



Recomendaciones
sobre el manejo de
Infecciones
Oportunistas en
Pacientes con
Infección por HIV

*Comisión de SIDA y ETS
2016*

TEMARIO

1. **Angiomatosis bacilar – Bartonelosis**
Adriana Basombrío
2. **Aspergillosis**
Santiago Ramírez Borge
3. **Candidiasis**
Héctor Laplumé
4. **Chagas**
Ezequiel Córdova, Susana Lloveras, Tomás Orduna
5. **Citomegalovirus**
María Marta Greco
6. **Coccidioidiomycosis**
Fernanda Landaburu
7. **Criptococosis diseminada o extrapulmonar**
Romina Mauas, Horacio Jáuregui Rueda
8. **Herpes simple**
Teresita Puentes, Daniel Pryluka
9. **Herpes varicela-zóster**
Celia Wainstein
10. **Herpes virus humano tipo 8 (HHV-8)**
Teresita Puentes, Daniel Pryluka
11. **Histoplasmosis**
Santiago Ramírez Borge
12. **HPV – Virus papiloma humano**
Valeria Fink
13. **Infecciones bacterianas entéricas**
Jorge Martínez
14. **Infecciones bacterianas respiratorias**
Carina César, Jorge Contarelli
15. **Leishmaniasis**
Ezequiel Córdova, Ana María Molina, Tomás Orduna
16. **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**
Cristina Freuler
17. **Micobacteriosis**
Jorge Levalle
18. **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP)**
Stella Oliva, Marisa Sánchez
19. **Parasitosis intestinales**
Vanesa Fridman
20. **Toxoplasmosis**
Carlos Zala

21. **Tuberculosis (TB) pulmonar y extrapulmonar**

Adriana Cagnoni, Alejandra Cuello, Omar Sued

22. **Infecciones oportunistas en embarazadas**

Valeria Fink, Mónica Moyano

Listado de abreviaturas

3TC: lamivudina
A-a O₂: gradiente alvéolo-arterial de oxígeno
ABC: abacavir
ACOs: anticonceptivos orales
ADN: ácido desoxirribonucleico
Ag p24: antígeno p24
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
APV: amprenavir
ARM: asistencia respiratoria mecánica
ARVs: antirretrovirales
ATB: antibiótico
ATV: atazanavir
ATV/r: atazanavir + ritonavir
AZT: zidovudina
BAAR: bacilo ácido-alcohol resistente
bDNA: branched DNA
CD4: células con receptores CD4
CAT. Categoría
CCR5:co-receptores CCR5
Cl Cr: clearance de creatinina
CMV: citomegalovirus
COF: Candidiasis orofaríngea
CPAP: presión respiratoria continua en la vía respiratoria
CV: carga viral
CYP: citocromo p450
d4T: estavudina
ddI: didanosina
DMO: densidad mineral ósea
DOT: tratamiento directamente observado
DRV: darunavir
DTG: dolutegravir
E: etambutol
EBV: virus Epstein Barr
ECA: enzima convertidora de angiotensina.
ECV: enfermedad cardiovascular
EFV: efavirenz
ELISA: enzimoimmunoanálisis
ENO: exposición no ocupacional
EO: exposición ocupacional
EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETS: enfermedades de transmisión sexual

ET: encefalitis toxoplásmica
ETV: etravirina
EVG: elvitegravir
EVG/cobi: elvitegravir + cobicistat
FEDA: fibroendoscopia digestiva alta
FG: filtrado glomerular
FIO2: fracción inspirada de oxígeno
FPV: fosamprenavir
FPV/r: fosamprenavir + ritonavir
FTC: emtricitabina
g: gramo
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GPT: alanino aminotransferasa
GOT: glutámico-oxalacético transferasa
H: isoniacida
HbA1c: hemoglobina glicosilada
Hb: hemoglobina
HBV: virus de la hepatitis B
HBV ADN: carga viral para hepatitis B
HBcAc: Anticuerpo anti-core para hepatitis B
HbeAc: anticuerpo anti- e para hepatitis B
HBeAg: antígeno e para Hepatitis B
HBsAc: anticuerpo anti- superficie para hepatitis B
HBsAg: antígeno de superficie para hepatitis B
HCV: virus de la hepatitis C
HCV ARN: carga viral para hepatitis C
HCV Ac: anticuerpo anti-hepatitis C
HDL: lipoproteínas de alta densidad
HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
HIV-RNA: ácido ribonucleico del HIV
HFS: hormona folículo-estimulante sérica
HL: hormona luteinizante
HPV: virus papiloma humano
HPV-AR: virus papiloma humano de alto riesgo
HSH: hombre que tiene sexo con hombres
HSV: virus herpes simple
HTA: hipertensión arterial
HTE: hipertensión endocraneana
IA: infección aguda
IAM: infarto agudo de miocardio
IL-2: Interlequina 2
IM: intramuscular
IMC: índice de masa corporal

INF Peg: interferon pegilado
INNTI: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
INNTIs: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa
INTI: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa
INTIs: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
IO: infección oportunista
IP: inhibidor de proteasa
IPs: inhibidores de proteasa
IRC: Insuficiencia renal crónica
IUA/C: índice urinario albúmina/creatinina
IUP/C: índice urinario proteína/creatinina
IV: intravenosa
IVIG: Inmunoglobulina intravenosa
kg: kilogramo
LBA: lavado broncoalveolar
LCR: líquido cefalorraquídeo
LDH: lacticodehidrogenasa
LDL Co: lipoproteínas de baja densidad
log10: logaritmo en base 10
LHT: síndrome de lipohipertrofia
LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LPV/r: lopinavir + ritonavir
LPV: lopinavir
MAC: *Mycobacterium avium* complex
mg: miligramo
ml: mililitro.
M.M.R: vacuna antiparotiditis, sarampión y rubeola
mm3: milímetro cúbico
MOC: nervio motor ocular común
MOE: nervio motor ocular externo
MVC: maraviroc
NASBA: nucleic acid sequence based amplification
ND: no detectable
NFV: nelfinavir
NIL: neumonía intersticial linfocítica
NVP: nevirapina
PaFI: cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno
PAS: ácido para amino salicílico
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PCV: vacuna conjugada antineumocócica
PDE-5: inhibidores de la 5- fosfodiesterasa
PIC: presión intracraneala
PJP: *Pneumocystis jirovecii*

PK: constante de disociación ácida
PL: punción lumbar
PPD: preparado proteico purificado
PPE: profilaxis post-exposición
PPSV: vacuna polisacárida antineumocócica
R: rifampicina
RAL: raltegravir
RBV: ribavirina
RCV: riesgo cardiovascular
RFLP: restriction fragment length polymorphism o polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
RMN: resonancia magnética nuclear
RN: recién nacido
RT-PCR: PCR real time
RTV: ritonavir
RVR: respuesta viral rápida
RVS: respuesta viral sostenida
Rx: radiografía
S: estreptomicina
SC: vía subcutánea
SHF: síndrome hemofagocítico
SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLA: síndrome de lipoatrofia
SLD: síndrome de lipodistrofia
SM: síndrome metabólico
SNC: sistema nervioso central
SQV: saquinavir
SQV/r: saquinavir + ritonavir
SRI: síndrome de reconstitución inmune
T20: enfuvirtide
TA: tensión arterial
TC: tomografía computada
TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad
TARV: tratamiento antirretroviral
TB: tuberculosis
TB MDR: Tuberculosis multiresistente a drogas
TDF/FTC: tenofovir + emtricitabina
TDF: tenofovir
TFG: tasa de filtrado glomerular
TG: triglicéridos
TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol
TPV: tipranavir

UDI: usuario de drogas intravenosas

VNI: ventilación no invasiva

VO: vía oral

VVZ: virus varicela-zóster

WB: Western blot

Z: pirazinamida

NIVELES DE EVIDENCIA

Se utilizaron los niveles de evidencia de las *Guidelines from the Infectious Diseases Society of America*.

