstico de linfadenitis tuberculosa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Med Urug* 2009; 25: 157–167
 20. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine Deaminase Activity is a sensitive marker for the diagnosis for tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *PLoS ONE* 2008; 3(7): e2788
 21. Hickey AJ, Gounder L, Moosa MY, Drain PK. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 209
 22. Pasco M. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study. *BMC Research Notes* 2012; 5: 49
 23. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data metaanalysis of observational studies. *PLoS Med* 2011; 8 (1):e1000391
 24. Cabrera S, Medina J, Salaberryborda A, Librán M, González H, Savio E. Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y variables que determinan el inicio de un tratamiento empírico antituberculoso. *Rev Med Urug* 2007; 23: 164–72
 25. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection of AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007; 369:2042–49
 26. Bhadade A, Mehta P, Kanade S, Nataraj G. Utility of light-emitting diode microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV infected patients. *Intern J Mycobacteriol* 2015; 4: 31–35
 27. Vittor AY, Garland JM, Gilman RH. Molecular diagnosis of TB in the HIV positive population. *Annals of Global Health* 2014; 80: 476–85

28. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert_ MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009593
29. Hilleman D. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1202–05
30. World Health Organization. Tuberculosis Diagnostics Xpert MTB/RIF Test. 2013. Disponible en: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/
31. Peter JG, Theron G, Zyl–Smith R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip–test for TB detection in HIV–infected hospitalised patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 1211–20
32. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, Steingart KR. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV–positive adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 10;5:CD011420.
33. Jasmer RM, Gotway MB, Creasman JM, Webb WR, Edinburgh KJ, Huang L. Clinical and radiographic predictors of the etiology of computed tomography–diagnosed intrathoracic lymphadenopathy in HIV–infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 291–8
34. Ahmad KF, Minion J, Al–Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and metaanalysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1154–63
35. Wang J–Y, Sun H–Y, Wang J–T, Hung C–C, Yu M–C, Lee C–H, Lee L–N. Nine– to twelve–month anti–tuberculosis treatment is associated with a lower recurrence rate than 6–9 month treatment in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: a retrospective population–based cohort study in Taiwan. *PloS ONE* 2015; 10(12):e0144136
36. el–Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent–induction regimen and duration of short–course treatment for human immunodeficiency virus–related pulmonary tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998; 26:1148–1158
37. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Review* 2008; 4: CD002244.
38. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Review* 2008; 4: CD000526.
39. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglin S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi–drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta–analysis. *PloS ONE* 2014; 9(1):e82235
40. Lukoye D, Ssengooba W, Musisi K, Kasule GW, Cobelens FGJ, Joloba M, et al. Variation and risk factors of drug resistant tuberculosis in sub–Saharian Africa: a systematic review and meta–analysis. *BMC Public Health* 2015; 15: <http://www.biomedcentral.com/1471–2458/15/1/>
41. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co–trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337:a257
42. Fernandez–Villar A, Sopena B, Fernández–Villar, Vázquez–Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug–induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:1499–505

43. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS* 2009; 20:339–345
44. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:935–52
45. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50:833–839
46. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365: 1492–1501
47. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E, et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–81
48. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al., AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1482–149191
49. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RMGJ. The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(11):e112017
50. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB–HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 563–71
51. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 2015; 163:32–39
52. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1374–83
53. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, Dodd LE, Schutz C, Ismail Z, et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 56:450–60
54. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006; 20: 131–132
55. Lortholary O, Roussillon C, Boucherie C, Padoin C, Chaix ML, Breton G, et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patient treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 783–93
56. Jiang H–Y, Zhang M–N, Chen H–J, Yang Y, Deng M, Ruan B. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 130–135
57. Bhatt NB, Baudin E, Meggi B, da Silva C, Barrail–Tran A, Furlan V, et al. Nevirapine or efavirenz for tuberculosis and HIV coinfecting patients: exposure and virological failure relationship. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 225–232
58. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM, et al. CARINEMO study group: Nevirapine versus

- efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 303–312
59. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:459–67
 60. Taburet A-M, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, et al. Pharmacokinetics of raltegravir in HIV-infected patients on rifampicin-based antitubercular therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1328–35
 61. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62:21–27
 62. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3195–3200
 63. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Wordria W, et al. International Network for the Study of HIV-associated IRIS: Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:516–523
 64. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, Lipman MC. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59:704–707
 65. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:313–324
 66. Agarwal U, Kumar A, Behera D, French MA, Price P. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation. *AIDS Res Ther* 2012; 9:17.
 67. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:251–261
 68. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24:2381–2390

Micobacterias no tuberculosas

ZAIDA ARTETA, XIMENA MENCÍA

La enfermedad diseminada por micobacterias no tuberculosas en personas con VIH está causada en un 95% de los casos por *Mycobacterium avium complex* (MAC), que incluye entre otras a *M. avium* y *M. intracellulare*.⁽¹⁾

El principal factor de riesgo para desarrollar una enfermedad por MAC en pacientes con VIH es el recuento de CD4 menor a 50 cél./mL. También se citan como factores de riesgo la colonización gastrointestinal y/o respiratoria por MAC, así como la presencia de IO previas y la carga viral mayor a 100.000 copias/mL.

La incidencia de MAC diseminado es de 20%–40% en personas con CD4 menor a 50 cél./mL, siendo en general la enfermedad clínicamente diseminada y producida por una sola cepa, aunque en un 15% se aíslan cepas diferentes.⁽¹⁻⁴⁾

Su incidencia ha disminuido de 10 a 2,5 casos por 1.000 personas año, como primer infección oportunista, desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) y la profilaxis primaria. Esta incidencia aumenta conforme disminuye la cifra de CD4, y es 50 veces mayor en pacientes con menos de 50 CD4/mL que en aquéllos con más de 100 CD4/mL y excepcional en pacientes que superan este recuento.⁽⁵⁾

En Uruguay existen registros en los últimos 10 años y la genotipificación, mediante PCR, se realiza a partir del año 2013. Según datos de la CHLA se aíslan en Uruguay Micobacterias no tuberculosas (MNT), mayoritariamente *M. intracellulare* y *M. kansasii* y otras de menor frecuencia, o MAC sin tipificar en algunos casos.

Prevención

No existen medidas recomendadas para la prevención de la exposición de riesgo o exposición ambiental para el desarrollo de enfermedad diseminada por MAC, dado que no puede evitarse la exposición al ambiente-reservorio.

Profilaxis farmacológica

Como ya mencionamos los pacientes con CD4 menor a 50 cél./mL, tienen un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad diseminada por MAC, presentando una tasa de 20% anual. Se ha demostrado efectiva y se justifica la profilaxis primaria con antibióticos. ⁽⁶⁻⁸⁾

La profilaxis está indicada por tanto en pacientes con CD4 < 50 cél./mL (luego de exclusión de enfermedad por MAC diseminada). (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Regímenes recomendados para profilaxis primaria de MAC en personas con VIH con menos de 50 CD4/ml.

	Fármaco	Dosis
De elección	Azitromicina	1.000 mg, v.o., semanal
	Claritromicina	500 mg, v.o., 2 veces por día
Alternativo	Azitromicina	500 mg, v.o., bisemanal
	Rifabutina*	300 mg, v.o., diario

*Fármaco no disponible en nuestro medio.

La profilaxis primaria se discontinúa cuando se logra una recuperación inmune mayor a 100 cél./mL por un mínimo de tres meses en respuesta al TARV.

Presentación clínica

La transmisión es por inhalación, ingestión o inoculación por vía respiratoria o digestiva. La transmisión persona-persona es poco probable.

Rara vez se identifica la localización a partir de la cual se ha adquirido la micobacteria.

Luego de la ingestión o inhalación del MO se produce enfermedad pulmonar o intestinal localizada y tras varios meses ocurre la diseminación. El desarrollo de una infección sistémica por MAC está asociado a una alta morbimortalidad.

Su presentación clínica más frecuente es como infección pulmonar o multisistémica, diseminada. El compromiso de órganos como bazo, hígado, ganglios, intestino y médula ósea, piel es frecuente y en general concomitante en la enfermedad diseminada, siendo las glándulas adrenales, el pulmón, estómago y el SNC, sitios menos frecuentemente involucrados. ⁽¹⁻³⁾

MAC produce síndromes característicos en los seres humanos. Se sospecha enfermedad diseminada en un paciente con CD4 < 50 cél./mL, sumado a marcada

repercusión general, síndrome toxibacilar, fiebre sin foco aparente (anorexia, adelgazamiento, sudoración nocturna); hepatoesplenomegalia, anemia, clínica digestiva (diarrea, dolor abdominal), adenopatías superficiales y profundas. Menos frecuentemente: lesiones en piel, síndrome malabsortivo, ascitis.

Desde el punto de vista paraclínico es característica la asociación de alteraciones a nivel hepático y elementos de compromiso medular como pancitopenia por compromiso de estos órganos diana. Generalmente se asocia a aumento de fosfatasa alcalina (FA) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el pilar clínico (signo/sintomatología), sumado al estudio microbiológico específico para micobacterias, cultivo de sangre, médula ósea y/o ganglio, biopsias o líquido habitualmente estéril como líquido pleural, LCR etc.

El aislamiento del microorganismo a nivel respiratorio y/o gastrointestinal, puede predecir fuertemente en el contexto clínico epidemiológico una infección activa por MAC pero no confirma el diagnóstico salvo que se demuestre acción patógena en una biopsia de tejido digestivo por ejemplo.⁽⁹⁾

Cultivos

Hemocultivos (HC): muestra de elección. Más del 90% de los pacientes con enfermedad diseminada se diagnostican por HC. Sensibilidad para el diagnóstico de infección diseminada por MAC 90%-95% y dos muestras 99%. Un recuento mayor de 10^5 UFC/ml, está relacionado con enfermedad más prolongada y es un marcador de mal pronóstico.

Los hemocultivos son la piedra angular en el diagnóstico porque ofrecen un gran rendimiento, se procesan en el laboratorio de la CHLA y es de gran importancia que sean referidos con datos clínicos adecuados para su interpretación.

El tiempo de crecimiento en medios sólidos (Lowenstein-Jensen) es de 21 días y en líquidos (BACTEC) 14, dependiendo del tamaño del inóculo.

Según la presentación clínica son muestras adecuadas para el diagnóstico microbiológico: mielocultivo, cultivo de punción o biopsia ganglionar, LCR, líquido pleural, así como biopsias de tejido. Las muestras además deberán ser enviadas para estudio de otras micobacterias, hongos y anatomía patológica, dada la frecuencia de diagnósticos diferenciales o co-infecciones en este tipo de pacientes. Las muestras de esputo tienen bajo rendimiento.⁽¹⁰⁾

No están disponibles métodos de diagnóstico molecular en los laboratorios de análisis clínicos para la utilización de rutina a diferencia de *M. tuberculosis*.⁽¹¹⁾

La solicitud del resto de los exámenes estará guiada por la presentación clínica del paciente.

Hemograma. En general se acompaña de anemia severa o pancitopenia.

Radiografía de tórax. Por lo general normal. La afectación del parénquima pulmonar se ve solo en el 10% de la enfermedad diseminada.

TAC tórax–abdomen. Es frecuente la afectación de adenopatías endotorácicas, hepatoesplenomegalia, adenopatías retroperitoneales, para-aórticas. Pueden encontrarse además colecciones hepáticas y esplénicas así como engrosamiento intestinal.

Hepatograma. Se observa elevación de fosfatasa alcalina (FA) en un 15% de los pacientes, en forma desproporcionada respecto a transaminasas y/o bilirrubina. Aumento de LDH.

Fibrogastroscopía y fibrocolonoscopia. Los estudios endoscópicos son de gran importancia en pacientes sintomáticos desde el punto de vista digestivo así como en los que no se puede establecer un diagnóstico etiológico por otros medios. La enfermedad por MAC se presenta como inflamación y úlceras a nivel digestivo en pacientes con las características mencionadas, si bien éstas no son específicas porque pueden estar dadas por otros microorganismos, son de alta sospecha. Es fundamental el aspecto anatómo–patológico de las lesiones que pueden orientar al diagnóstico y a buscar la confirmación microbiológica mediante cultivo.

Tratamiento

La sospecha clínica junto con un tratamiento empírico precoz en pacientes con una situación clínica que no admite demora, puede reducir la mortalidad. El tratamiento requiere de al menos dos drogas activas para disminuir la aparición de cepas resistentes.^(1, 6–8, 12, 13) (Tabla 3.6).

El tratamiento se mantiene al menos 12 meses y hasta un valor de CD4 igual o mayor a 100 cél./mL durante al menos seis meses.

Estudios con tres drogas demuestran mayor eficacia y menor tasa de recaída sin aumento en la toxicidad farmacológica, aunque sin un impacto significativo en las tasas de mortalidad.^(8, 13)

La adición de un tercer o cuarto fármaco puede sugerirse en caso de bacteriemia elevada mayor 10^2 UFC/mm³, CD4 menor 50 cél./mL, retraso o pobre respuesta al TARV, debido a que la mortalidad es mayor y la resistencia se encuentra

Tabla 3.6. Tratamiento de enfermedad por MAC diseminada

Tratamiento	Dosis
De elección	Claritromicina + etambutol ± ciprofloxacina ^(a) (o moxifloxacina o rifampicina)
Alternativo	Azitromicina ^(b) + etambutol

CONSIDERACIONES: ^(a)El agregado de un tercer antibiótico se considera en casos seleccionados. ^(b)Cuando hay interacciones con otros fármacos o intolerancia que impida el uso de claritromicina

aumentada en estos casos. La tercera droga puede ser una quinolona, un aminoglucósido o rifampicina. En el caso de obtener el aislamiento y sensibilidad de la micobacteria el plan antimicrobiano puede adaptarse según susceptibilidad, disponibilidad e interacciones. En caso de intolerancia digestiva o según la gravedad del cuadro clínico es posible realizar inicialmente el tratamiento por vía parenteral. (14-17)

Dentro de los efectos colaterales de los macrólidos se encuentran la intolerancia digestiva, las reacciones de hipersensibilidad y la elevación de enzimas hepáticas. La rifabutina puede producir uveítis, artralgias o reacción adversa con otras drogas, si la dosis es mayor a 450 mg día.

Evolución

A las 2 a 8 semanas es esperable la mejoría de la signo sintomatología, remisión de la fiebre y descenso de la carga de MAC en sangre y tejidos. El tiempo de mejoría está relacionado a la inmunidad, más prolongado cuanto mayor inmunodepresión, sabiendo que si la micobacteriosis es diseminada es de evolución tórpida y más lenta.⁽¹⁷⁾

La ausencia de mejoría a las 4-8 semanas es un indicador para incluir una tercera o cuarta droga en el caso de no tener la susceptibilidad, teniendo en cuenta que en este grupo de pacientes puede presentarse síndrome de reconstitución inmune o co-infecciones que determinen peor evolución.

El tratamiento previo para MAC, no ha demostrado retraso o evitar nueva infección diseminada por MAC. El único parámetro que ha demostrado variaciones en su aparición es el inicio del TARV, presentando mejores resultados clínicos y menor número de recidivas.

De iniciar TARV con inhibidores de proteasa debe evitarse el uso de rifampicina, debido a interacciones farmacológicas y toxicidad.

Inicio de tratamiento antirretroviral

El inicio del TARV se recomienda a las dos semanas del inicio del anti MAC, con una pauta de primera línea en el caso de inicio y según historia de TARV o genotipado en el caso de pacientes experimentados. El racional de esta recomendación es disminuir la mortalidad en base a la disminución de otras enfermedades oportunistas relacionadas con CD4 descendidos y mejorando la respuesta al tratamiento de la enfermedad por MAC. No existen estudios específicos sobre la oportunidad de inicio de TARV en pacientes cursando una enfermedad por MAC. ⁽¹⁸⁾

Terapia de mantenimiento

Una vez finalizado el tratamiento (mínimo 12 meses) la profilaxis secundaria debe mantenerse por lo menos por seis meses luego del inicio del TARV, puede suspenderse con más de 100 CD4/mL en dos determinaciones consecutivas y pacientes asintomáticos. Se realiza con igual esquema que la profilaxis primaria (tabla 3.5). ^(7, 19) Si por alguna razón los CD4 bajan nuevamente a un valor menor de 100/mL, debe reiniciarse la terapia de profilaxis secundaria.

Reconstitución inmune

El riesgo de desarrollo de SIRI luego de inicio de TARV es un desafío adicional en el manejo de la infección por MAC, siendo el mismo de un 31,4%.

La manifestación clínica más frecuente es el aumento y/o peoría de la linfadenitis localizada acompañada de fiebre; fiebre en ausencia de síntomas constitucionales y hemocultivos sin desarrollo.

Se presenta en 1 a 12 semanas de inicio de tratamiento. También se ha descrito enfermedad toracopulmonar, dolor abdominal y hepatoesplenomegalia 25%–30%. Se ve en general en el curso de inicio de TARV con un rápido aumento de CD4 mayor o igual a 100 cél./mL en un corto período. Suele ser de curso autolimitado. En casos severos, responde al tratamiento con antiinflamatorios y corticoides sistémicos por períodos breves.

Bibliografía

1. Fred M. Gordin, C. Robert Horsburgh, Jr. Volume 2. Chap 252. Complejo Mycobacterium avium. En: Mandell, Douglas and Bennett's, Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. 7ª ed. Barcelona: Elsevier. 2012: 3174– 85
2. Johnson M, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis 2014; 6: 210–20

3. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS* 2010; 24:1549–59
4. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Oka S. High Mortality of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in HIV-Infected Patients in the Antiretroviral Therapy Era *PLoS One* 2016; 11(3):e0151682
5. Corti M, Palmero D. Mycobacterium avium complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 351–63
6. Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to Mycobacterium avium complex. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 569–76
7. Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; May 7, 2013: 88–97
8. Uthman MM, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007191.
9. Riello FN, Brígido RT, Araújo S, Moreira TA, Goulart LR, Goulart IM. Diagnosis of mycobacterial infections based on acid-fast bacilli test and bacterial growth time and implications on treatment and disease outcome *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):142
10. Quesada AE, Tholpady A, Wanger A, Nguyen AN, Chen L. Utility of bone marrow examination for workup of fever of unknown origin in patients with HIV/AIDS. *J Clin Pathol* 2015; 68:241–5
11. Bainomugisa A, Wampande E, Muchwa C, Akol J, Mubiri P, Ssenyungule H. Use of real time polymerase chain reaction for detection of M. tuberculosis, M. avium and M. kansasii from clinical specimens. *BMC Infect Dis*. 2015;15:181
12. Henkle E, Winthrop K. Nontuberculous Mycobacteria Infections in Immunosuppressed Hosts. *Clin Chest Med* 2015; 36: 91–99
13. Andréjak C, Almeida DV, Tyagi S, Converse PJ, Ammerman NC, Grosset JH. Characterization of mouse models of Mycobacterium avium complex infection and evaluation of drug combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2129–35
14. Phillely JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015; 36: 79–90
15. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, et al. A Prospective, Randomized Trial Examining the Efficacy and Safety of Clarithromycin in Combination with Ethambutol, Rifabutin, or Both for the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease in Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1234–43
16. Wu UI, Chen MY, Hu RH, et al. Peritonitis due to Mycobacterium avium complex in patients with AIDS: report of five cases and review of the literature. *Int J Inf Dis* 2009; 13: 285–90
17. Xu HB, Jiang RH, Li L. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:347–58
18. Lee YC, Lu CL, Lai CC. Mycobacterium avium complex infection-related immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system in an HIV-infected patient: case report and review. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 68–72

19. Sridhar S, Fung KS, Chan JF, Lam JY, Yip EK, Hung IF. High recurrence rate supports need for secondary prophylaxis in non-HIV patients with disseminated mycobacterium avium complex infection: a multi-center observational study *BMC Infect Dis* 2016; 16:74

Infecciones por hongos

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

MARTÍN LÓPEZ, MARIANA GUIRADO, JULIO MEDINA

La pneumocitosis pulmonar (PCP) es una de las enfermedades oportunistas más prevalente en pacientes con VIH, y es causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Pneumocystis representa un gran grupo de especies de hongos atípicos, ubicuos, con tropismo pulmonar, y cada especie tiene una fuerte especificidad para un huésped determinado.^(1,2) No es sensible a los antifúngicos comunes por carecer de ergosterol en su membrana.

Es un microorganismo de baja virulencia, comportándose como enfermedad oportunista en pacientes inmunodeprimidos.

La PCP es una enfermedad de distribución mundial, siendo de muy baja incidencia hasta la pandemia del VIH-SIDA. La infección por *P. jirovecii* se presenta habitualmente en pacientes con VIH con inmunodepresión severa (menos de 200 células CD4/mL). La incidencia y mortalidad de la PCP han disminuido desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV), sin embargo continúa siendo una de las principales infecciones oportunistas relacionadas al VIH en aquellas personas que no reciben TARV, o lo hacen en forma inadecuada.^(2, 3)

A nivel nacional la PCP constituyó una de las principales causas de ingreso al Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas (SEIC); así, entre el año 2004 y 2009 representó el 42,8% de las infecciones micóticas. El 86% de estos pacientes tenían menos de 200 CD4/mL y el 94% menos de 250. (Datos del Servicio no publicados).

Otros factores de riesgo asociados a PCP en pacientes con VIH incluyen: CD4 < 14%, episodio previo de PCP, candidiasis oral, neumonía bacteriana recurrente, pérdida de peso y alta carga viral de VIH en sangre.⁽⁴⁾

Además, el uso de TARV ha causado una forma de PCP que se incluye en el SIRI.

Prevención

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria de la infección por *P. jirovecii* (tabla 4.1) ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con VIH con inmunodepresión severa, incluso en la era del TARV.⁽⁵⁾ La profilaxis se encuentra indicada en todos los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 < 200 cél./mL. Asimismo, se debe considerar la indicación cuando exista alguna enfermedad marcadora de estadio SIDA, candidiasis oral o el porcentaje de CD4 sea < 14% y en aquellos pacientes con linfocitos T CD4 entre 200–250 cél./mL en quienes un seguimiento frecuente no puede ser llevado a cabo.

El uso de profilaxis farmacológica en pacientes con VIH y menos de 200 linfocitos T CD4 disminuye significativamente el riesgo de PCP, pero no evita por completo dicha posibilidad. Así, un trabajo publicado en la era pre-TARV evidenció que el 18% de los pacientes con menos de 200 CD4/mL que recibían profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) desarrollaron PCP en un período de 36 meses.⁽⁶⁾

El TMP-SMX es el fármaco de elección por eficacia y costo. Puede administrarse como un comprimido fuerte (160 mg/800 mg) todos los días, pero es mejor tolerado y de similar eficacia el régimen de un comprimido simple (80 mg/400 mg) todos los días. Por último, se puede administrar un comprimido fuerte tres veces a la semana. El uso del TMP-SMX para prevenir la PCP confiere protección además contra *Toxoplasma gondii*, así como contra infecciones bacterianas respiratorias y disminuye el riesgo de salmonelosis.⁽⁷⁻⁹⁾

Los efectos adversos del TMP-SMX son más comunes en los pacientes VIH (20%–85%); los más frecuentemente observados son: rash cutáneo (30%–55%), fiebre (30%–40%), mielotoxicidad, alteración del nivel de creatinina sérica, náuseas, vómitos e hiperpotasemia.

Existen planes alternativos cuando existe intolerancia al TMP-SMX, como: dapsona, pentamidina aerosolizada y atovacuona.^(10, 11) Sin embargo, en Uruguay no contamos con ninguno de esos fármacos. Siempre que la reacción adversa no

Tabla 4.1. Profilaxis primaria para PCP

Cuándo	Fármaco de elección y dosis	Alternativas (no disponibles en Uruguay)
CD4<200 cél./mL	TMP-SMX 160/800 v.o. día.	Dapsona 100 mg v.o./día o 50 mg ^c /12 hs
Otra IO en curso, CD4<14%, candidiasis esofágica, o CD4 entre 200–250 cél./mL sin posibilidad de seguimiento	TMP-SMX 80/400 v.o. día. TMP-SMX 160–800 v.o. 3 veces por semana	Pentamidina 300 mg vía inhalatoria mensual. Atovacuona 1500 mg v.o./día

haya sido de gravedad, debe intentarse la desensibilización al TMP-SMX. Existen variadas formas de llevar a cabo la desensibilización, tanto en forma lenta como en forma rápida de acuerdo a la necesidad, la cual debe ser preparada en la farmacia hospitalaria (ver anexo).

La profilaxis se puede suspender cuando los niveles de CD4 sean superiores a 200 cél./mL durante al menos tres meses en pacientes recibiendo TARV, y debe ser reiniciada en caso de disminución de los mismos, tanto para profilaxis primaria como secundaria.⁽¹²⁾

En pacientes seleccionados, con carga viral indetectable en forma mantenida, bajo TARV pero que no alcanzan una recuperación inmunológica completa, se puede valorar suspender la profilaxis con valores estables de CD4 entre 100 y 200 cél./mL.⁽¹³⁾

Presentación clínica

La adquisición de la enfermedad es por vía aérea, la transmisión persona a persona puede ocurrir, y se ha demostrado en pacientes susceptibles, tanto desde pacientes enfermos como desde portadores sanos. Se han comunicado brotes en el ámbito hospitalario, por lo que se recomienda el aislamiento respiratorio en los pacientes con diagnóstico de PCP que requieran ingreso hospitalario.⁽¹⁴⁾ Se ha reportado la transmisión transplacentaria de *P. jirovecii*.^(15, 16)

La presentación clínica más común de la pneumocitosis en el paciente con VIH es la pulmonar; ésta se caracteriza por la aparición subaguda de disnea progresiva y tos seca o escasamente productiva.

En cuanto a los hallazgos físicos, en los casos leves el examen puede ser normal; mientras que en los casos moderados a severos se describe clásicamente la presencia de fiebre, polipnea, taquicardia principalmente de esfuerzo, con hallazgos aus-

cultorios variables, siendo frecuente la presencia de estertores secos difusos. El hallazgo de muguet oral es característico y predictor de PCP en pacientes con síntomas respiratorios.⁽¹⁷⁾

La enfermedad extrapulmonar es rara, a pesar de que es más común en los pacientes con VIH, sobre todo en aquellos que reciben profilaxis con pentamidina. Los sitios más frecuentes son: tiroides, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

En cuanto a los datos de laboratorio: la hipoxemia es el hallazgo más típico, pero no específico, principalmente con el ejercicio, su severidad es variable. La LDH se encuentra frecuentemente elevada, aunque no es específica. El valor de LDH tiene correlación con la severidad, siendo de importancia pronóstica y evolutiva. La radiografía de tórax característicamente muestra un infiltrado intersticial bilateral a predominio basal, sin embargo también se puede observar desde radiografías normales hasta neumotórax y excepcionalmente consolidación parenquimatosa, nódulos, cavidades o derrame pleural. La tomografía de tórax suele ser anormal, el patrón típico descrito es de opacidad en vidrio deslustrado.⁽²¹⁻²⁴⁾

La mortalidad de la PCP ha descendido a partir de la década de 1990 y actualmente se sitúa en 10%-30%. El riesgo de muerte vinculado al episodio de PCP aumenta en los pacientes de mayor edad, en aquellos que presentan mayor nivel de LDH, hipoalbuminemia menor a 3 g/dL, en los usuarios de drogas intravenosas, en los casos de enfermedad severa, si la pO_2 ventilando espontáneamente al aire < 55 mmHg al ingreso, en pacientes que ya han presentado episodios previos de PCP, en aquellos que requieren ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (CTI), si requieren ventilación mecánica y si presentan neumotórax.^(25, 26)

Diagnóstico

Pneumocystis jirovecii no puede ser aislado de cultivos. Su búsqueda para aplicar técnicas de identificación se puede realizar en esputo inducido en lavado bronquioalveolar (LBA) o en muestra de pulmón. Habitualmente el diagnóstico se realiza por inmunofluorescencia directa en muestras obtenidas mediante LBA (sensibilidad 90%-99%). En Uruguay no se realiza rutinariamente el esputo inducido dado que no se cuenta con infraestructura acorde para su realización.

Existen varias tinciones que pueden ser utilizadas para detectarlo: las formas tróficas pueden ser detectadas con Wright-Giemsa, o Gram-Weigert; las formas quísticas pueden ser teñidas con Gomori, metenamina plata, azul de toluidina u otras. Los anticuerpos monoclonales para la detección de *Pneumocystis* aumentan

la sensibilidad y especificidad en muestras de esputo inducido respecto a las técnicas convencionales de tinción, pero la diferencia es menor en el LBA.

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de *Pneumocystis* se pueden realizar, siendo de mayor sensibilidad que las tinciones tradicionales, aunque no está clara la conducta en pacientes con PCR positiva y tinciones negativas.⁽²⁷⁾

La utilidad de la determinación del 1,3-β-D-glucano no está definida. Meta análisis recientes demuestran una muy alta sensibilidad de este ensayo, con la ventaja de poder ser realizado en sangre; como inconveniente se destaca que es un estudio poco específico, por lo que ante un resultado positivo con baja probabilidad pre-test es importante considerar diagnósticos diferenciales.⁽²⁸⁾

Tratamiento

Existe alto grado de consenso respecto al tratamiento de elección así como de la duración del mismo. (Tabla 4.2).

El TMP-SMX sigue siendo el tratamiento de elección para esta enfermedad, siendo igual de eficaz que la pentamidina y más eficaz que los tratamientos alternativos. La dosis de TMP-SMX se debe ajustar al peso del paciente, siendo necesarias dosis de 15-20 mg/kg de trimetoprim al día. (Para un individuo de 60 kg 12 a 15 ampollas día). La vía de administración dependerá de la gravedad del cuadro clínico, debiendo iniciar tratamiento intravenoso en los casos severos y luego

Tabla 4.2. Tratamiento de la neumonía a *Pneumocystis jirovecii*

Fármaco	Dosis	Alternativas
TMT-SMX	Moderado-severo TMT 15-20 mg/kg + SMX 75-100 mg/kg, dividido c/6-8 hs, i.v., 21 días	Dapsona* 100 mg v.o./día + TMT 15mg/kg/día en 3 dosis Pentamidina* 4 mg/kg, i.v.
	Leve TMT 15-20 mg/kg + SMX 75-100 mg/kg, dividido c/ 8 hs, v.o., 21 días	Primaquina 30 mg/día v.o. + clindamicina 600 mg c/8 hs v.o. Atovacuona* 750 mg c/12hs v.o.
Uso de prednisona en PCP moderada severa ($pO_2 < 70\text{mmHg}$): 40 mg v.o. 2 veces día – Día 1 a 5 40 mg v.o. día – Día 6 a 10 20 mg v.o. día – Día 11 a 21		

* No disponibles en Uruguay

pasar a la vía oral si la clínica lo permite.^(29, 30) Para los casos leves a moderados se puede realizar todo el tratamiento por vía oral. No existen evidencias en Uruguay de resistencia al fármaco.

La respuesta al tratamiento de la PCP en los pacientes con VIH suele observarse en los primeros 8 días. Es frecuente observar un deterioro clínico en las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento, principalmente en las formas moderadas-severas.

La duración del tratamiento es habitualmente de 21 días, siendo en ocasiones necesario prolongarlo.

No está recomendada la adición de ácido fólico al tratamiento, dado que se asocia a una mayor tasa de fracasos.⁽³¹⁾

En los cuadros que se presentan con $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg ventilando espontáneamente al aire, se debe adicionar corticoides desde el comienzo del tratamiento, o al menos dentro de las primeras 72 horas del mismo, ya que reduce la mortalidad a mediano y largo plazo, pero sobre todo disminuye la aparición de complicaciones respiratorias y la necesidad de ventilación mecánica. Luego de las 72 horas el beneficio de los mismos no es tan claro, si bien su uso es común.^(32, 33) Para los casos en que se requiere de la vía intravenosa, se puede utilizar metilprednisolona o hidrocortisona (400-1000 mg/día).⁽³⁴⁻³⁷⁾

En aquellos pacientes que presentan PCP a pesar de la profilaxis con TMP-SMX, el tratamiento de elección sigue siendo el TMP-SMX.

Existen tratamientos alternativos eficaces para el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii*.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Entre los tratamientos alternativos se encuentran, en orden de preferencia para la enfermedad leve a moderada.

- La combinación de primaquina junto con clindamicina que ha demostrado ser una buena opción en cuanto a eficacia y efectos adversos para el tratamiento de la PCP moderada a severa. Es la primera opción para los pacientes con fallo terapéutico o que no toleran el TMP-SMX.
- Como segunda alternativa se encuentra la pentamidina i.v..

Para la enfermedad moderada a severa se puede utilizar dapsona-TMP con una eficacia similar, menos efectos adversos y mayor número de pastillas; clindamicina-primaquina, o atovacuona suspensión.

La caspofungina es un fármaco prometedor para el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Si bien no se han realizado ensayos clínicos que avalen su uso, en modelos animales ha presentado buenos resultados y existen reportes en seres humanos en los que se obtuvieron resultados alentadores, tanto en su uso como coadyuvante al TMP-SMX como en el tratamiento de rescate.⁽⁴¹⁾

Muchos pacientes requieren ingresos a unidades de cuidados intensivos y apoyo respiratorio con ventilación no invasiva (VNI) o invasiva vinculada al cuadro de PCP. La insuficiencia respiratoria continúa siendo la principal causa de ingreso a unidades de cuidado intensivo de los pacientes con VIH, aunque la mortalidad de estos pacientes ha descendido en los últimos años y actualmente es similar a la mortalidad de los pacientes VIH negativos. Así, los pacientes con VIH con afecciones respiratorias graves se benefician del ingreso precoz a las unidades de cuidados especiales.⁽⁴²⁾ Existen incluso reportes del uso satisfactorio de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes VIH positivos cursando PCP.⁽⁴³⁾

El embarazo y la lactancia no modifican el diagnóstico y manejo de la PCP, incluso se ha descrito un descenso de la mortalidad y de los nacimientos pre término con el uso de TMP-SMX en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4.⁽⁴⁴⁾ Debe considerarse la posibilidad de transmisión vertical de *P. jirovecii*.

Inicio de terapia antirretroviral

Diversos estudios han demostrado que el inicio temprano de la terapia antirretroviral mejora el pronóstico de los pacientes con infecciones oportunistas, siendo un factor predictor independiente de disminución de la mortalidad y progresión de la infección por VIH. Por esto, la tendencia actual es el inicio del TARV a las dos semanas del diagnóstico de la misma para la mayoría de las infecciones oportunistas, como es el caso de la PCP.^(45, 46)

Terapia de mantenimiento

Una vez finalizado el tratamiento de la enfermedad debe iniciarse la profilaxis secundaria para la enfermedad; el fármaco de elección es el TMP-SMX a iguales dosis que para la profilaxis primaria.⁽⁴⁷⁾

La profilaxis secundaria deberá mantenerse hasta que el paciente bajo TARV presente un recuento de CD4 mayor a 200 CD4/mL por al menos tres meses.⁽⁴⁸⁾ Si en algún momento el paciente vuelve a presentar un recuento de CD4 < 200 cél./mL, la profilaxis debe ser reintroducida.

Para los pacientes intolerantes al TMP-SMX las opciones, en lugares en que están disponibles, son dapsona, dapsona más pirimetamina, atovacuona o pentamida aerosolizada; en Uruguay se debe intentar la desensibilización siempre y cuando los efectos adversos no sean de gravedad.

Reconstitución inmune

Existen reportes de casos de SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) vinculados a PCP, tanto desenmascarados como paradójicos. El SIRI suele presentarse en las primeras semanas que siguen al inicio del tratamiento y habitualmente no pone en peligro la vida, si bien existen reportes de pacientes que requirieron asistencia ventilatoria.⁽⁴⁹⁾ El manejo del SIRI en este contexto incluye la continuidad del TARV, el tratamiento sintomático y de soporte y el uso de antiinflamatorios no esteroideos y eventualmente corticoides.

Bibliografía

1. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487–98
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–60
3. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Ribeiro SR, Coelho AB, et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:134. DOI 10.1186/s12879-016-1462-x
4. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk Factors for Primary Pneumocystis carinii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus – Infected Adolescents and Adults in the United States: Reassessment of Indications for Chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1126–32
5. Lim P, Zhou J, Ditango RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc BioMed Central Ltd*; 2012; 15(1):1
6. Bozzette S, Finkelstein D, Spector S, Frame P, Powderly W HWA. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 693–9
7. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 15: 104–14
8. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A 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
9. El-sadr WM, Luskín-hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A Randomized Trial of Daily and Thrice-Weekly Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Prevention of Pneumocystis carinii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus – Infected Persons. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 775–83
10. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, 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. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH Jr et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1889–95
12. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, 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. *N Engl J Med* 2001; 344: 159–67
13. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE). Is It Safe to Discontinue Primary *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Prophylaxis in Patients with Virologically Suppressed HIV Infection and a CD4 Cell Count <200 Cells / mL? *Clin Infect Dis* 2010; 51: 611–9
14. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *J Hosp Infect* 2016; doi: 10.1016/j.jhin.2016.01.018
15. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à *Pneumocystis*. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 599–604
16. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de-Lahorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, et al Vertical Transmission of *Pneumocystis jirovecii* in Humans. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 125–27
17. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, Boisselle PM et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 885–893
18. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary *Pneumocystosis*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 401–418
19. Bakhshayesh Karama M, Mosadeghb L. Case report Extra-pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection: a case report. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 681–5
20. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J, Wolff M. Neumocistosis extrapulmonar: comunicación de un caso. *Rev Chil Infectol* 2015; 32:344–9
21. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, Weber R, Speich R, Battegay M, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 39–45
22. Kagawa F, Kisch CM, Yenokida GG, Levine ML. Lactate dehydrogenase activity in patients with aids and *Pneumocystis carinii* pneumonia. An adjunct to diagnosis. *Chest* 1988; 94: 1031–3
23. Richards PJ, Riddel L, Reznick RH, Armstrong P, Piching AJ, Parkin JM. High Resolution Computed Tomography in HIV Patients With Suspected *Pneumocystis carinii* Pneumonia and a Normal Chest Radiograph. *Clin Radiol* 1996; 51: 689–93
24. Hunter AJ, Steinhardt DJ. *Pneumocystis jirovecii* Presenting as Nodular Pulmonary Opacities. *J Gen Intern Med* 2016; 172: 2012
25. Akgün K, Miller R. Critical Care in Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 36: 303–317
26. Siegel M, Masur H, Kovacs J. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 243–56

27. Harris JR, Marston BJ, Sangrujee N, DuPlessis D, Park B. Cost-Effectiveness Analysis of Diagnostic Options for Pneumocystis Pneumonia (PCP). *PLoS One* 2011;6(8):e23158
28. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of b – D –glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infec* 2011; 19: 39–49
29. Castro JG, Morrison-Bryant M. Management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV infected patients: current options, challenges and future directions. *HIV AIDS (Auckl)* 2010; 2: 123–134
30. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992; 301–306
31. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive Folinic Acid with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii Pneumonia in AIDS Patients Is Associated with an Increased Risk of Therapeutic Failure and Death. *J Infect Dis* 1994; 170: 912–17
32. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 2;4:CD006150. doi: 10.1002/14651858.CD006150.pub2.
33. Wang L, Liang H, Ye L, Jiang J, Liang B, Huang J. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV: A meta - analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11: 683–87
34. Montaner J, Russell J, Lawson L, Ruedy J. Acute Respiratory Failure Secondary to Pneumocystis carinii Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome * A Potential Role for Systemic Corticosteroids. *Chest* 1989; 95: 881–84
35. Walmsley S, Levinton C, Brunton J, Muradali D, Rappaport D, Bast M, et al. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial of adjunctive corticosteroids in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia complicating the acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1998; 8: 348–57
36. Briel M, Boscacci R, Furrer H, Bucher H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 101
37. Sistek C, Wordell C, Hauptman S. Corticosteroid therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1127–33
38. Toma E, Thorne A, Singer J, Raboud J, Lemieux C, Trottier S, et al. Bergeron MG, Tsoukas C, Falutz J, Lalonde R, Gaudreau C, et al. Clindamycin with Primaquine vs. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Therapy for Mild and Moderately Severe Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with AIDS: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1992; 27: 524–30
39. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 124: 792–802

40. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1282–90
41. Ceballos ME, Ortega M, Andresen M, Wozniak A, García P, Balcells ME. Successful treatment with echinocandin in an HIV-infected individual failing first-line therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *AIDS* 2011; 25: 2192–93
42. Sarkar P, Rasheed H. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients – a changing picture. *Crit Care* 2013; 17: 228
43. De Rosa, Fanelli V, Corcione S, Urbino R, Bonetto C, Ricci D, et al. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in three HIV-positive patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Anesth* 2014; 14: 37
44. Walter J, Mwiya M, Scott N, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, et al. Reduction in preterm delivery and neonatal mortality after the introduction of antenatal cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected women with low CD4 cell counts. *J Infect Dis* 2007; 194: 1510–18
45. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk Factor Analyses for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Randomized Study of Early vs Deferred ART during an Opportunistic Infection. *PLoS One* 2010; 5(7):e11416
46. Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after *Pneumocystis pneumonia*: a cautionary case series. *AIDS* 2009; 23: 1794–96
47. Hardy DW, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med* 1992; 327: 1842–8
48. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, Borghi V, Monforte Ad, Govoni A, et al. Discontinuation of Secondary Prophylaxis for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients: A Randomized Trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 645–51
49. Calligaro G, Meintjes G, Mendelson M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 180–88

Candidiasis mucocutánea

JIMENA PRIETO, KARINA TENAGLIA, MARCOS DELFINO, JULIO MEDINA

Candida sp es un hongo (reino *Fungi*) diploide asexual en forma de levadura, saprófito de la familia *Saccharomycetaceae*. Crece en colonias blancas, cremosas, algodonosas en medios poco exigentes. No requiere medios de cultivos especiales. Existen muchas especies, pero *Candida albicans* es la más frecuente. Se recupera en suelos, animales, objetos inanimados, ambiente hospitalario y comida. Son comensales de humanos en piel, tracto digestivo, esputo, tracto genital femenino y orina de pacientes sondados. La mayoría de las infecciones son de origen endógeno, aunque existen reportes de transmisión humano-humano.⁽¹⁾

Las candidiasis orofaríngea (COF) y esofágica (CE) generalmente se presentan con conteos de linfocitos T CD4 < 200 cél./mL y < 100 cél./mL, respectivamente. La CE constituye un marcador de estadio SIDA. El advenimiento del TARV ha llevado a la disminución tanto de la COF como la CE.⁽²⁻⁶⁾ Sin embargo, el surgimiento de resistencia tras la exposición a azoles y las infecciones por especies de *Candida no-albicans*, algunas de ellas con sensibilidad disminuida a azoles, son una problemática emergente que pueden determinar fracaso en el tratamiento.^(7,8)

En Uruguay los datos publicados sobre las distintas especies de *Candida* y su perfil de sensibilidad se refieren en su mayoría a episodios de candidiasis invasivos siendo escasa la información sobre los no invasivos, dentro de estos *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada, y de las especies no *albicans* la más frecuente es *C. parapsilosis* seguida de *C. glabrata*.