Categoría A: Fuerte evidencia de eficacia y substancial beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Siempre debería ser ofrecida.

Categoría B: Moderada evidencia de eficacia o fuerte evidencia de eficacia pero solamente limitado beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Usualmente debería ser ofrecida.

Categoría C: La evidencia de eficacia es insuficiente para soportar esta recomendación para su uso o en contra del mismo, o la evidencia de la eficacia podría no pesar más que sus consecuencias adversas (la toxicidad por drogas, las interacciones) o el costo del tratamiento. Opcional.

Categoría D: Moderada evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa soporta una recomendación contra su uso. Usualmente no debería ser ofrecida.

Categoría E: Buena evidencia de falta de eficacia o por evolución adversa soporta una recomendación contra su uso. Nunca debería ser ofrecida.

Calidad de evidencia que fundamenta la recomendación

I: Evidencia, de por lo menos, un estudio clínico aleatorizado y controlado.

II: Evidencia, de por lo menos, un estudio clínico bien diseñado, sin aleatorización, de una cohorte o de estudios analíticos controlados de caso (preferentemente de varios centros) o de múltiples series de estudios o comunicaciones de eventos adversos graves de experimentos no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de consulta.

Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis 1994; 18:421. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.

ANGIOMATOSIS BACILAR - BARTONELOSIS

Autor: Adriana Basombrío

INTRODUCCIÓN

El agente causal es un bacilo gram negativo, no ácido-resistente, denominado hasta 1993 *Rochalimaea henselae*; posteriormente se unificó con el género *Bartonella* y luego pasó a designarse como *Bartonella henselae*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Bartonella* causan infecciones que incluyen la enfermedad por arañazo de gato, retinitis, bacteriemia recurrente, endocarditis, angiomas bacilar y peliosis bacilar hepática. Las dos últimas manifestaciones ocurren en personas que tienen importante inmunocompromiso. La angiomas bacilar está causada por *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae*. Se han reconocido 24 especies y 3 subespecies de *Bartonella* y ocho han sido aisladas en humanos. Sin embargo, sólo *B. henselae* y *B. quintana* han sido identificadas en personas infectadas con HIV.

Con frecuencia ocurren en la infección por HIV avanzada, con una media de CD4 < 50 células/mm³. En estos pacientes se comporta como una enfermedad crónica, de comienzo lento, entre meses y años, con algunas lesiones de angiomas bacilar y bacteriemia intermitente.

El desarrollo de las lesiones causadas por *B. henselae* está relacionado estadísticamente con la exposición a gatos en personas con HIV.

En contraste, la angiomas bacilar causada por *B. quintana* está asociada con la infestación del cuerpo por pulgas y se ve más frecuentemente en personas sin hogar.

La pulga del gato es el transmisor de *B. henselae*. Los gatos, por lo tanto, son el vector más frecuente (a través del arañazo) y responsables de la transmisión a los humanos, cuando sus uñas están contaminadas con heces de pulgas infectadas. La prevención se basa fundamentalmente en el control de las pulgas en los gatos y en intentar evitar los arañazos al humano, en especial a aquellas personas infectadas por HIV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones por angiomas bacilar han sido asociadas con casi la totalidad de los órganos y sistemas, aunque las cutáneas son las que se identifican más rápidamente. Pueden ser clínicamente indistinguibles del Sarcoma de Kaposi, el granuloma piógeno y otras alteraciones de la piel. También puede causar nódulos subcutáneos. La osteomielitis es causada generalmente por *B. quintana* y sólo *B. henselae* puede causar angiomas bacilar y peliosis hepática. Aunque otros órganos pueden aparecer como el principal foco de la enfermedad, la angiomas bacilar representa fundamentalmente una infección hematogena diseminada con síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. La infección por *Bartonella* se debe considerar como diagnóstico diferencial en pacientes con CD4 <100 células/mm³

La enfermedad producida por *Bartonella* es una causa relativamente frecuente de endocarditis con cultivo negativo en pacientes inmunocompetentes y en inmunocomprometidos y es causada por *B. quintana* y menos frecuentemente por *B. henselae*. Es de inicio insidioso con malestar general, mialgias, astenia, pérdida de peso, fiebre persistente y cefalea.

Sin embargo, tal como fue mencionado, lo más frecuente en pacientes con infección por HIV son las complicaciones dermatológicas: comienzan como tenues pápulas rojo-purpúreas alargadas, exofíticas, o como nódulos de consistencia gomosa y firme, móviles o fijos en cualquier parte de la piel. Las lesiones son de tamaño variable (hasta cm de diámetro), friables, de fácil sangrado, pueden ulcerarse y formar costras. Pueden ser poco numerosas o cubrir todo el cuerpo.

En el 30% de los casos hay lesiones óseas por contigüidad. Puede presentarse afectación de mucosas oral, nasal, anal, conjuntival o gástrica. En ocasiones hay compromiso visceral, especialmente de hígado o bazo.

La angiomatosis bacilar en el hígado se denomina peliosis hepática, observándose alteraciones vasculares del parénquima hepático y manifestaciones generales como fiebre, dolor abdominal, síntomas gastrointestinales e importante pérdida de peso.

Otras localizaciones de angiomatosis bacilar son: respiratoria, ganglionar, esplénica o bacteriemia.

DIAGNÓSTICO

Presuntivo

Puede realizarse por las características clínicas y por estudios complementarios. En la variedad cutánea, por las características de las lesiones, aunque pueden ser indistinguibles de lesiones producidas por otros agentes.

En la forma hepática se deben solicitar hepatograma, donde la fosfatasa alcalina suele ser 10 veces superior a lo normal, así como observarse anemia y leucopenia en el hemograma.

La ecografía abdominal y la tomografía axial computada (TAC) de abdomen, pueden mostrar linfadenopatías abdominales y retroperitoneales.

En el compromiso óseo se observan lesiones osteolíticas locales o destrucción cortical con reacción periosteal en la radiografía simple. La TAC ósea constituye una alternativa para el diagnóstico.

De certeza

Se basa en el aislamiento en sangre del agente etiológico. El mismo se obtiene después de 5 a 15 días de incubación en cultivos lisados en agar sangre.

En cuanto a la histopatología, se observan al microscopio óptico formaciones lobulares dérmicas con hematoxilina-eosina, integradas con capilares, vénulas y células endoteliales, rodeadas por acúmulos de material granular correspondiente a bacilos, los cuales deben ser sometidos a una tinción específica: los bacilos del género *Bartonella* se colorean con la tinción de Warthin Starry (tinción argéntica modificada). Tanto el gram como el Ziehl-Neelsen son negativos.

El CDC ha desarrollado pruebas serológicas, aunque no está bien estudiada la sensibilidad ni la especificidad para personas con HIV y cultivos positivos para *Bartonella*. En pacientes

inmunocompetentes, los anticuerpos podrían no ser detectables aún después de 6 semanas de infección aguda. En cambio, en personas con infección por HIV avanzada, los anticuerpos se encuentran durante meses e inclusive más de un año antes, aunque es importante tener en cuenta que un 25% de estos pacientes pueden no desarrollar anticuerpos. Si la serología para *Bartonella* es positiva, es útil para el seguimiento de la enfermedad.

Recientemente se han perfeccionado técnicas de biología molecular como la PCR hacia el gen RNA 16S-23S.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes con HIV y bartonelosis deben recibir tratamiento antibiótico.

De elección

- Eritromicina 500 mg, 4 veces por día VO durante 3 meses o doxiciclina 100 mg, 2 veces por día VO durante 3 meses **(AII)**.
- Para compromiso del sistema nervioso central: doxiciclina con o sin rifampicina **(AIII)**.
- Para endocarditis confirmada: doxiciclina 6 semanas con gentamicina durante las primeras 2 semanas **(BII)**.

En infecciones graves por *Bartonella*, se deben combinar doxiciclina o eritromicina, con rifampicina, que puede ser necesaria en forma IV inicialmente **(AIII)**.

Alternativo

- Claritromicina 500 mg, 2 veces por día VO o azitromicina 500 mg, 1 vez por día VO, excepto en el caso de endocarditis o infecciones del SNC **(BIII)**.
- Las quinolonas, así como la trimetoprima-sulfametoxazol, tienen variable actividad in vitro y respuesta clínica pobre, por lo que no están recomendadas **(BIII)**.

El fracaso al tratamiento debe ser manejado con regímenes alternativos durante más de 3 meses **(AIII)**.

CONSIDERACIONES PARA INICIO DE TARV

Los pacientes *naive* con infección por *Bartonella* del SNC o con lesiones oftalmológicas, probablemente deban ser tratados previamente con doxiciclina y rifampicina durante 2 a 4 semanas antes de instituir el TARV **(CIII)**.

El uso de cefalosporinas de tercera generación como ceftizoxima o ceftriaxona puede tener eficacia en las infecciones por *Bartonella* en mujeres embarazadas con HIV, pero deben ser consideradas tratamiento de segunda elección, después de los macrólidos. Las cefalosporinas de primera y segunda generación no están recomendadas por falta de eficacia **(AII)**.

PREVENCIÓN

Prevención de la exposición

En base a los conocimientos epidemiológicos, se aconsejan medidas higiénicas en relación a contactos con animales domésticos, especialmente felinos. Si la persona desea tener gatos como mascotas o ya las tiene, se aconseja mantener los animales sanos y con supervisión periódica por un veterinario. Cualquier herida producida por arañazo, debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón.

Profilaxis primaria

No está descripta la profilaxis primaria para angiomas bacilar **(BIII)**.

Profilaxis secundaria

En recaídas se aconseja tratamiento prolongado con eritromicina o doxiciclina **(CIII)**.

Prevención de recurrencia

Si la recurrencia ocurre después de un mínimo de 3 meses al tratamiento primario, se debe sostener supresión a largo plazo con doxiciclina o macrólido, hasta que los recuentos de CD4 sean superiores a 200 cél./mm³ **(AIII)** y continuarlo entre 3 a 6 meses luego de haber alcanzado dicha cifra **(CIII)**.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

No hay información sobre bartonelosis en embarazadas HIV positivas. El diagnóstico en el embarazo es igual a la mujer no embarazada. Se recomienda usar eritromicina **(AIII)** en lugar de tetraciclinas por riesgo de hepatotoxicidad y alteraciones en el feto, aunque se deben evitar las sales de estolato (no disponibles en el país) por riesgo de hepatotoxicidad. Las cefalosporinas de tercera generación podrían usarse como segunda línea de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loutil J, Tompkins L. Bacillary Angiomatosis en Broder S, Merigan T, Bolognesi D: Textbook of AIDS, 301-310, Williams and Wilkins, 1994.
2. Slater L, Welch D. Rochalimaea Species (recently renamed Bartonella) en Mandel, Douglas and Benet: Principles and Practice of Infectious Diseases, Cap 170, pag 1741-1752, fourth edition, edición Churchill Livingstone.
3. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. Infect Dis Clin North Am 1998;12(1):137-55.
4. Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. Comisión de SIDA. Sociedad Argentina de Infectología, 2008.
5. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997;337(26):1876-83.
6. Stoler M, Bonfiglio R et al. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Clin Pathol 2003;80:714-8.
7. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 1994;271(7):531-5.
8. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus infected patients with fever. Clin Infect Dis 2003;37(4):559-66.
9. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore) 2005;84(3):162-73.
10. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM et al Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. Am J Surg Pathol 1989;13(11):909-20.

11. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA et al. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected catscratch disease. *Lancet* 1992;339(8807):1443-5.
12. Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre SIDA y Centro para control y prevención de enfermedades, pag 21, actualización 2003.
13. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE et al. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):1921-33.
14. Riley LE, Tuomala RE. Bacillary angiomatosis in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;79(5):818-9.
15. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15).

ASPERGILOSIS

Autor: Santiago Ramírez Borga

INTRODUCCIÓN

Esta afección micótica es producida generalmente por *Aspergillus fumigatus*, aunque *Aspergillus flavus*, *A. terreus* y *A. niger* también pueden generar infección. La aparición de esta entidad es poco frecuente desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva; en autopsias ha sido más observado. Es más probable la presentación en pacientes con depresión inmunológica grave, con recuentos de CD4 < 100 cél./mm³, neutropenia prolongada o uso de tratamientos inmunosupresores para enfermedades oncológicas u oncohematológicas. Otros factores asociados son el uso de antibioticoterapia reciente, neumonía bacteriana, neumonía por *P. jirovecii* y el uso de drogas mielotóxicas como el ganciclovir.

En pacientes HIV positivos se asocia a alta mortalidad (>80%), aún con tratamiento óptimo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diferentes síndromes clínicos se han descrito en pacientes con SIDA: la afectación respiratoria y la que compromete el SNC son las más frecuentes.

Localización pulmonar

Puede ser aguda o crónica. En pacientes con SIDA pueden observarse formas semi-invasoras como traqueitis y formación de pseudomembranas, que se manifiestan con tos, disnea y dolor torácico, siendo el estridor el síntoma dominante. También puede producir neumonitis invasora, donde el paciente presenta fiebre, disnea, dolor torácico, hemoptisis o hipoxemia.

Localización en SNC

Se presenta como síndrome de masa ocupante, cuadro de apoplejía (convulsiones, hemiparesia y trastornos focales) o como una meningoencefalitis. Puede aparecer asociada al síndrome de reconstitución inmune.