Datos presentados por Arteta et al. en el año 2015, donde analizaron las candidiasis invasoras de todos los centros Hospitalarios de Montevideo tanto públicos como privados desde enero de 2007 a julio de 2015, reportaron 113 episodios de candidiasis invasoras, el 52% de las especies fueron no-*albicans* (dentro de ellas las más frecuentes son *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*), y 48% *C. albicans*.⁽⁹⁾

En cuanto al perfil de sensibilidad al fluconazol 20% de todas las especies estudiadas presentaron sensibilidad disminuida o resistencia al fluconazol, siendo más frecuente en las especies no *albicans*. Esto muestra una variación con respecto a los últimos datos aportados en el año 2012 por la red de vigilancia de infecciones fún-

gicas donde todas las especies de *C. albicans* fueron sensibles al fluconazol y *C. parapsilosis* mostró una leve pérdida de sensibilidad a los azoles. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Prevención

Como se trata de un hongo que coloniza como comensal en el ser humano, no existe manera de evitar la exposición al mismo.⁽²⁾

Hay escasos datos de la eficacia de la profilaxis primaria de la candidiasis. La baja mortalidad y morbilidad que estas patologías generan, su excelente respuesta al tratamiento en agudo, la posibilidad de desarrollo de cepas resistentes al fluconazol y la interacción con otras drogas, nos hace concluir que la profilaxis primaria no está recomendada.⁽²⁾

Presentación clínica

La COF es la infección oportunista más frecuente en pacientes VIH y de la era pre TARV (hasta un 90%). Tiene tres formas principales de presentación: candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa y queilitis angular. En la candidiasis pseudomembranosa, más conocida como muguet, la lengua, encías, mucosa yugal, paladar, amígdalas y faringe pueden aparecer cubiertas por placas cremosas, blanquecinas, de aspecto algodonoso. Se despegan con facilidad y sin dolor, dejando al descubierto mucosa de aspecto inflamatorio. En la candidiasis eritematosa la mucosa de la boca y la faringe pueden presentarse con diversos grados de inflamación y eritema. La queilitis angular se caracteriza por lesiones dolorosas de las comisuras de los labios.⁽³⁾ Todas ellas pueden ser agudas, crónicas o recurrentes; la refractariedad al tratamiento hará pensar en *Candida* no-*albicans* y/o en resistencia al/los antifúngico/s utilizado/s.⁽¹²⁾ Se debe tener siempre presente que es posible la concomitancia de COF y CE por lo que, frente al diagnóstico de la primera hay que indagar sistemáticamente síntomas de la segunda, ya que el tratamiento presentará variaciones.

La CE, puede cursar oligo e incluso asintomática pero también puede presentarse con los clásicos signos de esofagitis: odinofagia, disfagia, dolor subesternal.⁽³⁾

La vulvovaginitis candidiásica, aunque ésta sea recurrente, no sugiere infección por VIH, no difiriendo su presentación en pacientes inmunocompetentes.⁽¹⁾ Suele presentarse con prurito, flujo blanquecino y al examen genital signos fluxivos como edema y eritema. Sin embargo, en mujeres con inmunosupresión severa los episodios pueden ser más frecuentes y severos.⁽²⁾

Las formas de presentación invasiva no son frecuentes en el paciente VIH en relación a su inmunosupresión, vinculándose generalmente en el contexto de factores favorecedores como la presencia de catéteres.⁽¹³⁾

Los diagnósticos diferenciales de CE son con otras causas infecciosas (herpes, citomegalovirus) y neoplásicas (sarcoma de Kaposi, linfomas). Incluso puede haber concomitancia de patologías.

Diagnóstico

Candidiasis orofaríngea. El diagnóstico de COF es fundamentalmente clínico y está basado en el conocimiento y diferenciación de los síntomas y signos de sus diferentes formas de presentación. Si la confirmación diagnóstica es necesaria se implementan preparados de KOH. En presentaciones recidivantes o refractarias el cultivo con perfil de sensibilidad puede ser de utilidad.

Esofagitis candidiásica. La presencia de COF con clara sintomatología de esofagitis, hace altamente probable el diagnóstico de candidiasis esofágica y no siempre requiere de exámenes endoscópicos. La confirmación diagnóstica se realiza por esófago-gastro-duodenoscopia.^(2, 14) De esta manera se observan lesiones mucosas típicas en forma directa, se recogen muestras biópsicas para cultivos micológicos y se descartan concomitancias infecciosas y/o neoplásicas.

Vulvovaginitis. Es de diagnóstico clínico. Técnicas diagnósticas como la tinción de Gram o los preparados de KOH muestran levaduras o pseudohifas. No es necesario realizar cultivos de rutina.⁽⁶⁾

Si bien los cultivos micológicos no son necesarios para el diagnóstico clínico, no dejan de ser la técnica *gold standard*; no obstante, al tratarse de un comensal habitual de la orofaringe humana, sólo la clínica sumada a los hallazgos del micocultivo pueden diferenciar una infección de una simple colonización. En las presentaciones recidivantes el perfil de sensibilidad puede ser un dato de utilidad que explique la falla al tratamiento instaurado.

Tratamiento

El tratamiento de la COF puede ser local (tópico) o sistémico. Las ventajas del tratamiento tópico son la ausencia de efectos adversos e interacciones con otros fármacos; además, hace menos probable el desarrollo de especies resistentes. Sin embargo, un tratamiento corto (entre 1 y 3 semanas) de fluconazol vía oral es el tratamiento de elección tanto para la COF como para la CE.^(2,15-21)

En la CE el tratamiento siempre debe ser sistémico por vía parenteral o vía oral dependiendo de la extensión de las lesiones y la tolerancia a la vía oral.⁽²⁻¹⁵⁾ Estamos habilitados para iniciar el tratamiento ante la sospecha clínica. De presentar el paciente una evolución clínica inadecuada bajo fluconazol luego de 14 días realizar endoscopia para confirmar diagnóstico con toma de biopsia y micocultivo en vistas a valorar perfil de sensibilidad y descartar diferenciales.

Especial consideración merece la candidiasis refractaria al tratamiento (azoles). Las definiciones de esta entidad varían según distintos trabajos y también según se considere COF o CE. Vázquez et al. definieron como candidiasis refractaria a aquella que persiste luego de 10 días de tratamiento ininterrumpido con fluconazol o itraconazol sistémicos para el caso de la COF o al menos 3 semanas para el caso de la CE.⁽²²⁾

Los reportes de candidiasis oral refractaria al fluconazol (CORF) varían entre el 5%-14% según la literatura.⁽²³⁾ Como ya se ha dicho, este planteo diagnóstico obliga a pensar en especies no-*albicans* de *Candida* con distintos mecanismos de resistencia al fluconazol, sin olvidar que también *C. albicans* puede desarrollar resistencia a los azoles, siendo esta posibilidad directamente proporcional al tiempo de exposición a los mismos. Frente al planteo de CORF se impone el uso de herramientas diagnósticas como el micocultivo y/o la endoscopia digestiva alta, si no se utilizaron previamente.⁽³⁾

Para la vulvovaginitis se recomienda tanto el uso de dosis única de fluconazol sistémico como distintos azoles tópicos durante 3-7 días.⁽²⁻¹⁵⁾ (Tablas 4.3 y 4.4).

Inicio de tratamiento antirretroviral

El inicio oportuno del TARV posterior al diagnóstico de cualquiera de estas formas de presentación de la candidiasis es en el menor tiempo posible (ya que no existen reportes de SIR si iniciamos TARV durante el curso del tratamiento de una candidiasis).⁽²⁻²⁴⁾

Terapia de mantenimiento

La alta tasa de recidivas puede llevarnos a plantear, en pacientes seleccionados, una estrategia de profilaxis secundaria, teniendo en cuenta que la exposición prolongada a azoles puede aumentar el número de cepas resistentes a estos antifúngicos.

La *profilaxis secundaria* sólo se debe considerar si el paciente tiene recaídas frecuen-

Tabla 4.3. Recomendaciones terapéuticas para candidiasis mucocutánea.

Presentación		Tratamiento	Dosis
Orofaringea (7–14 días)	<i>De elección</i>	Fluconazol	100 mg v.o. día
	<i>Alternativos</i>	Clotrimazol (grajeas) #	10 mg v.o. 5 veces/día
		Miconazol tabletas mucoadhesiva #	50 mg
		Nistatina (suspensión)	4–6 mL c/6 hs
		Voriconazol	200 mg v.o. c/12 hs
		Itraconazol (solución) #	200 mg v.o. diario
		Posaconazol (solución) #	400 mg v.o. c/12 hs por 1 día, luego 400 mg/día
Esofagitis (14–21 días)	<i>De elección</i>	fluconazol	200–400 mg v.o. o i.v. día (3–6 mg/kg día)
	<i>Alternativos</i>	Itraconazol (solución) #	200 mg v.o. día
		Voriconazol	200 mg v.o. o i.v. c/12 horas
		Caspofungina	50 mg i.v. día
		Anfotericina B desoxycolato	0,6 mg/kg i.v. día
		Anfotericina liposomal	3–4 mg/kg i.v. día
		Posaconazol #	400 mg v.o. c/12 horas
Vulvovaginitis	<i>De elección</i>	Fluconazol* Fluconazol ** Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol, o terconazol)#	150 mg v.o. dosis única 150 mg v.o. durante 7 días durante 3–7 días
	<i>Alternativos</i>	Itraconazol (solución)#	200 mg vo diario por 3–7 días

* Para vulvovaginitis no complicada. ** Vulvovaginitis severa o recurrente: fluconazol 100–200 mg v.o. o antifúngicos tópicos por al menos 7 días. # No disponible en Uruguay.

Tabla 4.4. Recomendaciones terapéuticas en episodios refractarios de candidiasis

Presentación	Tratamiento episodios refractarios al fluconazol
Orofaringea* (14–21 días)	Anfotericina B desoxycolato 0,3 mg/kg i.v. día, ● Anfotericina liposomal 3–4 mg/kg i.v. día, ● Caspofungina 70 mg dosis carga seguido de 50 mg i.v. día, ● Voriconazol 200 mg v.o. o i.v. c/12 hs Posaconazol (solución) # 400 mg v.o. c/12 hs día 1, luego 400 mg/día, ● Itraconazol (solución) # 200 mg v.o. diario
Esofagitis* (14–21 días)	Voriconazol 200 mg v.o. o i.v. c/ 12 hs, ● Caspofungina 70 mg dosis carga seguido de 50 mg i.v. día, ● Anfotericina B desoxycolato 0,6 mg/kg i.v. día, ● Anfotericina liposomal 3–4 mg/kg i.v. día Posaconazol (solución) # 400 mg v.o. c/12 hs, ● Itraconazol (solución) # 200 mg v.o. diario

No disponible en Uruguay. * Duración 14–21 días.

tes y/o severas. Si se usa, debería discontinuarse cuando el conteo de linfocitos T CD4 sea ≥ 200 cel./mL. (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Profilaxis secundaria

	Tratamiento	Dosis
De elección	Fluconazol	100–200 mg v.o. diario
Alternativos	Posaconazol [#]	400 mg v.o. c/12 hs.

[#] No disponible en Uruguay.

La profilaxis con fluconazol no ha mostrado disminuir las tasas de CORF a mediano plazo ni efecto en la supervivencia.⁽²⁵⁾

La profilaxis secundaria podría estar recomendada en casos muy frecuentes y/o severos, no existen diferencias en cuanto a la frecuencia de administración intermitente vs. diaria.^(3–26)

Existen líneas de estudio donde se implementan medidas de profilaxis tópicas con clorhexidina para evitar los episodios de recidiva de COF, no teniendo hasta el momento suficiente evidencia que nos permita recomendar estas medidas.⁽²⁶⁾

Reconstitución inmune

No se han reportado casos de SIRI por *Candida* en pacientes VIH; el inicio del TARV y la reconstitución inmune subsiguiente se han asociado con una reducción de estas manifestaciones.

Bibliografía

1. Edwards Jr, J. *Candida* species. In GL Mandell et al., eds., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, p. 3225–40.
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Mucocutaneous Candidiasis: 137–143. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. (acceso 8 de mayo de 2013).
3. Cassone A, Cauda R. *Candida* and candidiasis in HIV–infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS* 2012; 26: 1457–72
4. Delgado A.C.D. et al. Clinical and microbiological assessment of patients with a long–term diagnosis of human immunodeficiency virus infection and *Candida* oral colonization. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 364–71

5. Mane A, Panchvalli S, Bembalkar S, Risbud A. Species distribution and antifungal susceptibility of oral *Candida* colonising or infecting HIV infected individuals. *Indian J Med Res* 2010; 131: 836–38
6. Gallant J.E, Bartlett JG, Pharm PA (ed). Johns Hopkins «HIV Guide. Management of HIV infection and its complications». Pham P, EEUU, 2009–2010.
7. Anwar KP, Malik A, Subhan KH. Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iran J Microbiol* 2012; 4: 204–09
8. Traeder C, Kowoll S, Arastéh K. *Candida* infection in HIV positive patients 1985–2007. *Mycoses* 2008, 51: 58–61
9. Arteta Z, Barloco A, Otero A, Perera P, Carbia M, Ballesté R. Candidiasis invasoras: determinación de la susceptibilidad a fluconazol y anfotericina B. Poster presentado congreso Infocus 2015. Córdoba, Argentina.
10. Red de vigilancia infección fúngica invasora 2012. http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ Presentacion_Red__Jul.2012.pdf
11. Otero–Acosta A, Rabellino–Perez P, Selios–Giacchino L, Barloco–Silveira A, Ballesté–Alaníz, R. Distribución de especies de levaduras del género *Candida*. Hospital de Clinicas Uruguay. XXII Congreso Latinoamericano de Patología Clínica / Medicina de Laboratorio – Punta del Este, Uruguay, Noviembre de 2014.
12. Aguirre Urizar JM. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 17–21
13. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. In GL Mandell et al., ed. *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed., vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, p. 1855–86
14. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D, et al. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 475–81
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky–Zeichner L, Reboli CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015: civ933v1–civ933.
16. Carrillo–Muñoz AJ, et al. La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28: 169–82
17. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, El–Sadr W, Goldman AI, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 689–96
18. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, Van der Horst C, et al. A 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
19. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. 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
20. Hamza OJM, EN Matee M, Brüggemann RJM, Moshi MJ, Simon ENM, Mugusi F, et al. Single–dose fluconazole versus standard 2–week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV infected patients: a randomized, double–blind, double–dummy trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1270–6

21. Havlir DV, Dubé MP, McCutchan A, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1369–75
22. Vázquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, Lennox JL, Boparai N, Isaacs R. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 86–97
23. Cartledge JD, Midgley J, Gazzard BG. Clinically significant azole cross-resistance in *Candida* isolates from HIV-positive patients with oral candidiasis. *AIDS* 1997; 11: 1839–44
24. Menezes RP, Borges AS, Araujo LB, Pedroso RS, Roder DD. Related factors for colonization by *Candida* species in the oral cavity of HIV-infected individuals. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2015; 57: 413–19
25. Goldman M, Nube AG, Wade KD, Reboli AC, Fichtenbaum CJ, Hafner DR, Sobel JD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS clinical trials group study 323/mycoses study group study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1473–80
26. World Health Organization. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. 2014. Available at http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/skin-mucosal-and-hiv/en/. (Consultado 25/02/2016).

Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*

DANIELA PACIEL, MACARENA VIDAL, SUSANA CABRERA

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal, principalmente en pacientes inmunodeprimidos con alteración de la inmunidad celular. En pacientes con VIH, la presentación como meningoencefalitis constituye una enfermedad oportunista marcadora de estadio SIDA.

Es un hongo levaduriforme capsulado del género *Cryptococcus*, perteneciente a la familia de los Basidiomicetos. Microorganismo cosmopolita, se encuentra en diversos sustratos orgánicos ricos en fuentes de nitrógeno como excretas de aves (palomas, aves de corral, etc.) así como en detritus secos de árboles como eucaliptos.

⁽¹⁾ El complejo *Cryptococcus neoformans* es de importancia como patógeno humano. Se encuentra con sus distintas variedades en relación a antígenos específicos de la cápsula mucopolisacárida. ⁽²⁾

Antes de la era del tratamiento antirretroviral eficaz (TARV), aproximadamente 5% a 10% de los pacientes infectados por el VIH en los países desarrollados se les diagnosticaba criptococosis con un aumento de la incidencia entre 40 y 50 veces en esta población.

Actualmente cada año, cerca de 1 millón de casos de meningitis criptocócica se diagnostican en todo el mundo y la enfermedad es responsable de más de 600.000 muertes.

En la última década, la incidencia ha disminuido considerablemente en las zonas de acceso al TARV, y la mayoría de las nuevas infecciones se encuentran en pacientes recientemente diagnosticados con infección por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4 <100 cél./mL.

Prevención

Profilaxis primaria

La mejor medida de prevención primaria de la criptococosis es el TARV que debe ser precoz, especialmente en aquellos pacientes con diagnóstico reciente de VIH y severa inmunodepresión.

Estudios en áreas geográficas de elevada endemia de criptococosis y VIH, avallan el *screening* con antígeno capsular de *Cryptococcus* en suero en pacientes con recuento de linfocitos CD4 < 100 cél./mL. Si este es positivo luego de descartada la meningoencefalitis, se recomienda la indicación de fluconazol como estrategia de terapia anticipada. Otros autores plantean la implementación de profilaxis primaria con fluconazol en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos CD4 < 50 cél./mL como medida de prevención universal para criptococosis.⁽³⁻⁷⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado tamizaje sistemático entre pacientes con menos de 100 CD4/mL cuando la prevalencia local de antigenemia es mayor a 3%, e indicación de terapia anticipada con fluconazol cuando el resultado es positivo.^(8, 9)

En Uruguay, dado la menor incidencia de esta patología, la limitación en la estandarización de los métodos disponibles de *screening* de antígeno capsular en suero y su falta de disponibilidad en todos los centros, no se sugiere la realización rutinaria de antigenemia para criptococo para terapia anticipada, ni profilaxis primaria con fluconazol.

Sin embargo, esta recomendación puede cambiar a futuro si estuvieran disponibles métodos de *screening* rápidos y estandarizados así como estudios de prevalencia que permitan justificar un uso costo-efectivo.

Presentación clínica

La vía de adquisición de la infección es respiratoria y el microorganismo se disemina por vía hematógena. En el paciente VIH positivo se trata de una infección sistémica desde el inicio con afectación de diferentes órganos.

Puede presentarse inicialmente como una infección a nivel pulmonar, desde formas con alteraciones mínimas en la radiografía de tórax, infiltrados difusos o consolidaciones, nódulos y/o derrame pleural a neumonías graves con insuficiencia respiratoria.

La forma clásica es la afectación del sistema nervioso central (SNC) como meningoencefalitis subaguda o crónica, es marcadora de estadio SIDA y causa importante morbilidad y mortalidad en la población con VIH. Puede presentarse con síntomas de hipertensión endocraneana (cefaleas, náuseas, vómitos, presión de apertura del LCR mayor a 20 cm H₂O en el 60% al 80% de los pacientes) y fiebre. La clínica puede ser paucisintomática o manifestarse como compromiso del estado de vigilia, edema de papila y síntomas meníngeos (rigidez de nuca, fotofobia). Estos últimos pueden encontrarse tan solo en un tercio de los pacientes.

La piel es el tercer órgano de afectación habitual, con lesiones muy variadas, desde pápulas con centro ulcerado-necrótico a celulitis o abscesos que simulan infección bacteriana. En pacientes con inmunodepresión severa las lesiones pueden ser similares a las producidas por *molluscum contagiosum*.

Los principales diagnósticos diferenciales pueden hacerse con otras etiologías de meningoencefalitis subagudas a líquido claro, especialmente tuberculosis. En cuanto a las manifestaciones pulmonares y cutáneas los principales diagnósticos diferenciales son la histoplasmosis y las infecciones por micobacterias.

Diagnóstico

Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es necesaria la realización de una punción lumbar (PL) con estudio citoquímico, citológico, micológico con directo, tinta china y cultivo y, de disponerse, detección de antígeno capsular. Se debe realizar PL y estudio del LCR a todos los pacientes, incluso aquellos con presentaciones extra-meníngicas (hemocultivos positivos, presentación pulmonar, etc.).

SIEMPRE debe medirse la presión de apertura.

El citoquímico del LCR habitualmente evidencia hiperproteínorraquia, glucorraquia normal o baja, y pleocitosis mayormente con linfocitos.

El directo en fresco del LCR con tinta china es una de las técnicas más rápidas y eficaces utilizadas. Presenta una sensibilidad entre el 70% y 80% dependiendo de la carga de levaduras en el LCR, del procedimiento del laboratorio, así como del entrenamiento del técnico. El estudio micológico directo negativo no descarta el diagnóstico.

Determinación de antígeno capsular de *C. neoformans*

La determinación de antígeno capsular de *C. neoformans* presenta un mayor rendimiento que la tinción en fresco, mostrando a nivel de LCR una sensibilidad mayor al 90% en el paciente con VIH.

Los falsos positivos pueden ocurrir como reacción cruzada con factor reumatoide y más raramente con *Trichosporon* o por contaminación de la muestra, de ahí la importancia en que se procese el LCR en las primeras horas de extraído para evitar falsos positivos.⁽¹⁰⁾

Usualmente es positivo tanto en la meningitis como en las presentaciones extrameníngicas, y puede estar presente semanas o meses antes del inicio de los sín-

tomas. Existen diferentes métodos, cualitativos o cuantitativos. En Uruguay se utiliza la técnica cualitativa. También existen técnicas cuantitativas (no disponibles en Uruguay) que han sido correlacionadas como elemento de valor pronóstico y seguimiento.⁽¹¹⁾

Recientemente se ha validado un test inmunocromatográfico (test rápido), ensayo de flujo lateral para antígeno criptocócico, fácilmente realizable durante la asistencia del paciente («*point of care*»), no requiere preparación de la muestra ni equipamiento para su realización.^(12, 13) Un meta análisis mostró una elevada sensibilidad y especificidad de esta técnica utilizada en sangre y LCR para diagnóstico de meningitis criptocócica.⁽¹⁴⁾

Esta técnica tiene limitaciones cuando el paciente presenta antecedentes de meningitis criptocócica previa dado que puede permanecer positivo por meses e incluso años debido al bajo *clearance* de antígeno del LCR.

Cultivos

Método con mayor rendimiento diagnóstico con una sensibilidad de 95% en LCR y en un 55% en sangre de pacientes con VIH.

El promedio de desarrollo de colonias visibles de *C. neoformans* es de siete días, pudiendo demorar en positivizarse hasta 30 días según distintas circunstancias (paciente bajo tratamiento antifúngico, cepas de crecimiento más lento, etc.).

También es de valor en el seguimiento y control evolutivo dado que su persistencia positiva en LCR es un elemento de mal pronóstico, cambia la conducta terapéutica y es predictor de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

Neuroimagen

Está indicada en todos los pacientes la realización de tomografía de cráneo o resonancia magnética con y sin contraste, teniendo como objetivo:

- Búsqueda de elementos imagenológicos que contraindiquen la punción lumbar.
- Descartar otras patologías concomitantes.
- Valorar presencia de complicaciones como hidrocefalia, eventual presencia de criptocomas que implicarían un cambio en la duración del tratamiento en la fase de inducción.

Se realizará previo a PL siempre que sea posible y principalmente en las siguientes situaciones:

- Elementos clínicos o en fondo de ojo de hipertensión endocraneana.
- Déficit focal neurológico.
- Deterioro del nivel de vigilia.
- Convulsiones.

Tratamiento

El tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica está dirigido a:

- lograr la esterilidad del LCR en el menor tiempo posible,
 - evitar las recaídas,
 - manejo de la hipertensión endocraneana.
- Consta de tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento.

Regímenes de tratamiento

Terapia de inducción

- Duración: por lo menos durante 2-3 semanas, seguido de tratamiento de consolidación.
- Si presentara criptocomas en estudio imagenológico debe realizarse al menos 4 semanas de tratamiento de inducción al igual que si se realiza anfotericina sola.
- De persistir el cultivo positivo en LCR de PL de control se debe también prolongar tratamiento con anfotericina por lo menos 4 semanas.

Según estudios aleatorizados la evidencia establece como tratamiento de elección la realización de anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg i.v. diaria más flucitosina 25 mg/kg por vía oral cuatro veces al día.^(15, 16)

La anfotericina B liposomal presenta una eficacia similar a anfotericina B desoxicolato con menor toxicidad. Con adición de flucitosina ha demostrado una esterilización más rápida del LCR, así como menor morbimortalidad, menor tasa de recaídas y mayor supervivencia que los otros tratamientos sugeridos. En Uruguay no se dispone de flucitocina y el acceso a la anfotericina liposomal está limitado por su alto costo.

Se ha demostrado que la adición de fluconazol 800 mg/día a anfotericina B desoxicolato tiene mejores resultados que la utilización de anfotericina B desoxicolato sola, por lo que en Uruguay se sugiere este plan alternativo costo efectivo (tabla 4.6).⁽¹⁷⁾ Otros tratamientos sugeridos en situaciones especiales se muestran en la tabla 4.7.

Tabla 4.6. Tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica.

	Tratamiento	Dosis
Alternativo (accesible en Uruguay)	Anfotericina B desoxicolato + Fluconazol	0,7–1,0 mg/kg i.v. día + 800mg/día i.v. o v.o.
De elección (no disponible o acceso limitado)	Anfotericina B liposomal ^a + Flucitosina ^b	3–4 mg/kg i.v. día + 25mg/kg c/8hs v.o.
	Anfotericina B desoxicolato + Flucitosina ^b	0,7–1,0 mg/kg i.v. día + 25mg/kg c/8hs v.o.

CONSIDERACIONES: ^a Limitado acceso por el costo. ^b No disponible en Uruguay

Tabla 4.7. Tratamiento en situaciones especiales.

Situación	Tratamiento
Enfermedad renal o insuficiencia renal al inicio o en el transcurso del tratamiento *	Anfotericina B liposomal 3–4 mg/kg i.v. día + fluconazol 800 mg v.o. o i.v. día, por 2–3 semanas
Insuficiencia hepática u otra condición que contraindique el uso de fluconazol (embarazo [†])	Anfotericina B desoxicolato de 0,7–1,0 mg/kg i.v. día, por 4 semanas, ●
	Anfotericina B liposomal 3–4 mg/kg día, por 4 semanas.

*creatinemia > 2 mg/dL. † Contraindicado el fluconazol en el primer trimestre del embarazo

Terapia de consolidación

- Duración: por lo menos ocho semanas, seguido de terapia de mantenimiento.
- Luego de al menos 2–3 semanas de la terapia de inducción con éxito (definido como: mejoría clínica sustancial y cultivo negativo de LCR en nueva punción realizada a los 14 días de iniciado el tratamiento).

Dado que para rotar a la terapia de consolidación se requiere la negativización en los cultivos de LCR, y estos se obtienen a las dos semanas de la terapia de inducción, generalmente la primera fase de tratamiento antifúngico se extenderá en espera de los cultivos. Si se han realizado punciones lumbares adicionales para controlar la hipertensión intracraneana (HIC), siempre se debe enviar muestras para cultivo, ya que la negativización de los mismos es un elemento que se considerará

Tabla 4.8. Tratamiento de consolidación.*

	Tratamiento	Dosis
De elección	Fluconazol	400 mg/día i.v. o v.o., día, 8 semanas
Alternativo	Itraconazol	200 mg c/12 hs v.o., 8 semanas

*En embarazo, suspender fluconazol y considerar anfotericina B. Consultar a infectólogo.

para pasar a la fase de consolidación a los 14 días. No hay una recomendación clara hasta cuando mantener la terapia inducción si persisten cultivos positivos más allá de las 3–4 semanas. (Tabla 4.8).

Tratamiento de criptococosis pulmonar

- Pulmonar extensa, sin compromiso neurológico se recomienda mismo tratamiento que para la infección del SNC.
- Pulmonar con síntomas leves a moderados e infiltrados focales, sin compromiso neurológico: fluconazol 400 mg por vía oral al día durante 12 meses.

Manejo de complicaciones

Manejo de la hipertensión intracraneana

La elevación de la presión intracraneal causa mayor deterioro clínico, asociándose a una mayor carga fúngica, siendo la causa principal de muerte a pesar de la realización de tratamiento adecuado antifúngico.^(18, 19) Por lo tanto, la medición de la presión de apertura del LCR y el manejo de la hipertensión endocraneana (HIC) es fundamental.⁽²⁰⁾

- **La principal intervención recomendada para disminuir la HIC es la punción lumbar intermitente.**

Si la presión de apertura es superior a 25 cm de agua y/o el paciente se encuentra sintomático se recomiendan punciones lumbares evacuadoras diarias con extracción de 20 mL a 30 mL de LCR que al menos disminuyan la presión a la mitad del valor inicial. A la fecha se ha reportado un beneficio de las punciones lumbares terapéuticas aún sin presión de apertura elevada inicialmente.⁽²¹⁾

Si el paciente no tolera el procedimiento o éste resulta ineficaz (persisten los síntomas luego de punciones reiteradas) debería consultarse a neurocirujano para valorar la colocación de un derivación o drenaje externo.⁽²²⁾

Los corticosteroides y manitol no han demostrado eficacia en el manejo de la HIC en la meningoencefalitis criptocócica y **no están recomendados**. Recientemente, un estudio aleatorizado con dexametasona en pacientes con VIH y meningoencefalitis criptocócica no mostró reducción de la mortalidad, aumentó significativamente la incidencia de efectos adversos y hubo un aclaramiento más lento del hongo en el LCR.⁽²³⁾

Toxicidad y reacciones adversas debido al tratamiento

Principalmente se evidencia toxicidad renal asociada al uso de anfotericina B

Tabla 4.9. Efectos adversos y toxicidades de los fármacos antifúngicos

Antifúngico	Efectos adversos y toxicidades relacionadas
Anfotericina B desoxicolato	Sitio de punción: tromboflebitis. La infusión rápida puede causar: cefalea, fiebre, escalofríos, hipotensión, fibrilación ventricular (principalmente en pacientes con falla renal) Injuria renal o hepática. Disionías: hipopotasemia, hipomagnesemia Ocasionalmente: anafilaxia, erupción cutánea
Anfotericina B liposomal	Similares a anteriores pero en menor frecuencia e intensidad
Fluconazol	Síntomas gastrointestinales: diarrea, vómitos, dolor abdominal Dermatológico: alopecia, dermatitis exfoliativa, ocasionalmente rash cutáneo grave. Elevación de transaminasas, raramente hepatotoxicidad severa

desoxicolato. Para evitarla se recomienda hidratación intravenosa (500 mL de suero fisiológico) antes y después de la dosis de anfotericina como forma de nefroprotección.

La infusión de anfotericina debe administrarse protegida de la luz dado que la molécula se inactiva ante la foto exposición. A la infusión se adiciona: un antiinflamatorio antitérmico (dipirona 1 g) y heparina sódica (1.000 UI). El tiempo de infusión debe ser lento (no menos de 4 hs) para evitar las reacciones relacionadas a la infusión de la droga.

Se recomienda controlar estrechamente la función renal, electrolitos y hemograma (cada 48 hs a 72 hs) dado el riesgo de toxicidad renal así como de disionías (hipo o hiperpotasemia, hipo o hipermagnesemia) y eventual mielodepresión. (Tabla 4.9).

Respuesta al tratamiento

El *fracaso* del tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica después de dos semanas de terapia adecuada, que incluya manejo de la hipertensión endocraneana, con cultivos persistentemente positivos

Recaída: definida como la recurrencia de los síntomas con cultivos de LCR positivos luego de cuatro semanas de tratamiento adecuado después de una respuesta inicial.

En estos casos debe tenerse presente:

- Complicaciones infecciosas.
- Concomitancia de otras etiologías infecciosas.
- eventual resistencia del *Cryptococcus* a los azoles, en caso de falta de respuesta al tratamiento. En estos casos no está definido cuál sería el tratamiento óptimo, se sugiere consultar a especialista ⁽²⁴⁾

Inicio de tratamiento antirretroviral

El mejor momento para la iniciación del TARV en estos pacientes no está claro.

Según los datos actuales, es recomendable el inicio del TARV en la fase de consolidación de la terapia antifúngica, entre la semana 2 y 10.

En pacientes con criptococosis grave (particularmente aquellos con niveles elevados de presión intracraneal), puede ser prudente retrasar el inicio del TARV hasta finalizada la fase de inducción (dos primeras semanas) o hasta completar la fase de consolidación (10 semanas).^(25, 26) En pacientes con HIC persistente y de difícil manejo y en aquellos con baja celularidad en el LCR (menor o igual a 5 glóbulos blancos), parecen beneficiarse de un inicio más tardío del TARV (alrededor de la semana 10).⁽²⁷⁾ El inicio precoz de TARV conlleva un riesgo mayor de SIRI y debe prestarse fundamental atención a su aparición para el tratamiento del mismo.

Siempre la decisión de inicio debe ser individualizada en cada paciente, según la situación clínica; se sugiere la consulta con especialista en enfermedades infecciosas.

Hay evidencia consistente con respecto a la importancia de la mayor carga fúngica en el momento de inicio del TARV como predictor de SIRI.

Estudios realizados al respecto arrojan datos que refuerzan la importancia de los regímenes de inducción rápidamente fungicidas con aclaramiento temprano de LCR para el inicio de TARV en forma precoz

Terapia de mantenimiento

Completado el tratamiento de consolidación, se debe continuar con terapia de mantenimiento (profilaxis secundaria) de acuerdo a las recomendaciones de la tabla 4.10. Se recomienda mantener la terapia de mantenimiento hasta ⁽²⁸⁾:

- completar al menos un año de esta terapia y,
- 3 a 6 meses con recuento de CD4 \geq 100 cél./mL y carga viral $<$ 50 copias/mL, bajo TARV estable.

Tabla 4.10. Regímenes para terapia de mantenimiento

	Tratamiento	Dosis
De elección	Fluconazol	200 mg/día v.o., día
Alternativos	Anfotericina B	1 mg/kg i.v., semanal
	Itraconazol*	200 mg c/12hs v.o., día

*La terapia con itraconazol es muy inferior respecto a fluconazol por lo cual no se recomienda su uso como terapia de mantenimiento

Si el recuento de CD4 cae a < 100 cél./mL, se recomienda reiniciar la profilaxis.

Reconstitución inmune

Se estima que el 30% de pacientes con VIH y meningitis criptocócica presentará SIRI luego del inicio de TARV. En general es más frecuente en pacientes *naïves*, con carga viral elevada, y con LCR menos inflamatorios en la presentación de la enfermedad.

La distinción entre SIRI y fallo del tratamiento puede ser compleja.

En general, en el SIRI hay peoría clínica con cultivos negativos, mientras que en fallo se asocia con cultivos persistentemente positivos.

En los pacientes con síntomas graves de SIRI, algunos especialistas recomiendan un breve curso de corticoides.

Bibliografía

1. Park B, Wannemuehler K, Marston B. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23: 525–530
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 2/21/2016
3. Micol R, Tajahmady A, Lortholary O, Balkan S, Quillet C, Dousset J-P, et al. (2010) Cost-Effectiveness of Primary Prophylaxis of AIDS Associated Cryptococcosis in Cambodia. *PLoS ONE* 5: e13856. doi:10.1371/journal.pone.0013856.
4. Wajanga BMK, Kalluvya S, Downs JA, Johnson WD, Fitzgerald DW, Peck RN. Universal screening of Tanzanian HIV-infected adult inpatients with the serum cryptococcal antigen to improve diagnosis and reduce mortality: an operational study *J Int AIDS Soc* 2011; Oct 11; 14:48. doi: 10.1186/1758-2652-14-48.

5. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole Prophylaxis for Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection: Randomized, Placebo–Controlled, Double–Blind Study. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1049–56.
6. Parkes–Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusake D, Whitworth J, Coutinha A, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV–positive Ugandan adults: a double–blind, randomised, placebo–controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 933–41
7. Rajasingham R, Meya DB, Boulware DR. Integrating cryptococcal antigen screening and pre–emptive treatment into routine HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: e85–e91
8. Rapid Advice. Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV–infected adults, adolescents and children. December 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44786/1/9789241502979_eng.pdf
9. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Cost–effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV–infected persons with a CD4 cell count ≤ 100 Cells/ μ L who start HIV therapy in resource–limited settings. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 448–55
10. Calvo B, Fishman O, Castelo A, Reis J, Del Bianco R, Barbosa RM, Zaror L. Detección de antígeno de polisacrido capsular de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis en São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1991; 33: 485– 490
11. Vidal JE, Gerhardt J, Peixoto de Miranda EJ, Dauar RF, Oliveira Filho GS, Penalva de Oliveira AC, et al. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV–associated cryptococcal meningitis in a Brazilian Cohort. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 68–73
12. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by Laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 45–53
13. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis–related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015; 57(Suppl. 19): 38–45
14. Huang H–R, Fan L–Ch, Rajbanshi B, Xu J–F. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: a meta–analysis and systematic review. *PLoS ONE* 2015;10:e0127117
15. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1291–302
16. Hamill RJ, Sobel JD, El–Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS–associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double–blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 225–32

17. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1775–83
18. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 2009; 23: 701–6
19. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 736–45
20. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, 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
21. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1607–14
22. Corti M, Priarone M, Negroni R, Gilardi L, Castrelo J, Arechayala AI, et al. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47: 524–27
23. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2016; 374: 542–54
24. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, Milefchik EN, Leal MAE, Haubrich RH, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 322–328
25. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicentre randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4(5): e5575
26. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan African. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1532–38
27. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2487–98
28. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, Martínez E, Lopez JC, de Quirós B, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 565–571

Histoplasmosis

MARTÍN LÓPEZ, ZAIDA ARTETA, SUSANA CABRERA

Histoplasma capsulatum (*H. capsulatum*) es un hongo dimorfo perteneciente a la familia de los Ascomycetos, se encuentra en la naturaleza en fase micelial, desde donde se adquiere la infección por inhalación de conidios del ambiente y presenta además una fase levaduriforme intracelular causante de la infección.⁽¹⁾

Es endémico en toda América, siendo su reservorio los suelos ricos en nitrógeno sobre todo aquel vinculado a excretas de aves y murciélagos.⁽²⁾

La enfermedad se presenta ampliamente distribuida en América existiendo regiones hiper-endémicas en relación a exposición ambiental, sobre todo en las cuencas de los ríos, también puede encontrarse en África y el sudeste asiático.⁽³⁾ En Uruguay se presentan alrededor de 10–30 casos por año tomando en cuenta todas las formas, predominando en inmunodeprimidos.⁽⁴⁾

En la base de datos de pacientes internados en el Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas (SEIC) desde 2006 a 2012 hay registro de 29 casos representando casi el 6% de los diagnósticos de micosis. En todos los casos la histoplasmosis estuvo vinculada a la infección por VIH, ésta ha determinado un aumento del número de casos de histoplasmosis en Uruguay y la región. La inmunodepresión celular es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta micosis, el mayor riesgo se presenta con CD4 menor a 100/mL.^(5, 6)

Prevención

Profilaxis primaria

La recomendación en nuestro medio, como en otras regiones con baja incidencia, es implementar el TARV precozmente para mejorar la inmunidad como mejor medida de profilaxis. Concomitantemente se debe asesorar para evitar la exposición ambiental de los pacientes con riesgo de contraer la infección (excretas de gallinas, murciélagos, exposición a polvo de demolición de edificios antiguos).

La profilaxis con itraconazol reduce la frecuencia de la histoplasmosis pero no así la mortalidad. En algunas guías se recomienda indicar profilaxis en pacientes

con menos de 150 CD4/mL en regiones de alta endemicidad o con alto riesgo por exposición ocupacional. El itraconazol se recomienda a dosis de 200 mg v.o./día y se podría suspender cuando, bajo tratamiento antirretroviral (TARV), el paciente recupera su inmunidad, manteniendo un recuento de CD4 mayor a 150/mL por 6 meses.⁽⁷⁾

Si bien existe un estudio que muestra buenos resultados a favor de la profilaxis primaria, es de destacar que fue realizado en la era pre TARV y en regiones de alta incidencia no comparable con la situación actual de Uruguay.

Presentación clínica

La mayoría de las veces en inmunocompetentes las infecciones causadas por *H. capsulatum* son asintomáticas o subclínicas, siendo los cuadros respiratorios autolimitados los más frecuentes, pudiendo presentarse también como cuadro pulmonar crónico de distinta gravedad, a menudo indistinguible de la tuberculosis pulmonar.⁽⁸⁾ En los pacientes inmunodeprimidos con VIH, la forma más común de presentación es la enfermedad clínicamente diseminada, siendo ésta una enfermedad marcadora de estadio SIDA según la definición de la OMS y presentándose habitualmente con menos de 150 CD4/mL. En personas con VIH e inmunodepresión la concomitancia de compromiso pulmonar y de piel debe hacer sospechar este diagnóstico entre los más probables.

La adquisición se produce por mecanismo inhalatorio, se produce neumonitis inicial y desde el pulmón se disemina al resto del organismo, sobre todo a órganos ricos en macrófagos. Esto sucede en todos los casos dado que se trata de una micosis sistémica, si bien puede presentarse clínicamente con compromiso de varios órganos (incluida la piel) o solo pulmonar.

Los síntomas más comunes de la enfermedad clínicamente diseminada son: fiebre, astenia, anorexia, adelgazamiento y al examen físico el hallazgo de adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En América Latina, en relación a las diferencias genéticas del microorganismo presentes en nuestro continente, es común el hallazgo de lesiones de piel polimorfas que predominan en cara y tronco (característicamente peri-orificiales que van desde máculas, pápulas, ulceraciones de diferente tamaño, lesiones vegetantes y compromiso mucoso) en el 35%–85% de los casos.⁽⁹⁾

Los hallazgos de laboratorio son variados e inespecíficos, es característica la pancitopenia cuando existe compromiso de médula ósea, elevación de las enzimas hepáticas sobre todo FA y GGT, aumento de LDH y ferritina sérica.

Puede existir compromiso de variados sistemas, como del SNC en hasta un 20% de los casos presentándose como meningoencefalitis a líquido claro, con LCR con hiperproteínorraquia y pleocitosis, más raramente se puede presentar compromiso de aparato digestivo bajo forma de úlceras o compromiso óseo. Sin embargo la presentación más frecuente incluye neumonía bilateral y el compromiso cutáneo-mucoso descrito.

El diagnóstico diferencial se debe establecer de acuerdo a la forma de presentación de la enfermedad, clásicamente se describe el diagnóstico diferencial de tuberculosis en la forma pulmonar crónica y con criptococosis en las formas diseminadas con compromiso cutáneo. En pacientes con VIH, puede ser causa de síndrome febril prolongado sin foco evidente por lo que dentro de las etiologías de baja frecuencia debe ser tenida en cuenta.