Sinusitis

Se manifiesta con fiebre, dolor facial, edema, cefalea y secreción nasal.

Afectación cardíaca

Es infrecuente, habiéndose comunicado en pacientes con CD4 entre 10-121 células/mm³. La enfermedad se produciría por vía hematológica o por contigüidad. Sólo 6 de 11 pacientes tuvieron afectación pulmonar y presentaron fiebre, disfunción cardíaca y fenómenos embólicos. Se asocia con frecuencia a enfermedad diseminada. Puede ser una pancarditis o producir únicamente endocarditis, miocarditis o pericarditis. El líquido pericárdico puede ser sanguinolento.

Afectación renal

Los abscesos renales ocurren por vía hematológica y generalmente son únicos. Se manifiestan con síntomas leves, dolor cólico renal, disuria y macrohematuria. La fiebre es poco frecuente. Los filamentos fúngicos en los uréteres pueden causar cólico renal. En el sedimento pueden aparecer piuria y hematuria con cultivos negativos para bacterias y positivos para hongos. Debe plantearse el tratamiento con aspiración y drenaje.

Otras formas clínicas

Se ha descrito endoftalmítis, manifestándose como pérdida de visión progresiva. La afectación cutánea aparece como eritema con centro necrótico, de aspecto similar al ectima gangrenoso.

DIAGNÓSTICO

Puede ser clínico, por imágenes y/o microbiológico.

Presuntivo

Formas pulmonares: Radiografía (rx) de tórax con infiltrados nodulares difusos o localizados y frecuentemente cavitación, asociados a cultivo de esputo o secreciones bronquiales positivas para *Aspergillus* spp. La rx de tórax puede ser normal o presentar hallazgos no definidos; en estos casos se recomienda la realización de una tomografía computada (TC) de alta resolución, que posee mayor sensibilidad. Las imágenes tomográficas sospechosas de aspergilosis invasora corresponden a la observación del "signo de halo" en las formas tempranas y el "signo de la media luna", como hallazgo más tardío, cuando el paciente recupera neutrófilos; sin embargo, si bien estos signos tomográficos son de alta sensibilidad, tienen muy baja especificidad para aspergilosis invasora ya que patologías no infecciosas, infecciones bacterianas y otras infecciones causadas por hongos levaduriformes y filamentosos no-*Aspergillus* pueden presentar la misma imagen.

La detección de *Aspergillus* spp en esputo es altamente sugestiva, pero no confirmatoria, ya que puede estar colonizando la vía aérea del paciente. Se define como **aspergilosis invasiva confirmada** cuando se demuestra histológicamente la invasión del hongo en el tejido pulmonar.

La enfermedad unilateral con predominio del lóbulo superior asociada a cavitación es la forma más frecuente, pero puede presentarse en cualquier lóbulo.

Afectación del SNC: TC: lesiones únicas o múltiples que no refuerzan con contraste, con edema perilesional.

Senos paranasales: TC: erosión ósea con penetración de tejidos adyacentes como cerebro y órbita.

El dosaje de galactomananos de *Aspergillus* spp por técnicas de ELISA en distintos fluidos biológicos como sangre o lavado broncoalveolar (LBA) se utiliza en las formas invasoras en pacientes neutropénicos como un método complementario adicional. Su utilidad en pacientes HIV positivos y trasplantados de órgano sólido no se conoce con certeza. Esta técnica presenta reacciones cruzadas en pacientes HIV positivos con histoplasmosis diseminada por lo que sus resultados deben ser evaluados con cuidado.

La búsqueda de anticuerpos por serología no es de utilidad.

De certeza

- 1) Biopsia que demuestre invasión micótica de tejidos y cultivo con desarrollo de *Aspergillus* spp.
- 2) Aislamiento de *Aspergillus* spp. en hemocultivos, de muy baja sensibilidad.

TRATAMIENTO

De las formas invasoras

De elección

(Debe tenerse en cuenta que estos tratamientos no han sido evaluados en pacientes con SIDA)

- Voriconazol 400 mg cada 12 hs. IV o VO por 2 días, seguido de 200 mg cada 12 hs. **(AI)**.

El tratamiento debe continuar basado en la respuesta clínica y la recuperación de linfocitos CD4 mayor a 200 cél./mm³. Tener en cuenta posibles interacciones con inhibidores de proteasa y efavirenz.

Alternativos

- Anfotericina liposomal 3 mg/kg/día IV **(BI cuando no se usa de inicio)**.
- Anfotericina en complejos lipídicos **(BII)**.
- Anfotericina en dispersión coloidal 6 mg/kg/día **(DI)**.
- Anfotericina B 1 a 1,5 mg/kg/día IV **(DI)**.

Tratamiento de fracaso

- Caspofungina: dosis inicial 70 mg/día y luego 50 mg/día **(BIII)**
- Anidulafungina: dosis inicial 200 mg/día y luego 100 mg/día.
- Micafungina: 100 a 150 mg/día.

Estas últimas dos equinocandinas pueden tener efecto aditivo si se combinan con polienos o azólicos.

- Posaconazol: parece tener una actividad similar o mayor que el voriconazol; la dosis es de 800 mg/día dividida en 2 tomas y administradas con una comida para facilitar la absorción **(BIII)**. A la fecha ha sido aprobada por la FDA sólo para uso en profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos de alto riesgo y no como terapia primaria.
- Voriconazol: en las dosis antes mencionadas cuando no se utilizó como droga de inicio **(BII)**.
- Itraconazol: IV seguido de solución oral en dosis usuales **(CIII)**.

En el aspergiloma, el tratamiento antifúngico oral debe utilizarse cuando no hay posibilidades de cirugía o existe invasión tisular concomitante.

Si se pudo aislar el agente involucrado es importante su identificación a nivel de especie, ya que pueden presentar distinta sensibilidad a los antifúngicos; en general, las especies de *Aspergillus no-fumigatus* responden menos, en especial *Aspergillus terreus* que es resistente primario a anfotericina B y *Aspergillus lentulus* (muy similar a *Aspergillus fumigatus*) que es menos sensible a la anfotericina B, los compuestos azólicos y a la caspofungina.

El tratamiento antirretroviral debe comenzarse lo antes posible ya que la aparición del síndrome de reconstitución es muy poco frecuente en esta patología.

PREVENCIÓN

Profilaxis primaria

No hay datos que lo avalen en pacientes con SIDA.

Profilaxis secundaria

- Voriconazol 200 mg cada 12 hs. VO.
- Anfotericina B 1,0 mg/kg/trisemanal.
- Itraconazol 400 mg/día.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ver Criptococosis

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El tratamiento de elección es la anfotericina B. Se deben controlar la función renal y el potasio de los recién nacidos de las madres expuestas. Voriconazol y posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales y deben ser evitados en particular en el primer trimestre **(AIII)**.

Las equinocandinas son teratogénicas en animales y también deben ser evitadas en el primer trimestre. Hay muy poca experiencia en humanos y tanto los azólicos referidos como las equinocandinas deben utilizarse sólo en casos de riesgo sin otras alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. 2005 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic
2. CDC. USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 2004; 53 (No. RR-15):
3. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. Clin Infect Dis 2006;15;42(8):1171-8.
4. Courtney R, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):804-8.
5. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 2006;9(5):483-8.
6. Fungal Infections: Diagnosis and Management in Patients With HIV Disease William G. Powderly, MD. HIV Clinical Management - Volume 6. © 1999 Medscape, Inc.
7. 2015 Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
8. Brahm H. Segal, Aspergillosis. N Engl J Med 2009;360:1870-84.
9. Benoit P, Jullien V, Sobel J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review, J Antimicrob Chemother 2015;70:14-22.
10. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)

CANDIDIASIS

Autor: Héctor Laplumé

INTRODUCCIÓN

Las candidiasis oral y esofágica son manifestaciones clínicas muy frecuentes en los pacientes HIV positivos. Estudios recientes sugieren una prevalencia de candidiasis orofaríngea (COF) del 27% en Estados Unidos en pacientes con HIV recientemente diagnosticados, y aproximadamente del 10% en personas con HIV en Asia, África y Latinoamérica. El TARV reduce significativamente el riesgo de COF pero el consumo de tabaco aumenta el mismo.

Candida es comensal del tubo digestivo en un 14%, con un franco predominio de *C. albicans* (75%) seguida por *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (3% a 6%) y otras especies como *Candida dubliniensis*, indistinguible por métodos tradicionales de *C. albicans*; cuando esta última causa patología presenta menor respuesta a la acción de los antifúngicos.

La resistencia a los azoles (fluconazol) es consecuencia de tratamientos anteriores reiterados o muy prolongados. En ese contexto, la resistencia de *C. albicans* se ha asociado a la emergencia de especies de *Candida* no *albicans*, sobre todo *C. glabrata*, como causa de candidiasis mucosa refractaria en pacientes con inmunodepresión avanzada.

La más frecuente en causar patología es *C. albicans* (90%).

La candidiasis oral y esofágica es un indicador de inmunosupresión y se observa sobre todo en pacientes con CD4 < 200 cél./mm³.

La candidiasis vulvovaginal es frecuente en mujeres adultas sanas y no sugiere infección por HIV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones pueden ser localizadas o diseminadas o sistémicas, pudiendo afectar piel, mucosas y órganos internos. Pueden presentarse diferentes formas clínicas.

Candidiasis orofaríngea (COF)

Se caracteriza por la aparición en la superficie de la boca, paladar blando o duro, mucosa orofaríngea o de la mucosa lingual de placas blanco-amarillentas dolorosas. Estas lesiones pueden ser fácilmente despegadas con un baja-lenguas. A veces se presentan como lesiones eritematosas en parche sin placas blanquecinas que se observan en la parte anterior o posterior del paladar o en forma difusa en la lengua. La queilitis angular puede también ser causada por *Candida*. Estas lesiones se pueden propagar hacia el aparato respiratorio, con una frecuencia del 3%, produciendo traqueítis, bronquitis y neumonía.

Candidiasis esofágica

Es una enfermedad marcador de SIDA con una incidencia del 12%. Usualmente se presenta junto con la COF. Los casos sintomáticos producen dolor retroesternal y odinofagia, pero hay casos asintomáticos.

La presencia de COF y disfagia u odinofagia es predictiva de candidiasis esofágica. Un ciclo de tratamiento con fluconazol, cuando se presume candidiasis esofágica, es costo-efectivo respecto a la realización de una endoscopia alta; muchos pacientes tienen una resolución de los síntomas dentro de los siete días de instaurado el tratamiento.

El examen endoscópico revela lesiones en placa similares a las descritas en COF que en ocasiones pueden progresar a úlceras superficiales.

DIAGNÓSTICO

Candidiasis orofaríngea

El diagnóstico es básicamente clínico. A diferencia de la leucoplasia oral vellosa, las lesiones pueden ser despegadas de la mucosa. Si se requiere una confirmación, el material despegado con un baja-lenguas puede ser examinado al microscopio usando una preparación de hidróxido de potasio para identificar hongos o hifas. El cultivo revelará la especie de *Candida* presente.

Candidiasis esofágica

El diagnóstico puede ser clínico, endoscópico y/o de laboratorio.

Presuntivo

Clínico: dolor retroesternal, odinofagia o disfagia.

De certeza

El diagnóstico definitivo requiere una endoscopia para visualizar las lesiones con una demostración histopatológica del hongo en los tejidos y la confirmación por cultivos e identificación de especie. A veces se realiza el diagnóstico por la sintomatología y la respuesta al tratamiento o la visualización de las lesiones más un frotis, sin examen histopatológico.

Candidiasis vulvovaginal

El diagnóstico se basa en la presentación clínica sumada a la demostración del hongo en las secreciones vaginales al examen microscópico luego de una preparación con hidróxido de potasio. El autodiagnóstico es poco confiable y se requiere la confirmación microscópica y el cultivo para evitar tratamientos innecesarios.

TRATAMIENTO

Candidiasis oral

La duración del tratamiento es de 7 a 14 días.

- El fluconazol es la droga de elección, 100 a 200 mg/día **(AI)**.
- Formas moderadas: terapias tópicas. Tabletas para disolver de miconazol 50 mg/día **(BI)** o topicaciones con clotrimazol 10 mg, 5 veces por día **(BI)**. Una alternativa es la suspensión de nistatina a una concentración de 100.000 U/ml (4 a 6 ml, 4 veces por día) ó 1 a 2 comprimidos de 200.000 U, 4 veces al día **(BII)**.
- Itraconazol solución oral 200 mg por 7 a 14 días resulta tan efectivo como fluconazol pero es peor tolerado **(BI)**. Las cápsulas de itraconazol son menos efectivas que fluconazol por su variable absorción.
- Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día seguido de 400 mg por día por 28 días, también resulta tan efectivo como fluconazol y mejor tolerado que itraconazol **(BI)**.

Para infecciones refractarias al fluconazol las alternativas pueden ser:

- Voriconazol 200 mg, dos veces al día.
- Anfotericina B deoxicolato, suspensión oral de 100 mg/ml, 4 veces al día.
- En algunas oportunidades puede ser necesario recurrir a la administración IV de equinocandinas (caspofungina, micafungina o anidulafungina) o anfotericina B deoxicolato

Candidiasis esofágica

La duración del tratamiento es de 14 a 21 días. Para un efectivo tratamiento se requiere medicación sistémica **(AI)**.

De elección

- Fluconazol 100 a 400 mg/día VO o IV **(AI)**. Fluconazol es excretado predominantemente sin cambios en orina y por consiguiente es el medicamento de elección en pacientes que requieran tratamiento con medicamentos inductores de enzimas.
- Itraconazol solución 200 mg/día VO **(AI)**. En solución es comparable a fluconazol. Las cápsulas son menos efectivas que el fluconazol por su absorción variable **(CII)**.

Alternativos

- Voriconazol 200 mg dos veces al día VO o IV **(BI)**.
- Anfotericina B parenteral deoxicolato 0,6 mg/kg/día **(BI)** o formulaciones lipídicas 3-4 mg/kg/día **(BIII)**.
- Equinocandinas: caspofungina (dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día), micafungina (la dosis varía entre 50-150 mg/día) y anidulafungina (100 mg/día el primer día, seguidos de 50 mg/día). Se han documentado más recaídas con estos tratamientos **(BI)**.