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser realizado con el estudio micológico tradicional a partir de cualquier muestra biológica; la sensibilidad del mismo es más alta a menor nivel de CD4 (70%–80%) y tiene una especificidad del 100%. Las muestras que habitualmente pueden enviarse al laboratorio para estudio directo y cultivo de hongos son: lavado bronquioalveolar (LBA), hemocultivos, biopsia hepática, mielocultivo, biopsia de piel o mucosa afectada, líquido cefalorraquídeo. El estudio micológico de lesiones de piel puede realizarse desde una toma para estudio micológico realizada en el laboratorio (sin biopsia de piel) según la disponibilidad de personal entrenado para la misma o mediante una biopsia que se envía para estudio micológico y anátomo-patológico.⁽¹⁰⁾

La serología tiene escasa sensibilidad y especificidad a diferencia del huésped inmunocompetente por lo que no está indicado solicitarla.⁽¹¹⁾

Existen otros métodos que pueden ser utilizados en el diagnóstico como la PCR para *H. capsulatum* en sangre total que aumenta sensibilidad del diagnóstico (hasta 98%); así como la determinación urinaria de antígeno (sensibilidad 90%). Ninguno de estos métodos se encuentran disponibles en Uruguay en la actualidad.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Tratamiento

El tratamiento de las formas graves de histoplasmosis tiene dos fases definidas, una fase de inducción y una de consolidación (tabla 4.11). Se consideran criterios

Tabla 4.11. Tratamiento de la histoplasmosis

Histoplasmosis diseminada formas severas		
Fase de inducción	Pacientes sin insuficiencia renal ni factores de riesgo para desarrollarla	Anfotericina B deoxicolato ^a 0,7–1,0 mg/kg/día i.v. por 14 días.
	Paciente con insuficiencia renal o con factores de riesgo para desarrollarla	Anfotericina B liposomal 3,0 mg/kg/día i.v. por 14 días.
Fase de consolidación	Itraconazol ^b 200 mg v.o. c/8 hs por 72 hs y luego 200 mg c/12 hs por al menos 12 meses	
Histoplasmosis diseminada formas leves a moderadas		
Inducción y mantenimiento	Régimen de elección:	Itraconazol 200 mg v.o. c/8 hs por 72 hs y luego 200 mg c/12 hs por al menos 12 meses.
	Régimenes alternativos:	Posaconazol 400 mg v.o. c/12 hs* Voriconazol 400 mg v.o. c/12 hs por 24 hs y luego 200 mg v.o. c/12 hs. Fluconazol 800 mg v.o. día.

CONSIDERACIONES:

En embarazo, de preferencia anfotericina B. No utilizar azoles en el primer trimestre.

^aEfectos adversos anfotericina: escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos. Insuficiencia renal, hipopotasemia, anemia (menor incidencia y severidad con la formulación lipídica).

^bEn Uruguay sólo existe formulación en comprimidos que debe tomarse con las comidas para mejorar absorción.

* no disponible en Uruguay

de severidad de la histoplasmosis diseminada la presencia de uno o más de los siguientes criterios: temperatura > 39°C, hipotensión, PaO₂ < 70 mmHg, pérdida de peso > 5%, índice Karnofsky < 70, Hb < 10 g/dl, neutrófilos < 1000/mL, ALT > 2,5 U, duplicación de la creatinina, albúmina < 3,5 g/mL u otra disfunción orgánica.⁽¹⁶⁾

La anfotericina B es el fármaco de elección para la fase de inducción, de 14 días de duración. Un ensayo clínico aleatorizado que comparó la formulación liposomal de anfotericina con la clásica desoxicolato, demostró una mayor tasa de supervivencia, una respuesta más rápida y completa con la primera y sobre todo una menor toxicidad.⁽¹⁷⁾

Debido a razones de costos en Uruguay la primera opción para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada es la anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7–

1,0 mg/kg/día por 14 días, reservando la formulación lipídica para aquellos pacientes con insuficiencia renal al momento de iniciar el tratamiento, con alto riesgo de desarrollarla o que presentan toxicidad renal intra tratamiento. La dosis de la formulación liposomal de anfotericina es de 3-5 mg/kg/día.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ La fase de inducción debe extenderse entre 4 y 6 semanas en paciente con meningoencefalitis.

La segunda fase del tratamiento, fase de consolidación, se realiza con itraconazol 200 mg c/8 hs por 3 días, seguido de 200 mg c/12 hs por un total de 12 meses.^(16, 19) Para las formas moderadas o leves de la enfermedad el tratamiento puede realizarse directamente con itraconazol a las dosis mencionadas.^(15, 18-20)

No existen alternativas terapéuticas con un nivel de evidencia adecuado. Los nuevos azoles, posaconazol y voriconazol, se han utilizado en casos específicos de pacientes intolerantes al itraconazol demostrando efectividad, por lo que podrían ser una alternativa razonable para estos pacientes, debiendo esperar un mayor nivel de evidencia para otro tipo de recomendación.^(21,22)

El fluconazol a dosis elevadas de 800 mg/día es una opción menos efectiva que itraconazol, pero que se puede utilizar en los pacientes intolerantes a éste.⁽²³⁾

Las equinocandinas no son activas contra *H. capsulatum*.

Respuesta al tratamiento

La tasa de mortalidad en pacientes con histoplasmosis diseminada es elevada, aún en la era del TARV. Sin embargo, dado que el riesgo de progresión y muerte se correlaciona con la inmunodepresión severa, está recomendado la instauración precoz de TARV.⁽²⁴⁾

El tratamiento de rescate, en aquellos pacientes previamente tratados con azoles y sin respuesta a estos debe ser realizado con anfotericina B en la opción que esté disponible. Para aquellos pacientes intolerantes o refractarios a tratamiento con otros antifúngicos incluida la anfotericina, la opción es posaconazol (aún no disponible en Uruguay).

Inicio del tratamiento antirretroviral

El TARV mejora la inmunidad celular, defensa clave contra *H. capsulatum*. La tasa de respuesta completa al tratamiento de la histoplasmosis en pacientes con VIH que reciben TARV es significativamente mayor respecto a los no tratados, 100% vs. 47%, respectivamente.⁽²⁵⁾

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) durante el trata-

miento para la histoplasmosis es raro y cuando se presenta las manifestaciones no suelen ser graves, en consecuencia el TARV debe ser iniciado lo antes posible luego de iniciado el tratamiento antifúngico, preferiblemente no más allá de los 15 días.⁽²⁶⁾

Con la indicación del tratamiento antirretroviral se debe tener en cuenta las potenciales interacciones con los azoles. Destacando principalmente el descenso en los niveles de itraconazol que provoca la toma concomitante de efavirenz. Se recomienda la monitorización de los niveles de itraconazol en sangre, lo cual no está disponible en Uruguay, por lo que la monitorización de la respuesta clínica y la evolución hacia carga viral indetectable son los parámetros de mayor importancia en estos pacientes.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento antifúngico es altamente efectivo para la histoplasmosis, sin embargo sin la realización de un tratamiento de mantenimiento la recaída es la norma, por lo que el tratamiento de mantenimiento debe llevarse a cabo una vez finalizado el tratamiento de consolidación.

El fármaco de elección es el itraconazol a dosis de 200 mg v.o./día; de la misma forma que para el tratamiento de consolidación, para pacientes intolerantes a este, el fluconazol es una alternativa válida a dosis de 400 mg v.o./día. (Tabla 4.12).

Tabla 4.12. Tratamiento de mantenimiento.*

	Tratamiento	Dosis
De elección	Itraconazol	200 mg v.o., día
Alternativo	Fluconazol	400 mg v.o., día

*En embarazo, suspender azoles y considerar anfotericina B. Consultar a infectólogo.

Reconstitución inmune

Diversos estudios han demostrado la seguridad de suspender la terapia de mantenimiento en pacientes que cumplieron en forma correcta el tratamiento de consolidación por 12 meses, sin evidencia de enfermedad actual, bajo TARV por al menos 6 meses y con un número de CD4 > 150 cél./mL. En los estudios llevados a cabo para evaluar la seguridad de dicha medida se tomó en cuenta el nivel de antígeno en orina como criterio de ausencia de enfermedad para la suspensión. Si bien en Uruguay, como ya fue mencionado, no se cuenta con determinación de antíge-

no en orina, la ausencia de elementos clínicos más los otros criterios permitirían suspender razonablemente el tratamiento de mantenimiento. En aquellos pacientes que durante el seguimiento sus CD4 caigan por debajo de 150 cél./mL, el tratamiento de mantenimiento debe ser reiniciado.^(26, 27)

Bibliografía

1. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia, 7^{ed}, 2010; 3299–3313
2. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30:207–27
3. Simão Ferreira M, Borges AE. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 192–198
4. Calegari L, Salvatella R, Gezuele E, Acuña AM, Ballesté R, Basmadján Y, et al. Enfermedades parasitarias y micóticas en el Uruguay: reseña cuali–cuantitativa de situación 2004. OPS/DPC/CD/310/04
5. López Gamboa VR, Blanzari MJ, Sardoy A, Campana RV, Nocito MJ, Bringas A. Subacute disseminated histoplasmosis in HIV patients. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2015; 72: 175–9
6. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, et al. Multicenter Case–Control Study of Risk Factors for Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1215–20
7. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger D, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo–controlled, double–blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1049–56
8. Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiol*. 2015; 10: 967–75
9. Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, et al. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186:1655–60
10. Quesada AE, Tholpady A, Wanger A, Nguyen AN, Chen L. Utility of bone marrow examination for workup of fever of unknown origin in patients with HIV/AIDS. *J Clin Pathol* 2015; 68: 241–5
11. Arango–Bustamante K, Restrepo A, Cano LE, de Bedout C, Tobón AM, González A. Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non–HIV Colombian patients. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 937–42
12. Muraosa Y, Toyotome T, Yahiro M, Watanabe A, Shikanai–Yasuda MA, Kamei K. Detection of *Histoplasma capsulatum* from clinical specimens by cycling probe–based real–time PCR and nested real–time PCR. *Med Mycol*. 2016; 54: 433–8
13. Dantas KC, Freitas RS, Moreira AP, Silva MV, Bernard G, Vasconcellos C, Criado PR. The use of nested Polymerase Chain Reaction (nested PCR) for the early diagnosis of *Histoplasma capsulatum* infection in serum and whole blood of HIV–positive patients. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 141–43

14. Zhang X, Gibson B Jr, Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 2013; 51:4095–4101
15. Moreno–Coutiño G, Hernández–Castro R, Toussaint–Caire S, Montiel–Robles M, Sánchez–Pérez FS, Xicohtencatl–Cortés J. Histoplasmosis and skin lesions in HIV: a safe and accurate diagnosis. *Mycoses* 2015; 58: 413–5
16. Histoplasmosis. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; May 7, 2013: 88–97
17. Johnson CJ, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137: 105–09
18. Perfect JR. Treatment of non–Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 6): 401–8
19. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807–25
20. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* 1995; 98: 336–42
21. Restrepo A, Tobón A, Clark B, Graham DR, Corcoran G, Bradsher RW, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect* 2007; 54: 319–27
22. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1648–51
23. Wheat J, MaWhinney S, Hafner R, McKinsey D, Chen D, Korzun A, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *Am J Med* 1997; 103: 223–32
24. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV–infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 151–56
25. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non–human immunodeficiency virus–infected individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 576–82
26. Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, Basurko C, et al. Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV–infected patients in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2638. doi:10.1371/journal.pntd.0002638
27. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1485–9

Infecciones por virus

Enfermedad por citomegalovirus

JIMENA PRIETO, KARINA TENAGLIA, JULIO MEDINA

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los β herpes virus humanos. Su genoma está compuesto por ADN lineal bicatenario, rodeado por un revestimiento proteico que contiene fosfoproteínas altamente inmunogénicas (150 y pp65) de importancia diagnóstica.⁽¹⁾ El CMV invade las células del huésped y libera ADN viral en los núcleos celulares de éstas estableciendo una infección latente tras la recuperación de la infección aguda. Este puede reactivarse en situaciones de inmunosupresión, como es el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).^(1,2)

Este es un virus ubicuo que causa infección que persiste de por vida. Su mecanismo de transmisión es a través del contacto prolongado con secreciones como: saliva, sangre, leche materna, orina, materias y secreciones genitales.⁽¹⁻³⁾

Generalmente en el paciente VIH el mecanismo de infección es secundario a reactivación de una infección latente o reinfección con una nueva cepa. La enfermedad por CMV ocurre en pacientes con inmunosupresión avanzada, por lo general con $CD4 < 50$ cél./mL. Otros factores de riesgo son la carga viral mayor a 100.000 copias/mL y la historia de infecciones oportunistas.⁽⁴⁻⁶⁾

Antes de la era del tratamiento antirretroviral (TARV), hasta el 30% de los pacientes con VIH presentaban enfermedad por CMV, con el advenimiento del

TARV la incidencia de nuevos casos de la enfermedad de órgano secundaria a CMV ha disminuido en un 75% a 80%.

Prevención

Profilaxis primaria

La mejor estrategia preventiva es la administración de TARV para restaurar el sistema inmunológico. Se recomienda la educación del paciente en el temprano reconocimiento de síntomas como alteraciones en la agudeza visual y rápida consulta para evaluación e inicio de tratamiento. Si bien existen algunos trabajos retrospectivos que muestran un peor pronóstico en pacientes virémicos (500–5000 copias/mL) ^(6,7,8), no contamos con suficiente evidencia que permita plantear una estrategia de profilaxis primaria. Sumado a esto debemos tener presente el potencial riesgo de inducir resistencia a las drogas antivirales y los efectos secundarios que éstas generan. ^(9,10)

En pacientes que inician TARV con linfocitos CD4 < 50 cél./mL existe un período de riesgo de manifestación de la enfermedad en los primeros meses de tratamiento, por lo que recomendamos:

- realizar fondo de ojo cada dos a tres meses;
- considerar estudios de antigenemia o PCR de CMV cada tres meses como elemento predictivo de infección por CMV.

Presentación clínica

Definiciones

La infección o replicación viral corresponde al aislamiento viral o la detección de proteínas virales (antigenemia) o DNA CMV en sangre periférica; mientras que la enfermedad por CMV es considerada cuando el paciente presenta síntomas y signos de compromiso visceral. Las enfermedades más frecuentes son la retinitis, esofagitis y colitis.

Retinitis

Es considerada una urgencia infectológica. Es la localización más frecuente en el paciente VIH, representando el 85% del total de las manifestaciones orgánicas de CMV en pacientes VIH. En dos tercios de los casos la afección es unilateral, pudiendo progresar a la afectación bilateral de no mediar tratamiento. Las lesiones

periféricas pueden ser asintomáticas o presentarse escotomas o alteraciones en campo visual periférico. Las lesiones en la retina central o lesiones que afectan el nervio óptico o la mácula se asocian con disminución de la agudeza visual o defectos de los campos centrales. Puede avanzar a desprendimiento de retina y ceguera. ⁽¹¹⁾.

Gastrointestinal

Colitis: segunda en frecuencia, 5%–10% de prevalencia en pacientes con VIH. La asociación de fiebre, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta debe sugerir su diagnóstico. La sintomatología es secundaria a lesiones ulcerantes características que pueden causar perforación o hemorragias que pongan en peligro la vida. ⁽¹²⁾

Los diagnósticos diferenciales se plantean con otros cuadros infecciosos del tubo digestivo como por *Clostridium difficile*, *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC), entre otros.

Esofagitis: 5% de prevalencia. Cursa con disfagia u odinofagia.

El diagnóstico diferencial se plantea con esofagitis por: candidas, virus herpes simple, o por MAC.

Sistema nervioso central

Se presenta en el 1% de los pacientes con VIH. Las manifestaciones más frecuentes son: encefalitis, poliradiculomielitis, neuropatía multifocal, demencia.

Neumonía

Infrecuente. Las manifestaciones clínicas están dadas por disnea, tos, acompañada de un infiltrado radiológico de tipo intersticial. Siempre deben descartarse otros agentes antes de plantearlo como la causa de cuadros respiratorios.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, histopatológico o virológico, de acuerdo a la localización. El diagnóstico serológico en general no se utiliza, si bien una IgG negativa aleja al CMV como etiología del proceso infeccioso.

Virológico. La viremia CMV puede ser detectada por reacción de cadena de polime-

rasa (PCR) cuantitativa o cualitativa en búsqueda de ADN viral y búsqueda de antígenos (antigenemia pp 65).

La presencia de viremia no siempre es traducción de enfermedad por CMV, sino de infección por CMV. ⁽¹³⁻¹⁴⁾ Es por este motivo que no recomendamos realizar diagnóstico de enfermedad por CMV con la utilización de estas técnicas aisladas.

No contamos hasta el momento con un punto de corte establecido de PCR CMV cuantitativa o de antigenemia para definir enfermedad CMV en pacientes VIH. ^(15,16) Chakraborty et al demostraron que pacientes con valores de viremia $>5,4$ logaritmos desarrollan más enfermedad órgano diana por CMV, y que $> 6,4$ logaritmos de carga viral se asocia a enfermedad diseminada. Ellos proponen estos puntos de cortes a la hora de indicar un tratamiento. ⁽¹⁷⁾

Métodos diagnósticos en enfermedad órgano blanco

Retinitis. Diagnóstico fundamentalmente clínico en manos de un oftalmólogo experimentado a través de la evidencia de lesiones características: lesiones blanquecinas, confluentes y diseminadas, exudados blanco amarillentos con hemorragias perivasculares descritas como «*queso cottage y ketchup*» (VPP: 95%). ⁽¹⁸⁾

En el 70% de los casos la viremia es positiva en sangre periférica y en el 80% en humor vítreo.

Gastrointestinal. El diagnóstico es endoscópico. En la colitis: extensas áreas ulceradas cubiertas por pseudomembranas. En la esofagitis: lesiones únicas, extensas, y del extremo distal del esófago. A nivel anátomo patológico muestra un infiltrado característico inflamatorio crónico asociado a células con inclusiones intracelulares correspondientes al virus.

La confirmación diagnóstica se hace mediante inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o la identificación del ADN viral en los tejidos biopsiados.

Sistema Nervioso Central. La clínica compatible sumada la presencia de CMV en LCR o tejido encefálico por PCR son los pilares diagnósticos. La TC o RM cerebral son de utilidad ante el planteo de encefalitis, donde es posible demostrar la presencia de refuerzoependimario.

El diagnóstico de polirradiculomielopatía se establece a través del estudio del LCR, que muestra, pleocitosis polimorfonuclear, hiperproteinorraquia e hipogluorraquia.

Neumonía. El diagnóstico de neumonitis por CMV es difícil y requiere de hallazgos clínicos y radiológicos compatibles (infiltrados difusos intersticiales pulmonares,

fiebre, disnea y tos), y la ausencia de otros agentes patógenos que son más comúnmente asociado con neumonitis. Para realizar un diagnóstico definitivo de neumonía por CMV se debe identificar los cuerpos de inclusión del CMV en el tejido pulmonar o la citología

Tratamiento de la enfermedad por CMV

Para iniciar tratamiento es necesario tener en cuenta el estado del paciente, la localización de las lesiones, su estado inmune, la medicación concomitante que este pueda estar recibiendo y su capacidad de adhesión a tratamientos prolongados. (5,14,19,20,21) (Tabla 5.1).

Efectos adversos y contraindicaciones

- **Ganciclovir.** Contraindicado si existen reacciones de hipersensibilidad al aciclovir. Da neutropenia y trombocitopenia. La neutropenia por ganciclovir responde a los estimulantes del crecimiento de colonias granulocíticas.
- **Valganciclovir.** Contraindicado si existen reacciones de hipersensibilidad frente a aciclovir, neutropenia $< 500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 25.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\leq 8 \text{ g/dL}$.
- **Foscarnet** es nefrotóxico y provoca disonías. Puede dar convulsiones en el contexto de anemia e insuficiencia renal. Debe administrarse en forma lenta. Los pacientes deben controlarse con hemograma, ionograma con magnesemia y fosfatemia y función renal dos veces por semana durante tratamientos i.v. o una vez por semana si el tratamiento es v.o.

Resistencia a antivirales. Se ve en pacientes con tratamiento a largo plazo antiCMV. Existen dos mutaciones que son causantes de la mayoría de las resistencias: UL97 y UL54. El virus adquiere resistencia leve al ganciclovir por mutación UL97 y alta resistencia si se dan ambas mutaciones. La mutación UL54 da resistencia al foscarnet.⁽²²⁾ De existir alta resistencia al ganciclovir, se ve resistencia cruzada a veces al foscarnet. Las mutaciones son causantes de recaídas tardías a un tratamiento inicialmente exitoso.

Inicio de tratamiento antirretroviral

Dado que la replicación de CMV se controla en dos semanas de tratamiento anti CMV los expertos recomiendan no retrasar el inicio de TARV más de dos semanas después del diagnóstico e inicio de tratamiento.

Tabla 5.1. Recomendaciones de tratamiento según órgano afectado.

Manifestaciones	Tratamiento
Lesión cercana al nervio óptico o fóvea	Inducción: <i>Para asegurar altas concentraciones a nivel ocular:</i> Inyección intravítrea de ganciclovir (2 mg/inyección) por 1 a 4 dosis en un período de 7 a 10 días o foscarnet (2,4 mg/inyección) por 1 a 4 dosis por un período de 7 a 10 días [#] <i>Asociado a antiviral sistémico:</i> GCV 5 mg/kg c/12 hs i.v. por 14–21 días VGC 900 mg c/12 hs v.o. por 14–21 días Foscarnet 90 mg/kg c/12 hs i.v. por 14–21 días [#]
	Retinitis Mantenimiento: <i>De elección:</i> VGC 900 mg v.o. día <i>Alternativo</i> GCV 5 mg/kg i.v./día
Lesión periférica	Inducción: Valganciclovir 900 mg c/12 hs v.o. por 14–21 días GCV 5 mg/kg c/12 hs i.v. por 14–21 días Foscarnet 90 mg/kg i.v. c/12 hs por 14–21 días [#]
	Mantenimiento: VGC 900 mg/día v.o.
Esofagitis / Colitis	Inducción <i>De elección</i> GCV 5 mg/kg c/12 hs i.v., se puede rotar a VGC 900 mg c/12 hs v.o. una vez que el paciente tolere v.o. y se asuma adecuada absorción, por 21 – 42 días o hasta que los síntomas se limiten <i>Alternativo</i> Foscarnet 60 mg/kg i.v. c/8 hs o 90 mg/kg i.v. c/12 hs #
	Mantenimiento No hay evidencia que la apoye. Podría plantearse ante recaídas
Neumonitis	Inducción GCV 5 mg/kg c/12 hs i.v. por 21 días o Foscarnet 90 mg/kg c/12 hs i.v. por 21 días [#]
	Mantenimiento No hay evidencia
SNC	Inducción GCV 5 mg/kg c/12 hs i.v. + Foscarnet 90 mg/kg c/12 hs i.v. [#] Hasta mejoría de síntomas
	Mantenimiento Podría implementarse igual conducta que en retinitis

[#] Foscarnet no hay disponible en Uruguay

Tabla 5.2. Dosis recomendadas en tratamiento de ganciclovir intravenoso y valganciclovir.Ajustes según *clearance* renal

ClCr (ml/min)	Ganciclovir i.v.	Cl Cr (ml/min)	Valganciclovir
>70	5 mg/kg c/12 hs	> 60	900 mg c/12 hs
50–69	2,5 mg/kg c/12 hs	40–59	450 mg c/12 hs
25–49	2,5 mg/kg/d	25–39	450 mg/d
10–24	1,5 mg/kg/d	10–24	450 mg/48 hs
<10	1,25 mg/kg 3 x sem (tras hemodiálisis)	< 10	200 mg 3 x sem (tras hemodiálisis)

Terapia de mantenimiento

Sin importar el número de CD4 existe un 3% de recaídas aun con tratamiento exitoso, por lo que es importante realizar controles periódicos de estos pacientes y realizar mantenimiento de supresión cuando la evidencia lo apoye.

Debe reinstalarse el tratamiento de mantenimiento anti-CMV de objetivarse caída de CD4 por debajo de 100 cél./mL. (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Profilaxis secundaria

Enfermedad	Profilaxis	Comentarios
Retinitis^a	VGC 900 mg/día, v.o. Implante de ganciclovir	Mantener hasta recuperación inmune: CD4 > 100 cél./mL en respuesta al TARV entre 3 y 6 meses Control con oftalmólogo cada 3 meses
SNC	VGC 900 mg/día, v.o.	Mantener hasta recuperación inmune: CD4 > 100 cél./mL en respuesta al TARV entre 3 y 6 meses
GI, pulmonar	No	Excepto concomitancia con retinitis

^a La elección de tratamiento debe realizarse junto con el oftalmólogo teniendo en cuenta la lesión y su localización, el estado inmunitario del paciente y la respuesta al TARV.

Reconstitución inmune

Puede dar uveítis (edema macular y membranas epiretineanas que llevan a la ceguera) que se ve con el aumento de CD4 en primeras 4–12 semanas. Se recomienda agregar glucocorticoides locales o v.o. y por corto tiempo junto con el tratamiento anti CMV. ⁽²³⁾ La uveítis por reconstitución inmune también puede manifestarse meses o años después de un tratamiento exitoso.

Bibliografía

1. Crumpacker II C.S, Zhang J.L. «Cytomegalovirus» En: Mandell Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas principios y practica. 7^{ma} edición: Churchill–Livingstone. 2012. Elsevier. España.
2. Current strategies and future directions in cytomegalovirus (CMV) pneumonitis. Julio César Medina and José María Aguado. In: Carlos Agusti and Antoni Torres. Pulmonary Infection in the Immunocompromised Patient. Strategies for management. London: John Wiley & Sons, Ltd 2008, p. 383–400
3. Mattera A., Barrios P. «Herpes virus» En: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2^o Edicion. 2006. Oficina del libro FEFMUR. Uruguay. 551–57
4. Johns Hopkins «HIV Guide. Management of HIV Infection and Its Complications» Editan Gallant J.E., Pham P.A. Edicion 2012, EEUU.
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Acceso:18/3/16. «Cytomegalovirus disease»: 175–190
6. Mayaphi SH, Brauer M, Morobadi DM, Mazanderani AH, Mafuyeka RT, Olorunju SAS, et al. Cytomegalovirus Viral Load Kinetics in Patients with HIV/AIDS Admitted to a Medical Intensive Care Unit: A Case for Pre–Emptive Therapy. PLoS One. 2014; 9(4): e93702
7. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kilkuchi Y, et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End–Organ Disease in Treatment–Naive Patients with Advanced HIV–1 Infection in the HAART Era. PLoS ONE 2013; 8(5): e65348
8. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, Ubolyam S, Kerr SJ, Mahanontharit A, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV–infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality. Clin Infect Dis. 2013; 57: 147–55
9. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1491–97
10. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low rate of CMV end–organ disease in HIV–infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. HIV Clin Trials 2009; 10: 143–52
11. Geng S, Ye J, Zhao J, Li T, Han Y. Cytomegalovirus retinitis associated with acquired immunodeficiency síndrome. Chin Med J 2011; 124: 1134–38
12. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4 Suppl 1:S29–35
13. Salmon–Céron D, Mazon MC, Chaput S, Boukli N, Senechal B, Houhou N, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 1041–49

14. Blank BS, Meenhorst PL, Weverling GJ, Stout-Zonneveld AA, Pauw W, Mulder JW, et al. Quantitative pp65-antigenemia assay for the prediction of human cytomegalovirus disease in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 2533-2539
15. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinhøj P, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIVinfected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 1997; 11: F21-28
16. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, Endo H, Morisawa Y, Kazuyama Yet al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infec Dis* 2001; 33: 1756-61
17. Chakraborty A, Mahapatra T, Mahapatra S, Ansari S, Siddhanta S, Banerjee S, et al. Distribution and Determinants of Cytomegalovirus Induced End Organ Disease/s among People Living with HIV/AIDS in a Poor Resource Setting: Observation from India. *PLoS ONE* 2015 10(2): e0117466. doi:10.1371/journal.pone.0117466
18. GESIDA. Panel de expertos de GESIDA y plan nacional de SIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en VIH en la era del TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 356-79
19. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. The AIDS Clinical Trials Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 457-67
20. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-26
21. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clinical Ophthalmol* 2010; 4: 285-99
22. Gilbert C, Handfield J, Toma E, Lalonde R, Bergeron MG, Boivin G. Emergence and prevalence of cytomegalovirus UL97 mutations associated with ganciclovir resistance in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12: 125-29
23. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 49-56

Virus herpes simple

GRACIELA PÉREZ, BEATRIZ PI, SUSANA CABRERA

Los virus herpes simple son miembros de la familia *herpesviridae*. Pertenecen a los alfa herpes virus, los cuales se caracterizan por presentar ciclos de replicación cortos, destrucción de células infectadas y capacidad de permanecer de forma latente en ganglios sensoriales. Presentan estructuras genómicas similares, compuestas por ADN bicatenario lineal.

El virus herpes simple 2 (VHS2) se adquiere frecuentemente a partir de la pubertad, correlacionándose con el inicio de la actividad sexual. La primoinfección por virus herpes simple 1 (VHS1) es más precoz. A pesar de que la infección por VHS1 se ha asociado a compromiso orofaríngeo y la infección por VHS2 a lesiones genitales, ambos subtipos pueden provocar infecciones genitales y extra genitales, siendo indistinguibles las lesiones clínicamente. No existe protección cruzada entre ambos tipos de virus.⁽¹⁾

Un 50% a 90% de personas infectadas por VIH se encuentran infectadas por VHS2.^(2, 3) El herpes genital y ano genital, es la infección de transmisión sexual más frecuente en estos pacientes.

Las lesiones herpéticas ulceradas y la inflamación concomitante son factores favorecedores para adquirir y transmitir la infección por VIH, así como también otras infecciones de transmisión sexual. A su vez el deterioro inmunológico en pacientes VIH y la mayor carga viral aumentan la transmisibilidad del VHS por el incremento de su excreción asintomática.

Las manifestaciones viscerales son similares en la población VIH y en inmunocompetentes. Las infecciones herpéticas diseminadas se observan en un bajo porcentaje en la población seropositiva.

Prevención

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria con drogas antivirales no está recomendada. Tampoco lo está el *screening* serológico de rutina. No se dispone de vacuna anti herpes simple. El

uso de preservativo reduce la posibilidad de adquirir infecciones por VHS2 y otras infecciones de transmisión sexual. (4, 5)

Existe alguna evidencia que conocer el *status* serológico de infecciones por VHS en parejas sero-discordantes reduce el riesgo de adquirir la infección por VHS.⁽⁶⁾

Presentación clínica

El espectro clínico es muy amplio, dependiendo de la edad, estado inmunológico y la localización anatómica de la lesión. La primoinfección puede acompañarse de síntomas sistémicos y presentar más complicaciones que las reactivaciones.

En pacientes con VIH la mayoría de las infecciones herpéticas son asintomáticas, permaneciendo la excreción viral subclínica, pero se reactivan con mayor frecuencia que en inmunocompetentes y en múltiples territorios. Puede presentarse con lesiones de gran tamaño, numerosas, con afectación adenopática. En pacientes severamente inmunodeprimidos se puede manifestar de forma atípica, como lesiones hiperqueratósicas que pueden ser confundidas con otras infecciones.

Las úlceras muco-cutáneas crónicas, de más de un mes de evolución, la bronquitis, neumonitis y esofagitis por VHS se consideran eventos definitorios de etapa SIDA según el CDC.

Infección genital. Se manifiesta con lesiones dolorosas, pruriginosas, en distintos estados evolutivos: pápulas, vesículas, úlceras, costras a nivel rectal, anal, genitales externos e internos, provocando cervicitis, endometritis, proctitis, prostatitis, uretritis, etc. El herpes genital primario se presenta entre 2 días y 3 semanas después del contacto. La evolución clínica de la primoinfección por VHS1 es indistinguible de las manifestaciones por VHS2, sin embargo el VHS2 recidiva con mayor frecuencia. A los doce meses de la primoinfección el VHS2 recidiva en un 90% de los casos, mientras que VHS1 lo hace en un 55%.

Las complicaciones del herpes genital son las siguientes: sobreinfección bacteriana y manifestaciones extra genitales durante la infección genital como compromiso glúteo, muslos, dedos (panadizo herpético), ojos, desarrollándose en general por auto inoculación del virus o reactivaciones.

Infección oro-facial. Gingivoestomatitis, faringitis, herpes labial recidivante. Son lesiones vesiculares, exudativas, que evolucionan a úlceras dolorosas, de contornos policíclicos rodeadas de un halo eritematoso que pueden acompañarse de síntomas sistémicos, malestar general, fiebre y linfadenopatías. La sintomatología pue-

de presentarse por 5–14 días. En pacientes inmunodeprimidos las lesiones son persistentes y extensas.

Encefalitis viral. El 95% de los casos de encefalitis herpética está asociado a VHS1. Se presenta con fiebre, alteración del nivel de conciencia, cefalea, desorientación, crisis comiciales y elementos de focalidad neurológica. El pronóstico depende de la precocidad del tratamiento, la edad del paciente y la gravedad del cuadro inicial. La letalidad es mayor al 70% sin tratamiento.^(7, 8)

Meningitis aséptica. Meningitis a líquido claro, causada tanto por VHS1 o VHS2, siendo este último responsable en la mayoría de los casos.

Retinitis por VHS. Puede presentarse como una necrosis retiniana aguda que puede progresar rápidamente a la ceguera.

Esofagitis herpética. Puede deberse a extensión directa de la infección bucofaríngea, pero también a la reactivación del virus en la mucosa esofágica sin lesiones orolabiales evidentes. Se manifiesta por odinofagia, disfagia, dolor torácico, y fiebre. Puede presentar náuseas y vómitos. En un tercio de los casos también se manifiesta con hematemesis.⁽⁹⁾

Neumonitis herpética. Entidad poco frecuente, es observada en pacientes severamente inmunosuprimidos. La presentación clínica es similar a las neumonías bacterianas. No existe un patrón radiológico característico, puede presentarse como una neumonitis necrosante focal, o una neumonitis bilateral con compromiso intersticial o alveolar. Presenta alta mortalidad (mayor al 80%) si no se realiza el tratamiento oportuno. Es habitual la coinfección con otros microorganismos.⁽¹⁰⁾

Infección congénita neonatal. Presentan con mayor frecuencia infecciones viscerales y/o del SNC; cuya mortalidad, si no reciben tratamiento, es cercana al 70%. Las lesiones cutáneas son de aparición tardía. La infección se adquiere por el contacto con secreciones infectadas en el canal del parto. El 30% de las infecciones congénitas neonatales es causado por VHS1, mientras que el 70% por VHS2.

Diagnósticos diferenciales

- Presentación clínica con úlceras genitales: sífilis, chancroide, linfogranuloma venéreo, enfermedad de Behçet, etc.

- Presentación clínica con úlceras perianales–proctitis: similar a los diagnósticos diferenciales planteados para las úlceras genitales. Se plantea también como diagnóstico diferencial lesiones por virus papiloma humano, gonorrea, *Chlamydia*.
- Presentación clínica con úlceras orolabiales: estomatitis aftosa, histoplasmosis, enfermedad de Behçet.

Diagnóstico

El diagnóstico de las lesiones herpéticas es generalmente clínico. Existen diversas técnicas de laboratorio que confirman dicho diagnóstico, que son útiles sobre todo para descartar diagnósticos diferenciales cuando las lesiones son atípicas.

Diagnóstico de lesiones muco–cutáneas

El *gold standard* para diagnóstico de lesiones atípicas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es el examen de mayor sensibilidad para detectar VHS, permite distinguir entre VHS1 y VHS2, lo cual tiene importancia pronóstica. Confirma el diagnóstico, pero su negatividad no lo descarta. Para obtener la muestra se utiliza un hisopo estéril de dacrón con el que se recolectan células epiteliales y fluido vesicular para su procesamiento.

El cultivo celular es una técnica de baja sensibilidad que no se utiliza habitualmente. La muestra se obtiene de vesículas activas con hisopo de dacrón y debe procesarse rápidamente para mejorar su rendimiento. El examen citopatológico se basa en la observación directa al microscopio con técnicas de tinción de Papanicolaou o Tzanck (poco sensibles, por lo que no suelen utilizarse).

La detección de antígenos se realiza mediante inmunofluorescencia directa o técnicas inmunoenzimáticas. La sensibilidad de estas técnicas es cercana al 70%, pero disminuye en lesiones evolucionadas. Presentan una especificidad del 90%.

Estatus serológico

Las técnicas serológicas pueden realizarse con fines epidemiológicos, también se realiza en pacientes con lesiones atípicas. Se basan en la detección de anticuerpos específicos anti VHS. Las técnicas disponibles son ELISA, inmunoblot e inmunodot, que detectan anticuerpos específicos anti VHS1 y anti VHS2 mediante un sustrato antigénico glicoproteína gG1 y gG2, respectivamente. Las pruebas seroló-

gicas presentan una alta sensibilidad y especificidad (mayor al 95%). Los falsos negativos pueden atribuirse a la realización en primeras etapas de la infección o ausencia de antígeno G.

Diagnóstico de encefalitis

La PCR en LCR permite confirmar el diagnóstico etiológico y tipificar VHS1 o VHS2. Siempre que sea posible se debe obtener el LCR previo al inicio de tratamiento antiviral, en caso contrario no debe retrasarse el inicio de tratamiento para realizar el procedimiento diagnóstico. Para la correcta recolección del LCR, se deben obtener 1 cc de LCR como mínimo y colocarlo en tubo estéril. Para enviarlo al laboratorio debe refrigerarse entre 2 y -8°C . Debe enviarse rápidamente, para que no disminuya el rendimiento de la técnica, en caso de que el procesamiento de la muestra no se realice inmediatamente, el LCR deberá conservarse a -70°C .

La PCR en LCR tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para la detección del virus. La sensibilidad varía en base al tiempo de inicio de los síntomas. Los falsos negativos ocurren en punciones traumáticas (productos hemáticos que interfieren con la técnica), o si se toma la muestra muy precozmente (menos de 72 hs de inicio de los síntomas) o si se realiza bajo tratamiento con aciclovir.⁽¹¹⁾

Para obtener la máxima sensibilidad en las técnicas diagnósticas, además del estudio de biología molecular se realizan los índices de anticuerpos IgG totales y específicos en LCR y suero, demostrando la producción intratecal de anticuerpos específicos. La positividad del resultado está relacionada con el tiempo de evolución del cuadro clínico. En infecciones recientes las pruebas serológicas tienen menos probabilidad de ser positivas, lo contrario ocurre con la PCR.

Diagnóstico de queratitis herpética

Las muestras de elección son las tomas corneales. Se realiza diagnóstico mediante PCR, inmunofluorescencia y cultivos. También puede utilizarse como muestra para PCR las secreciones lagrimales del ojo afectado.

Diagnóstico de esofagitis

La endoscopia revela múltiples úlceras pequeñas, superficiales a predominio del tercio distal del esófago. La estenosis esofágica secundaria al edema circundante es

un hallazgo frecuente. La biopsia o el cultivo viral del cepillado resultan positivas para VHS1 en la mayoría de los casos.

Diagnóstico de neumonitis

No existe una técnica diagnóstica universalmente establecida para el diagnóstico etiológico de neumonitis por VHS. Los puntos de corte para definir el diagnóstico mediante la PCR, la citología o el cultivo del lavado bronco-alveolar no están definidos. La detección viral no traduce una infección activa. En el 5% de adultos asintomáticos puede encontrarse VHS.

Tratamiento

Se basa en el uso de drogas antivirales. Dichos antivirales controlan las lesiones herpéticas activas de la primoinfección y de reactivaciones. También son efectivas como terapia supresiva en recidivas frecuentes y graves. Los antivirales nunca erradicar el virus latente.

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir (análogos nucleosídicos) se administran por vía sistémica, son seguros, eficaces y bien tolerados. Actúan frente a VHS1, VHS2, VVZ. Los antivirales tópicos ofrecen escasos beneficios.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Fármacos antivirales

- Aciclovir: efectos secundarios raros, cefalea, intolerancia digestiva, toxicidad renal, debiendo ajustarse la dosis en insuficiencia renal. Rara vez presentan efectos adversos neuropsiquiátricos. Limitaciones: baja biodisponibilidad oral, menor al 20% por lo que el intervalo entre dosis debe ser más frecuente, en general se realiza en cinco tomas diarias.
- Valaciclovir: es un profármaco del aciclovir, presenta iguales efectos adversos que éste, y posee la ventaja que presenta mayor biodisponibilidad oral (65%).
- Famciclovir: profármaco. Es el que presenta mejor biodisponibilidad oral (77%), presentando iguales efectos secundarios que los anteriores, lo que lo convierte en el régimen de elección. No está disponible en Uruguay.

El manejo del tratamiento en pacientes VIH debe ser individualizado, teniendo en cuenta grado de inmunodepresión, frecuencia y gravedad de las recurrencias, riesgo de transmisión a parejas sexuales, etc. El TARV no interacciona con los antivirales.

Tratamiento de la primoinfección

La primoinfección puede comportarse de forma asintomática o de lo contrario causar un cuadro clínico severo y prolongado por lo tanto estos pacientes se benefician de recibir tratamiento antiviral con el cual remiten las lesiones más rápidamente y se atenúan los síntomas. En general son infecciones benignas auto-limitadas, pero durante la primoinfección pueden desarrollarse complicaciones neurológicas, afectación cutánea generalizada o afectación visceral.

El tratamiento de la primoinfección se detalla en la tabla 5.4.

- Lesiones muco-cutáneas severas: se inicia con aciclovir 5 mg/kg cada 8 hs i.v., si presenta buena evolución se cambia a aciclovir v.o. Se mantiene el tratamiento hasta resolución de los síntomas.
- Resistencia a aciclovir: foscarnet 80–120 mg/kg/día i.v. dividido cada 8 hs (no disponible al momento en Uruguay).

Tabla 5.4. Tratamiento de la primoinfección.

		Vía	Lesiones Orolabiales	Lesiones Genitales
Valaciclovir	1g c/12 hs	v.o.	7–10 días	5–14 días
Aciclovir	400 mg c/ 8hs	v.o.	7–10 días	5–14 días
Famciclovir	500 mg c/12hs	v.o.	7–10 días	5–14 días

Tratamiento de las recurrencias

Para el manejo de las recidivas (tabla 5.5, tabla 5.6) se puede emplear una terapia episódica (se realiza el tratamiento cuando el paciente presenta los síntomas) disminuyendo los síntomas y acortando la duración del episodio, no teniendo efectos sobre episodios subclínicos. Se recomienda para pacientes cuyas recidivas son de carácter leve e infrecuentes.

Para pacientes infectados por el VIH, con bajo recuento de linfocitos CD4, el tratamiento episódico suele tener pobre respuesta, pudiendo requerir mayores dosis de antivirales, y un tratamiento más prolongado, por lo tanto mientras que en inmunocompetentes la duración del tratamiento es de 3 a 5 días, en personas con VIH se extiende de 5 a 14 días. En caso que las lesiones no remitan luego de 14 días, el tratamiento debe prolongarse hasta la resolución de las lesiones.^(16, 17)

Para la administración de aciclovir intravenoso se prepara una dilución que contiene 25 mg aciclovir por ml de solución. Debe administrarse de forma lenta, durante una hora como mínimo. Su aporte rápido y directo puede provocar flebi-

Tabla 5.5. Tratamiento de las recurrencias

	Terapia episódica herpes orolabial 5–10 días	Terapia episódica herpes genital 5–14 días
Valaciclovir	1000 mg v.o., 2 veces al día	500–1000 mg v.o., 2 veces al día
Aciclovir	400–800 mg v.o., 3–5 veces al día	400–800 mg v.o., 3 veces al día
Famciclovir	500 mg v.o., 2 veces al día	500 mg v.o., 2 veces al día

Tabla 5.6. Tratamiento de otras manifestaciones

Presentación	Recomendación	Comentarios
Encefalitis	Aciclovir 10 mg/kg c/8 hs i.v., 21 días	Iniciar frente a la sospecha clínica. Alta letalidad y secuelas relacionada a: no realización del tratamiento, tratamiento inadecuado, o tardío. Se han observado recurrencias en pacientes a quienes se les administra el tratamiento durante menos de 14–21 días, o que presenten una dosis total acumulada de aciclovir menor a 300 mg/kg. Dichas recaídas se manifiestan de forma similar al cuadro previo, dentro de los 15 días después de culminar el tratamiento. La PCR del LCR suele dar negativa.
Esofagitis	Aciclovir 5 mg/kg c/8hs i.v.; 14–21 días	Frente a la buena evolución puede realizarse el pasaje a tratamiento vía oral. En el 70 % de los pacientes se obtiene una remisión completa de los síntomas.
Neumonitis	Aciclovir 10–15 mg/kg c/8 hs i.v.; 7–10 días	

tis en accesos venoso. Además se debe realizar una hidratación adecuada debido al riesgo de formación de cristales en los túbulos renales.

Inicio de terapia antirretroviral

Los pacientes que reciben TARV presentan menos frecuencia de lesiones sintomáticas, sin embargo no altera la incidencia de infección subclínica de éstos pacientes. Las lesiones herpéticas oro labiales o genitales en general no condicionan el momento de inicio del TARV. Las úlceras muco-cutáneas crónicas, las infecciones viscerales como neumonitis, esofagitis o infecciones diseminadas son indicación de iniciar TARV.⁽¹⁸⁾

Terapia de mantenimiento

Los antivirales análogos nucleosídicos aciclovir, valaciclovir y famciclovir, son efectivos para suprimir la reactivación del VHS2 en pacientes VIH.

Se benefician de la terapia supresora pacientes con más de 6 episodios al año, evitando las recidivas hasta en un 70%–80% de los casos. La terapia supresiva no sólo disminuye las recidivas sino que también disminuye la transmisibilidad, dado que el VHS también se transmite durante los períodos asintomáticos.

La terapia supresiva es de elección para pacientes con recurrencias severas, frecuentes y extensas, y se recomienda mantener el tratamiento hasta la recuperación inmunológica del paciente VIH, monitorizando la función renal de forma seriada. (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Terapia supresiva

	Terapia supresiva
Aciclovir	400–800 mg 2 veces al día v.o.
Valaciclovir	500 mg 2 veces al día v.o.
Famciclovir	500 mg 2 veces al día v.o.

Reconstitución inmune

El inicio de TARV en estos pacientes es beneficioso para disminuir el período sintomático de las lesiones herpéticas, debido a la mejoría inmunológica. Sin embargo no presenta acción sobre la excreción viral subclínica, que persiste a pesar del TARV, lo que favorece la diseminación de la infección y las reactivaciones.⁽¹⁹⁾

Se han descrito casos de síndrome de reconstitución inmune, en el que la incidencia de lesiones herpéticas aumenta luego de iniciar el TARV sobre todo en los primeros meses, debido a una mayor reactividad cutánea como expresión clínica de ésta infección. El inicio de TARV en personas coinfectadas con VIH y VHS 2 puede determinar incremento de úlceras genitales. La terapia con aciclovir reduce la incidencia de estos episodios.⁽²⁰⁾

Las lesiones no presentan características típicas, tienden a comportarse de forma más agresiva, con menor respuesta a los tratamientos.

Bibliografía

1. Schiffer J, Corey L. Virus del herpes simple. En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma ed. Barcelona. Elsevier; 2012. Pág: 1955–1976

2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 8/2/2016
3. Andréoletti L, Piednoir E, Legoff J, Brodard V, Beguinot I, Strady C, et al. High Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in French Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Outpatients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4215-17
4. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, Douglas JM Jr, Handsfield HH, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med* 2005; 143:707-13
5. Martin E, Krantz E, Gottlieb SL, Magaret AS, Langenberg A, Stanberry L, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1233-40
6. Wald A., Krantz E, Selke S, Lairson E, Morrow RA, Zeh J. Knowledge of partner's genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis* 2006; 194: 42-52
7. García Moncá J.C. Encefalitis agudas. *Neurología* 2010; 25:11-17
8. Fica A, Pérez C, Reyes P, Gallardo S, Calvo X, Salinas AM. Encefalitis herpética. Serie clínica de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa en cadena. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 38-46
9. Graman P. Esofagitis. En Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma ed. Barcelona. Elsevier; 2012: 1360-1365
10. Umar SH, Kanth A. Disseminated cutaneous herpes simplex virus type 1 with interstitial pneumonia as a first presentation of AIDS. *J Natl Med Assoc* 1999; 91:471-74
11. Gimeno C, José L, Pérez I. Diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso central por virus herpes simplex. Protocolos diagnósticos SEIMC. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/hsvpcr.pdf>
12. Strik LA, Wald A, Celum C. Management of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in HIV Type 1-infected Persons. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 347-56
13. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies. *Infection* 2013; 41 (Suppl 2): 187-190
14. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ; International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 12-21
15. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, 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: 21-28
16. De Jesus E, Wald A, Warren T, Schacker TW, Trottier S, Shahmanesh M, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 1009-16

17. Posavad C, Wald A, Kuntz S, Huang ML, Selke S, Krantz E, et al. Frequent Reactivation of Herpes Simplex Virus among HIV 1 Infected Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 693–96
18. Tobian A, Grabowski MK, Serwadda D, Newell K, Ssebowa P, Franco V, et al. Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 2 After Initiation of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2013; 208: 839–46
19. Couppié P, Sarazin F, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, et al. Increased Incidence of Genital Herpes after HAART Initiation: A Frequent Presentation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV Infected Patients. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 143–45
20. Fife KH, Mugwanya K, Thomas KK, Baeten JM, Celum C, Bukusi E, de Bruyn G, Mujugira A, Vwalika B, Wald A, Lingappa JR. Transient Increase in Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2)–Associated Genital Ulcers Following Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV/HSV-2–Coinfected Individuals. *J Infect Dis* 2015; 23. pii: jiv765. [Epub ahead of print]

Virus varicela zoster

GRACIELA PÉREZ, BEATRIZ PI, SUSANA CABRERA

El virus varicela zoster (VVZ) forma parte de la familia herpesvirus y la subfamilia alfa herpes virus. Es un virus ADN que presenta la capacidad de permanecer en estado de latencia a nivel de los ganglios sensitivos luego de la primoinfección. Se transmite por contacto directo y por vía aérea.

La varicela es la manifestación clínica de la primoinfección y por lo general ocurre en la infancia. Es altamente transmisible: los contactos domiciliarios susceptibles tienen un riesgo de 80% a 90% de infectarse. ⁽¹⁾ La reactivación constituye el herpes zoster.

La varicela es de aparición estacional (fines del otoño y en primavera) en los climas cálidos. En Uruguay es de notificación obligatoria, catalogada dentro del grupo B. Su comportamiento es endemo-epidémico.

Desde la introducción de la vacuna en 1999 a los niños de 12 meses de edad dentro del esquema obligatorio de vacunación, se ha observado un claro descenso de los casos, teniendo una tasa de incidencia en los años previos a la introducción de la vacuna de hasta 180/100.000 habitantes, llegando hasta 20/100 000 habitantes en 2011.⁽²⁾ Sin embargo, si bien el número total de notificaciones de varicela por año ha ido en descenso, el número de brotes ha aumentado en el período 2009 a 2012, registrándose brotes tanto a nivel de instituciones educativas como intrafamiliares y en localidades con un corrimiento de las edades de los afectados hacia mayor edad e involucrando individuos vacunados. Por ello, en el año 2014 se incorporó al Programa Ampliado de Inmunizaciones una segunda dosis de la vacuna de varicela a los niños de 5 años de edad, con lo que se espera un mayor descenso de los casos y mejor control de los brotes.

El herpes zoster se comporta como una enfermedad esporádica, ocurre a cualquier edad, predominando en ancianos e inmunodeprimidos. Su incidencia es significativamente mayor en pacientes infectados por VIH, pero dado que no es de notificación obligatoria, no hay datos nacionales.

Según datos de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, de los pacientes internados en el servicio de enfermedades infecto-contagiosas durante el período ene-

ro 2004 a diciembre 2012, en los 2094 ingresos se registraron 40 casos de herpes zoster, y tres casos de encefalopatía a VVZ confirmada. Lo que constituye un 2% de los ingresos atribuidos a VVZ.

El herpes zoster multimetamérico pertenece a la categoría B de la clasificación de pacientes VIH del CDC.

Prevención

Profilaxis pre exposición

Vacuna de la varicela. Es una vacuna a virus vivo atenuado, monovalente, que utiliza la cepa Oka atenuada mediante pasos secuenciales en cultivos celulares. La efectividad en la población general (niños), de una dosis de la vacuna para prevención de la enfermedad de cualquier nivel de severidad, es 70%–90%, mientras que dos dosis tienen una efectividad del 98%.⁽³⁾ En niños seropositivos para VIH, la efectividad es del 82%, mientras que en adultos con VIH la efectividad no ha sido aclarada.^(4, 5)

Dado que es una vacuna viva atenuada está contraindicada en inmunodeprimidos, enfermedad hemato-oncológica, uso de altas dosis de corticoides, enfermedad grave actual, en VIH con menos de 200 CD4/mL y en embarazadas.^(6–10)

Se debe considerar administrar la vacuna antivariela en dos dosis con un intervalo de tres meses a personas infectadas por el VIH que no hayan presentado varicela previamente y que presenten más de 200 linfocitos CD4/mL y no presenten otra condición de inmunosupresión (corticoides a altas dosis, enfermedad hemato-oncológica, etc.).^(6,7,10,11)

También se debe considerar vacunar a todos los contactos domiciliarios del paciente VIH que sean susceptibles a la varicela (que no estén inmunizados previamente y no hayan presentado varicela).

Vacuna para prevención de herpes zoster. La vacuna existente en la actualidad para prevención del Herpes zoster, es también una vacuna viva atenuada realizada con la cepa Oka. Esta vacuna está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos. No se recomienda administrar a los pacientes con VIH con severa inmunosupresión, se puede administrar en individuos que hayan presentado varicela previamente con más de 200 CD4 y sin otra condición de inmunosupresión. Esta vacuna no está disponible en Uruguay.

Una vacuna de subunidades (inactivada) está esperando obtener la licencia para su uso en inmunocompetentes. Aún no se han completado los estudios de es-

ta vacuna en inmunodeprimidos, pero podría ser de utilidad para este grupo de pacientes.

Profilaxis post exposición^(10, 12)

Dado que la varicela es altamente transmisible, las personas susceptibles para el VVZ deberían evitar exponerse a pacientes que presenten lesiones activas tanto de varicela y en menor medida de herpes zoster.

Tabla 5.8. Profilaxis post exposición en pacientes con VIH

Situación	Recomendación	Comentarios
Con \leq 200 CD4/mL y embarazadas con cualquier nivel de inmunidad	Inmunoglobulina específica anti VVZ IM: 1 ampolla (125 U/10kg peso), dosis máxima 5 ampollas Administrar lo más precozmente posible, idealmente antes de las 96 horas de la exposición, hasta los 10 días post exposición	La inmunoglobulina se solicitará dentro del menor plazo posible a la División Epidemiología del MSP La inmunoglobulina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes e individuos que presenten déficit de IgA. Pese a la administración de inmunoglobulina, en un 25%–50% de los casos puede no ser efectiva la protección. En estos casos, si presentan varicela debe administrarse tratamiento oportuno. Luego de la administración de inmunoglobulina espere 5 meses para vacunar.
Con $>$ 200 CD4/mL	Administrar vacuna anti-varicela lo antes posible (antes de 5 días)	
Pacientes susceptibles que no están en oportunidad de recibir vacuna o inmunoglobulina Pacientes que requieren inmunoglobulina si ésta no está disponible o tienen contraindicaciones para su uso	Valaciclovir 1 g v.o. cada 8 hs, ● Aciclovir 800 mg v.o. 5 veces al día Durante 5 a 7 días.	El uso de antivirales en profilaxis ha mostrado atenuación o prevención de la enfermedad.

Con los pacientes VIH positivos, susceptibles a la varicela (no vacunados y sin antecedentes de varicela previa) expuestos a casos de varicela se debe proceder como se indica en la tabla 5.8.⁽¹²⁾

Presentación clínica

El VVZ puede presentarse como dos entidades clínicas principales: primoinfección (varicela) o reactivación (herpes zoster y otras formas clínicas).

Primoinfección: varicela

Se presenta como un cuadro febril con exantema generalizado, polimorfo, en distintos estados evolutivos de distribución universal. Su aparición inicial es en tronco y cara, con posterior distribución hacia la periferia. En menor frecuencia compromete las mucosas. Se acompaña de prurito, cefalea y malestar general.⁽¹³⁾

En inmunodeprimidos se observa un mayor número de lesiones en piel y mucosas. Las lesiones pueden ser profundas necróticas y hemorrágicas. La duración del cuadro suele ser más prolongado (de 3 a 6 semanas).

Complicaciones: sobreinfección bacteriana (la más frecuente), neumonitis varicelosa, ataxia cerebelosa, encefalitis, etc.

Dado que la mayoría de los adultos seropositivos para VIH presentan el antecedente de haber padecido varicela previamente, es infrecuente observar varicela en estos pacientes.

Herpes zoster

Es la reactivación de la infección por el VVZ frente a estados de inmunosupresión. En el 8% al 11% de los pacientes viviendo con VIH se suele observar esta entidad.

⁽¹⁴⁾Se caracteriza por un exantema vesicular doloroso unilateral que sigue el trayecto de un dermatoma en cualquier localización cutánea, predominando en regiones torácicas. El dolor se manifiesta inicialmente, previo a la aparición de lesiones, y se caracteriza por ser muy intenso, urente y lancinante.

Algunos pacientes asocian síntomas sistémicos. En las personas VIH positivas, las reactivaciones se presentan más frecuentemente, sobre todo en pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4/mL. De la misma forma, las recurrencias de dichas reactivaciones se observan en el 25% de los casos.

Estos pacientes presentan mayor riesgo de herpes zoster multimetamérico, neu-

ralgia postherpética, compromiso neurológico, meningoencefalitis, mielitis, retinitis, etc. ⁽¹⁵⁾

Pueden ocurrir complicaciones neurológicas tanto en la primoinfección como en la reactivación. Estas son: encefalitis, meningitis, parálisis de nervios craneales, mielitis y vasculopatía encefálica. ^(16, 17)

La retinitis por VVZ se observa en pacientes inmunocompetentes, e inmunodeprimidos. En VIH con severo inmunocompromiso se presenta de forma más agresiva, desarrollando un síndrome de necrosis retiniana externa progresiva. Esta entidad es exclusiva de pacientes con menos de 100 CD4/mL y puede ocurrir en relación a un herpes zoster en actividad, o más comúnmente meses después de la resolución del cuadro cutáneo.

Los cambios inflamatorios inicialmente no se manifiestan, pero rápidamente progresa a la necrosis retiniana total, resultando en pérdida total de la visión en un 75%–85% de los casos.

VVZ en el embarazo. La varicela en la mujer embarazada puede tener severas implicancias materno-fetales. El riesgo depende del momento en que se adquiere la infección. En la primera mitad del embarazo puede desarrollar una embriopatía secundaria a pasaje transplacentario de VVZ con coriorretinitis, atrofia cerebral, hidronefrosis, defectos cutáneos y óseos entre otros, también muerte fetal. El riesgo de síndrome de varicela congénita hasta las 12 semanas de gestación es de 0,2% a 4% y es de 2,2% de la semana 13 a 20.

En caso de adquirir la varicela desde cinco días antes hasta dos días luego del parto, el niño presentará mayor riesgo de manifestar varicela neonatal, presentando formas graves y diseminadas. ^(18,19)

A su vez, en la embarazada es más frecuente la neumonía varicelosa que presenta alto riesgo de mortalidad sin tratamiento (40%).

El herpes zoster durante el embarazo constituye menor riesgo para el feto, ya que la viremia suele ser menor, al existir inmunidad previa en la madre.

Diagnóstico

El diagnóstico de la varicela y el herpes zoster es clínico-epidemiológico, pero frente a manifestaciones atípicas puede ser necesario recurrir a estudios diagnósticos. ⁽²⁰⁾ La meningoencefalitis y la mielitis a VVZ también requiere de estudios confirmatorios.

Para diagnóstico de lesiones atípicas

Tomar muestra de las lesiones vesiculares para estudio por técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o de inmunofluorescencia directa.

PCR. Demuestra la presencia de ADN del VVZ en el líquido vesicular y constituye el gold estándar para confirmar la infección. Presenta una alta sensibilidad si se realiza tempranamente y de forma adecuada.

Para la correcta toma de la muestra, se debe utilizar un hisopo estéril de dacrón. Se presiona vigorosamente en la base de la lesión colectando células epiteliales y fluido vesicular. Es importante recolectar estas células dado que contienen alta carga del virus. El hisopo debe ser colocado individualmente en un tubo sin medio de transporte, (tubo seco), estas muestras pueden mantenerse a temperatura ambiente de forma indefinidamente, al contrario que las muestras de LCR, sangre o tisulares, no se realiza el transporte mediante cadena de frío. De todas formas se recomienda enviarlo a la brevedad al laboratorio para su procesamiento.

Inmunofluorescencia directa. Esta técnica requiere células infectadas intactas recolectadas solamente desde vesículas activas. No se debe tomar muestras en la etapa costrosa. Se arriba al diagnóstico rápidamente.

Para diagnóstico de encefalitis

Estudio del LCR: líquido claro, pleocitosis moderada a predominio linfomonocitario, proteinorraquia levemente aumentada, glucorraquia normal a levemente disminuida. Para la identificación viral específica, el estudio de elección es la PCR de LCR. Presenta una alta especificidad (95%) pero no presenta buena sensibilidad. Los falsos negativos pueden ser atribuidos a: tiempo para la realización de la punción lumbar (o muy precoz o tardíamente luego del inicio del tratamiento con aciclovir), punciones lumbares traumáticas, o no cumplimiento del protocolo de almacenamiento y transporte de la muestra en cadena de frío.⁽²¹⁾

La detección de anticuerpos en LCR apoya el diagnóstico sobre todo si el análisis del LCR se realiza tardíamente con menos probabilidad de obtener un resultado de PCR positivo.

Para diagnóstico de inmunidad

Serología. Pese a que puede presentar reacciones cruzadas con virus herpes simple

y en pacientes inmunodeprimidos puede alterarse la respuesta serológica, este método es útil para diagnóstico retrospectivo y conocer la susceptibilidad a la infección. IgG se detecta al tercer día del exantema y permanece positivo toda la vida.

Tratamiento

El tratamiento disminuye el número de lesiones y la duración de las mismas, acelera la formación de costras y su cicatrización, por lo tanto el período de transmisibilidad también se acorta.⁽²²⁾ Las complicaciones y los síntomas sistémicos se observan en menor frecuencia en pacientes tratados precozmente. En pacientes con herpes zoster, además se reduce la intensidad del dolor atribuido a la neuralgia post-herpética, y previene complicaciones agudas o crónicas de la infección.

Fármacos antivirales

- Aciclovir: efectos secundarios raros, cefalea, intolerancia digestiva, toxicidad renal, debiendo ajustarse la dosis en insuficiencia renal. Rara vez presentan efectos adversos neuropsiquiátricos. Limitaciones: baja biodisponibilidad oral, menor al 20% por lo que el intervalo entre dosis debe ser más frecuente, en general se realiza en cinco tomas diarias.
- Valaciclovir: es un profármaco del aciclovir, presenta iguales efectos adversos que éste, y posee la ventaja que presenta mayor biodisponibilidad oral (65%).
- Famciclovir: profármaco. Es el que presenta mejor biodisponibilidad oral (77%), presentando iguales efectos secundarios que los anteriores, lo que lo convierte en el régimen de elección. No está disponible en Uruguay.

La farmacocinética y la biodisponibilidad del aciclovir hace que su posología sea más incómoda, en general se administra cinco veces al día, en cambio valaciclovir y famciclovir (ambos profármacos), presentan mayor biodisponibilidad oral, lo que facilita su administración (tres veces al día).^(23,24)

Se debe ajustar la dosis de todos en pacientes con insuficiencia renal.

La administración de aciclovir por vía intravenosa debe realizarse en una hora, debido al riesgo de flebitis. Se debe asegurar el adecuado aporte hídrico para evitar la formación de cristales en los túbulos renales.

Los efectos secundarios son infrecuentes. Puede producir erupción vesiculosa, diaforesis, hematuria, hipotensión, cefalea y náuseas.

En menos del 4% de los pacientes, sobre todo en pacientes con nefropatías previas se ha observado neurotoxicidad en los primeros tres días de tratamiento.

Los efectos adversos del aciclovir v.o. son: náuseas, diarrea, cefalea, insuficiencia renal, y neurotoxicidad, pero se manifiestan con menor frecuencia. En pacientes con SIDA el valaciclovir a altas dosis puede determinar además microangiopatía trombótica, insuficiencia renal e intolerancia digestiva.

Tratamiento de la infección primaria: varicela

Se recomienda comenzar precozmente dentro de las primeras 24–48 hs con antivirales sistémicos en pacientes que se presenten con varicela. Requieren tratamiento intravenoso inicial aquellos pacientes que presenten enfermedad severa, con la posibilidad de continuar vía oral una vez que presenten mejoría. (Tabla 5.9).

Tabla 5.9. Tratamiento de la varicela

Situación clínica	Recomendación	Comentarios
Varicela sin criterios de gravedad	Valaciclovir 1 g v.o. c/8hs, 7 a 14 días Aciclovir 800 mg v.o. 5 veces al día, 7 a 14 días Famciclovir 500 mg v.o., 7 a 14 días (no disponible en Uruguay)	En la paciente seropositiva VIH embarazada que adquiere la varicela durante este período, se le indicará igual pauta de tratamiento.
Varicela con criterios de gravedad: compromiso respiratorio, neurológico, retiniano, rash hemorrágico, nuevas vesículas y persistencia de fiebre luego de 6 días de inicio del exantema	Aciclovir 10 mg/Kg c/8 hs i.v. 7 a 14 días	

Tratamiento de la reactivación: Herpes zoster

La administración de aciclovir, valaciclovir o famciclovir v.o. durante 7 a 10 días ha demostrado igual eficacia con respecto a disminuir el dolor, la aparición de nuevas vesículas y la resolución de los síntomas. Si las lesiones no se resuelven completamente en este periodo, el tratamiento puede prolongarse.^(25, 26)

El tratamiento es más efectivo si se administra precozmente, sobre todo en las primeras 72 hs desde el comienzo de las lesiones. (Tabla 5.10).

Tabla 5.10. Tratamiento del herpes zoster

Situación	Tratamiento	Comentarios
Herpes zoster	Valaciclovir 1g v.o. c/8hs, 7 a 10 días Aciclovir 800 mg v.o. c/8 hs, 7 a 10 días Famciclovir 500 mg v.o. c/8 hs, 7 a 10 días (no disponible en Uruguay)	Inicio precoz, en las primeras 72 hs Debido a la alta probabilidad de recurrencias que presentan estos pacientes, en algunas ocasiones el tratamiento debe prolongarse hasta la remisión total de las lesiones, dado que la resolución de éstas suele ser más tórpida.
Herpes zoster con complicaciones neurológicas o diseminado	Aciclovir 10 mg/kg c/8 hs i.v. 14 días	

Inicio de tratamiento antirretroviral

En la era de la TARV, la incidencia anual de herpes zoster en la población de pacientes VIH no se ha modificado. Se observa sobre todo en pacientes severamente inmunodeprimidos. Puede ser causa también de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).⁽²⁷⁾

A pesar de la posibilidad de manifestar un SIRI, el inicio de la TARV no debe ser diferido frente a episodios de herpes zoster multimetamérico recurrentes. No es necesario diferir el inicio de la TARV en pacientes con infección por VVZ.

Reconstitución inmune

Se ha descrito la reactivación del VVZ en los primeros meses post inicio de TARV como parte de un SIRI. El tratamiento es el mismo descrito en este capítulo.

Bibliografía

1. Albrecht M. Clinical features of varicella zoster virus infection: Chickenpox. In: UpToDate, Hirsch M., Kaplan S. (Ed). Last Updated apr 11, 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-varicella-zoster-virus-infection-chickenpox>
2. Actualización de la Situación nacional de Varicela a la SE 23 de 2012. Ministerio de Salud Pública. Dirección nacional de la salud. División epidemiología. Disponible en: www.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?6628,23174

3. Shapiro E, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Inf Dis* 2011; 203: 312–15
4. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806–10
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> Consultado 2/22/2016
6. Rodríguez Taveras C. Varicela. Virus Varicela Zoster o VVZ. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 152–158
7. Pérez Sartori G. Individuos que viven con el VIH. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 152–158
8. Riley L. Varicella –zoster virus infection in pregnancy. In: UpToDate, Hirsch M., Lockwood C J. (Ed), 2013
9. Abarca K. Varicela: indicaciones actuales de tratamiento y prevención. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 20–23
10. Center for Disease Control. Update recommendations for use of VariZIG–United States. *MMWR* 2013; 28: 574– 76
11. Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En: MSP. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Montevideo 2015
12. Dirección General de la Salud División Epidemiología. Manejo de pacientes con varicela. <http://www.msp.gub.uy/comunicado/manejo-de-pacientes-con-varicela>. Consultado 22 de feb 2016
13. Whitley R. Virus de la varicela zoster. En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma ed. Barcelona. Elsevier; 2012: 1976–1982
14. Kempf W, Meylan P, Gerber S, Aebi C, Agosti R, Büchner S, et al. Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 239–51
15. Metta H. Infecciones virales. En: Benetucci J.et al. SIDA y enfermedades asociadas. 3er ed. BsAs. FUNDAI; 2007: 353–368
16. Grahn A, Studahl M. Varicella–zoster virus infections of the central nervous system. Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX: 1–13
17. Kranick S M, Avindra N. Neurologic complications of HIV 1 Infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Continuum lifelong learning. Neurol* 2012; 18(6): 1319–1337
18. Abarca K. Infecciones en la mujer embarazada transmisibles al feto. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 41–46
19. Lamont R, Sobel J, Carrington D, Shali Mazaki–Tovi, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Romero R. Varicella–zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011 September; 118: 1155–62
20. Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vázquez M, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 23–32
21. Salamano R. Encefalitis herpéticas. En: Salamano R. et al. Neuroinfecciones en el adulto y el niño. Montevideo. Editorial Arena; 2008: 81–84

22. Dworkin R, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 1): 1–26
23. Aoki F, Hayden F, Dolin R. Fármacos antivirales (distintos de los antirretrovirales) En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma ed. Barcelona. Elsevier; 2012: 566–602
24. Tuset M, López-Suñé E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antiviricos frente a virus del grupo herpes actualización 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 1–33
25. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society. *J Clin Virol* 2006; 26: 277–89
26. Tunbridge A, Breuer J, Jeffery KJ; British Infection Society. Chickenpox in adults—Clinical manangement. *J Infect* 2008; 57: 95–102
27. Espinosa E, Peña-Jiménez A, Ormsby CE, Vega-Barrientos R, Reyes-Terán G. Later onset of herpes zoster associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *HIV Med* 2009; 10: 454–57

Papilomavirus

VICTORIA FRANTCHEZ, SUSANA CABRERA

Los virus de papiloma humano (VPH) son desnudos, de ADN circular bicatenario y pertenecen al género *Papillomavirus* de la familia Papillomaviridae. La infección genital por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial y se estima que el 80% de las personas se infectarán al menos una vez en la vida. ⁽¹⁾ Existen más de 100 genotipos de este virus y se clasifican, según su capacidad oncogénica, en genotipos de bajo grado oncogénico (BR) (6, 11, 43, 54, 61, 70, 72 y 74) y de alto grado oncogénico (AR) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 67). ^(1,2) Los genotipos de AR, se asocian a neoplasias intraepiteliales de alto grado, precursoras de cáncer invasivo en múltiples localizaciones: cuello uterino, ano, vagina, vulva, pene y orofaríngeos y los de bajo grado a verrugas genitales. ⁽¹⁻³⁾

El genotipo VPH16 es el responsable de hasta el 50% de los casos de cáncer de cuello uterino en población general y el genotipo VPH18 contribuye en otro 10% a 15%. ^(1,2) Estos genotipos son también los más frecuentes en el cáncer anal y en los otros tumores VPH-relacionados no cervicales. ⁽³⁾ En Uruguay, distintos estudios muestran la relevancia del genotipo VPH16 en el cáncer cervical y sus lesiones precursoras. Otros genotipos prevalentes son 18, 31, 45, 51, 56, 58, 68 y 99. ^(4,5) Los genotipos VPH6 y VPH11 son responsables del 90% de las verrugas genitales. ^(1,2)

Tanto en el cuello uterino como en el resto de las localizaciones la transmisión de la infección es fundamentalmente por vía sexual y si bien no es necesario que exista penetración durante la relación sexual para su transmisión, ésta es el principal factor de riesgo. ⁽⁶⁾

El cáncer de cuello uterino representa el cuarto cáncer en frecuencia en mujeres a nivel mundial y el tercero en Uruguay, siendo responsable de 140 muertes por año. ⁽⁷⁾

Las mujeres con infección por VIH tienen un riesgo significativamente mayor (hasta 5 veces) de este cáncer y sus lesiones precursoras que las mujeres VIH negativas y este riesgo aumenta cuanto mayor es la inmunosupresión. ^(1,2) Es así que en 1993 se definió la presencia de neoplasia intraepitelial invasiva (CIN) 2 y 3 como

enfermedad de la categoría B y al cáncer invasivo de cuello uterino como categoría C, es decir, enfermedad marcador de estadio SIDA. ⁽⁸⁾

Los pacientes VIH positivos tienen también un riesgo significativamente mayor comparado con la población general de cánceres VPH-relacionados no cervicales.

Todos los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de neoplasia anal y sus lesiones precursoras, pero el grupo de mayor riesgo lo constituyen los hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres (HSH) (término epidemiológico utilizado para definir a varones que tienen relaciones sexuales anales con varones, independientemente de la identidad sexual y de género) con una incidencia de cáncer anal invasor de 70-130 casos por 100.000 personas comparado con una incidencia de 0,8-2 casos por 100.000 personas/año en población general. ⁽⁹⁾ En este grupo la infección por VPH en el canal anal es muy frecuente, presentando en algunas series, tasas de infección de hasta el 98% en HSH VIH positivos y de 63% en HSH VIH negativos. ⁽¹⁰⁾ También la prevalencia de alteraciones citológicas anales es más frecuente, siendo esta de 25%-57% en HSH VIH positivos comparado con un 5%-8% en pacientes HSH VIH negativos. ⁽¹¹⁾ Tanto los hombres y mujeres VIH positivos con lesiones precursoras de cáncer de alto grado en otras localizaciones (cuello uterino, vulva, vagina y pene) como aquellos que presentan verrugas anogenitales también tienen un riesgo aumentado de cáncer anal.

En Uruguay, la Cátedra de Enfermedades Infecciosas junto al Departamento de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República está implementando un programa de cribado de cáncer anal y sus lesiones precursoras en pacientes HSH-VIH positivos. En 38 pacientes incluidos en los primeros 6 meses del programa durante 2015 la detección de VPH fue positiva en 78,3% de los HSH-VIH positivos y en el 21,7% de los HSH-VIH negativos y la citología fue patológica en el 85,2% de los HSH-VIH positivos y en el 14,8% de los HSH-VIH negativos. ⁽¹²⁾

Dada la prolongación de la expectativa de vida actual de los pacientes con VIH con tratamiento antirretroviral (TARV) se espera que la carga de enfermedad asociada a los cánceres VPH-relacionados sea cada vez mayor.

Prevención

Prevención de la infección por VPH

- **Vacuna VPH:** existen tres vacunas contra VPH, bivalente (genotipos 16 y 18), cuadrivalente (genotipos 6, 11, 16 y 18) y nonavalente (genotipos 16, 18, 31, 33, 45,

52, 58). Diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado una alta eficacia de estas vacunas para prevenir la infección y las lesiones precursoras de cáncer asociadas a VPH a nivel de cuello uterino, vagina y vulva en mujeres. ⁽¹³⁾ También existen ECA que muestran que la vacuna cuadrivalente previene además, las infecciones por VPH en el canal anal y las neoplasias intraepiteliales anales relacionadas con los genotipos vacunales. ⁽¹⁴⁾ Si bien no existen ECA que valoren la eficacia de la vacuna nonavalente en varones, sí está probada su seguridad e inmunogenicidad en esta población por lo que se extrapolan los datos obtenidos en mujeres. ⁽¹⁵⁾ También se ha demostrado seguridad e inmunogenicidad de las vacunas bivalente y cuadrivalente en pacientes con VIH. ⁽¹⁶⁾ Las vacunas cuatrivalente y nonavalente previenen además las verrugas causadas por VPH 6 y 11.

Si bien el mayor beneficio de la vacunación está cuando se administra antes del inicio de las relaciones sexuales y se alcanza mayor inmunogenicidad en los pacientes con CD4 mayor a 200 células/mL, dado el potencial beneficio y la seguridad de la vacuna el *CDC Advisory Committee on Immunization Practices* y la Asociación Panamericana de Infectología recomiendan la vacunación con vacuna cuadrivalente o nonavalente de rutina para las mujeres y varones con VIH de 9 a 26 años. ⁽¹⁷⁾

- **Condón:** el uso de condón de látex está recomendado para la prevención de la infección por VPH. El uso adecuado y consistente de condón de látex masculino se asocia a una disminución del 70% de la incidencia de infección por genotipos oncogénicos en las mujeres y en 50% en hombres. ⁽¹⁸⁾ También se reduce el riesgo de verrugas genitales. El condón de látex femenino también puede tener un efecto de prevención de las infecciones por VPH.
- **Circuncisión masculina:** si bien existen datos de la reducción de la incidencia de infección por genotipos oncogénicos de VPH asociados a este procedimiento, no hay evidencia consistente en pacientes con VIH por lo que no se recomienda. ⁽¹⁹⁾

Prevención de cáncer y lesiones precursoras relacionadas a VPH

- **Cáncer de cuello uterino:** las herramientas con que se cuenta para el cribado de esta neoplasia son la citología con técnica de Papanicolaou (PAP), test para detección de genotipos oncogénicos de VPH y eventualmente colposcopia. La estrategia será distinta en mujeres VIH positivas según sean menores o mayores a 30 años de edad. El cribado comenzará en las pacientes menores de 21 años,

Tabla 5.11. Recomendación de cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres con VIH de edad menor a 30 años.

Mujeres VIH+ < 30 años:
Estrategia basada en PAP, no se recomienda test de detección de VPH
PAP debe hacerse al inicio del estudio y cada 12 meses
Puede realizarse un PAP a los 6 meses después de la prueba inicial (opinión de expertos)
Si presenta 3 PAP consecutivos normales pasar a seguimiento con PAP cada 3 años
PAP anormal (*) referir a colposcopia

Tabla 5.12. Recomendación de cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres con VIH de edad a partir de los 30 años.

Mujeres VIH+ ≥ 30 años:
Estrategia basada en PAP:
PAP debe hacerse al inicio del estudio y cada 12 meses.
Puede realizarse un PAP a los 6 meses después de la prueba inicial (opinión de expertos).
Si presenta 3 PAP consecutivos normales pasar a seguimiento con PAP cada 3 años.
PAP anormal (*) referir a colposcopia.
Estrategia basada en PAP y test de detección de VPH:
PAP normal y VPH negativo, seguimiento con PAP y test de VPH cada 3 años.
PAP normal y VPH positivo, seguimiento con PAP y test de VPH en 1 año. Si PAP anormal o test de VPH positivo al año referir a colposcopia.
PAP anormal (*) referir a colposcopia.

(*) PAP anormal: L-SIL, H-SIL, ASC-H. Resultado de PAP con ASC-US con test de VPH positivo referir a colposcopia, si no está disponible repetir PAP a los 6 a 12 meses.

luego de un año del inicio de las relaciones sexuales y en las mayores de 21 años se realizará el cribado en la evaluación general al momento del diagnóstico de VIH y se mantendrá de por vida (a diferencia de las mujeres VIH negativas). No se recomienda la utilización de test de VPH para las mujeres menores de 30 años dada la alta prevalencia en esa población de infección por VPH por lo que disminuye la especificidad en el cribado de lesiones preneoplásicas. ⁽²⁰⁾

- **Cáncer anal:** los programas de cribado de lesiones precursoras, se proponen como estrategias efectivas de prevención de esta neoplasia. Si bien no hay ECA para determinar la eficacia de estos programas para reducir la incidencia y mejorar los resultados del cáncer anal, basados en la alta incidencia de esta neoplasia en la población de mayor riesgo y la experiencia previa con los programas

de cribado de cáncer cervical, se han implementado a nivel mundial programas de cribado de cáncer anal y sus precursores como parte de los estándares de cuidado de los pacientes HSH VIH positivos. ⁽²¹⁾ Estos programas consisten en la realización anual de PAP anal y posterior anoscopía de alta resolución con biopsia en aquellos pacientes con citología anormal (ASC-US, L-SIL, H-SIL y ASC-H). Dada la alta prevalencia de infección por VPH en el canal anal en estos pacientes no debe utilizarse los test de detección de VPH para el cribado de lesiones preneoplásicas. En EUA, estudios muestran que este abordaje es costo-efectivo para pacientes HSH VIH positivos. ⁽²²⁾

También se recomienda un examen digital anal al año para detectar tumoraciones y estar alerta a la sintomatología anorectal que pueda referir el paciente.

- **Cáncer vaginal y vulvar:** en las pacientes con lesiones en cuello uterino o vulva está indicada la colposcopia vaginal. En pacientes histerectomizadas con historia de lesiones de alto grado o cáncer de cuello uterino está indicado el PAP de cúpula vaginal anual. ⁽²³⁾ No existen procedimientos para el cribado de cáncer vulvar pero deben tomarse biopsias inmediatamente frente a la presencia de lesiones.

Presentación clínica

Como se ha analizado, las principales manifestaciones clínicas de la infección por VPH consisten en verrugas genitales, anales y orales, lesiones precursoras y neoplasias de cuello uterino, canal anal, vulva, vagina y pene.

Las verrugas pueden ser planas o pedunculadas y afectar mucosa o piel. Pueden medir desde pocos milímetros a 1 a 2 cm, presentarse aisladas o arracimadas tipo condilomatosis. La mayoría de las veces no producen síntomas u ocasionan síntomas leves como prurito o molestias locales. Muchos pacientes refieren problemas estéticos. Cuando las lesiones son extensas, en general en pacientes inmunodeprimidos, pueden asociarse a molestias como dolor o sangrado en relaciones sexuales. En los pacientes VIH positivos las lesiones son más extensas y tienen una menor respuesta a los tratamientos con una alta tasa de recidivas en comparación a los pacientes VIH negativos. ⁽²⁴⁾

Las neoplasias intraepiteliales son generalmente asintomáticas pero pueden provocar dolor, sangrado o molestias locales. Las neoplasias invasoras pueden cursar también de forma asintomática o presentar distinta sintomatología según la localización.

Diagnóstico

El diagnóstico de verrugas y condilomas asociados a VPH es clínico. Se plantea la realización de biopsia para confirmar el diagnóstico y descartar lesiones de alto grado asociadas en los casos donde la presentación es dudosa con lesiones ulceradas, induradas, poco móviles o pigmentadas o no respondan al tratamiento.

Ya se ha mencionado el diagnóstico y cribado de las lesiones neoplásicas intraepiteliales e invasivas.

Tratamiento

El análisis del tratamiento de las lesiones relacionadas a la infección por VPH escapa a los objetivos de este capítulo, a modo de resumen se plantean distintas estrategias para el tratamiento de las verrugas ano-genitales.

En los casos de lesiones externas, pequeñas, no complicadas el tratamiento puede ser aplicado por el paciente. Algunas de las opciones son imiquimod en crema al 5% y podofilina en solución al 0,5% de aplicación tópica. En los pacientes con lesiones complejas, multicéntricas o de difícil acceso el tratamiento será aplicado por personal especializado. Algunas de las opciones son crioterapia, ácido bi y tricloroacético o escisión quirúrgica. El tratamiento de las neoplasias intraepiteliales e invasivas sigue los mismos lineamientos que en pacientes VIH negativos. Se recomienda el tratamiento y seguimiento por equipos experimentados.⁽²⁰⁾

Inicio de tratamiento antirretroviral

No existen datos de que las decisiones sobre el manejo del TARV deban modificarse frente a la presencia de lesiones relacionadas con VPH. Si bien algunos estudios han relacionado el inicio de TARV con una menor persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales a nivel cervical la incidencia de cáncer de cuello uterino no ha cambiado desde la introducción del mismo.⁽²⁵⁾

Tratamiento de mantenimiento

No está recomendado.

Reconstitución inmune

No existen datos.

Bibliografía

1. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4:8
2. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. *Infectious Agent Cancer* 2009; 4:7
3. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010; 7: 244–252
4. Ramas V, Mirazo S, Bonilla S, Mendoza L, Lago O, Basiletti J et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women. *J Med Virol* 2013; 85: 845–51
5. Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. *J Med Virol*; 86: 647–52
6. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008; 197: 279–82
7. Registro Nacional de Cáncer. Incidencia 2006–2010. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 2010. Disponible en:http://www.comisioncancer.org.uy/uc_315_1.html
8. Centers For Disease Control: 1993 revised clasification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDs among adolescents and adults. *MMWR*. 1992; 41: 1–108
9. Silverberg M, Lau B, Justice A, Engels E, Gill J, Goedert JJ et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1026–34
10. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleold J et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199: 965–73
11. Conley L, Bush T, Darragh T, Palefsky JM, Unger ER, Patel P et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis* 2010; 202: 1567–76
12. Frantchez V, Arteta Z, D Alhora C, Ruchansky D, Caserta B, Cabrera A, Cabrera S. Human papilloma virus and anal associated lesions in men who have sex with men, HIV and non HIV-infected. First cross-sectional study in Uruguay. *HIV & Hepatitis in the Americas Congress*, April 2016, Mexico. Presentación modalidad poster.
13. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow S–N, Apter D et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)–16/18 AS04–adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686): 301–14
14. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576–85
15. Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palesfsky JM et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015; 33(48): 6692–901
16. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer W, Read JS et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 197–204

17. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Dec 23 2011; 60: 1705–1708
18. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2010; 202: 445–51
19. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, Gravitt PE et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2010; 201: 1455–62
20. Human Papillomavirus Disease (Last updated February 3, 2016; last reviewed September 24, 2015). Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America.
21. Santos González J, Valencia Ortega E. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de SIDA e infección por el VIH. Panel de expertos de GeSIDA. Enero 2014.
22. Goldie S, Kuntz K, Weinstein M, Freedberg KA, Welton ML, Palesfsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 281: 1822–9
23. Paramsothy P, Duerr A, Heilig CM, Cu-Uvin S, Anderson JR, Schuman Pet al. Abnormal vaginal cytology in HIV-infected and at-risk women after hysterectomy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 484–91
24. Silverberg MJ, Ahdieh L, Muñoz A, Anastos K, Burk RD, Cu-Uvin S et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 427–35
25. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Strickler HD, Minkoff H, Moxley M et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1070–76

Infecciones parasitarias

Leishmaniasis

RICHARD FORNELLI, ZAIDA ARTETA

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania*. Afecta de forma endémica países de Asia, África, Latinoamérica y la cuenca Mediterránea. En el ser humano muestra una gran variedad de presentaciones clínicas que son: leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral.^(1, 2)

La forma visceral es la más grave y puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos.