Fracaso de tratamiento

En aquellos pacientes que no respondan al tratamiento se recomienda realizar una endoscopia para identificar otras causas de esofagitis o cepas de *Candida* resistentes **(AII)**.

El fracaso del tratamiento ocurre entre el 4% y el 5% de los pacientes HIV positivos con candidiasis oral o esofágica relacionado con recuentos de CD4 < 50 cél./mm³ y que han recibido múltiples tratamientos con azoles.

Para los no respondedores (persistencia de signos y síntomas después de 14 días de tratamiento) se debe realizar tipificación del hongo en centros de referencia. Los tratamientos posibles ante una candidiasis resistente son:

- Posaconazol, suspensión oral recién preparada, 400 mg dos veces al día por 28 días **(AI)**.
- Itraconazol, solución oral **(BII)**.
- Anidulafungina **(BII)**, caspofungina **(BII)**, micafungina **(BII)**.
- Voriconazol **(BII)**.
- Anfotericina B, deoxicolato o formulaciones lipídicas IV **(BII)**.
- Anfotericina B suspensión oral (1 ml de la suspensión que contiene 100 mg/ml, 4 veces al día) en pacientes con COF que no respondieron a los azoles **(BII)**.

Candidiasis vulvovaginal

En la mayoría de las mujeres con HIV la candidiasis vulvovaginal no es complicada y responde a tratamientos cortos por vía oral o a través de topicaciones con los siguientes fármacos:

- Fluconazol oral **(AII)**.
- Azoles tópicos tales como clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol o terconazol **(AII)**.
- Solución oral de itraconazol **(BII)**.

Los episodios graves o recurrentes deben ser tratados con fluconazol VO o topicaciones de antifúngicos por un lapso ≥ 7 días **(AIII)**.

PREVENCIÓN

Profilaxis primaria

No está recomendada ya que puede llevar a la aparición cepas resistentes **(AIII)**.

Prevención de recurrencias

Un trabajo randomizado comparó el tratamiento supresivo de las recurrencias con fluconazol tres veces a la semana en pacientes con CD4 < 150 cél./mm³ y documentó una disminución significativa de las recurrencias en comparación con los tratamientos esporádicos. Sin embargo, no se recomienda dicha conducta **(BIII)** basado en que el tratamiento para el episodio agudo es efectivo, en que la mortalidad asociada a candidiasis mucocutánea es baja, en la posibilidad de interacciones medicamentosas y de aparición de cepas resistentes y en el costo de esta intervención.

Si las recurrencias son graves o frecuentes, la decisión de implementar un tratamiento supresivo debe ser adecuadamente evaluado caso por caso (aparición de resistencia, interacciones medicamentosas, calidad de vida, costos, necesidad de profilaxis para otras infecciones fúngicas, efectos colaterales) y las opciones serían:

- Fluconazol VO con diferente fuerza de evidencia. Para COF, 100 mg una vez al día ó 3 veces a la semana **(BI)**; para candidiasis esofágica, 100 – 200 mg una vez al día **(BI)**; para vulvovaginitis, 150 mg una vez por semana **(BII)**.
- Posaconazol oral 400 mg, dos veces por día **(BII)** para candidiasis esofágica.

La frecuencia de recaídas es alta en pacientes con COF o candidiasis esofágica refractaria a los azoles que inicialmente respondieron a equinocandinas, voriconazol o posaconazol. En determinados pacientes se puede contemplar la terapia supresiva hasta que a través del TARV logren una reconstitución inmunológica **(AIII)**.

El tratamiento supresivo no debe ser indicado durante el embarazo y, si se hubiera iniciado, deberá ser interrumpido **(AIII)**.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El embarazo aumenta el riesgo de la colonización con especies de *Candida*. El diagnóstico es igual que en la mujer no embarazada.

El tratamiento tópico es preferible para el tratamiento de la candidiasis oral o vaginal **(AIII)**. Tratamientos esporádicos con dosis única de fluconazol no han sido asociados con malformaciones fetales en humanos. En embarazadas que recibían crónicamente fluconazol a dosis de 400 mg/día o mayores han sido descritos solamente cinco casos de malformaciones. De acuerdo a estos datos disponibles, la sustitución de anfotericina B por altas dosis de fluconazol durante el primer trimestre está recomendada en el caso de candidiasis invasiva o candidiasis esofágica refractaria **(AIII)**. Los recién nacidos de madres que hubieran recibido anfotericina B deben ser evaluados en la función renal y control de hipokalemia.

Series de casos en humanos no sugieren aumento del riesgo de malformaciones con el uso de itraconazol. No hay datos respecto a posaconazol. Voriconazol está considerado por la FDA como categoría D, pero no hay datos de su uso en humanos y no está recomendado en el primer trimestre. Micafungina no está recomendado durante el embarazo **(AIII)** dadas las múltiples anomalías encontradas en animales.

La quimioprofilaxis o profilaxis secundaria utilizando azoles de absorción sistémica no deben ser iniciados durante el embarazo **(AIII)** y la profilaxis con estos medicamentos deben ser discontinuada en pacientes HIV positivas que inician un embarazo **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2012;2012:262471.
2. Armstrong-James D, Meintejes G and Brown G. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends in Microbiology* 2014;22:120-7.
3. Kwamin F et al. Distribution of *Candida* species among HIV positive patients with oropharyngeal candidiasis in Accra, Ghana. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:41-5.
4. Rex JH, Rinaldi MG et al. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1-8.
5. Fichtenbaum CJ, Koletar S et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:749-56.
6. Maenza JR, Merx WG et al. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997;24:28-34.
7. Martins MD, Lozano-Chiu M et al. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:843-6.
8. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. April 2015. *AIDS info*. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
9. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
10. Wilcox CM, Alexandre LN et al. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996;110:1803-9.
11. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011. *HIV Medicine* 2011;12(Supl 2):70-4.
12. Barbaro G, Barbarini G et al. Fluconazole vs itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1996;111:1169-77.
13. Wilcox CM, Darouiche RO et al. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997;176:227-32.
14. Villanueva A, Arathoon EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
15. Villanueva A, Gotuzzo E et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113:294-9.
16. De Wet N, Llanos-Cuentas A et al. A randomized, double-blind, parallel-groups, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:842-9.
17. Krause DS, Simjee AE et al. A randomized, double-blind trial of anidulofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;39:842-9.
18. Skiest DJ, Vazquez JA et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:607-14.
19. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)* 2010;2:89-101.
20. Goldman M, Cloud GA 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.
21. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:91-102.
22. Powderly WG, Finkelstein D et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *NIAD AIDS Clinical Trials Group*. *N Eng J Med* 1995;332:700-05.
23. Schuman P, Capps L et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Ann Int Med* 1997;126:689-96.
24. Havlir DV, Dube MP et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;27:1369-75.
25. Vazquez JA, Skiest DJ et al. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trial* 2007;8:86-97.
26. Molgard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Eng J Med* 2013;369:830-9.
27. De Santis M, Di Giannantonio E et al. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information service in Italy. *Drug Saf* 2009;32:239-44.
28. Pappas P, Kauffman C et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:409-417.

CHAGAS

**Autores: Ezequiel Córdova
Susana Lloveras
Tomás Orduna.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas-Mazza o tripanosomiasis americana es una zoonosis causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* que es transmitido a los seres humanos, y a más de 150 especies de mamíferos domésticos y salvajes, por insectos hematófagos de la familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*, conocidos como vinchucas, chinches o con otros nombres, según la zona geográfica.

Se han identificado 140 especies de triatominos, pero sólo unos pocos son vectores competentes para *T. cruzi*. Los más importantes son: *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Pastrongylus megistus* y *Rhodnius pallescens*.

La vía clásica de transmisión es por contacto con las heces de los triatominos contaminadas con el parásito en el momento de la picadura y la puerta de entrada habitual es cutánea o mucosa.

Existen otras formas no vectoriales de adquisición de la infección tales como: transmisión vertical o congénita, transfusión de sangre y hemoderivados, consumo de drogas por vía intravenosa, trasplante de órganos, menos frecuentemente, por accidentes de laboratorio en las personas que trabajan con parásitos vivos y por vía oral, por la ingestión de alimentos o líquidos contaminados.

Se estima que en América Latina, cerca de 100 millones de personas están en riesgo de infectarse. Existen aproximadamente 8 millones de infectados, con 56.000 nuevos casos anuales por todas las formas de transmisión, lo que motiva 12.000 muertes anuales. Las migraciones de personas infectadas pueden llevar la enfermedad a países y regiones no endémicos de América y el mundo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Chagas-Mazza tiene dos etapas o fases clínicas: una fase aguda y una crónica. La fase aguda, cuando es sintomática, dura pocas semanas y se caracteriza por parasitemias elevadas. Aproximadamente entre el 70% y el 80 % de los infectados son asintomáticos durante toda su vida, pero en el 20% al 30 % de los afectados, evoluciona a cuadros crónicos sintomáticos asociados a daño cardíaco (miocardiopatía, trastornos del ritmo y conducción, aneurisma apical) y/o compromiso del tubo digestivo (dilatación y trastornos de la motilidad del esófago o colon, alteraciones del vaciamiento gástrico, etc.).

La inmunosupresión modifica la historia natural de la infección por *T. cruzi* en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas. La reactivación de la enfermedad crónica se produce en aproximadamente el 20% de los individuos coinfectados con HIV/SIDA y se caracteriza por parasitemias elevadas, tal cual

ocurre en la etapa aguda de la enfermedad. La mayoría de las reactivaciones se presenta en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 < 200 cél./mm³, y/o antecedentes de infecciones oportunistas previas.

La forma más frecuente y grave de presentación es la meningoencefalitis aguda difusa multifocal con necrosis y hemorragia, o lesiones tipo masa ocupante cerebral (chagomas). Los hallazgos clínicos más frecuentes son: déficit motor focal (60%-75%), cefalea (50%-73%), fiebre (25%-60%), meningismo (47%), convulsiones (25%-47%) y deterioro del sensorio (31%-33%). Las masas cerebrales (chagomas) constituyen diagnóstico diferencial de otras infecciones oportunistas o neoplasias que comprometen el SNC en pacientes con HIV/SIDA (Ej.: toxoplasmosis, linfoma, etc.).

Otras formas menos frecuentes de reactivación son la miocarditis aguda con insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva y la peritonitis aguda espontánea. También se han reportado reactivaciones con localización en piel, tracto gastrointestinal y pericardio. Es muy importante destacar que aún con tratamiento específico, la mortalidad es elevada.

La enfermedad de Chagas-Mazza debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de lesiones de masa ocupante del SNC, meningoencefalitis y enfermedad cardíaca (arritmias o fallo cardíaco) en pacientes HIV positivos.

La reactivación de la enfermedad de Chagas ha sido reconocida como una enfermedad oportunista y fue incluida como un evento que define el SIDA, en Brasil, en 2003. En el año 2004 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) incluyó la enfermedad entre las infecciones oportunistas geográficas o regionales, y en el año 2009 la Organización Mundial de la Salud consideró a la reactivación de la tripanosomiasis americana (meningoencefalitis y/o miocarditis) un evento definidor de SIDA.

DIAGNÓSTICO

La detección serológica de anticuerpos Ig G (HAI-IFI-ELISA) es útil para el diagnóstico de enfermedad en pacientes crónicamente infectados; siempre se hará el diagnóstico por al menos dos métodos de anticuerpos positivos. La ausencia de serología positiva aleja el diagnóstico de reactivación de *T. cruzi* pero no lo descarta, especialmente en pacientes con inmunosupresión grave y/o adictos a drogas endovenosas.

En pacientes con masa ocupante cerebral las imágenes en RNM presentan lesiones hipodensas con refuerzo de gadolinio, similares a las de toxoplasmosis. Los chagomas suelen ser lesiones más grandes y hasta en la mitad de los casos pueden ser únicas, comprometiendo principalmente la sustancia blanca.

Siempre que sea posible se debe realizar una punción lumbar. El LCR generalmente muestra pleocitosis leve a predominio linfocitario y aumento de proteínas. La identificación del *T. cruzi* en muestra de LCR puede alcanzar hasta un 70%-85% de los casos.

La identificación del parásito en tejidos, LCR o sangre confirma el diagnóstico de reactivación. Las técnicas de gota gruesa, gota fina, o métodos de concentración como el Strout raramente detectan parasitemias en pacientes inmunocompetentes o HIV positivos en ausencia de reactivación, por lo que su hallazgo

establece el diagnóstico. Por el contrario, el xenodiagnóstico y el hemocultivo, debido a mayor sensibilidad, pueden ser positivos en la fase crónica de la enfermedad por lo que no deben considerarse como evidencia de reactivación (hoy en desuso).

Si bien la PCR tiene una alta sensibilidad, no está definida la utilidad clínica de este método ya que puede ser positiva en infección crónica en ausencia de reactivación. Existen pocos datos publicados sobre el uso de la PCR en LCR, pero podría tener alta sensibilidad para el diagnóstico de reactivación en SNC.

TRATAMIENTO

El tratamiento específico debe indicarse ante el hallazgo de parasitemia o parasitorraquia positivas y debe considerarse en aquellos pacientes con serología reactiva en estado crítico y exámenes parasitológicos negativos o contraindicación para realizar una punción lumbar. Aún con tratamiento específico, la mortalidad es elevada, especialmente cuando el mismo no se inicia en forma temprana.

De elección

- Benznidazol: 5 a 8 mg/kg/día administrados en dos tomas (cada 12 hs.) VO por 60 días (dosis máxima 400 mg/día) **(AIII)**.
- Nifurtimox: 8-10 mg/kg/día administrados en tres tomas (cada 8 hs.) VO por 60 días (dosis máxima 700 mg/día) **(BIII)**.

CONSIDERACIONES PARA INICIO DE TARV

No hay datos específicos sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con reactivación de Chagas, ni tampoco acerca de las posibles interacciones con las drogas antirretrovirales. No obstante, el inicio del TARV debería ser considerado en todos los pacientes con reactivación de la enfermedad de Chagas en forma temprana **(AIII)**.