La transmisión de la enfermedad depende de varios factores que son: la presencia de un vector adecuado, un reservorio apropiado y una población susceptible.

El vector en América es un flebótomo del género *Lutzomya*. Aunque la transmisión se produce fundamentalmente a través de la picadura del flebótomo infectado, se han descrito otras vías de transmisión como la transfusión de hemoderivados o al compartir jeringas contaminadas en pacientes usuarios de drogas intravenosas en zonas endémicas.

El principal reservorio conocido es el perro aunque pueden actuar como reservorios los roedores y otras especies silvestres.

Luego de la inoculación por el flebótomo, las formas promastigotas de *Leishmania* son fagocitados por macrófagos cutáneos, se convierten en amastigotas y se multiplican en el interior de los mismos. Con el tiempo, los amastigotas se diseminan a través de los linfáticos regionales y del sistema vascular infectando a los fagocitos mononucleares de todo el sistema reticuloendotelial. El aumento en el nú-

mero de fagocitos mononucleares infectados en el hígado y en el bazo da lugar a la hipertrofia progresiva de los mismos. El bazo muestra un aumento de tamaño a medida que los folículos linfoides esplénicos son sustituidos por células mononucleares parasitadas. En el hígado aumenta el número y tamaño de las células de Kupffer, muchas de las cuales tiene amastigotes. Los fagocitos mononucleares parasitados también se pueden observar en la médula ósea, los ganglios linfáticos, la piel y otros órganos. ⁽³⁾

Si bien cualquier persona es susceptible de padecer la enfermedad son los niños y los pacientes inmunodeprimidos los que más frecuentemente la desarrollan.

La mayoría de los casos de leishmaniasis en personas inmunocompetentes son asintomáticos. Luego de la adquisición del parásito el mismo puede permanecer viable por largos períodos de tiempo en personas inmunocompetentes, lo que constituye una población con riesgo de reactivación en caso de que se produzca inmunodepresión por distintas causas.

En el año 2010 se detectó la presencia del vector en Uruguay y en 2015 se confirmaron los primeros casos de leishmaniasis por *Leishmania infantum* en perros en el departamento de Salto. ^(4, 5) Ante estas situaciones es que se incluye esta entidad en la presente guía de infecciones oportunistas dado el riesgo inminente para la aparición de casos humanos.

Coinfección VIH– Leishmania

Es considerada una enfermedad emergente grave en varias partes del mundo. Además presenta aspectos peculiares en la presentación clínica, en el diagnóstico, en la respuesta a los tratamientos y en el pronóstico, todos los que se relacionan directamente con el nivel inmunitario del paciente dado por el recuento de linfocitos T CD4. Los primeros casos de coinfección VIH–leishmaniasis fueron descritos en España en la década de 1980 llegando a ser en dicho país la leishmaniasis la cuarta enfermedad con que debutaban los pacientes con VIH antes de la disponibilidad de terapia antirretroviral (TARV). Luego de la introducción del TARV la incidencia disminuyó en los países desarrollados, pero continua siendo un importante problema de salud en varios países.

Es importante destacar que *Leishmania* y VIH ejercen su efecto sobre los mismos tipos celulares, macrófagos y células dendríticas, reforzando mutuamente su efecto patógeno sobre los mismos. También la coinfección con *Leishmania* genera un aumento de la activación inmune conduciendo a una mayor progresión de la infección por VIH y caída en el recuento de CD4. ^(6, 7)

Prevención

No se recomienda profilaxis primaria con fármacos contra la leishmaniasis en el caso de los pacientes VIH positivos. Tampoco existe vacuna disponible por el momento.

Se debe promover en la población hábitos para prevenir picaduras de los vectores, explicando los hábitos del flebótomo, su proliferación, el modo de transmisión y los métodos de prevención, como:

- La importancia del uso de repelentes y telas mosquiteras.
- Utilizar repelente pastillas termo-evaporables, especialmente durante el crepúsculo, y las primeras y últimas horas de la noche.
- Que se debe evitar la exposición al flebótomo, en las horas de mayor actividad, desde el crepúsculo hasta el amanecer.
- La utilidad del uso de ropas adecuadas, de mangas largas y pantalones y de colocar repelente en el caso de transitar por zonas con mucha vegetación.
- Que se debe evitar ir a sitios de cría de vectores durante la noche, como gallineros, fuentes de humedad lugares con hojarasca y frutos, acumulación de guano y deshechos de animales domésticos.
- Se debe mantener los sitios de dormir de animales domésticos y mascotas alejados del de las personas.
- La importancia de mantener limpias las viviendas de los animales.
- Las medidas para disminuir los sitios de proliferación de los flebótomos, como disminuir los residuos, y limpiar el terreno alrededor de la vivienda, para mantenerlo libre de malezas, escombros, cualquier material que pueda descomponerse como hojarasca y frutos y de acumulación de guano y deshechos de animales domésticos.

Presentación clínica

En pacientes VIH sin severa inmunodepresión las manifestaciones de la enfermedad son similares a los casos que se producen en inmunocompetentes. Pero en aquellas situaciones con inmunodepresión avanzada la enfermedad se presenta de forma atípica, con aumento de la gravedad y con recaídas más frecuentes a pesar del tratamiento realizado.

El periodo de incubación es variable y puede ir desde los 10 días hasta más de un año.

La presentación clínica de la leishmaniasis visceral en pacientes con VIH es similar a la presentada en aquellos sin VIH: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia,

repercusión general y síndrome poliadenomegálico.⁽⁸⁾ La esplenomegalia en general es menos marcada en pacientes con VIH. Anemia, leucopenia y plaquetopenia usualmente también pueden estar presentes.

En pacientes con severa inmunosupresión se describen manifestaciones clínicas atípicas, con compromiso del tracto gastrointestinal, pulmón, pleura, peritoneo y también afectación de la piel.

La afectación esofágica puede ocasionar disfagia y odinofagia por lo que debe distinguirse de otras causas de esofagitis vinculada al VIH.

Los signos y síntomas de la leishmaniasis visceral pueden confundirse con otras enfermedades oportunistas como infección por micobacterias, histoplasmosis diseminada o linfomas. A su vez, frente a un caso de leishmaniasis se debe investigar el estatus serológico respecto al VIH.

Existen ciertas condiciones que sugieren un comportamiento oportunista de la leishmaniasis visceral en pacientes VIH que son:

- Cualquier forma clínica en un paciente sin historia de exposición (durante el último año) a un área de transmisión de leishmaniasis debe hacer pensar en una reactivación de una infección latente.
- Forma clásica de la enfermedad asociada a la ausencia de anticuerpos anti-leishmania.
- Compromiso de órganos raramente comprometidos en la leishmaniasis.
- Falla terapéutica o recidiva con el tratamiento.

Se han descrito como factores de mal pronóstico, asociados a mortalidad por leishmania: la anemia severa, las hemorragias, la insuficiencia cardíaca, la ictericia, la fiebre por más de sesenta días y la edad mayor a 50 años.⁽⁹⁾

Diagnóstico

Varios métodos pueden ser aplicados para el diagnóstico de leishmaniasis, siendo fundamental la asociación de los datos clínicos y epidemiológicos con los resultados del laboratorio.

Las pruebas serológicas (test rápido inmunocromatográfico rk39, inmunofluorescencia indirecta y aglutinación directa) que detectan anticuerpos contra antígenos de leishmania tienen alta sensibilidad para diagnosticar leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes pero no debe ser utilizado como único criterio para el diagnóstico de la enfermedad dado que puede presentarse serología positiva en individuos con infección asintomática. En el caso de los pacientes coinfectados con VIH, la serología tiene baja sensibilidad.

La leishmaniasis visceral puede ser diagnosticada por la demostración de los parásitos en muestra de sangre, médula ósea o aspirados esplénicos.

El diagnóstico parasitológico por estudio directo y/o cultivo se ve facilitado por la gran cantidad de parásitos presentes en las muestras de pacientes coinfectados.

El aspirado de médula ósea es la técnica más frecuentemente empleada para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral en pacientes con VIH con una sensibilidad reportada de 67% a 94%.⁽¹⁰⁾

El aspirado esplénico es uno de los métodos más sensibles para el diagnóstico pero presenta como desventaja el riesgo de hemorragia.

En cuanto a las biopsias hepáticas, el examen microscópico de las mismas ha demostrado una sensibilidad del 87%.⁽¹¹⁾

Los amastigotas pueden ser encontrados en lugares inusuales como los pulmones, amígdalas, tracto digestivo y líquido cefalorraquídeo.

En cuanto a los cultivos en pacientes coinfectados, el cultivo esplénico presenta una sensibilidad del 63% al 100% pero, dado el riesgo de hemorragia, es más seguro el cultivo de médula ósea con una sensibilidad del 50% a 100%.

Otro método útil para demostrar la presencia de *Leishmania* en la sangre o en los tejidos es mediante amplificación de ácidos nucleicos por PCR con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%.

Tratamiento

Existen pocos ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento en pacientes coinfectados con VIH; por ello, no existe una clara definición en cuanto al fármaco de elección, la dosis, duración del tratamiento, terapia de mantenimiento, la profilaxis y la eficacia de las terapias combinadas en pacientes coinfectados.

Las respuestas a los tratamientos de leishmaniasis han sido heterogéneas dependiendo de la especie del parásito, la localización geográfica y el perfil inmunogenético de las personas afectadas.⁽¹²⁾

El manejo de esta enfermedad incluye el tratamiento etiológico para la leishmaniasis visceral, la corrección del estado nutricional, de hidratación así como el tratamiento de la anemia si se presenta y de las infecciones concomitantes.

El éxito de la terapia específica mejora la condición general del paciente, resuelve la fiebre, permite la involución de la hepatoesplenomegalia y permite regresar a la normalidad los exámenes de sangre. La regresión completa de la hepatomegalia o esplenomegalia puede tomar varios meses.

Los fármacos recomendados por la OPS para el tratamiento de la leishmania-

Tabla 6.1. Tratamiento para la leishmaniasis visceral en VIH

	Tratamiento	Dosis
De elección	Anfotericina B liposomal	4 mg/kg i.v. día, días 1 a 5 4 mg/kg i.v., días 10, 17, 24, 31 y 38 (total 10 dosis, hasta una dosis total 20–40 mg/kg) ⁽¹³⁾
	Anfotericina B desoxicolato	1,0 mg/kg i.v. día, 14 días (hasta dosis total de 800 mg) ⁽¹²⁾
Alternativos	Antimoniales pentavalentes i.v. o i.m.: estibogluconato sódico ¹	20 mg/kg i.v. día, 28 días ⁽¹²⁾

⁽¹⁾ No disponibles en Uruguay

Tabla 6.2. Otros esquemas terapéuticos utilizados

Tratamiento	Dosis
Anfotericina B liposomal	3–5 mg/kg i.v. día hasta 20 – 40 mg/kg dosis total ⁽¹²⁾
Anfotericina B desoxicolato	0,7mg/kg i.v. día, durante 28 días ^(13–15)

sis en las Américas en el caso de la coinfección con VIH son: la anfotericina B liposomal, los antimoniales pentavalentes o la anfotericina B desoxicolato. (Tabla 6.1, tabla 6.2).

Es importante destacar que falta evidencia derivada de estudios para establecer la dosis óptima de anfotericina B liposomal para el tratamiento de los pacientes con VIH y con leishmaniasis visceral.⁽¹³⁾

No hay suficientes datos con respecto a la eficacia de la terapia combinada en pacientes coinfectados con VIH. Sin embargo, muchos expertos están a favor de la misma en aquellos pacientes con múltiples recaídas. Las combinaciones que se han utilizado son antimoniales con otros fármacos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, pero con pruebas insuficientes como para realizar recomendaciones.⁽¹⁴⁾

Manejo de las recaídas

Para los pacientes que no responden al tratamiento inicial o presentar una recaída luego del mismo se recomienda repetir el régimen de tratamiento realizado inicialmente o una de las alternativas.

La tasa de respuesta a los retratamientos parece ser similar a la de la terapia

inicial aunque algunos pacientes pueden evolucionar a un estado de enfermedad crónica con recaídas frecuentes a pesar de los tratamientos y profilaxis realizadas.

Toxicidad y reacciones adversas debido al tratamiento

En la tabla 6.3 se muestran las reacciones adversas y toxicidades más frecuentes relacionadas a los fármacos para tratamiento de la leishmaniasis.

Tabla 6.3. Efectos adversos y toxicidades de los fármacos utilizados en leishmaniasis

Fármaco	Efectos adversos y toxicidades relacionadas
Anfotericina B desoxicolato	Sitio de punción: tromboflebitis La infusión rápida puede causar: cefalea, fiebre, escalofríos, hipotensión, fibrilación ventricular (principalmente en pacientes con falla renal) Injuria renal o hepática Disionías: hipopotasemia, hipomagnesemia Ocasionalmente: anafilaxia, erupción cutánea
Anfotericina B liposomal	Similares a anteriores pero en menor frecuencia e intensidad
Antimoniales	Mialgias y artralgias que pueden ser graves Cefaleas Anorexia, náuseas Fiebre Pancreatitis aguda Aumento de enzimas hepáticas Anemia, neutropenia Insuficiencia renal Prolongación del intervalo QT que es el efecto adverso más serio

Inicio de tratamiento antirretroviral

No hay datos específicos de cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados. El TARV mejora la supervivencia de los pacientes coinfectados y disminuye la probabilidad de recaídas una vez finalizado el tratamiento para leishmaniasis, por lo que se sugiere iniciar el mismo en cuanto el paciente sea capaz de tolerarlo.

Por otra parte, la historia de episodios previos de leishmaniasis visceral y la aparición de otras enfermedades o síntomas que sugieran inmunodepresión debe ser un motivo para inicio lo más temprano posible del TARV.

En cuanto al esquema antirretroviral se sugiere evitar el uso de zidovudina en pacientes que tienen anemia y neutropenia y tener precauciones con la asociación de tenofovir y anfotericina B por el posible riesgo de nefrotoxicidad.

A pesar de la demostración de la acción directa e indirecta de los inhibidores de la proteasa sobre *Leishmania* no hay estudios clínicos que demuestren la superioridad de los esquemas que contienen inhibidores de proteasa para permitir una recomendación específica de TARV para los pacientes con coinfección.

Terapia de mantenimiento

La efectividad de la profilaxis secundaria (tabla 4) después del primer episodio de leishmaniasis visceral tratada no ha sido establecida.

Un meta-análisis de estudios mostró que la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral y VIH reduce las tasas de recaídas.⁽¹⁶⁾

Hasta el momento, no hay estudios clínicos controlados que demuestren la superioridad de ninguno de los esquemas terapéuticos, por eso la elección del mismo debe considerar el perfil de toxicidad y las interacciones con otras drogas utilizadas por el paciente.

Se recomienda la profilaxis secundaria en todos los pacientes con recuento de linfocitos CD4 < 350 cél./mL. (Tabla 6.4).

Tabla 6.4. Esquemas recomendados para profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral y VIH

Tratamiento	Dosis
Anfotericina B liposomal	3–5 mg/kg/dosis i.v., cada 3 semanas
Anfotericina B desoxicolato	1,0 mg/kg dosis i.v., cada 2 semanas
Antimoniales pentavalentes i.v. o i.m.: estibogluconato sódico¹	20 mg/kg dosis i.v., cada 2 semanas

⁽¹⁾No disponibles en Uruguay

Reconstitución inmune

En contraste a lo que sucede con muchas otras infecciones oportunistas asociadas al VIH la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune parece ser muy poco frecuente.

Bibliografía

1. World Health Organization (2010) Control of Leishmaniasis: report of the meeting of the WHO Expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva: WHO Technical Report Series 949
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 25/09/2015.
3. Jeronimo SMB, De Queiroz Souza A, Pearson RD. Genero Leishmania: Leishmaniasis Visceral (Kala–azar), cutánea y mucocutánea. En: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 6ª ed. 2007: p3145–56
4. Salomon OD, Basmadján Y, Fernández MS, Santini MS. Lutzomyia longipalpis in Uruguay: the first report and the potential of visceral leishmaniasis transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011; 106: 381–82
5. Universidad de la Republica. Informe de actividades. Primer Brote de Leishmaniasis de transmisión Autóctona Localidad: Arenitas Blancas, Salto. Proyecto CSIC: «Distribución y estacionalidad del vector Lutzomyia Longipalpis». Febrero 2015.
6. Van Griensven J, Carrillo E, Lopez–Velez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 286–99
7. Saporito L, Giammanco G, De Grazia S, Colomba C. Visceral leishmaniasis: host–parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. Intern J Infect Dis 2013; 17: e572–e576
8. Monge–Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López –Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. Plos Negl Trop Dis 2014; 8: e3021. doi:10.1371/journal.pntd.0003021
9. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, N P A, Lindoso JAL. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. J Trop Med 2012; 7: article ID 281572
10. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev 2008; 21:334–59
11. Srivastava A, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2011; 105: 1–6
12. Organización Panamericana de la Salud. (2013) Leishmaniasis en las Américas. Recomendaciones para el tratamiento.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania–HIV/2015.
14. Monge–Maillo B, Lopez–VelezR. Therapeutic Options for Visceral Leishmaniasis. Drugs 2013; 73:1863–88
15. Ministerio de Salud Pública. Universidad de la Republica. Guía de diagnóstico, tratamiento y control de la Leishmaniasis Visceral en Uruguay. Abril–2016.

16. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:e1153

Criptosporidiosis

MARIANA GUIRADO, CAROLINA IGLESIAS, ZAIDA ARTETA

Constituye la parasitosis más frecuente causante de diarrea en pacientes con VIH, especialmente en aquellos con recuentos de linfocitos T CD4 < 200 cél./mL, siendo más prevalente en los cuadros de diarrea de duración mayor a dos semanas. ⁽¹⁻³⁾

Cryptosporidium es un protozooario parásito, y existen más de 20 especies, *C. hominis* y *C. parvum* son las que más frecuentemente afectan a humanos. ⁽⁴⁻⁶⁾

La distribución es mundial. Los humanos adquieren la infección a través de la ingesta de ooquistes, principalmente a través de la ingesta de agua y alimentos contaminados.

La susceptibilidad, sintomatología y gravedad están asociadas a la inmunidad celular del paciente. Así, el principal factor de riesgo en pacientes con VIH es el grado de inmunosupresión. Otros factores de riesgo incluyen: sexo, edad, raza, prácticas sexuales, contacto con niños, contacto con animales domésticos y de granja. ^(7, 8)

La frecuencia reportada en pacientes con VIH con diarrea en países de Latinoamérica varía del 13% a 35%. ⁽⁹⁾ En Uruguay se señala una frecuencia entre un 8% a 14% en población VIH-SIDA. ⁽¹⁰⁾

De acuerdo a datos en pacientes con VIH que ingresaron al Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas por diarrea, en el período enero de 2007 a agosto de 2009, en 25% de los casos se identificó *C. parvum*. ⁽¹¹⁾

Prevención

La infección se asocia a ingestión de agua y alimentos contaminados con ooquistes infectantes, baño en aguas recreativas, contacto con animales y transmisión interhumana, incluso existen reportes de transmisión nosocomial. Se ha descrito transmisión sexual asociada a las prácticas ano-genitales y ano-orales.

La dosis infectiva es baja (1 a 10 ooquistes), los ooquistes son infectantes desde que se eliminan, pudiendo persistir viables durante 6 meses en condiciones de humedad. Los ooquistes son resistentes a la desinfección incluyendo la cloración,

por lo que el tratamiento convencional del agua no es totalmente efectivo en la eliminación de los ooquistes, pudiendo ser éstos resistentes además a los filtros de plantas potabilizadoras.

Un estudio controlado aleatorizado demostró en pacientes en estadio SIDA que el lavado de manos frecuente disminuye el número de episodios de enfermedad diarreica.⁽¹²⁾

El riesgo de diarrea por *Cryptosporidium* ha disminuido luego de la introducción de la terapia antirretroviral combinada.⁽¹³⁾

Teniendo en cuenta sus vías de transmisión se recomienda en huéspedes susceptibles (pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ < 200/mL) las siguientes medidas:^(14,15)

- Educación respecto a las vías de transmisión.
- Lavado de manos.
- Higiene de alimentos, con agua limpia «por arrastre».
- Evitar la ingesta de mariscos crudos, particularmente ostras.
- Ingesta de agua embotellada, filtrada o hervida.
- No exposición a aguas recreacionales.
- Evitar exposición a personas infectadas, niños con pañales y heces de animales.
- Evitar prácticas sexuales oro–anales sin barrera de látex.

El inicio oportuno de TARV constituye la mejor medida profiláctica.

La eficacia de la profilaxis farmacológica es discutida. Existe escasa evidencia de un posible efecto protector del uso de claritromicina, rifabutina y nitazoxanida.^(16, 17) Con la evidencia disponible no se recomienda el uso de fármacos como medida profiláctica de manera sistemática.

Presentación clínica

El cuadro clínico varía según las características del huésped, como la edad y el estado inmunitario; así como con la especie parasitaria y la cantidad de ooquistes ingeridos.⁽¹⁸⁾ *Cryptosporidium* es la causa principal de diarrea de evolución subaguda o crónica. Es causa frecuente de repercusión general, dolor abdominal y vómitos, pudiendo ocasionar la muerte. La afección extradigestiva es poco frecuente, se ha descrito principalmente a nivel de vía biliar y aparato respiratorio.⁽¹⁹⁾

El signo clínico más común de la criptosporidiosis es la diarrea, presente en el 92% de los casos, siendo habitualmente abundante y acuosa. Esta diarrea puede generar gran repercusión hidroelectrolítica y nutricional, y llevar a complicaciones graves e incluso la muerte del paciente.⁽²⁰⁾

El período de incubación varía en función de la cepa involucrada y es de 1 a 30 días, siendo habitualmente de una a dos semanas.

El desarrollo de la infección intestinal por *Cryptosporidium spp.*, las manifestaciones clínicas y la aparición de complicaciones extraintestinales dependerán del recuento de linfocitos CD4. Cuando los linfocitos CD4 son superiores a 150–200 cél./mL la infección habitualmente se autolimita tras 7–15 días y se caracteriza por diarrea acuosa, malestar abdominal, anorexia, vómitos y fiebre.

Si los linfocitos T CD4 se encuentran entre 50 y 100 cél./mL la diarrea puede cronificarse, generar malabsorción y repercusión general marcada; cuando el número es inferior a 50 CD4/mL el curso de la enfermedad es de mayor gravedad. Según la tasa de diarrea y el tiempo de evolución, puede presentarse con marcada alteración hidroelectrolítica, deshidratación severa, así como gran repercusión sobre el estado nutricional.

Otra manifestación descripta es la colangitis, que es más frecuente en estados de inmunodepresión severa, con recuentos de CD4 menor de 50 cél./mL asociándose a mal pronóstico.

La criptosporidiosis puede ocasionar compromiso apendicular, respiratorio, esofágico, gástrico, pancreático y de oído medio.

El diagnóstico diferencial, particularmente en pacientes con inmunosupresión grave, es amplio e incluye causas infecciosas y no infecciosas entre las que destacan: *Isospora belli*, microsporidiosis, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella spp.*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Cyclospora cayetanensis*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Citomegalovirus*, *Histoplasma capsulatum*, enteropatía asociada al VIH, sarcoma de Kaposi y neoplasias colorrectales.

Diagnóstico

Se recomienda realizar estudios diagnósticos en busca de *Cryptosporidium sp.* en pacientes con VIH que:

- Presenten diarrea y CD4 < 200 cél./mL
- Presenten diarrea subaguda–crónica independientemente del nivel de CD4
- Pacientes en quienes se plantee criptosporidiosis extraintestinal

El diagnóstico puede confirmarse mediante diversas técnicas.^(21–26)

Es importante tener en cuenta que los ooquistes no son de fácil visualización en el estudio coproparasitario sin técnicas especiales, por lo que su valor predictivo negativo es bajo si estas no se realizan.

Estudio coproparasitario o microscópico de materia fecal con tinción de Ziehl-Neelsen modificado o Kinyoun. Debido a la eliminación intermitente de ooquistes, para aumentar la sensibilidad de la técnica se requiere el estudio de tres muestras. Relativamente sencillo y económico. Requiere personal capacitado. Sensibilidad de 37%–85%, especificidad 98%–100%.

- Técnica de inmunofluorescencia directa en materia fecal. Elevada sensibilidad 98%–100% y especificidad 96%–100%.
- Detección de antígenos parasitarios mediante inmunocromatografía; métodos rápidos, visuales, fáciles de implementar. Sensibilidad 75%–80%, útil como método de *screening*. Los test rápidos pueden utilizarse en el lugar de atención, el resultado toma 15 minutos. No disponible en laboratorios clínicos habitualmente en Uruguay.
- Detección de antígenos parasitarios con técnica de ELISA: más costoso y requiere mayor tiempo para su ejecución. Sensibilidad 66%–100%; especificidad 93%–100%. No disponible en laboratorios clínicos en nuestro medio.
- Identificación molecular en general mediante PCR en materias fecales. Sensibilidad 97%–100%, especificidad 100%. Permite determinar la especie, no distingue infección activa. Es costoso y no se encuentra disponible en Uruguay. Se utiliza principalmente en ensayos clínicos y con fines epidemiológicos.
- Estudio histológico: la criptosporidiosis puede diagnosticarse mediante estudio histológico de biopsias de intestino con hematoxilina-eosina.

Ante la sospecha diagnóstica se recomienda el uso de técnicas de microscopía óptica mediante tinción de Ziehl-Neelsen o Kinyoun en tres muestras de materia fecal o el uso de métodos inmunocromatográficos.

Tratamiento

El tratamiento de elección lo constituye el inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) que, mediante la restauración de la función inmune, logra la completa resolución de los síntomas y el *clearance* parasitario.⁽²⁷⁾ Múltiples antimicrobianos han sido propuestos y estudiados para el tratamiento de la criptosporidiosis. Existe alguna evidencia favorable para el tratamiento con nitazoxanida y paromomicina en combinación con macrólidos. Ninguno ha logrado buenos resultados en pacientes severamente inmunosuprimidos en ausencia de TARV.

La adecuada hidratación, nutrición y sustitución de nutrientes perdidos ayuda a la restauración de la función de la mucosa intestinal, mejora la respuesta inmune y ayuda a la rehabilitación de la barrera intestinal.

Para el tratamiento sintomático puede utilizarse crema de bismuto o loperamida. Opiáceos, como la tintura de opio, constituyen una opción en caso de falla con loperamida.

El TARV debe instaurarse precozmente en los pacientes con VIH inmunodeprimidos que presentan criptosporidiosis, dado que ningún antimicrobiano ha logrado clara efectividad en esta situación. Los inhibidores de proteasa tienen acción antiparasitaria *in vitro* y en modelos animales y han sido propuestos como primera opción de tratamiento en pacientes con *Cryptosporidium* sp.⁽²⁷⁾

La nitazoxanida es un antiparasitario perteneciente a la familia de los tiazoles. Produce una reducción en la duración de la diarrea y un aumento en el *clearance* parasitario. La efectividad no ha sido demostrada en inmunodepresión severa (CD4 < 50 cél./mL).⁽²⁸⁾ La dosis es de 500-1000 mg dos veces al día, administrada con las comidas, hasta que los síntomas se resuelvan y los ooquistes sean eliminados de las materias. La duración del tratamiento es de 14 días en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 mayores a 50 cél./mL, con recuentos menores se puede mantener el tratamiento durante 8 semanas.⁽²⁹⁾

Los efectos adversos son en general leves y transitorios, principalmente vinculados al tracto gastrointestinal.

La paromomicina es un aminoglucósido no absorbible que afecta a los parásitos intracelulares pero no a los extracelulares. Se absorbe mal después de su administración oral y alcanza concentraciones elevadas en la luz del colon. Por vía parenteral puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad. En combinación con azitromicina logró una discreta mejoría clínica y disminución de la excreción de ooquistes en un pequeño estudio.⁽³⁰⁾

Cuando existe compromiso de la vía biliar hay que considerar la colecistectomía o la realización de colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada con colocación de un stent en la vía biliar de acuerdo a la situación clínica.

El tratamiento farmacológico dirigido a *Cryptosporidium* sp. se considera un tratamiento alternativo y en caso de administrarse siempre debe ser en conjunto con la administración de TARV.

Recomendaciones

- **Reposición hidroelectrolítica.**
- **Uso de inhibidores de la motilidad intestinal.**
- **Inicio de TARV lo antes posible.**

- En caso de utilizarse se recomienda utilizar nitazoxanida 500-1000 mg v.o. cada 12 horas durante 2 a 8 semanas junto con el inicio de TARV. Otra opción es el uso de paromomicina 1 gramo cada 12 horas junto con azitromicina 600 mg v.o./día por 4 semanas, seguido de paramomicina 1 g cada 12 horas por 8 semanas.
- Si existe compromiso de vía biliar puede considerarse la realización de colecistectomía, papilectomía, o colocación endoscópica de stent en vía biliar según la situación clínica.

Embarazo. En pacientes con VIH embarazadas cursando criptosporidiosis es imperativo el inicio inmediato de rehidratación y del tratamiento antirretroviral. No hay evidencia de teratogenia ni otros efectos adversos vinculados al uso de nitazoxanida, paromomicina o azitromicina en humanos ni animales. Sin embargo los datos son escasos y muchos expertos recomiendan evitar su uso de ser posible.⁽³¹⁾ Dada la escasa evidencia que apoye la efectividad de dichos fármacos para el tratamiento de la criptosporidiosis, y la falta de datos respecto a su seguridad en este contexto, se recomienda evitar su uso de ser posible.

Inicio de tratamiento antirretroviral

El TARV constituye el tratamiento más importante en pacientes con infección por *Cryptosporidium* sp al lograr la recuperación inmune. Debe iniciarse lo antes posible una vez estabilizado el paciente y puede por sí mismo resolver los síntomas, constituyendo el tratamiento de primera elección.

Existe alguna evidencia a favor de la inclusión de un inhibidor de la proteasa en la terapia combinada dado que *in vitro* y en modelos animales pueden inhibir a *Cryptosporidium*.

Tratamiento de mantenimiento

Consiste en mantener el TARV ya que la recuperación inmune evita las nuevas re-infecciones.

Reconstitución inmune

La infección con *Cryptosporidium* sp no se ha asociado con modificaciones en las poblaciones linfocitarias, en el nivel de interleuquinas o interferón en pacientes

con VIH. Se han reportado dos casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a infección por *Cryptosporidium*, ambos extraintestinales. (32, 33)

Bibliografía

1. White C. Género *Cryptosporidium*. En: Mandell G Bennett, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas principios y práctica 7ma edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 3545–3559.
2. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis* 2009; 9:155.
3. Pavie J, Menotti J, Porcher R, Donay JL, Gallien S, Sarfati C, et al. Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era. *Int J Infect Dis* 2012; 16:e677–e679
4. Brett A Mackay M, Ward H. *Cryptosporidium* Species: New Insights and Old Challenges. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 903–8
5. Adamu H, Petros B, Zhang G, Kassa H, Amer S, Ye J, et al. Distribution and clinical manifestations of *Cryptosporidium* Species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia. *PLOS Negl Trop Dis*. 2014;8(4): e2831. doi:10.1371/journal.pntd.0002831
6. Checkley W, White AC, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 85–94
7. O'Connor R, Shaffie R, Kang G, Ward HD. *Cryptosporidiosis* in patients with HIV–AIDS. *AIDS* 2011; 25: 549–60
8. Nsagha DS, Njunda AL, Assob NJ, Ayima CW, Tanue EA, Kibu OD. Intestinal parasitic infections in relation to CD4(+) T cell counts and diarrhea in HIV/AIDS patients with or without antiretroviral therapy in Cameroon. *BMC Infect Dis* 2016; 16:9
9. Del Coco VF, Cordoba M, Basualdo JA. *Criptosporidiosis: una zoonosis emergente*. *Rev Arg Microbiol* 2009; 41: 185–96
10. Calegari L, Salvatella R, Gezuele E, Zanneta E, Acuña AM, Ballesté R, et al. Enfermedades parasitarias y micóticas en Uruguay. Reseña cuali–cuantitativa de situación 2004. Montevideo: Organización Panamericana de la Salud, 2004.
11. Tenaglia K, Medina J, Savio E. Prevalencia de las enfermedades digestivas oportunistas en pacientes VIH. XV Congreso Panamericano de Infectología. Punta del Este, 2011.
12. Huang D, Zhou J. Effect of intensive handwashing in the prevention of diarrheal illness among patients with AIDS: a randomized controlled study. *J Med Microbiol* 2007; 56: 659–63
13. Caccio S, Pozio E. Advances in the epidemiology, diagnosis and treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 429–43
14. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult->

- and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/323/ cryptosporidia (consultado 17 de diciembre de 2015).
15. Cope JR, Prosser A, Nowicki S, Roberts MW, Roberts JM, Scheer D. Preventing community-wide transmission of *Cryptosporidium*: a proactive public health response to a swimming pool-associated outbreak--Auglaize County, Ohio, USA. *Epidemiol Infect* 2015; 143:3459-67
 16. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Loveless MO, Ward DJ, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. *JAMA* 1998; 279: 384-86
 17. Abubakar II, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman N. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004932. DOI: 10.1002/14651858.CD004932.pub2
 18. Chen XM, Keithly J, Paya C, LaRusso N. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 34: 1723-31
 19. Reina FT, Ribeiro CA, Araújo RS, Matté MH, Castanho RE, Tanaka II. Intestinal and pulmonar infection by *Cryptosporidium parvum* in two patients with HIV/AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016; 58:e21
 20. Dey A, Ghoshal U, Agarwal V, Ghoshal UC. Genotyping of *Cryptosporidium* Species and Their Clinical Manifestations in Patients with Renal Transplantation and Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Pathog* 2016; 2016: 2623602. doi: 10.1155/2016/2623602. Epub 2016 Feb 14
 21. Elsafi SH, Al-Magati H, Houssein MI, Adam A, Abu Hassan M, Zahrani E. Comparison of microscopy, rapid immunoassay, and molecular techniques for the detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol Res* 2013; 112: 1641-46
 22. Uppal B, Singh O, Chadha S, Jha AK. A Comparison of Nested PCR Assay with Conventional Techniques for Diagnosis of Intestinal Cryptosporidiosis in AIDS Cases from Northern India. *J Parasitol Res* 2014; 706105. doi:10.1155/2014/706105
 23. Shimelis T, Tadesse E. Performance evaluation of point-of-care test for detection of *Cryptosporidium* stool antigen in children and HIV infected adults. *Parasit Vectors* 2014; 7: 227
 24. Omoruyi B, Nwodo U, Udem C, Okonkwo F. Comparative Diagnostic Techniques for *Cryptosporidium* Infection. *Molecules* 2014; 19: 2674-83. doi:10.3390/molecules19022674
 25. Acuña A, González PM, Cabrera MJ, González M, Fernández A. Aportes al diagnóstico de *Cryptosporidium* spp. en heces. I Congreso Uruguayo de Infectología. Montevideo, 2009.
 26. Llewellyn S, Inpankaew T, Nery SV, Gray DJ, Verweij JJ, Clements AC. Application of a Multiplex Quantitative PCR to Assess Prevalence and Intensity Of Intestinal Parasite Infections in a Controlled Clinical Trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 Jan 28;10(1):e0004380.
 27. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, Serio G, Brandonisio O, Angarano G, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 213-17
 28. Hommer V, Eichholz J, Petry F. Effect of antiretroviral protease inhibitors alone, and in combination with paramomycin, on the excystation, invasion and in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 359-64

29. Rossignol J. Nitazoxanida in the treatment of acquired immune–deficiency syndrome–related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 887–94
30. Stockis A, Allemon AM, De Bruyn S, Gengler C. Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man using single ascending oral doses. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 213–20
31. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998; 178: 900–903
32. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk* 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2011.
33. Balkhair A, Ahamed S, Sankhla D. Unmasking Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. A report of five cases and review of the literature. *SQU Med J* 2011; 11: 95–103
34. Sullivan T, Reese L, Huprikar S, Lee M. Pulmonary cryptosporidiosis and immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and review. *Int J STD AIDS*. 2013; 24: 333–34. doi: 10.1177/0956462412472424

Diarrea por *Isospora (Cystoisospora) belli*

MARIANA GUIRADO, CAROLINA IGLESIAS, ZAIDA ARTETA

Cystoisospora belli (anteriormente denominada *Isospora belli*) es un parásito, protozooario, de la familia Eimeriidae.^(1,2)

Infecta al hombre, se desarrolla en un ciclo antroponótico y se transmite a través de alimentos, agua o fómites contaminados con materia fecal humana. Se ha descrito la transmisión sexual en el contexto de prácticas oro-anales.^(3,4)

Tiene mayor incidencia en adultos jóvenes, se ha asociado con brotes diarreicos en instituciones cerradas, en inmigrantes y en pacientes con VIH.

Es de distribución mundial, siendo más frecuente en climas tropicales y subtropicales, fundamentalmente en países en desarrollo. Se le ha atribuido el 10%-20% de los casos de diarrea en países tropicales.⁽⁵⁾ La prevalencia descrita en Sudamérica fluctúa entre 1,8% y 32,2%.⁽⁶⁾

Es una infección oportunista frecuente en pacientes con VIH con inmunodepresión, predomina cuando el nivel de linfocitos T CD4 es menor a 200/mL.⁽⁷⁻⁹⁾

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARV) ha disminuido su prevalencia de 4,8% a 1%.⁽¹⁰⁾ En Uruguay se ha estimado una prevalencia de 4%-6% en personas con VIH.⁽¹¹⁾

Cabrera et al. estudiaron muestras de materia fecal de 284 pacientes asistidos en el Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas en el período 2005-2008, obteniendo 111 coproparasitarios positivos, identificándose *Cystoisospora belli* en 9 casos mediante Ziehl Neelsen/Kinyoun.⁽¹²⁾

En pacientes con VIH internados en el Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas presentando sintomatología digestiva, entre enero de 2007 y julio de 2009, se confirmó infección por *Cystoisospora belli* en 15% de los casos.⁽¹³⁾

Prevención

La infección se adquiere mediante la ingesta de ooquistes a través de agua, alimentos contaminados o fómites. Las medidas de prevención incluyen el adecuado lavado de manos e higiene de fómites y alimentos, particularmente frutas y verduras,

previo a su consumo. En caso de viajes a zonas sin saneamiento se recomienda el consumo de bebidas embotelladas y de frutas y verduras cocidas.

Se ha descrito la infección a través de prácticas sexuales oro-anales, por lo que se recomienda evitar prácticas sexuales oro-anales sin barrera de látex en personas con VIH con CD4 < 200 cél./mL.

Profilaxis farmacológica

En cuanto a la profilaxis farmacológica existe alguna evidencia respecto al efecto protector de la administración de trimetoprim-sulfametoxazol vo a dosis de 80/400 mg/día o 160/800 mg diario o 3 veces/semana en pacientes con VIH y CD4 < 200 cél./mL.^(14,15)

El inicio oportuno del TARV logra mantener un adecuado nivel inmunitario y constituye la principal herramienta de profilaxis.

Presentación clínica

La infección por *Cystoisospora belli* puede ser oligosintomática, asintomática o producir cuadros de diarrea aguda autolimitada en personas inmunocompetentes. El período de incubación es habitualmente de una semana y la enfermedad diarreaica dura 2-3 semanas, aunque en ocasiones puede persistir por meses. Las heces son pastosas o líquidas, abundantes y frecuentes (4 a 10 por día).

Otros síntomas que se observan con frecuencia son dolor abdominal, meteorismo, náuseas, malestar general y fiebre de baja entidad.

En el hemograma es frecuente la leucocitosis y eosinofilia moderada o alta (promedios de 4.500 eosinófilos/mm³).⁽¹⁶⁾

En personas inmunocomprometidas la infección produce diarrea acuosa prolongada o crónica. La evolución es de semanas a meses y se acompaña de una astenia marcada, puede ocasionar deshidratación y adelgazamiento considerable y las recurrencias son comunes.^(17, 18)

En pacientes con VIH gravemente inmunodeprimidos ha sido descrito compromiso de la vía biliar, artritis reactiva y enfermedad diseminada.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Los diagnósticos diferenciales a considerar en los pacientes con VIH con inmunodepresión que se presentan con diarrea son los mencionados en el capítulo de *Cryptosporidium*.

Diagnóstico

El diagnóstico habitualmente se realiza mediante la identificación de ooquistes de *Cystoisospora belli* en la materia fecal. La identificación puede realizarse mediante:

- Observación microscópica directa o con técnicas de tinción de Ziehl Neelsen modificada /Kinyoun en materia fecal.
- Técnicas de diagnóstico molecular (PCR) en materia fecal.
- Examen de muestras de aspirado duodenal o estudio histológico de muestras de biopsia intestinal.

La técnica de PCR *real-time* para la identificación de *C. belli* en materias fecales demostró una sensibilidad y especificidad del 100%, se destaca como ventaja detectar *C. belli* aún en los pacientes que eliminan muy bajo número de ooquistes. Es un método más costoso. Actualmente no se encuentra disponible en Uruguay. Se propone su uso en el contexto de estudios epidemiológicos.⁽²²⁻²⁴⁾

Ante la sospecha clínica se plantea la realización de estudio coproparasitario (tres muestras obtenidas cada 2-3 días) con realización de microscopía directa y técnicas de tinción. Eventualmente puede considerarse la necesidad de obtener muestras de aspirado duodenal o biopsia intestinal si no se arriba al diagnóstico mediante el estudio coproparasitario.

Tratamiento

El manejo clínico incluye la reposición hidroelectrolítica, el tratamiento específico de la infección por *C. belli* y el inicio del TARV.

El tratamiento farmacológico de elección es en base a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) administrado por vía oral.^(25, 26) Puede considerarse la administración intravenosa en pacientes que no toleran la vía oral o no responden al tratamiento. Se recomienda administrar concomitantemente ácido fólico. Se han publicado reportes de pacientes tratados con sulfadiazina-pirimetamina con buena evolución, incluso en casos sin respuesta inicial al TMP-SMX.⁽²⁷⁾ Los tratamientos alternativos se recomiendan para pacientes con alergia o intolerancia a TMP-SMX.⁽²⁷⁻²⁹⁾ En la tabla 6.5 se resumen los tratamientos de elección y alternativos

En pacientes embarazadas el diagnóstico y el tratamiento de elección para *C. belli* con TMP-SMX no se modifican. La administración de TMP-SMX durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un discreto aumento del número de malformaciones cardiovasculares e hipospadias.⁽³⁰⁾ Debido a ello, se puede valorar suspender la profilaxis secundaria con TMP-SMX durante el primer trimes-

Tabla 6.5. Tratamiento de *Cystoisospora belli*

	Tratamiento	Dosis
De elección	TMP-SMX	160/800 mg v.o. 3-4 veces/día, 10 días + ácido fólico 10-15 mg/día
	TMP-SMX	160/800 mg v.o. c/12hs, 3-4 semanas + ácido fólico 10-15 mg/día
Alternativos	Ciprofloxacina	500 mg v.o. c/12hs, 7 días
	Pirimetamina	50-75 mg v.o. día, 10 días + ácido fólico 10-15 mg/día

tre de gestación. En cuanto a los tratamientos alternativos la ciprofloxacina no se ha utilizado históricamente en las pacientes embarazadas, aunque los reportes de su uso durante el embarazo no han evidenciado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas mayores. La pirimetamina se ha asociado a embriotoxicidad en animales.

Inicio de tratamiento antirretroviral

Se recomienda no diferir el inicio de TARV, el que puede iniciarse conjuntamente con el tratamiento de la cistosisporidiasis. El inicio oportuno del TARV previene las recidivas.

La mejoría de la inmunidad asociada a la administración de TARV se ha asociado al *clearance* de estos parásitos oportunistas. ⁽³¹⁾

Tratamiento de mantenimiento

En cuanto a la profilaxis secundaria, un estudio prospectivo comparó la recu-

Tabla 6.6. Terapia de mantenimiento recomendada en isosporiasis.

	Tratamiento	Dosis
De elección	TMP-SMX	160/800 mg v.o., 3 veces/semana
	TMP-SMX	80/400 mg v.o., día
Alternativos	Pirimetamina + sulfadiazina	25 mg v.o. + 500 mg v.o., día
	Ciprofloxacina	500 mg vo, día

rrencia de cistosisporidias bajo TMP-SMX, pirimetamina-sulfadiazina o placebo; evidenciando que todos los pacientes que recibieron profilaxis farmacológica se mantuvieron asintomáticos.⁽³²⁾

La profilaxis secundaria debe mantenerse hasta que, con la TARV, la persona aumente el recuento de linfocitos T CD4 a un valor > 200 cél./mL durante al menos seis meses.

Reconstitución inmune

No existen, al momento, reportes de casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) vinculados a la infección por *Cystoisospora belli*.

Se han reportado casos de cistosisporidiasis crónica persistente a pesar del tratamiento estándar, profilaxis secundaria, y una buena respuesta virológica e inmunológica a la TARV.⁽³²⁻³⁴⁾

Bibliografía

1. Suh K, Kozarsky P, Keystone J. Cyclospora cayentanensis, Isospora belli, género Sarcocystis, Balantidium coli y Blastocystis hominis. En: Mandell G Bennett, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas principios y práctica 7ma edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 3560–3567.
2. Legua P, Seas C. Cystoisospora and Cyclospora. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 479–83
3. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of non-viral STIs. Sex Transm Inf 1998; 74: 95–100
4. Neira O, Barthel E, Wilson G, Muñoz N. Infección por Isospora belli en pacientes con infección por VIH. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Rev Chil Infect 2010; 27: 219–27
5. Nelson M, Dockrell DH, Edwards S. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals. HIV Medicine 2011; 12: 1–140.
6. Guardis M del V. Isospora belli. En: Basualdo JM, Coto C, de Torres RA. Microbiología Biomédica 2da edición. Ed Atlante, Buenos Aires 2006; 1194–1197.
7. Centers for Disease Control: Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985; 34:373–75
8. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. BMC Infectious Diseases 2009; 9:155
9. Chagas D, Resende D, Cabrine-Santos M, Correia D, Oliveita-Silva MB. Prevalence and Genetic Characterization of Cryptosporidium spp. and Cystoisospora belli HIV-infected patients. Rev Ins Med Trop Sao Paulo 2013; 55: 149–54
10. Paschoalette Rodrigues T, Martins Vale J, Castelo Branco I, Bezerra Sales de Queiroz T, de Souza C. Enteric Parasitic Infections in HIV/AIDS Patients Before and After the Highly Active Antiretroviral Therapy. Braz J Infect Dis 2008; 2:115–22

11. Calegari L, Salvatella R, Gezuele E, Zanneta E, Acuña AM, Ballesté R, et al. Enfermedades parasitarias y micóticas en Uruguay. Reseña cuali-cuantitativa de situación 2004. Montevideo: Organización Panamericana de la Salud, 2004.
12. Cabrera MJ, Pinato D, García J, Arteta Z, León D, Combol A, Falcao L, Fernández N, Acuña AM. Características de las enteroparasitosis en pacientes VIH/SIDA asistidos en el Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas- ASSE. XIII Congreso Uruguayo de Patología Clínica Poster 28-29 y 30. Publicado en Revista de XIII Congreso p. 34.
13. Tenaglia K, Medina J, Savio E. Prevalencia de las enfermedades digestivas oportunistas en pacientes VIH. XV Congreso Panamericano de Infectología. Punta del Este, 2011.
14. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan Cote d'Ivoire: a randomized trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999; 353: 1463-68
15. Guiguet M, Furco A, Tattevin P, Costagliola D, Molina J-M and The French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiology Group. HIV-associated *Isospora belli* infection: incidence and risk factors in the French Hospital Database on HIV. *HIV Medicine* 2007;8: 124-30
16. Noemí I. Eosinofilia y parasitosis. *Rev Chil Ped* 1999; 70: 435-40
17. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America 2013; A1-Z1. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
18. Bernard E, Delgiudice P, Carles M, Boissy C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, et al. Disseminated isosporiasis in an AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 699-701
19. González-Domínguez J, Roldán R. *Isospora belli* reactive arthritis in a patient with AIDS. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 618-20
20. Panel de expertos de GESIDA 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* 2008; 26: 356-79
21. Velásquez JN, di Risio CA, Etchart CB, Chertcoff AV, Nigro MG. First report of *Cystoisospora belli* parasitemia in a patient with acquired immunodeficiency síndrome. *Acta Parasitol* 2016; 61:172-7
22. ten Hove RJ, van Lieshout L, Brienen EA, Perez MA, Verweij JJ. Real-time polymerase chain reaction for Detection of *Isospora belli* in stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 280-83
23. Lalonde LF, Reyes J, Gajadhar AA. Application of a qPCR assay with melting curve analysis for detection and differentiation of protozoan oocysts in human fecal samples from Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 892-8
24. Abuin JC, Freuler C, Hauregui H, Laplumé H, Levy Hara G, Marino R et al. Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. 2008, Comisión de SIDA, SADI. Disponible en: infecciosashr.org/download/47/
25. Lasso B. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA.

- Rev Chil Infectol. 2011; 28: 440–460. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD. Clinical Manifestation and therapy of *Isospora belli* infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 87–90
26. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD. Clinical Manifestation and therapy of *Isospora belli* infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 87–90
 27. Ebrahimzadeh A, Bottone E. Persistent Diarrhea Caused by *Isospora belli*. Therapeutic response to Pyrimethamine and Sulfadiazine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 26:87–89
 28. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Pape JW. Trimethoprim–sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV–infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 885–88
 29. Weiss LM, Perlman DC, Sherman J, Tanowitz H, Wittner M. *Isospora belli* Infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 474–75
 30. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2011.
 31. Mohanty I, Panda P, Sahu S, Dash M, Venkat Narasimham M, Padhi S, et al. Prevalence of Isosporidiasis in relation to CD4 cell count among HIV–infected patients with diarrhea in Odisha, India. *Adv Biomed Res* 2013; 2(3): 61. doi: 10.4103/2277–9175.115810
 32. Pape W, Verdier RI, Johnson W. Treatment and Prophylaxis of *Isospora belli* Infection in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Eng J Med* 1989; 320: 1044–47
 33. Boyles T, Black J, Meintjes G, Mendelson M. Failure to Eradicate *Isospora belli* Diarrhoea Despite Immune Reconstitution in Adults with HIV– A case series. *PLoS One* 2012; 7(8):e42844

Microsporidiasis

MARIANA GUIRADO, CAROLINA IGLESIAS, ZAIDA ARTETA

Los microsporidios son protistas eucariotas, vinculados filogenéticamente a los hongos. Constituyen parásitos intracelulares obligados, son ubicuos y de distribución mundial.⁽¹⁻⁴⁾

Existen alrededor de 1500 especies, 14 de ellas se han asociado a infecciones en humanos, siendo *Enterocytozoon bienewisi* y *Encephalitozoon intestinalis* las más frecuentes.⁽⁵⁻⁷⁾ Las esporas constituyen las formas infectantes. Producen principalmente infecciones zoonóticas o transmitidas por agua, aunque otras vías de transmisión son posibles.⁽⁸⁾ Afectan principalmente a pacientes con VIH y menos de 100 linfocitos CD4/mL.^(2,5,8,9)

La prevalencia descrita es muy variable; en personas con VIH se describe entre 1,5% y 70%, mientras que en personas sin VIH se reportan de 1,3 a 22%. Desde el inicio de la era del tratamiento antirretroviral (TARV) las infecciones por *Microsporidium* han descendido marcadamente.^(10,11)

En Uruguay se reportó el primer caso de microsporidiasis en el año 2002.⁽¹²⁾ Datos publicados por Calegari et al. en 2004 señalan una frecuencia del 21% en población VIH-SIDA con diarrea en Uruguay.⁽¹³⁾ Cabrera et al. analizaron muestras de pacientes con VIH-SIDA asistidos en el Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC) entre marzo 2009-agosto 2010, 31 de 47 estudios coproparasitarios fueron positivos, 14 de ellos para microsporidios.⁽¹⁴⁾

Prevención

La ingesta de esporas es la principal vía de transmisión de la microsporidiasis. Las esporas pueden provenir de aguas recreacionales, de la ingesta de carnes poco cocidas u otros alimentos, de la ingesta de agua, del contacto con animales infectados y a través de prácticas sexuales oro-anales. Se cree que la transmisión vectorial a través de artrópodos, la transmisión interpersonal y la inoculación ocular son otras vías posibles de adquisición de microsporidios. La transmisión transplacentaria ha sido descrita en animales pero no en humanos.^(1,6,8,9,15)

Las medidas de prevención incluyen la ingesta de agua hervida o embotellada, la cocción adecuada de la carne y mariscos, un apropiado lavado de manos, y evitar la exposición a animales probablemente infectados.

No existe profilaxis farmacológica de eficacia y el inicio oportuno del TARV se considera la principal medida de profilaxis. La reconstitución inmune generada por el TARV ha reducido la presentación de síntomas clínicos asociados con la infección por *Microsporidium* en personas con VIH.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Para prevenir la infección por microsporidiosis en personas con VIH y menos de 100 linfocitos T CD4/mm³ se recomienda:⁽¹⁸⁻²²⁾

- ingesta de agua hervida, filtrada o embotellada,
- cocción adecuada de carnes,
- adecuado lavado de manos,
- limitar exposición a animales infectados,
- evitar prácticas sexuales oro-anales sin protección,
- evitar exposición a aguas recreacionales,
- inicio oportuno de TARV.

Presentación clínica

La presentación clínica varía según el estado inmunitario y la especie involucrada.

Las infecciones causadas por *E. bienewisi* se adquieren más comúnmente por la ingesta de esporas, ocasionando infección a nivel del epitelio de las células intestinales del duodeno y yeyuno.⁽²³⁾

La diarrea persistente es la forma de presentación clínica más frecuente. En pacientes no inmunodeprimidos *E. bienewisi* ha sido asociado a cuadros autolimitados de diarrea. En personas inmunodeprimidas, particularmente pacientes con VIH con menos de 100 CD4/mL, frecuentemente se observan síntomas como diarrea crónica, dolor abdominal, malabsorción y repercusión general. Habitualmente las deposiciones son 3 a 10 por día, líquidas, sin leucocitos ni sangre y suelen empeorar con las ingestas. La severidad de la diarrea se correlaciona con la magnitud del descenso de linfocitos T CD4.

Ha sido descrita infección por *E. bienewisi* del aparato respiratorio y de la vía biliar.

Las infecciones causadas por *Encephalitozoon* se han relacionado con la ingesta, ocasionando infección a nivel intestinal; o inhalación de esporas, desarrollando inicialmente infección del aparato respiratorio. La infección a través del trauma o contacto directo (particularmente a nivel del globo ocular) ha sido reportada. En

inmunodeprimidos causa cuadros de diarrea persistente y menos frecuentemente infecciones diseminadas (sinusitis, queratoconjuntivitis, encefalitis, traqueobronquitis, nefritis intersticial, hepatitis y miositis).^(24,25)

Los diagnósticos diferenciales a considerar en los pacientes con VIH con inmunodepresión que se presentan con diarrea son los mencionados en el capítulo de *Cryptosporidium*.

Diagnóstico

Se han descrito diversos métodos diagnósticos para *Microsporidium*:⁽²⁶⁻³¹⁾

- Microscopía óptica con técnicas de tinción, por personal experimentado, en muestras de heces, orina, lavado bronquioloalveolar, líquido cefalorraquídeo, sedimento de aspirado duodenal, líquido biliar, raspados nasales o de córnea. En el estudio de heces la eficacia diagnóstica aumenta si se analizan tres muestras. La sensibilidad varía según la concentración de microsporidios (60-100%) y la técnica utilizada, la especificidad es entre 82%-100%. La combinación de tinciones cromotropas y quimiofluorescentes proporcionan la máxima sensibilidad y especificidad. No diferencian la especie involucrada.
- Estudio histológico con técnicas de tinción en muestras de intestino delgado. Es particularmente útil en pacientes con diarrea crónica en quienes no haya sido posible establecer el diagnóstico mediante el estudio de heces.
- Estudio con microscopía electrónica: es costoso y no se realiza rutinariamente en la práctica clínica, permite identificar la especie.
- Detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia: limitada utilidad como técnica diagnóstica, pero puede ser importante en el marco de estudios epidemiológicos.
- Biología molecular: la reacción en cadena de polimerasa (PCR) permite identificar la especie involucrada, tiene alta sensibilidad (97,9%) y especificidad (100%). Es costosa y se realiza en laboratorios especializados. No está disponible en nuestro medio.

Para el diagnóstico en la práctica clínica se recomienda realizar examen parasitológico de tres muestras de heces con microscopía con tinción tricrómica o Gram-Cromotrope en un laboratorio experimentado. De persistir la sospecha clínica, y no lograrse el diagnóstico mediante el estudio de las heces, se puede recurrir a la biopsia de pared intestinal con estudio histológico.

Tratamiento

Varios han sido los tratamientos propuestos para la infección por *Microsporidium* en pacientes con VIH.⁽³²⁻³⁵⁾ El TARV constituye la principal herramienta terapéutica en los pacientes con microsporidiosis y debe comenzarse precozmente. Muchos pacientes requieren reposición hidroelectrolítica y en algunos casos son necesarios complementos nutricionales. El uso de inhibidores de la motilidad intestinal, como loperamida, puede ser de utilidad.

Dentro de los antimicrobianos que han demostrado efectividad para algunas especies, se destacan:

- **Albendazol:** ha demostrado efectividad en el tratamiento de las infecciones causadas por *Encephalitozoon*, pero no en las infecciones causadas por *E. bienewsi* ni *V. corneae*. Albendazol produce mejoría sintomática en infecciones causadas por *E. bienewsi* pero no elimina la infección.
- **Fumagilina:** es un antimicrobiano producido por *Aspergillus fumigatus*, su administración sistémica ha demostrado efectividad en el tratamiento de infecciones por *E. bienewsi*, también ha evidenciado efectividad para uso tópico en casos de afectación ocular.⁽³⁶⁾ No se encuentra disponible en Uruguay.

Recomendaciones:

- **Iniciar TARV.**
- **Reposición hidroelectrolítica. Soporte nutricional. Inhibidores de la motilidad intestinal.**
- **En infecciones por *E. intestinalis* se recomienda albendazol 400 mg v.o. cada 12 horas por 2 a 4 semanas.**
- **En infecciones por *E. bienewsi* se recomienda el uso de fumagilina, pero la misma no se encuentra disponible en Uruguay. El uso de otros fármacos puede valorarse individualmente, pero no existen evidencias para realizar recomendaciones generales respecto a su uso.**

Embarazo: en pacientes embarazadas la rehidratación y el inicio de TARV resultan de fundamental importancia. En lo que respecta a la terapéutica específica existen aspectos importantes a considerar. Ninguno de los fármacos recomendados resulta seguro durante el embarazo. El albendazol es teratogénico y embriotóxico en animales y aunque la absorción en humanos es limitada, su uso excepcionalmen-

te se justifica en el primer trimestre. En el segundo y tercer trimestre se recomienda valorar riesgos y beneficios y decidir en cada caso concreto. La fumagilina se ha asociado a alteración en el desarrollo en animales, no existen datos en humanos, pero no se recomienda habitualmente durante la gestación, aunque su uso tópico puede ser considerado.⁽³⁷⁾

Inicio de tratamiento antirretroviral

El TARV constituye el pilar más importante del tratamiento en la mayor parte de los pacientes con microsporidiasis y se debe iniciar lo antes posible.

Tratamiento de mantenimiento

Continuar con la terapia antirretroviral constituye el tratamiento de mantenimiento de mayor importancia. No es claro el beneficio de utilizar tratamiento de mantenimiento la microsporidiasis.

En el caso de afectación ocular, una vez resuelta la infección, se puede suspender el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4 mayores a 200/mL, si los linfocitos TCD4+ descienden nuevamente a menos de 200/mL la terapéutica debe reinstalarse.

Para otras manifestaciones clínicas no existe evidencia respecto a la terapéutica de mantenimiento, puede considerarse su uso hasta que con el TARV el recuento de linfocitos TCD4+ sea mayor de 200/mL.

Reconstitución inmune

La reconstitución inmune vinculada al TARV disminuye el riesgo de enfermedad por *Microsporidium*. Sólo se ha reportado un caso de SIRI a forma de presentación con afectación peritoneal difusa y granulomas en intestino delgado asociados a microsporidiasis.⁽³⁸⁾

Bibliografía

1. Weis L. Microsporidiosis. En: Mandell G Bennett, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas principios y práctica 7ma edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 3386–3389.
2. Galván AL, Martín Sánchez AM, Pérez Valentín MA, Henriques-Gil N, Izquierdo F, Fenoy S et al. First Cases of Microsporidiosis in Transplant Recipients in Spain and Review of Literature. J Clin Microbiol 2011; 49: 1301–06

3. Gill E, Fast N. Assessing the Microsporidia–fungi relationship: Combined phylogenetic analysis of eight genes. *Gene* 2006; 375: 103–9
4. Capella–Gutiérrez S, Marcet–Houben M, Gabaldón T. Phylogenomics supports microsporidia as the earliest diverging clade of sequenced fungi. *BMC Biology* 2012; 10:47
5. Sokolova O, Demyanov A, Bowers L, Didier E, Yakovlev A, Skarlato S, Sokolova Y. Emerging Microsporidiam Infections in Russian HIV–Infected Patients. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2102–8
6. Didier S. Microsporidiosis: An emerging and opportunistic infection in humans and animals. *Acta Tropica* 2005; 94: 61–76
7. Corradi N. Microsporidia: Eukaryotic Intracellular Parasites Shaped by Gene Loss and Horizontal Gene Transfers. *Ann Rev Microbiol* 2015; 69: 167–83
8. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: Epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2010; 34: 450–64
9. Didier S, Weiss L. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(5):485–492
10. Stark D, Barratt JL, van Hal, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical Significance of Enteric Protozoa in the Immunosuppressed Human Population. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 634–50
11. Nannini E, Okhuysen P. HIV 1 and the Gut in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:393–8
12. Fernández N, Combol A, Zanneta E, Acuña AM, Gezuele E. Primer diagnóstico de microsporidiosis humana en Uruguay. *Rev Med Uru* 2002; 18: 251–5
13. Calegari L, Salvatella R, Gezuele E, Zanneta E, Acuña AM, Ballesté R, et al. Enfermedades parasitarias y micóticas en Uruguay. *Reseña cuali–cuantitativa de situación 2004*. Montevideo: Organización Panamericana de la Salud, 2004.
14. Cabrera MJ, Pinato D, García J, Arteta Z, León D, Combol A et al. Características de las enteroparasitosis en pacientes VIH/SIDA asistidos en el Servicio de Enfermedades Infecciosas– ASSE. XIII Congreso Uruguayo de Patología Clínica Poster 28–29 y 30. Publicado en Revista de XIII Congreso pág. 34
15. Wang L, Zhang H, Zhao X, Zhang L, Zhang G, Guo M, et al. Zoonotic *Cryptosporidium* Species and Enterocytozoon *bieneusi* Genotypes in HIV–Positive Patients on Antiretroviral Therapy. *J Clin Microbiol* 2013; 52: 557–63
16. van Hal SJ, Muthiah K, Matthews G, Harkness J, Stark D, Cooper D, et al. Declining incidence of intestinal microsporidiosis and reduction in AIDS related–mortality following introduction of HAART in Sydney, Australia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 101: 1096–1100
17. Akinbo F, Okaka C, Omoregie R, Adamu H, Xia L. Unusual Enterocytozoon *bieneusi* Genotypes and *Cryptosporidium hominis* Subtypes in HIV–Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 157–61
18. Lasso B. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil Infect.* 2011; 28: 440–60
19. Abuin JC, Freuler C, Hauregui H, Laplume H, Levy Hara G, Marino R et al. Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. 2008, Comisión de SIDA, SADI. Disponible en: infecciosashr.org/download/47/

20. Panel de expertos de GESIDA 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* 2008; 26: 356–79
21. Nelson M, Dockrell DH, Edwards S. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV–seropositive individuals. 2011. *HIV Medicine* 2011; 12: 1–140
22. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America 2013; A1–Z1. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
23. Molina JM, Chastang G, Goguel J, Michiels J–F, Sarfati C, Desportes–Livage I et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double–blind controlled trial. *J Infect Dis* 1998; 177: 1373–77
24. Eligio–García L, Cano–Estrada A, Cortés–Campos A, Medina–Sansón A, Jiménez–Cardoso E. Identification of *Microsporidium* spp in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70: 26–30
25. Franzen C, Salzberger B. Analysis of the Tubulin Gene from *Vittaforma corneae* Suggests Benzimidazole Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 790–93
26. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier–Pfistershammer K et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV–infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/O“ AG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013; 41(Suppl 2):S91–S115
27. Saigal K, Khurana S, Sharma A, Sehgal R, Malla N. Comparison of staining techniques and multiple nested PCR for diagnosis of intestinal microsporidiosis. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 248–49
28. Chabchoub N, Abdelmalek R, Mellouli F, Kanoun F, Thellier M, Bouratbine A, et al. Genetic Identification of Intestinal Microsporidia Species in Immunocompromised Patients in Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 24–7
29. Field A, Milner D. Intestinal Microsporidiosis. *Clin Lab Med* 2015; 35:445–59
30. Desportes–Livage I, Datry A. Infections à microsporidies, *Isospora* et *Sarcocystis*. *EMC–Maladies Infectieuses* 2005; 2: 178–96
31. De A. Current laboratory diagnosis of opportunistic enteric parasites in human immunodeficiency virus–infected patients. *Trop Parasitol* 2013; 3: 7–16
32. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooperet D. Treatment of HIV–1–associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 256–61
33. Miao Y, Awad–El–Kariem FM, Franzen C, Ellis DS, Müller A, Counihan HM, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Syndr* 2000; 25:124–29
34. Maggi P, Larocca AMV, Quarto M, Serio G, Brandonisio O, Angarano G et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:213–17

35. Santiana M, Pau C, Takvorian PM, Cali A. Analysis of the beta-tubulin gene and morphological changes of the microsporidium *Anncaliia algerae* both suggest albendazole sensitivity. *J Eukaryot Microbiol* 2015; 62: 60–8
36. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert J–G et al. Fumagillin Treatment of Intestinal Microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1963–69
37. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2011.
38. Sriaroon C, Mayer C, Chen L, Accurso C, Greene J, Vincent A. Diffuse Intra–Abdominal Granulomatous Seeding as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Microsporidiosis in a Patient with HIV. *AIDS Patient Care and STDs* 2008; 22: 611–12

Encefalitis por *Toxoplasma gondii*

DANIELA PACIEL, PAULINA BRASÓ, SUSANA CABRERA

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial causada por un protozoo, el *Toxoplasma gondii*. El ciclo de este protozoo se inicia con la ingesta de quistes en carne insuficientemente cocida, contacto con carne cruda e higiene de manos insuficiente, o por vía fecal-oral por la ingesta de ooquistes presentes en las heces del hospedero primario (gatos y otros felinos). Otra posibilidad de transmisión es por vía vertical. No se transmite de persona a persona.

El ciclo de vida del *T. gondii* incluye una fase intestinal (sexual) en gatos y otros felinos, y una fase extraintestinal (asexual) en felinos y no felinos.

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo a la inmunidad del paciente. Puede tratarse de una infección nueva o reactivación de infección latente.

Existe una seroprevalencia variable de acuerdo a diferentes áreas geográficas. En EUA la prevalencia aproximada es de 11% mientras que llega a un 50%-80% en algunos sitios de Europa, América Latina y países africanos. En Uruguay existe una seroprevalencia mayor al 50% en la población general.

T. gondii causa en pacientes VIH positivos infección del SNC, menos frecuentemente afectación ocular y raramente infección pulmonar o diseminada.^(1, 2) La toxoplasmosis encefálica (TE) es la presentación clínica más frecuente. Se produce por reactivación de una infección latente. Es considerada una infección oportunista (IO) marcadora de estadio SIDA. Se presenta en pacientes con importante compromiso de la inmunidad con recuento de población de linfocitos CD4 < 200 cél./mL, siendo mayor el riesgo a mayor inmunodepresión.

Las lesiones oculares toxoplásmicas pueden presentarse en el contexto de una TE o como una afectación de órgano blanco exclusiva, siendo en general poco sintomáticas en pacientes severamente inmunodeprimidos.⁽³⁾ La infección pulmonar es de baja incidencia y se ha descrito principalmente como infección difusa e insuficiencia respiratoria, aunque también existen descripciones de formas nodulares y derrame pleural.⁽⁴⁾

Una serología negativa para *T. gondii* no invalida el planteo diagnóstico pero lo aleja.

Prevención

Profilaxis pre-exposición

En pacientes con VIH de reciente diagnóstico o con serología de toxoplasmosis previa negativa, se recomienda realizar serología nuevamente en el seguimiento.

En pacientes con serología de toxoplasma negativa, se recomiendan medidas para minimizar el riesgo de adquisición de toxoplasmosis mediante:

- Evitar la ingesta de carne insuficientemente cocida.
- Lavado de manos luego de contacto con carne cruda y luego de realizar trabajos de jardinería.
- Lavado de frutas y verduras previo ingesta.
- Evitar tener gatos y el contacto con heces de gatos.

Profilaxis primaria con antimicrobianos

Debe realizarse a pacientes con recuento de CD4 menores a 100 cél./mL con serología IgG positiva para toxoplasmosis. También deben recibir profilaxis los pacientes en los que se detecte seroconversión. ^(2, 5)

En pacientes con serología para toxoplasmosis negativa se debe realizar nueva serología si los CD4 descienden a menos de 100 cél./mL.

Todos los regímenes recomendados para la prevención del primer episodio de toxoplasmosis son también eficaces en la prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*.

La profilaxis primaria (tabla 6.7) puede suspenderse cuando el paciente se encuentra bajo tratamiento antirretroviral (TARV) y presenta un recuento de CD4 > 200 cél./mL por más de tres meses.⁽⁶⁾ Debe reiniciarse si descienden los linfocitos CD4 a menos de 100 cél./mL o si se discontinúa en TARV.

Tabla 6.7. Regímenes recomendados en profilaxis primaria

	Fármaco	Dosis
Elección	TMP/SMX	160 mg/800 mg, día
Alternativa	TMP/SMX	160 mg/800 mg, 3 veces/semana
	TMP/SMX	80 mg/400 mg, día
<i>Otras opciones recomendadas no están disponibles en nuestro medio:</i>		
Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg + ácido fólico 25 mg semanal		
Dapsona 200 mg + Pirimetamina 75 mg + ácido fólico 25 mg v.o. semanal		
Atovacuona 1500 mg v.o. día		
Atovacuona 1500 mg v.o. día + pirimetamina 25 mg + ácido fólico 10 mg v.o. día		

Presentación clínica de la toxoplasmosis encefálica

Las principales manifestaciones clínicas descritas son:

- elementos de encefalitis (cefalea, fiebre),
- confusión,
- convulsión,
- déficit motor (ausente hasta en un 10% aproximadamente).

La duración de los síntomas es variable, habitualmente la presentación es subaguda.

Diagnóstico

Se basa en cinco pilares⁽⁷⁾:

- Epidemiológico.
- Serológico.
- Clínico.
- Imagenológico.
- Evolutivo.

Epidemiológico. Se considera la alta prevalencia en Uruguay. En el contexto de paciente VIH positivo con un recuento de CD4 < 200 cél./mL, particularmente si es menor a 100 cél./mL, es el primer diagnóstico a plantear ante una lesión ocupante de espacio (LOE).

Serológico. Se detectan inmunoglobulinas anti *T. gondii* por medio de inmunofluorescencia indirecta o EIA. Si es negativa no invalida el diagnóstico presuntivo etiológico dado que en pacientes con inmunodepresión severa pueden no producirse títulos elevados de anticuerpos específicos.

Las diferentes técnicas disponibles pueden detectar anticuerpos con diferente sensibilidad y especificidad. Un resultado no reactivo puede también deberse a una primoinfección. ⁽⁸⁾ Elevados títulos de anticuerpos IgG anti toxoplasma están asociados al diagnóstico de TE. ⁽⁹⁾

Eventualmente la detección de *T. gondii* puede realizarse por técnicas de biología molecular. La PCR en el LCR tiene alta especificidad (96% -100%), pero una baja sensibilidad (50%), especialmente una vez que se inicia el tratamiento específico. ⁽⁹⁾

Imagenológico. Típicamente una o más lesiones anulares con realce de contraste con doble dosis y doble tiempo de exposición, habitualmente a nivel gangliobasal o cortical con o sin efecto de masa en la TC o RM. Raramente pueden verse como lesiones difusas. ⁽¹⁰⁾ La RM es particularmente útil en el paciente con una LOE

única o que presente una mala evolución frente a un tratamiento instaurado adecuado.

Evolutivo. Se basa en el control imagenológico que debe realizarse a los 14 días de iniciado el tratamiento para TE y con igual técnica (TC, RM) que para el diagnóstico y en general evidencia disminución de las lesiones.

Se considera respuesta favorable al tratamiento:

- mejoría clínica esperable en la primera semana (51% de los pacientes presenta respuesta neurológica a los 3 días de iniciado el tratamiento, 91% a los 14 días); y
- mejoría imagenológica esperable a los 14 días.

El *diagnóstico definitivo* es anatomopatológico (biopsia cerebral). Se reserva para los casos que no presentan buena evolución definida como deterioro clínico-radiológico en la primera semana, que presentan serología negativa, eventualmente si hay disponibilidad una PCR negativa, una imagen no típica o con sospecha de otro diagnóstico diferencial que tenga tratamiento específico.

Diagnóstico diferencial de lesión ocupante de espacio (LOE) en un paciente VIH positivo

- Toxoplasmosis con lesiones no típicas.
- LPSNC (linfoma primario del SNC), en general en pacientes con CD4 < 50 cél./mL, de ubicación periventricular, generalmente lesión única, anillo de espesor irregular, mayor a 4 cm.
- LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva) se observa generalmente en la sustancia blanca, sin realce de contraste, sin efecto de masa en la mayoría.
- Otras IO (tuberculomas, criptocomas, enfermedad de Chagas).
- Otras patologías no SIDA (vascular, neoplasias).

Pilares para el diagnóstico:

- **Serología para *T.gondii* reactiva (baja probabilidad en pacientes con IgG negativa)**
- **TC de cráneo con doble contraste, doble tiempo de exposición**
- **Realizar RM cuando:**
 - **TC con lesiones no típicas**
 - **Lesión única**
 - **Sin lesiones pero clínica sugestiva de lesión ocupante de espacio**
- **Si estuviera disponible puede realizarse PCR para *T. gondii* en sangre y/o LCR**

Tratamiento

El régimen de elección para el tratamiento de la TE es la asociación de pirimetamina y sulfadiazina más ácido folínico a las dosis que se observan en la tabla.⁽¹¹⁾ Existen regímenes alternativos que pueden utilizarse en caso de alergia a sulfas o no disponibilidad de pirimetamina con buenos resultados.⁽¹²⁻¹⁶⁾ (Tabla 6.8).

Tabla 6.8. Tratamiento de la toxoplasmosis encefálica.

		Tratamiento	Dosis
De elección	< 60 kg	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico	50 mg/día v.o. (1ª dosis 200 mg) + 1 g c/6 hs v.o. + 10–25 mg/día v.o.
	> 60 kg	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico	75 mg/día v.o. (1ª dosis 200 mg) + 1.5 g c/6 hs v.o. + 10–25 mg/día v.o.
Alternativos		Pirimetamina + clindamicina ^a + ác. folínico	50–75 mg/día v.o. (1ª dosis 200 mg) + 600 mg c/6 hs v.o. o i.v. + 10–25 mg/día v.o.
		TMP–SMX	5 mg/kg + 25 mg/kg c/12 hs, v.o. o i.v.
		TMP–SMX + clindamicina	5 mg/kg + 25 mg/kg c/12 hs, v.o. o i.v. + 600 mg c/6 hs v.o. o i.v.
		Atovacuna ^b (+ pirimetamina, o + sulfadiazina)	1,5 g v.o. (+ 50–75 mg/día v.o., o + 1–1,5 g c/6 hs v.o.)
		Pirimetamina + Azitromicina + ácido folínico	50–75 mg/día v.o. + 900–1200 mg v.o. + 10–25 mg/día v.o.

CONSIDERACIONES:

^aSe destaca la concentración irregular de la clindamicina en LCR y cerebro. ^bNo disponible en nuestro medio

La duración del tratamiento es entre 6–8 semanas. Se mantiene hasta la desaparición de los signos y síntomas (en ciertos casos hasta seis meses), para continuar luego con tratamiento supresivo o de mantenimiento.

- Dexametasona: solo debe usarse si presenta efecto de masa para mejoría de la situación clínica.
- Anticomieles: serán utilizados cuando el paciente presente antecedentes de convulsiones previas o actuales, *no* se administrará en forma preventiva. Se debe tener en cuenta las interacciones de pirimetamina, azitromicina y claritromicina con algunos inhibidores de la proteasa, principalmente ritonavir.

Recomendaciones

- En caso de alergia a sulfas, si no es grave (no compromiso de mucosa, no altera-

ción de funcional y enzimograma hepático) se sugiere realizar desensibilización rápida o lenta según situación clínica.

- Monitorización estrecha de efectos adversos de tratamiento (mielodepresión, nefrotoxicidad, farmacodermia).
 - Paraclínica: hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático.
- En la tabla 6.9 se describen las principales reacciones adversas y toxicidades.

Tabla 6.9. Reacciones adversas más frecuentes a fármacos utilizados en TE.

Fármaco	Efectos adversos ^{2,8}					
Pirimetamina	Rash	Náuseas	Supresión medular			
Sulfadiazina	Rash	Fiebre	Leucopenia	Náuseas Vómitos Diarrea	Hepatitis	Insuf. renal Cristaluria
TMP/SMX	Rash	Fiebre	Mielo- toxicidad	Nefrotoxi- dad	Hepato-toxicidad	
Clindamicina	Rash	Fiebre	Náuseas	Diarrea (colitis pseudo mem- branosa aso- ciada a CD)	Hepato-toxicidad	

Inicio de terapia antirretroviral

Se recomienda iniciar el TARV a las 2-3 semanas de iniciado el tratamiento de la TE basado en la incidencia significativamente menor de progresión a SIDA o muerte.⁽¹⁷⁾

Tratamiento de mantenimiento

La profilaxis secundaria se realiza con iguales drogas que el tratamiento de elección, es decir con pirimetamina más sulfadiazina a la mitad de la dosis necesaria para el tratamiento. Debe administrarse ácido fólico durante la misma.^(18,19) (Tabla 6.10).

La profilaxis secundaria puede suspenderse cuando el paciente estando bajo TARV tenga un recuento de CD4 > 200 cél./mL por más de seis meses.⁽²⁰⁾

Los pacientes que remitieron clínica y radiológicamente, libres de recaídas por seis meses bajo TARV luego de suspender la profilaxis, es improbable que tenga un nuevo episodio de TE.⁽²¹⁾

Tabla 6.10. Recomendaciones para profilaxis secundaria.

	Tratamiento	Dosis
De elección	Pirimetamina + sulfadiazina (+ ácido fólico)	25–50 mg/día + 2–4 g (dividido c/6–12 hs)
Alternativo	TMP/SMX	160 mg/800 mg 1 o 2 veces/día
	Pirimetamina + clindamicina (+ ácido fólico)	25–50 mg/día + 600 mg c/8 hs

Reconstitución inmune

El síndrome de reconstitución inmune es infrecuente pero debe ser considerado dado que si bien en general no modifica la conducta puede requerir tratamientos concomitantes (AINEs, corticoides) y por otra parte puede prolongar las manifestaciones clínicas.⁽²²⁾

Paradójicamente se puede observar aumento de tamaño y número de lesiones, edema perilesional y realce con gadolinio (RM).^(23, 24)

Bibliografía

1. Montoya FG. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010; Cap 279
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 20/4/2016
3. Alves JM, Magalhaes V, Gomes de Matos MA. Avaliacao oftalmologica em pacientes con AIDS e neurotoxoplasmose. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43: 36–40
4. Velásquez JN, Ledesma BA, Nigro MG, Vittar N, Rueda N, De Carolis L, et al. Pulmonary toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of antiretroviral therapy. Lung India 2016; 33: 88–91
5. Thoden J, Potthoff A, Bogner J, Brockmeyer H, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/O` AG) (AWMF 055/066). Infection 2013; 41 (suppl 2): s91–s115
6. Miro J, López J, Podzameczer D, Peña J, Alberdi J, Martínez E, et al. Discontinuation of Primary and Secondary Toxoplasma gondii Prophylaxis Is Safe in HIV-Infected Patients after Immunological Restoration with Highly Active Antiretroviral Therapy: Results of an Open, Randomized, Multicenter Clinical Trial. Clin Infect Dis 2006; 43: 79–89
7. Pérez Sartori, G, Medina J. Toxoplasmosis encefálica, 2008. Libro de neurología Vol 1: 39–48

8. Montoya TG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185 (suppl 1): 73–82
9. Vidal J, Hernández A, Penalva de Olivera C, Dauar R, Colombo F, Pereira V. Importance of high IgG anti-*Toxoplasma gondii* titers and PCR detection of *T. gondii* DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study. *Braz J Infect Dis* 2011;15: 356–9
10. Gray F, Gherardi R, Wingate E. Diffuse «encephalitic» cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. *J Neurol* 1989; 236: 273–7
11. Leport C, Raffi F, Matheron S, Katlama C, Regnier B, Saimot AG, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988; 84: 94–100
12. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268–75
13. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 33–43
14. Yan J, Huang B, Liu G, Wu B, Huang S, Zheng H, et al. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Acta Trop* 2013; 127: 236–44
15. Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, Cabié A. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994–2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 583–7
16. Goswami RP, Goswami RP, Rahman M, Ray Y, Tripathi SK. Alternative treatment approach to cerebral toxoplasmosis in HIV/AIDS: experience from a resource-poor setting. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 864–9
17. Zolopa AR, Anderson J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, hogg E, et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial *PLoS One* 2009; 4(5): e557
18. Podzamczar D, Miró JM, Ferrer E, Gatell JM, Ramón JM, Ribera E et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 89–95
19. Duval X, Pajot O, Le Moing V, Longuet P, Ecobichon JL, Mentre F, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy *AIDS* 2004; 18: 1342–4
20. Kirk O, Laundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cell induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 1999; 13: 1647–51
21. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, Berasconi E, Schiffer V, Schmid P et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 666–71
22. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, Uro-Coste E, Cuzin L, Cuvinciu V, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in

- HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 691–3
23. Tremont-Lukats IW, Garciaarena P, Juarbe R, El-Abassi RN. The immune inflammatory reconstitution syndrome and central nervous system toxoplasmosis. *Ann Intern Med* 2009; 150: 656–7
 24. Dinardo AR, Lewis DS, Koo HL, Goodman JC, Chiao E, Andrade R. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome due to toxoplasmic encephalitis: two cases and review of initiation of antiretroviral timing in toxoplasmic encephalitis IRIS. *10000 Res.* 2013 May 30; 2: 133. doi: 10.12688/f1000research.2-133.v1. eCollection 2013

Vacunas en pacientes con VIH

GRACIELA PÉREZ SARTORI

La vacunación es una estrategia útil para prevenir las enfermedades inmunoprevenibles en las personas viviendo con VIH. Las enfermedades infecciosas son más prevalentes y severas en estos pacientes y si bien la infección por VIH puede disminuir la eficacia de las vacunas, por lo general son seguras (excepto las vacunas vivas atenuadas) y eficaces.

Es responsabilidad de los médicos del primer nivel de atención y los especialistas evaluar el estado vacunal en las consultas, registrarlo y recomendar las vacunas que están indicadas.

El momento óptimo para vacunar es al inicio de la enfermedad, con buena inmunidad o luego de 3 a 6 meses de iniciada la terapia antirretroviral (TARV) para obtener mejor eficacia.^(1, 2) La respuesta a la vacunación depende del recuento de CD4. Los adultos con un recuento menor a 200/mL tienen respuestas serológicas más pobres a las vacunas y la persistencia de los anticuerpos protectores luego de la inmunización es inferior a la de las personas no infectadas por el virus. Si bien hay pocos ensayos controlados de la eficacia y efectividad de las vacunas en personas recibiendo TARV, los datos actuales muestran que esta restaura la inmunogenicidad de las vacunas; aunque parecen ser subóptimas respecto a los no infectados.⁽³⁾ También hay evidencia que la supresión de la carga viral en pacientes que reciben TARV mejora las tasas y la persistencia de la respuesta inmune a las vacunas.

Las vacunas vivas atenuadas como polio oral están contraindicadas en pacien-

tes con VIH. Otras vacunas vivas atenuadas se pueden administrar si el nivel de CD4 es mayor a 200 cél./mL.

Se debe tener en cuenta al paciente, sus familiares y convivientes y al equipo de salud al momento de recomendar las vacunas.

Vacunación de adolescentes y adultos con VIH

Los adolescentes y adultos deben ser vacunados según el esquema de vacunación nacional, teniendo en cuenta que las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en los pacientes con 200 CD4/mL o menos.⁽⁴⁻⁸⁾ Además, se recomienda administrar las siguientes vacunas no sistemáticas:

Influenza

La gripe puede ser más grave en pacientes con VIH.

Las vacunas disponibles en Uruguay son inactivadas trivalentes o cuadrivalentes. Utilizan virus fraccionados (*split virus Vaccines*) o antígenos de superficie (subunit vaccines) y contienen cepas de virus recomendadas anualmente por la OMS.

En 2015 la vacuna administrada contenía antígenos de las siguientes cepas: cepas virus influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 y A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2). Cepas virus influenza Tipo B: B/Phuket/3073/2013.

En el caso de la vacuna cuadrivalente agrega otra cepa de influenza B. En 2015 fue cepa viral similar a B/Brisbane/60/2008.

Las vacunas en aerosol para ser aplicadas vía intranasal son vivas atenuadas. No están disponibles en Uruguay y están contraindicadas en pacientes con VIH.

La eficacia de las vacunas inactivadas en varios estudios fue de entre 27% y 78%. La eficacia de la vacuna es mayor cuando el paciente está bajo TARV y cuando la población linfocitaria es mayor. Sin embargo, esta vacuna debe administrarse independientemente de la población linfocitaria o carga viral dado que, como se administra anualmente en otoño, esperar en este caso haría perder la oportunidad de vacunar.^(5,7,8) Dado que la eficacia puede ser menor, se debe recordar que un paciente puede presentar gripe a pesar de estar vacunado y puede requerir tratamiento antiviral.

Hepatitis B

La hepatitis B comparte la vía de transmisión con el VIH. La vacuna de hepatitis B es recombinante, contiene antígeno HBs, no contiene virus vivo. Se recomienda administrar la vacuna de hepatitis B a los pacientes con VIH susceptibles (que no

hayan presentado hepatitis B y que no hayan recibido la vacuna).^(5,7,8) Es deseable confirmar el estatus serológico y vacunar a los que tengan: antígeno HBs negativo, anticuerpo anti HBc negativo y anticuerpo anti HBs negativo. Se deben administrar tres dosis a los 0, 1 y 6 meses. En Uruguay esta vacuna es gratuita para este grupo de riesgo presentando receta con indicación médica, en la que no es necesario consignar el diagnóstico de VIH. Uno a dos meses después de completar la vacunación se deben cuantificar los niveles de anticuerpos anti HBs. Si la concentración es < 10 mIU/ml se recomienda una segunda serie de tres dosis. Considerar el uso de doble dosis (40 µg en lugar de 20 µg).

Hepatitis A

Recomendada a los adultos susceptibles con situación de riesgo: hombres que practican sexo con hombres y quienes mantienen sexo anal-oroanal, enfermedad hepática crónica, coinfectado con VHB o VHC, brote de hepatitis A, viven o viajan a área de intermedia y alta endemicidad, o riesgo laboral o ambiental. Es una vacuna inactivada. Se deben administrar dos dosis (0 y 6 meses).

Virus Papiloma Humano (VPH)

Es causa del 100% de los cánceres de cuello de útero, 90% de los de ano, 50% de los de pene, 40% de los de vulva, 70% de los de vagina y 20% a 60% de los de oro faringe. La infección por VIH predispone a presentar infección persistente por VPH, displasia y cáncer. A pesar de la TARV y los programas de tamizaje, la prevalencia de lesiones ano genitales no ha descendido. Las mujeres con VIH tienen mayor riesgo de presentar lesiones de cérvix y lesiones multicéntricas. Los hombres que practican sexo con hombres (HSH) con VIH tienen 60 veces más riesgo de lesiones intraepiteliales anales (AIN).

Las vacunas disponibles son recombinantes, elaboradas a partir de la proteína principal de la cápsida. No contienen virus vivo y por lo tanto, no son infecciosas. Hay tres vacunas para VPH: la bivalente (que contiene antígenos para los genotipos 16 y 18), la cuadrivalente (que posee antígenos para el 6, 11, 16 y 18) y la nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Tanto la vacuna cuadrivalente como la bivalente han demostrado prevenir el 90% al 100% de nuevas infecciones por VPH 16 y 18 y neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC1, NIC2, NIC3) o lesiones más avanzadas en mujeres no infectadas previamente por estos genotipos. Ambas inducen también protección cruzada parcial contra otros genotipos. También han demostrado alta eficacia en prevenir lesiones vaginales (VAIN), vulvares (VIN) y anales (AIN).^(9,10) La vacuna nonava-

lente, que agrega cinco genotipos, ha demostrado una respuesta inmunogénica no inferior a la cuadrivalente y protección del 97% contra las enfermedades relacionadas a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58. Tanto la vacuna cuadrivalente como la noavalente previenen las verrugas genitales.

Varios estudios realizados con hombres y mujeres VIH positivos con la vacuna cuadrivalente han demostrado que esta es segura e inmunogénica en esta población, con tasas de seroconversión mayores al 85% a 90% en estos pacientes.⁽⁹⁻¹³⁾ Un estudio realizado con la vacuna bivalente de inmunogenicidad demostró que todas las mujeres VIH positivas seroconvirtieron si bien los títulos eran menores.⁽¹⁴⁾

Estas vacunas son profilácticas, no hay evidencias de que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por un determinado tipo vacunal de VPH, sean capaces de alterar el curso y consecuencias de la infección.

Si bien la prevalencia de infección por VPH en personas viviendo con VIH es alta, se recomienda fuertemente la vacunación de hombres y mujeres VIH positivos dado que las vacunas contra VPH han demostrado buena inmunogenicidad y no necesariamente una persona con VIH tiene o tuvo infección por todos los genotipos de la vacuna.

Se recomienda indicar la vacuna VPH a varones y mujeres de 12 a 26 años. Vacunar a adultos con VIH mayores de 26 años no parece ser efectivo.⁽¹⁵⁾

Varicela

La varicela en inmunodeprimidos se suele presentar con mayor severidad, con un mayor número de lesiones en piel y mucosas, lesiones profundas necróticas y hemorrágicas y son más frecuentes las complicaciones como neumonitis varicelosa, sobreinfección bacteriana, etc. Por ello, la prevención de la misma mediante vacunación es una estrategia útil a considerar.

Un alto porcentaje de adolescentes y adultos con VIH no son susceptibles a esta enfermedad porque han presentado varicela previamente o están vacunados. En Uruguay se comenzó a vacunar en forma universal a los niños en 1999 y hasta 2012 se realizó *catch up* a los adolescentes de 12 años que no la habían recibido en la infancia. Recientemente se agregó una segunda dosis a los niños de 5 años.

La vacuna es a virus vivo atenuado, monovalente, y utiliza la cepa Oka atenuada mediante pasos secuenciales en cultivos celulares. En niños seropositivos para VIH, la efectividad es del 82%, mientras que en adultos con VIH la efectividad no ha sido aclarada.^(16,17) Por ser una vacuna a virus vivo atenuado está contraindicada en personas con menos de 200 CD4/mL. Se debe vacunar a los adultos susceptibles que presenten más de 200 CD4/mL y no presenten otra condición de inmu-

nosupresión (corticoides a altas dosis, enfermedad hemato-oncológica, etc.). Se deben indicar dos dosis con un intervalo de tres meses.

Puede ser necesaria la profilaxis post exposición de personas susceptibles (que no tuvieron varicela y no recibieron la vacuna). En caso de contacto con personas con varicela de personas con VIH susceptibles con 200 CD4/mL o menor se debe realizar profilaxis post exposición con inmunoglobulina específica anti VVZ I/M: 1 ampolla 125 U/10kg peso, dosis máxima 5 ampollas. Se debe administrar lo más precozmente posible, idealmente antes de las 96 horas de la exposición, hasta los 10 días post exposición. ^(18,19) En caso de presentar más de 200 CD4/mL se debe administrar la vacuna anti-varicela lo antes posible (antes de 5 días). En pacientes fuera de oportunidad de vacuna o inmunoglobulina o si la inmunoglobulina no está disponible se debe administrar valaciclovir 1 g v.o. cada 8 hs, o aciclovir 800 mg v.o. 5 veces al día durante 5 a 7 días.

Vacuna antineumocócica

La enfermedad neumocócica tiene una incidencia 30 a 100 veces mayor en personas con VIH sin TARV que en la población general. Además, son más frecuentes las neumonías bacteriémicas. Hay dos vacunas disponibles: la vacuna polisacárida 23 valente (PPV23) y la antineumocócica conjugada 13 valente. La primera posee los 23 serotipos que más frecuentemente (85% a 90%) causan enfermedad grave y da reacción cruzada a un 8% más. La vacuna conjugada 13 valente (PCV13) posee polisacáridos capsulares de los 13 serotipos que causan el 60%-70% de las enfermedades neumocócicas conjugados con toxina casi idéntica a la toxina de la difteria (no tóxica) e induce respuesta T dependiente.

Basándose en estudios de inmunogenicidad y eficacia (con PCV7 y PPV23) y en estudios de eficacia con PPV23 realizados en individuos con más de 200 CD4/mL se recomienda administrar una dosis de vacuna PCV 13 seguida de una dosis de PPV23 a las ocho semanas a los pacientes que no han recibido previamente la PPV23, y dar un refuerzo de PPV23 a los cinco años de recibir la PPV23. ^(5, 6)

Los pacientes que ya recibieron PPV23 deben recibir PCV 13 al menos un año después. Este esquema es gratuito en Uruguay para los pacientes VIH y otros inmunosuprimidos. Está disponible durante todo el año con receta médica donde no es necesario indicar la condición de VIH positivo. (Tablas 7.1 a 7.3).

Tabla 7.1. Vacunación de adolescentes y adultos con VIH

Vacuna	Recomendación
Influenza	Recomendada anual
dT *	Recomendada cada 10 años
dTpa **	Indicada a los 12 años de edad Recomendada en los embarazos
Antineumocócica	Recomendada PCV13 + PPV23
Hepatitis B	Recomendada si susceptible
Hepatitis A	Recomendada si susceptible y situación de riesgo (enfermedad hepática, coinfectado con VHB o VHC, HSH, brote, riesgo laboral o ambiental)
Varicela	CONTRAINDICADA con CD4 <200 cél./mL RECOMENDADA si CD4 > 200 cél./mL y susceptible
Sarampión, rubéola y paperas (SRP)	CONTRAINDICADA con CD4 <200 cél./mL RECOMENDADA si CD4 > 200 cél./mL y no presentó la enfermedad ni recibió 2 dosis de SRP
Papiloma virus cuadrivalente	Mujeres y varones 9 a 26 años

Aclaraciones

*dT Difteria Tétanos: indicada según esquema nacional

**dTpa Difteria–Tétanos–Pertussis acelular. Indicada según esquema nacional a los 12 años de edad en forma universal y en los embarazos luego de la semana 20 de la gestación, preferentemente entre las semanas 28 y 36; sin importar el estado vacunal previo para dTpa o difteria tétanos (dT). El fin de administrarla en los embarazos es prevenir la tos convulsa en el neonato antes que pueda recibir la vacunación

Tabla 7.2. Vacunas Indicadas en mujeres embarazadas y puérperas con VIH ^(20,21)

Vacuna	Embarazada	Puérpera
Influenza	Recomendada en cualquier trimestre	Recomendada
Difteria–Tétanos–Pertussis acelular (dTpa)	Recomendada a todas las embarazadas en tercer trimestre (preferentemente entre semanas 28 y 36)	Recomendada si no se administró durante el embarazo
Hepatitis B	Recomendada en susceptibles	Recomendada en susceptibles
Hepatitis A	A ser considerada en susceptibles en condiciones de riesgo especiales	A ser considerada en susceptibles en condiciones de riesgo especiales
Antineumocócica PCV13 y PPV23 *		Recomendada si no recibió previamente

Aclaraciones. *PCV13 y PPV23 El esquema combinado está recomendado en puérperas con VIH que no la hayan recibido antes. Ambas se administran en forma gratuita. Pueden ser administradas a gestantes durante el segundo y tercer trimestre pero es preferible administrarlas antes del embarazo o en el puerperio

Tabla 7.3. Vacunas contraindicadas en el embarazo

Vacuna	Comentario
Varicela/zoster	Contraindicada independientemente del nivel de CD4
Sarampión Rubeola y Paperas (SRP)	Contraindicada independientemente del nivel de CD4

Vacunación de viajeros con VIH

Los viajeros deben hacer la consulta con especialista idealmente con más de un mes de antelación respecto al viaje para poder planificar las vacunas necesarias y las demás medidas de prevención. Los riesgos asociados con un viaje están vinculados a las características del viajero, destino geográfico, duración del viaje, alojamiento, alimentación y actividades. ⁽²²⁾

Se deben tener presentes las vacunas necesarias para cada región, tipo de viaje y momento.

En la tabla 7.4 se resume qué vacunas puede recibir el viajero con VIH según su inmunidad. La pertinencia de cada una se deberá valorar teniendo en cuenta los factores descriptos con anterioridad.

Tabla 7.4. Vacunación de viajeros con VIH

Vacuna	CD < 200/mL	CD4 > 200/mL
Fiebre amarilla	CONTRAINDICADA	Puede recibirla si es menor a 60 años y no presenta otra causa de inmunocompromiso
Poliomielitis inactivada	Puede recibirla	Puede recibirla
Poliomielitis oral	CONTRAINDICADA	CONTRAINDICADA
Tifoidea oral	CONTRAINDICADA	CONTRAINDICADA
Tifoidea inyectable	Puede recibirla	Puede recibirla
Hepatitis A y hepatitis B	Puede recibirla	Puede recibirla
Antimeningocócica	Puede recibirla	Puede recibirla
Antirrábica	Puede recibirla	Puede recibirla
Sarampión, rubéola y paperas (SRP)	CONTRAINDICADA	Puede recibirla

Vacunación de familiares y convivientes

Dado que la respuesta inmunológica a las vacunas puede ser menor en las personas viviendo con VIH, es útil que sus familiares y convivientes estén correctamente

te vacunados para disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades a los pacientes inmunocomprometidos.⁽⁷⁾

Se recomienda que los familiares reciban la vacuna antigripal en forma anual y que tengan vigentes las vacunas recomendadas según su edad. Es también recomendable la vacuna de varicela si los familiares no han presentado la enfermedad ni han recibido la vacuna previamente. Se recomienda que las personas con VIH con severo inmunocompromiso no cambien los pañales de los niños que hayan recibido recientemente la vacuna de rotavirus.

Personal de salud

El personal de salud debe estar correctamente vacunado para prevenir la adquisición de enfermedades infecciosas, pero también para no transmitir infecciones a los pacientes.

Las vacunas indicadas para el personal de salud son vacuna influenza anual, sarampión rubéola y paperas (SRP), hepatitis B y varicela.

SRP está indicada para aquellos que no hayan presentado sarampión y que no hayan recibido dos dosis de SRP. Hepatitis B y varicela para los susceptibles no vacunados previamente.

Bibliografía

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309–18
2. Vázquez H, Chattas AL. Vacunas en VIH. Recomendaciones Vacunas SADI 2010. Consultado 7 mayo 2014 de <http://www.sadi.org.ar/index.php/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
3. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1130–39
4. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 32–8
5. ACIP. CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States – 2016. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf> Consultado 17 marzo 2016
6. ACIP. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. October 12, 2012/61(40); 816–19
7. Downloaded from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm> 26 abril 2014
8. Pérez Sartori G. Individuos que viven con el VIH. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 152–158

9. Ministerio de Salud Pública. Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En: MSP. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Montevideo 2015
10. Vazquez H. Virus del Papiloma Humano. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 158–167
11. Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol* 2015; 16: e206–16
12. Milunka Kojic E, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Human Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Papillomavirus Vaccine in HIV–1–Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014; 59:127–35
13. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV–Infected Young Women. *Clin Infect Dis* 2013; 57:735–44
14. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV–infected and HIV–negative adolescents and young adults. *Vaccine* 2014; 32: 5657–61
15. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, et al. Safety and immunogenicity of the HPV–16/18 AS04–adjuvanted vaccine in HIV–positive women in South Africa: a partially–blind randomised placebo–controlled study. *Vaccine* 2013; 31: 5745–53
16. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes M, Paczusi P, Godfrey C, Chiao E, et al. ACTG A5298: A Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in Older HIV+ Adults. CROI Conference February 22–25, 2016 | Boston, Massachusetts. Consultado: <http://www.croiconference.org/sessions/actg-a5298-phase-3-trial-quadrivalent-hpv-vaccine-older-hiv-adults> 17/3/2016
17. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806–10
18. Panel on Opportunistic Infections in HIV–Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV–infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> Consultado 2/22/2016
19. Dirección General de la Salud División Epidemiología. Manejo de pacientes con varicela. <http://www.msp.gub.uy/comunicado/manejo-de-pacientes-con-varicela>. Consultado 22 de feb 2016
20. Center for Disease Control. Update recommendations for use of VariZIG–United States. *MMWR* 2013; 28: 574–76
21. Pérez G. Vacunas en el embarazo y puerperio. En: Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, Área de Salud Sexual y reproductiva, Programa Nacional de ITS–VIH/SIDA. Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y transmisión vertical del VIH. Uruguay 2013 pág: 38–39
22. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da mulher Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2015/2016. www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-mulher-20-59-anos-2015-16-151119-spread.pdf. Consultado 17/3/2016
23. Vázquez H, Torres J. Inmunización de los viajeros y migrantes. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 247–252

Prevención de infecciones

Precauciones de aislamiento para la prevención de infecciones en pacientes con VIH

HENRY ALBORNOZ, DANIELA PACIEL

El riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas en el entorno de la asistencia sanitaria, tanto entre pacientes como entre pacientes y personal de salud, ha determinado la necesidad de implementar una serie de medidas o precauciones para reducir ese riesgo. El interés en la aplicación oportuna y adecuada de estas medidas se ha incrementado por la importancia de controlar enfermedades conocidas y otras emergentes, tales como tuberculosis multi-resistente, microorganismos multi-resistentes hospitalarios, virus Ébola, influenza pandémico, etc. Estas precauciones son particularmente importantes en el ámbito hospitalario y otros contextos donde la intensidad de cuidado, la proximidad de los pacientes y la potencial exposición común a pacientes u otras personas (trabajadores de la salud, etc.) con enfermedades transmisibles pueden facilitar la transmisión.

Los pacientes con VIH tienen una doble condición por la cual las precauciones para la transmisión de microorganismos son importantes. Por un lado, la inmunosupresión de las etapas avanzadas aumenta la susceptibilidad a la adquisición de infecciones hospitalarias, especialmente bacteriemias asociadas a catéteres venosos, infecciones respiratorias e infecciones del tracto digestivo. Por otro lado, esta población presenta más riesgo de cursar infecciones por microorganismos transmisibles en el entorno asistencial, particularmente tuberculosis. Un posible tercer aspecto sería el riesgo de transmisión del VIH en el entorno de la asistencia sani-

taria; riesgo que se evalúa actualmente como bajo, especialmente si la adherencia a las medidas básicas de prevención de infecciones es adecuada.

Perspectiva histórica

En la evolución del concepto de las precauciones para prevenir la transmisión de enfermedades en el ámbito asistencial, el advenimiento del VIH determinó cambios muy importantes, reflejados especialmente a partir de la segunda mitad de la década de 1980. Previo al advenimiento del impacto de la pandemia del VIH, existían las recomendaciones de **medidas de aislamiento específicas por categoría**; ellas incluían: aislamiento estricto, aislamiento de contacto, aislamiento respiratorio, aislamiento de tuberculosis, precauciones entéricas, precauciones para exudados y secreciones, precauciones para sangre y fluidos corporales. Estas medidas seguían la lógica de agrupar en categorías a las enfermedades con similar ruta de transmisión. Concomitantemente se aplicaron las **medidas de aislamiento específicas por enfermedad**, las cuales estaban también consideradas en las recomendaciones de Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de 1983.

Con el reconocimiento de la infección por el VIH y su potencial transmisión por exposición a sangre y otros fluidos corporales surgió la incertidumbre inicial del riesgo de transmisión al personal de salud. Esto determinó que los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos revisaran las medidas en uso y se establecieron nuevas guías para minimizar la exposición a patógenos transmitidos por vía sanguínea.

Fueron publicadas en 1987 y se conocieron como **precauciones universales**, porque establecían un conjunto de precauciones de barrera para prevenir el contacto con sangre, algunos fluidos corporales y todo fluido o secreción que contenga sangre y se establecieron para aplicar en la asistencia de todos los pacientes, independientemente de la enfermedad por la cual estaban recibiendo asistencia. Cierta confusión en la adecuada interpretación del alcance y dificultad en la correcta aplicación favorecieron la aparición de otra línea de pensamiento que llevó a la publicación casi concomitante de lo que se conoció como **aislamiento para sustancias corporales**. Estas medidas fueron en cierta forma complementarias con las anteriores y el objetivo fundamental fue enfatizar que las precauciones de barrera deberían ser usadas no solo para la exposición a fluidos corporales, sino también ante sólidos, como tejidos, heces, piezas anatómicas, etc.

Finalmente, una nueva revisión de las recomendaciones se realizó en el año 1997 y se actualizó posteriormente en el año 2007. Estas recomendaciones estable-

cieron por un lado las **precauciones estándar** y por otro las **precauciones adicionales**, basadas en el mecanismo de transmisión. Existe además un categoría actual de recomendaciones para los pacientes con inmunosupresión severa, fundamentalmente para ser aplicadas en pacientes con granulocitopenia prolongada, especialmente en el contexto de trasplante de precursores hematopoyéticos, conocido como **aislamiento protector**.

Precauciones estándar

Consisten en un conjunto de medidas dirigidas a disminuir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos entre pacientes y trabajadores de la salud, están orientadas a proteger a los trabajadores y a los pacientes. Se aplican **a todos los pacientes en todas las instancias de cuidado**, independientemente de su diagnóstico o presunto estado de infección. Reúnen algunas de las medidas previamente establecidas en las precauciones universales y en las precauciones para sustancias corporales.

La selección de qué medida o medidas aplicar en cada situación particular de cuidado está determinada por la naturaleza de la interacción entre el cuidador y el paciente y la magnitud del riesgo de exposición que se anticipa a:

- sangre,
- fluidos corporales (excepto sudor),
- secreciones y excreciones, independientemente de si contienen o no sangre visible,
- piel no intacta,
- membranas mucosas,
- superficies o dispositivos contaminados.

Estas medidas son suficientes y adecuadas para evitar las infecciones transmitidas por la sangre o por otros fluidos corporales, incluidos el VIH, VHC, VHB. También son suficientes para evitar la transmisión de muchos microorganismos que se pueden transmitir por contacto. Incluye las siguientes medidas que se usan en diferentes combinaciones, dependiendo de la exposición prevista:

- a. Higiene de manos**, en todas las situaciones establecidas en las recomendaciones, especialmente en los cinco momentos propuestos por la OMS.
- b. Equipo de Protección Personal**, consisten en un conjunto de barreras para proteger la piel, las mucosas, la vía aérea o la ropa de la exposición a agentes infecciosos. Se utilizan según el RIESGO de exposición a sustancias corporales o superficies contaminadas. El equipo de protección personal puede incluir:
 - **Guantes**, se deben usar diferentes tipos según la tarea a realizar, guantes lim-

pios para tareas asistenciales que impliquen riesgo de contacto con sangre o fluidos corporales, guantes estériles para la realización de procedimientos que requieren técnica aséptica, guantes de limpieza del espesor adecuado y caño largo para actividades de limpieza del ambiente, etc. Del mismo modo se usan guantes en el laboratorio o en otras actividades en las que se manejan fluidos biológicos o tejidos.

- **Mascarillas, protectores oculares, protector facial**, se deben usar para proteger la mucosa ocular, labial y nasal siempre que existe riesgo de salpicadura con sangre u otros fluidos corporales. Situaciones como la intubación traqueal, la realización de procedimientos que pueden inducir tos, vómitos, entre otras, son situaciones en las que estos elementos del equipo de protección deben usarse. Como todos los componentes de las precauciones estándar se usan en todos los pacientes y todas las situaciones de exposición al riesgo, independientemente de la condición clínica o de los antecedentes del paciente.
 - **Bata limpia**, también se seleccionan diferentes tipos según la tarea la tarea que se va a realizar.
- c. Higiene respiratoria y etiqueta de tos**, consiste en cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, usar pañuelos descartables para contener las secreciones respiratorias y eliminarlos en recipientes cerrados para basura y realizar higiene de manos posterior a estos pasos previos. Se aplica para el personal de salud, pero especialmente para los pacientes, por lo cual es fundamental la promoción y educación respecto a estas medidas.
- d. Equipo para el cuidado del paciente.**
- e. Prácticas de inyecciones seguras y prevención de lesiones por corto-punzantes.**
- f. Prácticas de Control de Infecciones para procedimientos especiales:**
- Procedimientos generadores de aerosoles.
 - Punción lumbar y otros procedimientos invasivos.
- g. Ubicación de los pacientes.**
- h. Equipo, instrumentos y dispositivos** para atención de los pacientes.
- i. Limpieza medioambiental y disposición de residuos.**
- j. Manipulación, transporte y procesamiento de ropa blanca.**
- k. Salud ocupacional y seguridad del trabajador.**

Precauciones según el mecanismo de transmisión

Consisten en un conjunto de medidas que se aplican además de las estándar, en pacientes con infección documentada o sospechada, o colonizados por microorganismos epidemiológicamente importantes. Se orientan al o a los mecanismos de transmisión y agregan a las precauciones estándar medidas específicas para cada mecanismo. Se distinguen tres tipos según el mecanismo:

Precauciones de transmisión por contacto

Se aplican cuando la transmisión se produce por contacto directo desde la fuente a otra persona susceptible (trabajador o paciente) o por contacto indirecto cuando el agente infeccioso es transferido a través de un objeto, una persona (más frecuentemente por las manos contaminadas del personal de salud) o una superficie contaminada. Ejemplos:

- Colonización o infección por bacterias multi-resistentes.
- Infección por *Clostridium difficile*.
- Diarrea de causa infecciosa.
- Infecciones de piel, impétigo, lesiones herpéticas

Son muy importantes para evitar la transmisión de microorganismos específicos y también microorganismos resistentes. Incluye las siguientes medidas que se aplican a todos los pacientes en precauciones de contacto:

- **Ubicación del paciente**, preferiblemente habitación individual o cohorte.
En los casos que no se dispone de habitación individual, se debe seleccionar qué paciente compartirá la habitación; evitar pacientes que tengan mayor riesgo de una consecuencia grave de la infección (ej. inmunosuprimidos) y con mayor riesgo de transmisión (ej. heridas abiertas, múltiples procedimientos invasivos, internaciones prolongadas).
En las salas de múltiples camas, se recomienda una distancia mayor a un metro para evitar que inadvertidamente se compartan objetos entre pacientes.
- **Higiene de manos** antes y después de la colocación del equipo de protección personal.
- **Uso de guantes** para los contactos con el paciente, superficies próximas y objetos en contacto con el paciente.
- **Uso de bata o sobre-túnica** para contacto con el paciente y superficies próximas que puedan estar contaminadas.
- **Transporte de paciente**, limitarlos a los estrictamente necesarios, avisar al servicio donde se traslada y usar el equipo de protección adecuado durante el traslado.
- **Disponer de instrumentos y equipamiento** no críticos para el paciente y no compar-

tirlo. Si fuera necesario, asegurar la limpieza y desinfección entre pacientes.

- **Control e higiene ambiental**, priorizar y aumentar la frecuencia de la higiene de las habitaciones de los pacientes en aislamiento. Manejo adecuado de la ropa.

Para este tipo de precauciones no existe ninguna recomendación especial para los paciente con infección VIH distinta de la que se aplican a los demás pacientes.

Precauciones de transmisión aérea o aerosoles

La transmisión se produce por la diseminación por núcleos de gotículas (gotas evaporadas de tamaño menor o igual a 5 micras) o de partículas de polvo que contienen el agente infeccioso. Las mismas pueden permanecer en suspensión o depositarse y se pueden diseminar a distancia con las corrientes de aire. Estas partículas se generan desde los pacientes, al toser o estornudar, o durante la realización de procedimientos. Dentro de estos procedimientos se destaca la intubación traqueal, la ventilación no invasiva, la aspiración de las secreciones nasofaríngeas o traqueales en pacientes intubados, manejo de la vía respiratoria en paciente traqueostomizados, fibrobronco y laringoscopia, nebulizaciones. En estas situaciones, enfermedades que habitualmente no se transmiten por aerosoles, pueden eventualmente hacerlo, especialmente influenza humana o animal, otras infecciones respiratorias virales o bacterianas.

Ejemplos de enfermedades que se transmiten por aerosoles son:

- Varicela, herpes zoster diseminado.
- Tuberculosis pulmonar o laríngea.
- Sarampión.
- Coronavirus del SARS.

Incluye las siguientes medidas que se aplican a todos los pacientes en precauciones de transmisión por aerosoles:

- **Detección precoz y medidas de control, diagnóstico y tratamiento rápidas y adecuadas.**

La medida más importante para evitar la transmisión es mantener un alto índice de sospecha y detectar precozmente los posibles casos de infecciones transmisibles.

- **Ubicación del paciente**, habitación individual, con acceso restringido y claramente señalizada respecto a la necesidad de adoptar precauciones por aerosoles. Las condiciones de ventilación de la habitación y de eliminación del aire de la misma es discutida y aún no hay unanimidad. Está bien establecida la necesidad de un alto recambio con aire fresco y la necesidad de la eliminación del aire de la habitación en forma segura. De acuerdo a las regulaciones de EUA y otros

países desarrollados, el paciente preferentemente tiene que colocarse en habitación individual que cumpla con las condiciones de una habitación de aislamiento para transmisión aérea (AIIR de la lengua inglesa), esto implica presión negativa respecto a las áreas adyacentes, 6 a 12 recambio del aire por hora y eliminación del aire directamente hacia el exterior o si hay recirculación, filtrado del aire con filtro de alta eficiencia (filtros HEPA). Otras publicaciones han mostrado que una eficiencia similar en la dilución del aire se puede lograr con sistemas de ventilación natural, siempre que las condiciones ambientales lo permitan. Mantener la ventana abierta permitió más de 15 recambios de aire por hora según un estudio, por lo tanto estas medidas prácticas de ventilación son básicas si no se dispone de las condiciones de ingeniería de ventilación planteadas por las agencias.

- **Traslados.** Los traslados deben ser restringidos al mínimo necesario y se debe asegurar las precauciones planteadas. El paciente debe utilizar una máscara de tipo quirúrgica siempre que se encuentre en un ambiente en el que las condiciones de ventilación no estén aseguradas (incluyendo traslados) y adherir estrictamente a la etiqueta de higiene respiratoria y tos. Las lesiones cutáneas en los casos de varicela y tuberculosis cutánea que exudan deben cubrirse.
- **Equipo de protección personal.** El personal de salud que entra a la habitación debe ser restringido al mínimo necesario y debe usar máscaras de alta eficiencia (N95 o similar) colocadas previo al ingreso. En los casos de personal de salud no inmunizado (ej. varicela, sarampión), es preferible restringir su participación. El personal de salud que acompaña al paciente durante los traslados debe usar máscaras de alta eficiencia si el traslado incluye compartir espacios cerrados (vehículos, ascensores, etc.) o si el paciente no adhiere al adecuado uso de la máscara quirúrgica o la etiqueta de higiene respiratoria y tos.

Precauciones de transmisión por gotas

La transmisión ocurre mediante el ingreso por las mucosas o la conjuntiva de microorganismos contenidos en gotas de mayor tamaño (mayores de 5 micras) que se produce cuando el individuo que cursa la infección habla, tose, estornuda y durante la aplicación de ciertas técnicas como broncoscopias y aspirado de secreciones.

Ejemplos de estas enfermedades son:

- Infecciones por *Haemophilus influenzae* B.
- Infecciones por *Neisseria meningitidis*.
- Tos ferina (*Bordetella pertussis*).

- Faringitis estreptocócica, neumonía o escarlatina en lactantes, niños y jóvenes.
- Adenovirus.
- Gripe (*Influenza*).
- Parotiditis.

Para este tipo de precauciones no existe ninguna recomendación especial para los paciente con infección VIH distinta de la que se aplican a los demás pacientes.

Especificaciones de aislamiento para pacientes con infección VIH

En la asistencia de todos los paciente se utilizan las precauciones estándar y ellas no varían con la condición del paciente o la presencia o sospecha de enfermedades transmisibles. El paciente con infección por el VIH tiene más posibilidades de presentarse con algunas infecciones específicas que pueden requerir la implementación de medidas adicionales.

Tuberculosis

La tuberculosis, especialmente las formas pulmonares bacilíferas, es probablemente la más significativa por su frecuencia, su transmisibilidad y sus consecuencias. Los pacientes con infección por el VIH deben ser considerados cuidadosamente, atendiendo a la alta frecuencia de la TBC en esta población y por la posibilidad de presentaciones diferentes de las clásicas.

El retardo en la sospecha y el diagnóstico y la no implementación de las precauciones en este grupo de pacientes se ha asociado a aumento en la transmisión e incluso a brotes de tuberculosis multi-resistente.

Las recomendaciones de los CDC respecto a la aplicación empírica de las precauciones adicionales contienen una recomendación específicamente dirigida a los pacientes infectados por el HIV o con alta sospecha clínica de infección VIH. En ellos, recomienda en la situación de infección respiratoria (tos, fiebre, infiltrado pulmonar en cualquier localización) la implementación empírica de las precauciones para transmisión por aerosoles asociadas a las precauciones de contacto, por la posibilidad de otros agentes transmitidos por esa vía (ej. virus respiratorios).

Las precauciones de aerosoles se suspenden si existe un diagnóstico alternativo y al menos tres muestras de esputo tomadas separadas por lo menos 8 horas son negativas en el estudio directo. Si la sospecha clínica es fuerte y persiste a pesar de las tres muestras de esputo negativas y no se dispone de un diagnóstico alternativo, se recomienda mantener las precauciones. En los pacientes que reciben

tratamiento, las precauciones por aerosoles se pueden suspender si se cumplen los tres siguientes criterios: a) se completó dos semanas de tratamiento antituberculoso estándar, b) el paciente muestra evolución a la mejoría clínica general y c) tres muestras de esputo separadas son negativas en el estudio directo. Para los pacientes con tuberculosis multiresistente documentada o sospechada, la mayoría de las recomendaciones esperan la negativización de los cultivos para la suspensión de las precauciones.

El inicio temprano de tratamiento anti-tuberculoso es otra medida eficaz para limitar el riesgo de transmisión en el hospital y junto con la externalización del paciente son dos de las medidas recomendadas tanto por la OMS, en la guía de 1999, como por los CDC y la Sociedad Americana de Tórax (ATS) en la guía de 2005.

Pneumocystis jirovecii

La mayoría de las personas se encuentran colonizadas por *P. jirovecii* desde la infancia y se ha encontrado colonización hasta en el 70% de los pacientes con VIH. Persiste la controversia sobre si la pneumocistosis se produce por reactivación de una infección latente o una colonización previa, o se debe a la adquisición por exposición. Sin embargo, hay evidencia que indica que la exposición a individuos cursando una infección o colonizados por *P. jirovecii* puede resultar en transmisión de persona a persona.

Se ha encontrado en pacientes con VIH que tuvieron dos o más episodios de neumonía por *P. jirovecii* (PCP), cepas genéticamente distintas en cada episodio, lo que sugiere que los episodios recurrentes de PCP fueron causadas por reinfección en lugar de reactivación.

Se han descrito brotes de PCP en pacientes receptores de trasplante renal o hepático que han compartido el lugar de internación o de asistencia, en los que la genotipificación de los aislamientos de *P. jirovecii* indicaron transmisión por el aire desde un caso índice. En un estudio reciente se detectó ADN de *P. jirovecii* en las muestras de aire recogidas hasta cinco metros de la cabecera de la cama de pacientes colonizados, lo que pone de manifiesto el riesgo de transmisión, en particular a nivel nosocomial. Una revisión reciente de los brotes de PCP confirma la transmisibilidad y la adquisición nosocomial, especialmente en pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Los individuos colonizados representarían un riesgo para el desarrollo de PCP, y también podrían actuar como reservorio para la transmisión de la enfermedad a otros pacientes.

Para evitar la transmisión se mantiene la recomendación de aplicar las precau-

ciones estándar, aplicar las precauciones adicionales en los procedimientos generadores de aerosoles y evitar colocar en una misma habitación a pacientes con PCP con otros inmunosuprimidos. Es posible que surjan nuevas recomendaciones que modifiquen las actuales.

Conceptos claves

- El individuo conviviendo con el VIH no requiere ninguna medida de aislamiento o precauciones distintas de las aplicables al resto de los pacientes y se aplican las mismas medidas que en otros cuando hay sospecha, o confirmación, de una infección que requiera alguna de las precauciones adicionales para evitar la transmisión.
- En la única situación en la que el paciente VIH requiere una consideración diferente es ante la presencia de una infección respiratoria con compromiso pulmonar, en la que se deben implementar las precauciones de transmisión por aerosoles por el riesgo de tuberculosis.
- Fuera de las situaciones en las que se requieren medidas adicionales, la implementación de las mismas precauciones estándar que se aplican para todos los tipos de pacientes son adecuadas para una protección de los trabajadores de la salud y de los pacientes.

Bibliografía

1. Perovic O, Sing A. Chapter 9. Nosocomial infections Nosocomial infections in patients with Human Immunodeficiency Virus (VIH). In: HIV infection in era of highly active antiretroviral treatment and some of its associated complications. Intech Open – 2011. Disponible en: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/23599.pdf>
2. Panis C, Matsuo T, Reiche E. Nosocomial infections in Human Immunodeficiency Virus type I infected and AIDS patients: major microorganisms and immunological profile. *Brazilian J Microbiol* 2009; 40: 155–62
3. 1. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Disponible: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
4. PAHO – WHO. Precauciones estándar. Ayuda memoria. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/10_EPR_AM2_E7_SPAN_HR.pdf
5. Tang J, Noakes C, Nielsen P, Eames I, Nicolle A, Li Y, Settles G. Observing and quantifying airflows in the infection control of aerosol– and airborne–transmitted diseases: an overview of approaches. *J Hosp Infect* 2011; 77:213–22
6. Bennett C, Schwartz D, Parada J, Sipler A, Chmiel J, DeHovitz J, et al. Delays in Tuberculosis isolation and suspicion among persons hospitalized with HIV–related pneumonia. *CHEST* 2000; 117:110–16

7. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standard, 7th Edition. 2014 . Chapter 15. Prevention and control of tuberculosis transmission in health care and other settings. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/assets/pdf/tb-standards-tb-normes-ch15-eng.pdf>
8. WHO– 1999. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource–Limited Settings. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/who_tb_99_269.pdf
9. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1169–1227. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.2508001>
10. Yiannakis E, Boswell T. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. J Hospital Infection 93 (2016) 1–8

Algoritmos diagnósticos

El paciente con VIH y enfermedad respiratoria

La presentación clínica con síntomas y signos respiratorios ocupa el primer lugar como motivo de consulta en pacientes con VIH.

Para guiar la búsqueda etiológica deben considerarse elementos clínicos sumados a otros parámetros como el estado inmunitario, profilaxis antimicrobiana, factores de riesgo para TB, estar recibiendo TARV y su respuesta, así como su inicio reciente, uso de drogas, enfermedades pulmonares previas.

En pacientes con inmunidad relativamente conservada (> 350 CD4/mL) recibiendo TARV estable y con buena respuesta, las etiologías serán similares a la población sin VIH aunque con mayor incidencia de TB. En pacientes con mayor inmunodepresión, especialmente cuando ésta cae por debajo de 200 CD4/mL, se diversifican las posibles etiologías e incluso pueden superponerse dos o más agentes. Si no se cuenta con un valor reciente de CD4, no mayor a 6 meses, se valorará la presencia de signos de inmunodepresión (muguet oral, leucoplasia oral vellosa, dermatitis seborreica, repercusión general, etc.). Es más probable que en pacientes con mayor inmunodepresión tiendan a presentarse con expresión clínica más prolongada.

Si bien las etiologías infecciosas son las más frecuentes, existe también una mayor incidencia de algunos tumores que deben considerarse en los diagnósticos diferenciales. La mayoría estarán presentes con fiebre acompañante, muchas veces de bajo grado e intermitente.

Muchas veces, la búsqueda etiológica deberá ser concomitante con la instauración de uno o más tratamientos antimicrobianos empíricos, en pacientes cuya gravedad no permite esperar a la confirmación etiológica.

La búsqueda etiológica siempre será más exhaustiva cuanto mayor inmunodepresión tenga el paciente y estará orientada por:

- Nivel de inmunidad por recuento de CD4 reciente o valoración clínica.

- Evolución de la clínica respiratoria, aguda o subaguda-crónica.
- Datos epidemiológicos.
- Hallazgos del examen físico.
- Imagen por radiología y tomografía si es necesario.

A modo de orientación general, la tabla 9.1 ofrece algunas claves para el diagnóstico, según presentación clínica y recuento de CD4 y la tabla 9.2, según características imagenológicas y recuento de CD4.

Tabla 9.1. Orientación etiológica por clínica y recuento de CD4.

Clínica	Etiologías	
	CD4 < 200	CD4 > 200
Tos con o sin expectoración + fiebre ± sudoración nocturna ± factores de riesgo de TB ⁽¹⁾	TB	TB
Tos con o sin expectoración + fiebre + disnea	PCP ⁽²⁾ , TB, NAC ⁽³⁾ , Micosis, <i>Rhodococcus equi</i> , Virus respiratorios	NAC Menos probable: PCP ⁽²⁾
Tos seca o esputo escaso + fiebre + hepatoesplenomegalia y/o adenomegalias ± citopenias ± disnea	TB y otras micobacterias, histoplasmosis, SK, linfoma	Linfoma, TB
Tos seca o esputo escaso + fiebre + lesiones cutáneas ± cefalea hepatoesplenomegalia y/o adenomegalias ± citopenias ± disnea	TB y otras micobacterias, histoplasmosis, criptocosis, linfoma	Linfoma, TB

⁽¹⁾FR para tuberculosis: reclusión, contacto con TB, alcoholismo, desnutrición, situación de calle, uso de drogas, corticoides y otros inmunosupresores, enfermedad renal crónica, diabetes. ⁽²⁾La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol reduce la probabilidad de PCP pero no la elimina. ⁽³⁾Neumonía aguda comunitaria bacteriana o viral.

Abreviaturas. TB: tuberculosis. PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. NAC: neumonía aguda comunitaria. SK: sarcoma de Kaposi.

Tabla 9.2. Orientación etiológica por imágenes y recuento de CD4.

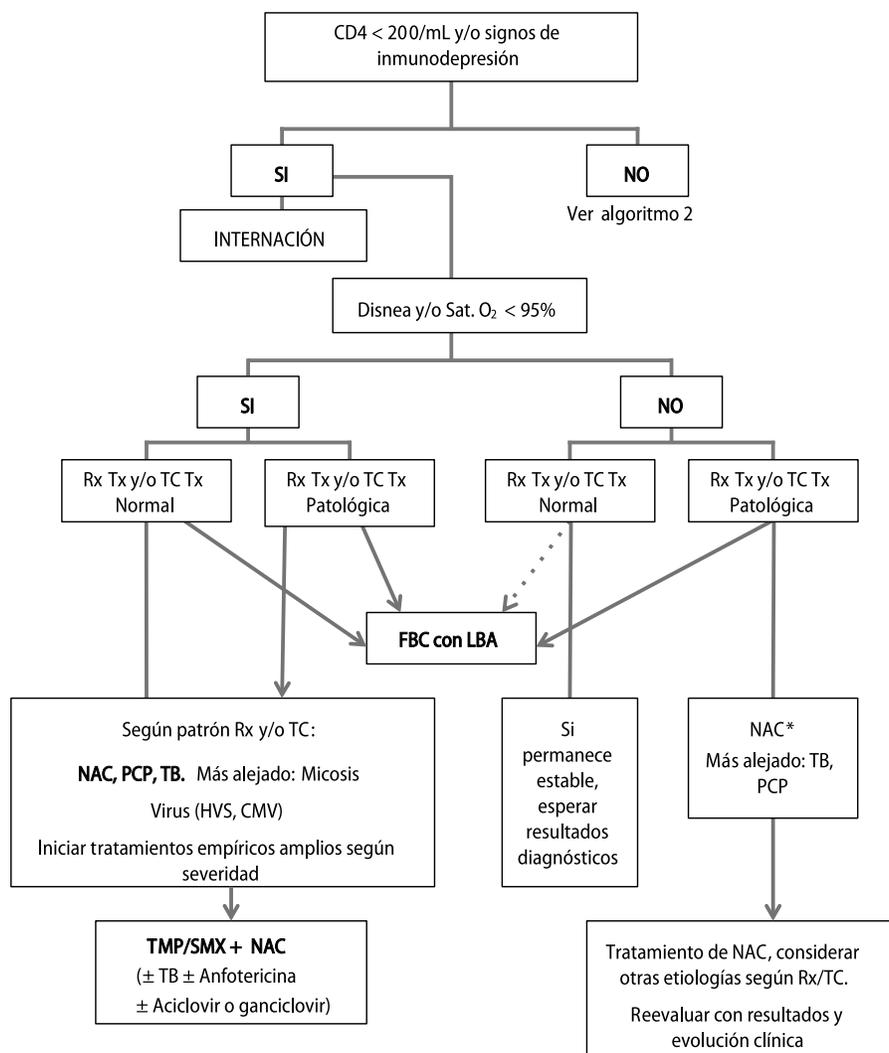
Imagen	Etiologías	
	CD4 < 200	CD4 > 200
Condensación con o sin derrame	NAC, TB	NAC, TB
Condensación con o sin derrame + ensanchamiento mediastinal	TB, linfoma, SK	TB, linfoma
Micronodular y/o intersticial	PCP, TB, otras micobacterias, NAC, micosis, HSV, CMV	TB, NAC
Micronodular y/o intersticial ± ensanchamiento mediastinal	TB, otras micobacterias, micosis	TB
Cavidad/es	Micobacterias, NAC cavitada (<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , nocardia)	TB, NAC cavitada (<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
Derrame pleural	TB, linfoma, empiema, SK, micosis	TB, empiema, linfoma
TC: imagen en árbol en brote ± adenomegalias con centro hipodenso	TB, otras micobacterias	TB
TC: imágenes en vidrio deslustrado bilaterales	PCP	PCP alejado, etiologías no infecciosas

Abreviaturas. NAC: neumonía aguda comunitaria. TB: tuberculosis. PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. SK: sarcoma de Kaposi. TC: tomografía computada

Orientación etiológica por imágenes

Las imágenes pueden contribuir al diagnóstico siendo algunas características orientadoras pero nunca patognomónicas. Siempre deben ser valoradas en el contexto clínico, especialmente el nivel de CD4 o la presencia de signos clínicos de inmunodepresión. Con una radiología normal en paciente con clínica respiratoria mantenida se debe considerar la indicación de tomografía computada (TC).

Algoritmo 1. Tos + Fiebre



Abreviaturas. CMV: citomegalovirus. FBC con LBA: fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar. HVS: herpes virus simple. NAC: neumonía aguda comunitaria. PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. TB: tuberculosis. Tc: tomografía computada. TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

Aclaraciones. *NAC de etiología bacteriana o viral

Un paciente con VIH, con tos y fiebre de corta evolución, es probable que la etiología sea similar a los pacientes sin VIH, sin embargo cuando existe inmunodepresión, las posibilidades etiológicas son múltiples y la búsqueda será amplia aún con imágenes normales.

Un paciente con VIH con inmunodepresión, con tos y fiebre de evolución subaguda o crónica, la búsqueda etiológica será exhaustiva y debe considerarse más de una etiología asociada. Se valorará el inicio empírico de tratamientos que serán amplios en pacientes graves, o deberán ampliarse si no se observa respuesta con el tratamiento inicial.

Un paciente con inmunodepresión SIEMPRE requiere internación para su evaluación y tratamiento.

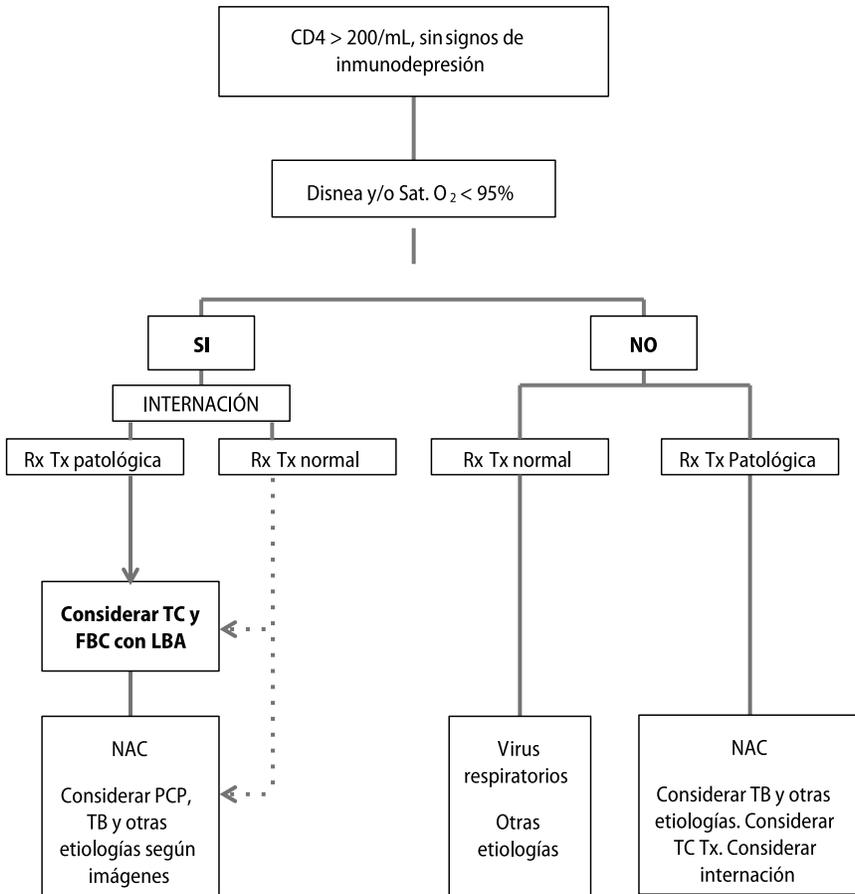
Algunos puntos clave:

- Una radiología normal siempre debe conducir a considerar realización de TC
- También la TC debe considerarse para mejorar la visualización de imágenes patológicas y, muchas veces, aportará elementos de alto valor predictivo para un diagnóstico específico. Por ej. imágenes de árbol en brote o adenopatías de centro hipodenso indican alta probabilidad de TB; imágenes en vidrio deslustrado alta probabilidad de PCP.
- Siempre debe realizarse en un paciente con signo-sintomatología respiratoria, especialmente si es subaguda-crónica, una fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar (LBA), aunque tenga expectoración.
- Si tiene expectoración también en estas muestras se realizarán estudios microbiológicos, mientras se coordina la FBC: para microorganismo inespecíficos, TB, micológico.
- Las muestras del LBA deberán ser ampliamente investigadas para todas las posibles etiologías, lo que significa que deberán ir a diferentes laboratorios: directo y cultivo para inespecíficos, directo y cultivo para TB, biología molecular para TB (en lo posible GeneXpert), estudios micológicos (IFI para PCP y cultivos para otros hongos), biología molecular para familia herpes.
- Siempre deben realizarse hemocultivos para inespecíficos, hongos y micobacterias.
- Si hay derrame pleural siempre se estudiará el líquido: citoquímico, directo y cultivo para inespecíficos y TB, biología molecular para TB (GeneXpert), ADA, estudios micológicos.
- Otros estudios: antígeno neumocócico en orina.
- Con presentación de corta evolución (generalmente menos de dos semanas), epidemiología y patrón radiológico puede agregarse: serologías para inespecíficos (*Mycoplasma*, *Clamydophila*), antígeno para *Legionella* en orina, serología pa-

ra Hantavirus, *Leptospira sp.* Biología molecular en hisopados para virus respiratorios (si está disponible kit comercial se puede realizar PCR para bacterias).

- La valoración general siempre incluirá:
 - hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, LDH;
 - proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), velocidad de eritrosedimentación (VES).

Algoritmo 2. Tos + Fiebre



Abreviaturas. FBC con LBA: fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar. PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. TB: tuberculosis. TC: tomografía computada.

Aclaraciones. *Neumonía aguda comunitaria de etiología bacteriana o viral

Un paciente con recuento de CD4 > 200 cél./mL, con tos y fiebre de corta evolución es probable que la etiología del cuadro respiratorio sea similar a los pacientes sin VIH.

Sin embargo, existe posibilidad de infecciones oportunistas, por lo que siempre deben ser consideradas frente a presentaciones clínicas sugestivas o cuando

hay una mala evolución a pesar de tratamientos bien instituidos para microorganismos inespecíficos.

La búsqueda etiológica será guiada por la presentación clínica, las imágenes y la epidemiología.

La presencia de insuficiencia respiratoria siempre será un criterio de internación. En caso de NAC, la valoración de severidad se realizará como los mismos criterios y aplicando los mismos índices que en pacientes sin VIH.

Algunos puntos clave:

- Una radiología normal debe hacer considerar la realización de TC, según el contexto y clínica
- También la TC debe considerarse para mejorar la visualización de imágenes patológicas y, muchas veces, aportará elementos de alto valor predictivo para un diagnóstico específico. Por ejemplo, imágenes de árbol en brote o adenopatías de centro hipodenso indican alta probabilidad de TB; imágenes en vidrio deslustrado alta probabilidad de PCP
- Si el paciente se presenta con un cuadro típico de NAC no es necesario la realización de FBC/LBA inicial.
- La FBC/LBA inicial se debe realizar si
 - las imágenes son sugestivas de TB y el paciente no expectora,
 - las imágenes son sugestivas de PCP,
 - el paciente no tiene buena evolución con el tratamiento inicial.

En paciente con imágenes patológicas:

- Siempre debe realizarse estudios microbiológicos en las muestras de esputo: directo y cultivo para inespecíficos y TB, biología molecular para TB.
- Realizar biología molecular para búsqueda de virus respiratorios en muestras respiratorias altas.
- Siempre deben realizarse hemocultivos para inespecíficos.
- Según la presentación clínica, epidemiología y patrón radiológico puede agregarse: serologías para inespecíficos (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), antígeno para *Legionella* en orina, serología para Hantavirus, leptospira.
- Si hay derrame pleural siempre se estudiará el líquido: citoquímico, directo y cultivo para inespecíficos y TB, biología molecular para TB, ADA, estudios micológicos.

- Otros estudios: antígeno neumocócico en orina.
- La valoración en paciente que se interna siempre incluirá:
 - hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, LDH,
 - proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), velocidad de eritrosedimentación (VES).

El paciente con VIH y enfermedad neurológica

La presentación con clínica de la esfera neurológica es una de las más frecuentes en pacientes con VIH. Esta puede tener diversas expresiones y responder a la propia infección por VIH, virus con reconocido neurotropismo, a enfermedades oportunistas infecciosas o no, así como al TARV.

Tabla 9.3. Manifestaciones neurológicas asociadas al VIH

Etapa	Manifestación	Diagnóstico
Primoinfección	Meningitis	Descartar otras etiologías
	Encefalitis	Serología de VIH que puede ser inicialmente negativa o indeterminada
	Mielitis transversa	PCR ARN-VIH y reiterar serología a los 15 días
	Parálisis facial periférica	
	Mononeuropatía, polineuropatías	
Durante toda la evolución	Deterioro neurocognitivo	Descartar enfermedades oportunistas
	Polirradiculoneuritis	
	Mononeuropatía, polineuropatías ⁽¹⁾	Test neuropsicológicos
Inmunodepresión severa	Deterioro neurocognitivo severo (demencia asociada al SIDA)	Descartar enfermedades oportunistas
	Encefalopatía por VIH	Test neuropsicológicos
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	
	Polirradiculoneuritis ⁽²⁾	
	Mielitis vacuolar	

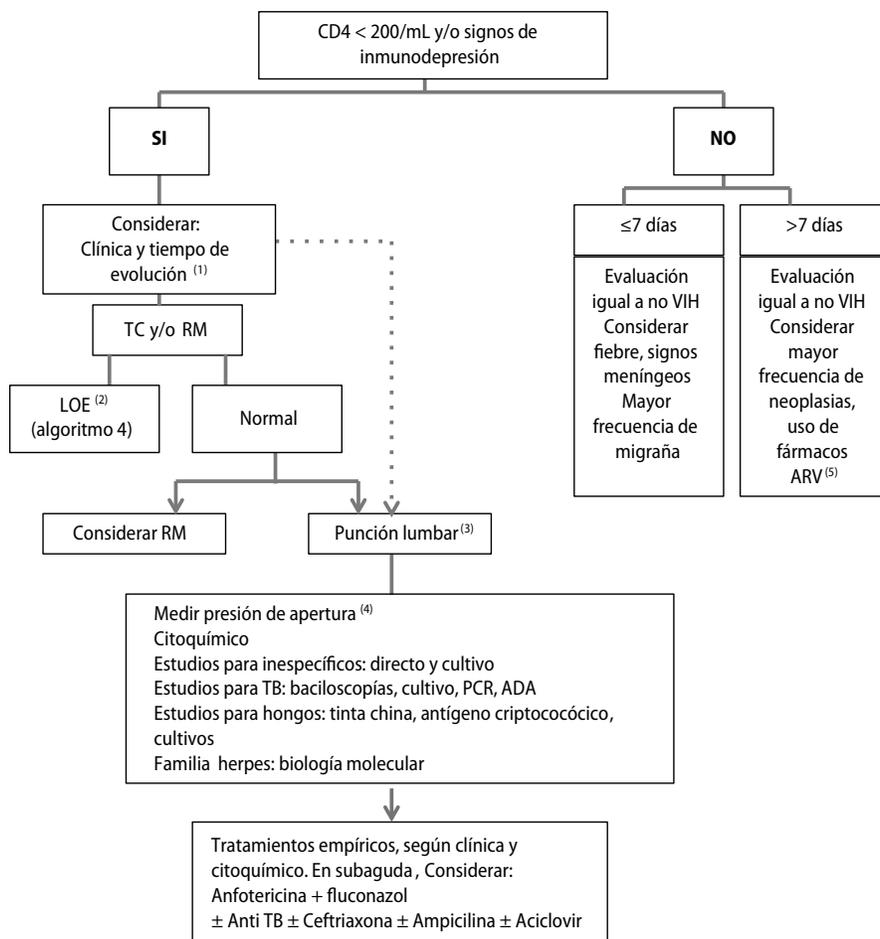
⁽¹⁾ Diferencial con tóxicas: zidovudina, isoniacida. ⁽²⁾ Diferencial con CMV.

La afectación neurológica por VIH puede presentarse desde la primoinfección y durante toda la evolución de la enfermedad. Si bien estas manifestaciones exceden el objetivo de este documento, en la tabla 9.3 enumeramos las expresiones clínicas más frecuentes ya que pueden formar parte de diagnósticos diferenciales. Cobran especial relevancia las manifestaciones de primoinfección, ya que constituyen una oportunidad única para realizar un diagnóstico temprano de infección por VIH.

En estas pautas se jerarquizan por frecuencia las manifestaciones cerebrales difusas y los síndromes focales neurológicos. Se debe tener presente que en el caso de las meningoencefalitis en inmunodeprimidos, suelen ser paucisintomáticas y solo

en menos del 50% se expresan con rigidez de nuca. Las lesiones ocupantes de espacio suelen presentarse con instalación progresiva de un síndrome focal neurológico o solo cefalea persistente.

Algoritmo 3. Cefalea y/o síndrome confusional

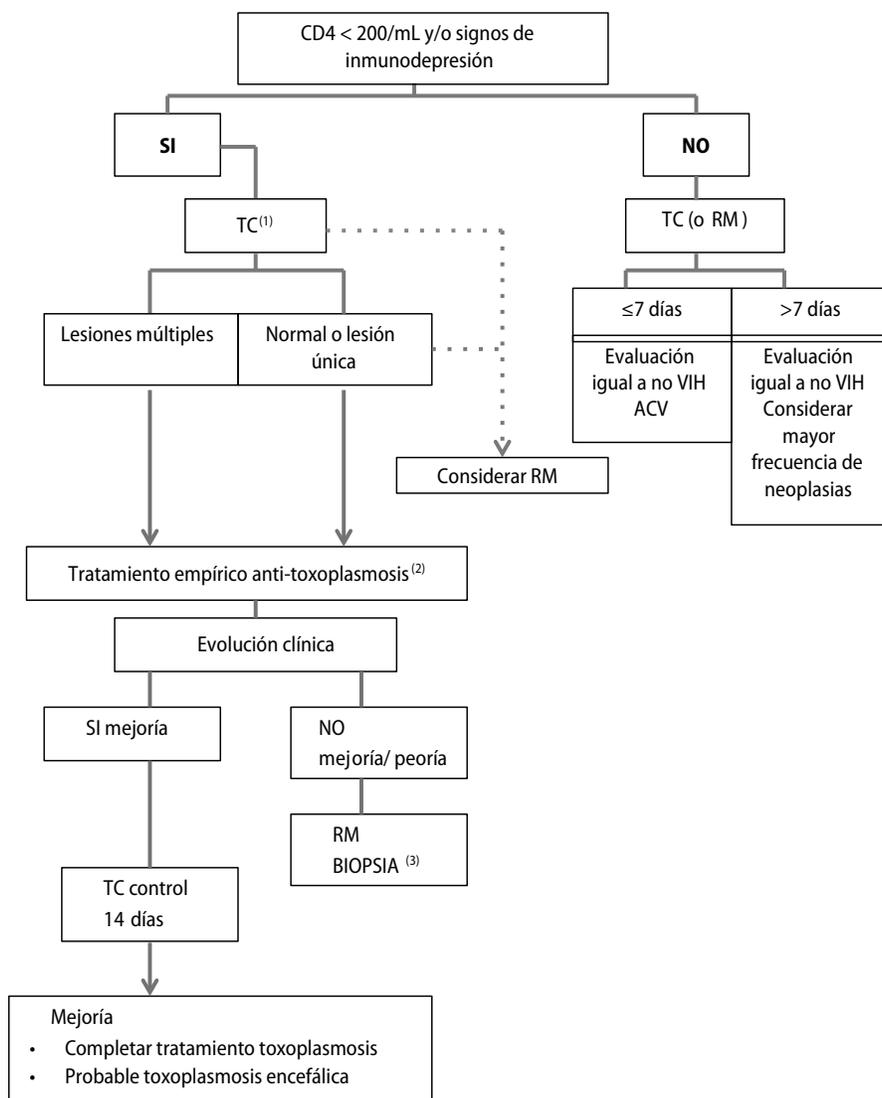


⁽¹⁾Siempre realizar hemocultivos para inespecíficos, TB y hongos.⁽²⁾ LOE: lesión ocupante de espacio.⁽³⁾ Si una imagen (TC y/o RM) no es rápidamente accesible y el paciente no tiene un riesgo inminente de complicaciones (signología focal, depresión de conciencia, convulsiones, o signos de hipertensión endocraneana en fondo de ojo), NO se debe retrasar la PL en espera de disponer de una imagen.⁽³⁾ SIEMPRE medir la presión de apertura, con valor pronóstico en la meningoencefalitis criptocócica y que puede indicar la necesidad de evacuación de LCR (valor normal < 20 cm H₂O).⁽⁵⁾ Cefaleas: zidovudina, efavirenz.

Tabla 9.4. Orientación etiológica por características citoquímicas del LCR

Etiologías	Aspecto	Celularidad	Proteínas	Glucosa
Bacteriana inespecífica	Turbio	Leucocitos, predominio de PMN	↑↑	↓
Criptocosis	Claro o xantocrómico	Normal/aumento leve leucocitos a predominio monocitos	↑	↓
Tuberculosis	Claro o xantocrómico	Aumento de leucocitos a predominio monocitos	↑	↓↓
Virus	Claro o xantocrómico	Aumento de leucocitos a predominio monocitos	↑	No ↑

Algoritmo 4. Síndrome focal neurológico



⁽¹⁾TC con doble contraste y doble tiempo de exposición. ⁽²⁾Si no existe riesgo inminente de enclavamiento, DEBE evitarse el uso de corticoides para tratamiento del edema y la hipertensión intracraneana. ⁽³⁾Considerar PL si no hay contraindicaciones.

Tabla 9.5. Posibles etiologías de LOE según características de las imágenes

Imagen de LOE	Etiologías	
	Con efecto de masa	Sin efecto de masa
Múltiples	TE Linfoma (LPSNC, LNH) Criptocomas Tuberculomas Otras infecciones: virus, chagas, etc.	LMP Encefalopatía por VIH TE Otras
Única	Linfoma (LPSNC, LNH) TE Criptocomas Tuberculomas Otras infecciones: virus, Chagas, etc.	LMP Encefalopatía por VIH Linfoma Otras

TE: toxoplasmosis encefálica. LPSNC: linfoma primario del Sistema Nervioso Central. LNH: linfoma no Hodgkin.

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Tabla 9.6. Imágenes características de las LOE más frecuentes y otros estudios a considerar

Etiología	Características imagenológicas	Otros estudios
Toxoplasmosis	Lesiones múltiples (raramente única), hipodensas, con realce en anillo con contraste, ganglio-basal predominante	Para su diagnóstico se debe considerar la resolución clínica-imagenológica con el tratamiento empírico. Serología negativa anti toxoplasma aleja el diagnóstico
Linfoma Primario del SNC	Lesión única (20% múltiples), con realce con el contraste que puede ser en anillo o difuso. Más frecuente supratentorial, con compromiso de cuerpo caloso, con realce periventricular o periependimario	Epstein Barr por PCR en LCR. Biopsia.
LMP	Lesiones múltiples (raro única), subcorticales, digitiformes, sin realce, sin efecto de masa (raro imagen seudotumoral)	Virus JC por PCR en LCR. Biopsia

SNC: Sistema Nervioso Central. PCR: reacción en cadena de polimerasa. LCR: líquido cefalorraquídeo. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Si bien en pacientes con VIH y CD4 < 200 cél./mL, la etiología más frecuente de un síndrome focal neurológico es la toxoplasmosis encefálica (TE), existen otras posibilidades etiológicas infecciosas y no infecciosas.

Las características imagenológicas de las lesiones ocupantes de espacio (LOE) orientan al diagnóstico pero no son patognomónicas. Por esta razón y por su mayor incidencia, en general, toda LOE en un paciente con VIH deberá tratarse de manera empírica como una TE.

Debe evitarse el uso de corticoides asociado, ya que una mejoría inicial puede deberse a reducción del edema y no a respuesta al tratamiento anti toxoplasmosis instituido y retrasar la sospecha de un diagnóstico alternativo.

Como orientación general, se debe considerar profundizar el abordaje diagnóstico para arribar a la etiología cuando existe una duda razonable respecto a que la LOE se trate de una TE:

- Cuando la evolución clínica-imagenológica no es hacia la mejoría luego de 14 días de un tratamiento empírico antitoxoplasma bien conducido.
- Cuando la LOE es única confirmado por RM y el paciente se encuentra grave. En esta situación se iniciará tratamiento antitoxoplasmosis pero simultáneamente se avanzará para realizar una biopsia encefálica y eventual estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Cuando la LOE no es característica (no tiene realce con el contraste, no tiene efecto de masa). También se recomienda iniciar tratamiento para TE y progresar en la evaluación diagnóstica.

Por otra parte, cada etiología de LOE tiene una imagen característica aunque no patognomónica. Para orientación etiológica por imágenes, en un paciente con $CD4 < 200$ cél./mL, deberán considerarse:

- Número de lesiones.
- Realce con contraste.
- Efecto de masa.
- Localización.

El paciente con VIH y enfermedad digestiva

En pacientes con VIH puede afectarse todo el tubo digestivo por el propio VIH y más frecuentemente por enfermedades oportunistas infecciosas y neoplásicas.

Estos algoritmos tienen por objetivo dar una orientación para el razonamiento diagnóstico en dos de las enfermedades más frecuentes, el síndrome esofágico y la diarrea crónica. (Algoritmo 5, página siguiente).

La diarrea en pacientes con VIH es una manifestación digestiva habitual. La presentación aguda puede presentarse durante la primoinfección. También puede ser una forma de presentación en hombres que tienen sexo con hombres, entidad conocida como «síndrome del intestino gay» (proctitis con moco) debida a: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* o herpes simple.

La diarrea crónica (mayor a tres semanas) es habitual cuando la inmunodepresión es avanzada y puede tener múltiples etiologías, generalmente infecciosas. Hasta en un 50% puede no obtenerse un diagnóstico etiológico. Muchas de estas pueden corresponder a enteropatía por VIH, con repercusión general intensa, que revierte con el TARV.

La diarrea que se origina en el intestino delgado suelen producir materias abundantes, líquidas, con dolor, meteorismo, náuseas, malabsorción y repercusión general, mientras que las colitis suelen ser diarreas menos voluminosas, con dolor en hemiabdomen inferior, tenesmos rectal.

Las diarreas bacterianas más habituales son las causadas por *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, y pueden ser bacteriémicas y recurrentes (principalmente salmonelosis).

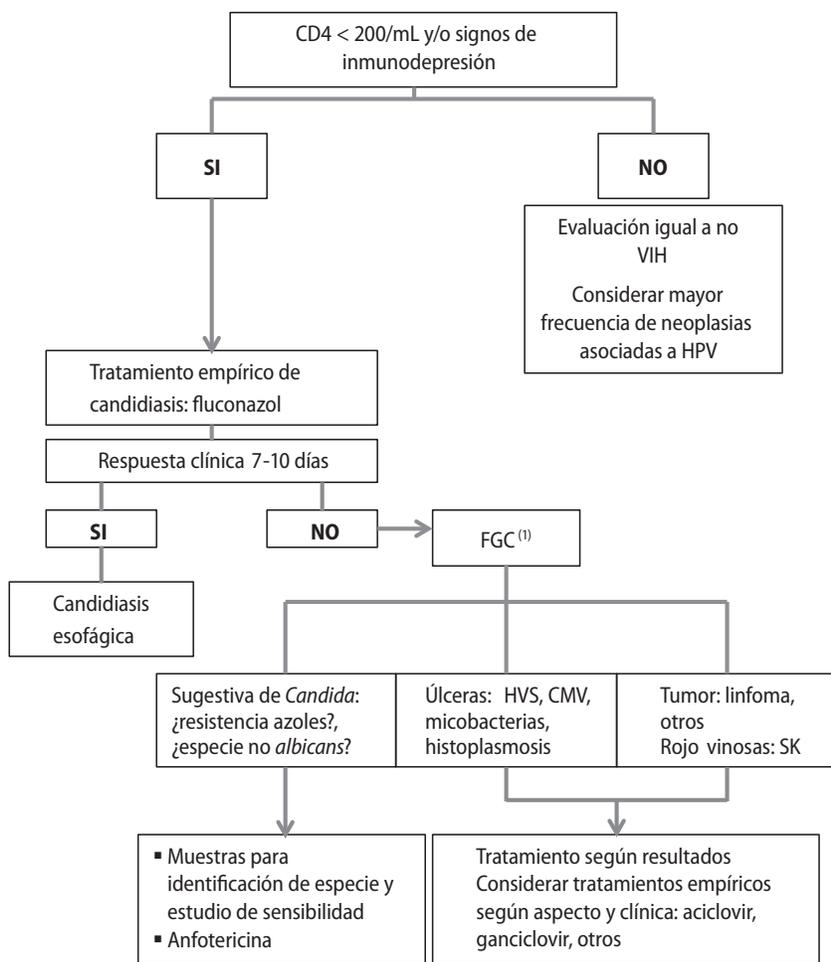
Algunas infecciones entéricas por protozoarios pueden asociarse a colecistis y colangitis (*Cryptosporidium*, *Mycrosporidium*).

Dentro de las virales, la diarrea por CMV suele expresarse en pacientes con severa inmunodepresión, con intenso dolor abdominal, diarrea hemorrágica y puede conducir a megacolon tóxico y perforaciones. Otros virus pueden dar colitis como: herpes virus tipo 6, adenovirus, astrovirus, calicivirus, entre otros.

También en pacientes severamente inmunodeprimidos y generalmente en el contexto de una enfermedad sistémica pueden ser agentes productores de diarrea crónica las micobacterias (principalmente complejo *Mycobacterium avium*) y hongos (histoplasma).

Otras etiologías, especialmente de proctitis, son las neoplasias asociadas a HPV.

Algoritmo 5. Síndrome esofágico

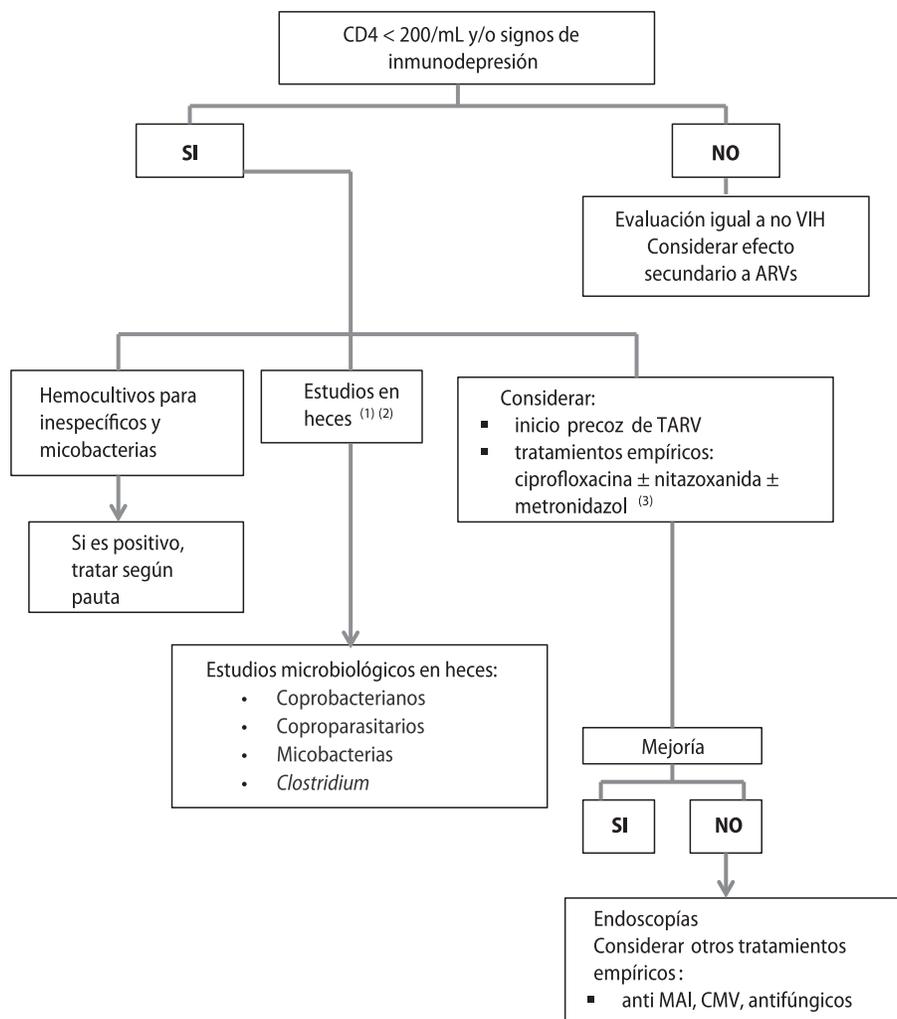


⁽¹⁾ Muestras para directo y cultivo de hongos, micobacterias, biología molecular para virus y micobacterias, anatomía patológica para estudio de infección, linfoma, sarcoma de Kaposi, otros tumores. HVS: virus herpes, simple. CMV: citomegalovirus. SK: sarcoma de Kaposi.

Tabla 9.7. Orientación etiológica por presentación clínica.

Presentación clínica	Orientación etiológica
Predominio de diarrea, con repercusión general \pm fiebre \pm afectación extradigestiva	Protozoos: <i>Cryptosporidium spp</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Mycrosporidium</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Giardia spp</i> , <i>Blastocystis hominis</i> , otros Bacterias: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i>
Con enfermedad sistémica: citopenias, fiebre, hepatoesplenomegalia, aumento de fosfatasa alcalina y/o hepatitis	Tuberculosis y otras micobacterias, CMV, histoplasmosis

Algoritmo 6. Diarrea crónica



⁽¹⁾ Leucocitos: inflamatoria (bacteriana, CMV). Cultivos: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* Ziehl–Neelsen para micobacteria. Z–N modificada: *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli*, *Mycrosporidium*, *Cyclospora*. Pruebas rápidas en heces para *Cryptosporidium* y otras. Con factores de riesgo: PCR para *Clostridium*, GDH. ⁽²⁾ Los estudios coproparasitarios y cultivos deben reiterarse al menos tres veces en días diferentes para aumentar la rentabilidad. ⁽³⁾ Cobertura de *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli*, *Giardia* spp, *Salmonella*, *Shigela* y *Campylobacter*, *Clostridium difficile*.

El paciente con VIH y fiebre prolongada

Las causas de fiebre prolongada en pacientes con VIH sin inmunodepresión profunda ($CD4 > 200$ cél./mL), son prácticamente las mismas que en pacientes sin VIH, pero con mayor incidencia de TB y de linfomas. En pacientes con $CD4 \leq 200$ /mL, las etiologías posibles son múltiples, predominando las causas infecciosas (entre ellas TB y micobacterias no TB, micosis, parasitarias, bacterianas, CMV), siguen en frecuencia las tumorales y la fiebre vinculada al VIH en el contexto de un síndrome de desgaste. En pacientes con un inicio reciente de TARV, mas aún cuando se encontraban profundamente inmunodeprimidos, debe considerarse el SIRI.

Se ha definido como fiebre de origen desconocido en pacientes con VIH aquella que persiste por un mínimo de tres semanas. En particular, en estos pacientes, aunque claramente exista un foco parenquimatoso, arribar al diagnóstico etiológico puede ser difícil, requiriendo muchas veces iniciar tratamientos empíricos. La búsqueda etiológica será amplia, especialmente en pacientes con mayor inmunodepresión, recurriendo muchas veces a técnicas invasivas de manera precoz si así lo amerita la condición clínica de gravedad del paciente.

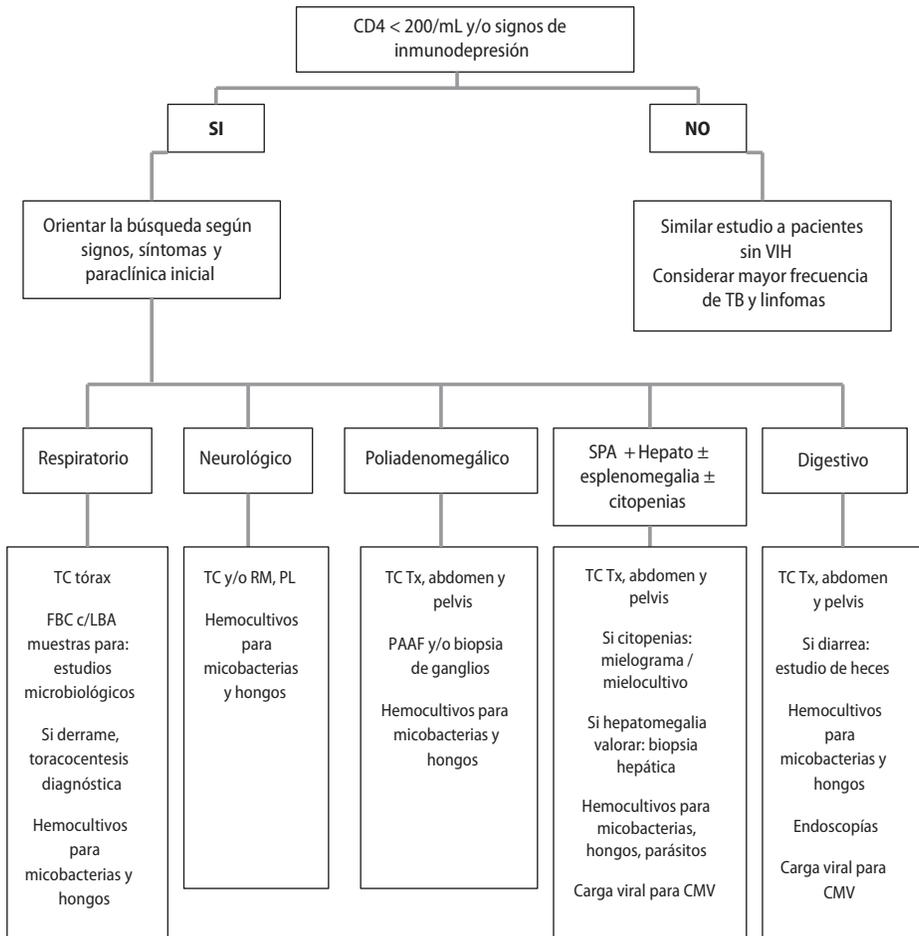
La evaluación inicial debe considerar además del estado inmunitario, si recibe profilaxis y su cumplimiento, vacunas recibidas, el contexto epidemiológico (lugar y características de vivienda y procedencia geográfica, viajes, reclusión), inicio de TARV reciente.

En la evaluación paraclínica se recomienda un set básico de estudios y luego avanzar de acuerdo a la orientación de foco. La situación clínica de tolerancia de la fiebre y repercusión en el paciente, definirá la necesidad del inicio de una o más terapias empíricas, que por frecuencia en Uruguay incluirá tratamiento para micobacterias tuberculosas y no tuberculosas. Dado la complejidad de estos pacientes se recomienda la consulta con especialista.

Tabla 9.8. Estudios complementarios básicos en el estudio de FP.

Análítica y otros estudios
Hemograma
VES, PCR, procalcitonina
Glicemia; azoemia, creatinina; ionograma
Funcional y enzimograma hepático
Examen de orina, urocultivo
Hemocultivos para bacterias inespecíficas
Imágenes (radiología, ecografías, TC de senos faciales, tórax, abdomen, pelvis)
Uso de drogas inyectables u otro factor de riesgo: ecocardiografía

Algoritmo 7. Fiebre prolongada



Si no hay foco orientador iniciar por los estudios básicos y valorar la necesidad de: TC, PL, endoscopías digestivas, mielocultivos

⁽¹⁾ Los estudios microbiológicos siempre deben incluir inespecíficos, Z-N (Ziehl-Neelsen), PCR para TB (Gen-X-pert), micológico, eventualmente PCR para virus herpes. ⁽²⁾ ADA: Adenosin deaminasa. ⁽³⁾ Incluir PCR para virus herpes. ⁽⁴⁾ AP: anatomía patológica además de tinciones inespecíficas, inmunohistoquímica y otras técnicas. ⁽⁵⁾ En el estudio de SPA, visceromegalias y citopenias incluir directo, cultivo en muestras de biopsia y HC para leishmania; serología para leishmania. ⁽⁶⁾ Z-N, Z-N modificada, PCR, micológico, otros según pauta.

Estudios para el diagnóstico etiológico según muestra biológica

Estudio de lavado bronquio–alveolar

Búsqueda de micobacterias	Directo, cultivo, Gene–Xpert	Laboratorio de CHLA
Busqueda de micobacterias	PCR para <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Laboratorios de biología molecular–bacteriología o CHLA
Búsqueda de hongos	Directo con tinta china y cultivos para hongos incluido <i>P. jirovecii</i>	Laboratorio de micología
Búsqueda de hongos	Inmunofluorescencia directa para <i>P. jirovecii</i>	Laboratorio de micología
Búsqueda de bacterias inespecíficas	Directo y cultivo	Laboratorio de bacteriología

Estudio de líquido pleural

Búsqueda de micobacterias	Directo, cultivo, Gene–Xpert	Laboratorio de CHLA
Busqueda de micobacterias	PCR para <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Laboratorios de biología molecular–bacteriología o CHLA
Búsqueda de hongos	Directo con tinta china y cultivos para hongos	Laboratorio de micología
Búsqueda de bacterias inespecíficas	Directo y cultivo	Laboratorio de bacteriología

Estudio de materia fecal o biopsia intestinal

Búsqueda de micobacterias	Directo, cultivo	Laboratorio de CHLA
Búsqueda de hongos (biopsia intestinal)	Directo con tinta china y cultivos para hongos	Laboratorio de micología
Búsqueda de bacterias inespecíficas	Cultivo	Laboratorio de bacteriología
Estudio histológico	Tinciones específicas	Anatomía patológica

Estudio de LCR

Búsqueda de micobacterias	Directo, cultivo, Gene-Xpert	Laboratorio de CHLA
Busqueda de micobacterias	PCR para <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Laboratorios de biología molecular–bacteriología o CHLA
Búsqueda de hongos	Directo con tinta china y cultivos para hongos	Laboratorio de micología
Búsqueda de hongos	Antígeno de <i>Cryptococcus neoformans</i>	Laboratorio de micología
Búsqueda de bacterias inespecíficas	Directo y cultivo	Laboratorio de bacteriología
Búsqueda de virus	PCR para grupo Herpes, virus JC, flavivirus, otros	Laboratorio de biología molecular
Estudio del inmunofenotipo linfocitario	Citometría de flujo	Laboratorio de citometría

Estudio de aspirado o biopsia ganglionar

Búsqueda de micobacterias	Directo, cultivo, Gene-Xpert	Laboratorio de CHLA
Busqueda de micobacterias	PCR para <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Laboratorios de biología molecular–bacteriología o CHLA
Búsqueda de hongos	Directo con tinta china y cultivos para hongos	Laboratorio de micología
Búsqueda de bacterias inespecíficas	Directo y cultivo	Laboratorio de bacteriología
Estudio citológico–histológico	Tinciones específicas	Laboratorio de citología y anatomía patológica
Estudio del inmunofenotipo linfocitario	Citometría de flujo	Laboratorio de citometría

«... este Manual servirá además para que reflexionemos acerca del rol que cada uno puede cumplir para avanzar hacia el control de la epidemia de VIH/SIDA. Este objetivo que se ha planteado para el año 2030 sólo se logrará si cada uno de los actores involucrados ayudamos a mejorar la prevención, el cuidado y el tratamiento de todas las personas que viven con VIH.»

[Extracto del Prefacio, J. Medina]

Apoya:



ISBN: 978-9974-9565-0-0



9 789974 956500