Hasta el momento no se han reportado casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SRI) relacionados a la infección por *T. cruzi*, por lo tanto su manejo debería realizarse en forma similar a otras infecciones del sistema nervioso central (ej. toxoplasmosis).

PREVENCIÓN

Primaria

A toda persona infectada por HIV que viva en zona endémica se le deben brindar medidas preventivas para el control de insectos y factores relacionados con el tipo de vivienda.

Todos los pacientes HIV positivos con serología reactiva para Chagas y $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ requieren control clínico.

Profilaxis primaria

Por el momento no existe una recomendación al respecto.

Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria a largo plazo con benznidazol debe implementarse en pacientes con SIDA que superan un episodio agudo de reactivación. La dosis recomendada es de 200 mg 3 veces por semana hasta que el paciente alcance un recuento de linfocitos T CD4 > 200 cél./mm³.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los eventos adversos asociados a estas drogas tienen una frecuencia variable del 15% al 90% lo que motiva en ocasiones la suspensión de la terapia.

Se asocian con el uso de benznidazol reacciones cutáneas como formas graves de eritema nudoso, neuropatía periférica y granulocitopenia.

Con la utilización de nifurtimox los pacientes han presentado anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, convulsiones, neuropatía periférica y desórdenes psiquiátricos.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Benznidazol y nifurtimox están contraindicados en el embarazo; sin embargo, casos anecdóticos han reportado el beneficio del tratamiento y la ausencia de malformaciones congénitas. Dada la alta mortalidad de la reactivación por *T. cruzi*, especialmente con compromiso del SNC, se deberá valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oelemann W, Velásquez JN, Carnevale S. Intestinal Chagas' disease in patient with AIDS. *AIDS* 2000;14:1072-3.
2. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:784-6.
3. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC et al. Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:521-3.
4. Ferreira MS, Nishioka Sde A, Silvestre MT et al. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS. Report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1397-400.
5. Corti M. AIDS and Chagas' disease. *AIDS patient care and STDs* 2000;14:581-588.
6. Auger S, Storino R, de Rosa M, Caravello O. Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. *Rev Arg de Cardiología* 2005;73:439-45.
7. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R et al. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1985;45:249-56.
8. Viotti R, Vigliano C, Lococo B et al. Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment A Nonrandomized Trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724-34.
9. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV et al. *Trypanosoma cruzi* Parasitemia in Chronic Chagas Disease: Comparison between Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Patients. *J Infect Dis* 2002;186:872-5.
10. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) (2009) Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. OPS/FCH/HI/04-09.E.

11. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C. Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(1):e1965.
12. Del Castillo M, Silva M. Chagas disease: another cause of cerebral mass in AIDS. *Am J Med* 1994;96:301-2.
13. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992;92:429-32.
14. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, et al. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008;12:587-92.
15. Diaz Granados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M et al. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009;9:324-30.
16. Correa VR, Barbosa FG, Melo Junior CA et al. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:397-400.
17. Bisio M, Altchek J, Lattner J, Moscatelli G et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1490-2.
18. Sztokhamer D, Arias L, Dinerstein E et al. Reactivación de enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana) con compromiso cerebral, en pacientes VIH/sida en Argentina. *Actualizaciones en SIDA* 2010;68:49-54.
19. Cecchini D, Lespada, MI, Riarte A. Reactivación de la enfermedad de Chagas en el sistema nervioso central de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actualizaciones en SIDA* 2009;64:52-9.
20. Cordova E, Maiolo E, Corti M, Orduna T. Neurological manifestations of Chagas disease. *Neurol Res* 2010;32(3): 238-44.
21. 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.
22. Recomendaciones para la terapia antirretroviral en adultos infectados por el VIH. Ministerio de Salud Secretaría de Vigilancia en Salud Nacional de ITS y SIDA de Brasil. 2014. Disponible en: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf
23. Ramos Júnior AN. Inclusion of Chagas' disease reactivation as a condition for AIDS case definition to epidemiological surveillance in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004;37:192-3.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004;53.

CITOMEGALOVIRUS

Autor: María Marta Greco

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un beta-herpesvirus de la familia Herpesviridae. Posee genoma de ADN de doble cadena. Es el agente que más frecuentemente causa infección viral en el paciente HIV/SIDA como expresión de reactivación de la infección latente asociada al bajo recuento de linfocitos T CD4 (especialmente $< 50 \text{ cél./mm}^3$).

Desde la introducción del TARV se ha producido disminución en la incidencia de la enfermedad por CMV de 75% a 80%; previamente a su implementación, más del 30% de los pacientes con SIDA presentaban alguna forma clínica. Actualmente la prevalencia persiste elevada en pacientes con enfermedad avanzada sin TARV, en caso de fracaso al mismo, o en presencia de otros factores de riesgo para desarrollar enfermedad por CMV como infecciones oportunistas previas, alta carga viral para CMV y/o para HIV ($>100.000 \text{ copias/ml}$).

Está demostrado que el tratamiento antirretroviral de alta eficacia produce restauración inmunológica y reduce la replicación y reactivación del CMV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede presentarse con diferentes formas clínicas:

- Retinitis.
- Compromiso sistema digestivo: esofagitis, colitis.
- Compromiso sistema respiratorio: neumonitis.
- Compromiso del sistema nervioso central (SNC): encefalitis.
- Compromiso del sistema nervioso periférico (SNP): polirradiculopatía.

Retinitis

Forma clínica más frecuente. Es manifestación de infección sistémica y se asocia a mayor mortalidad. Si bien su incidencia ha disminuido desde la instauración del tratamiento antirretroviral (TARV) de alta eficacia, sigue siendo una amenaza cuando existe compromiso importante de la inmunidad celular, especialmente con recuentos de CD4 $<50 \text{ cél./mm}^3$. El tratamiento antirretroviral reduce su incidencia general, el compromiso del otro ojo y la progresión a la amaurosis. La terapia específica revierte o, al menos, estabiliza las lesiones y reduce la mortalidad.

El compromiso es unilateral en dos tercios de los casos pero finalmente se afectarán ambos ojos de no

mediar tratamiento.

Las lesiones periféricas de la retina pueden ser asintomáticas o cursar con disminución del campo visual periférico y/o escotomas; la afectación macular, en cambio, origina disminución de la agudeza visual que en su forma más avanzada puede llevar al desprendimiento de retina y/o a la pérdida total de la visión. Algunos especialistas recomiendan el tamizaje periódico en busca de lesiones asintomáticas en pacientes con $CD4 < 50 \text{ cél./mm}^3$ **(CIII)**.

CMV produce retinitis necrotizante por efecto citopático directo que involucra todo el espesor de la retina.

En la reconstitución inmune se pueden presentar uveítis (URI), vitritis de diferente intensidad, papilitis, edema macular y formación de membranas epiretinianas en pacientes con retinitis inactiva. Habría predisposición genética a la respuesta inflamatoria al TARV. La incidencia varía según la serie entre 17% y 60% con máxima incidencia entre las semanas 4 y 12 desde el inicio de TARV, por lo que se recomienda el monitoreo oftalmológico seriado en pacientes que inician tratamiento. La incidencia es mayor a menor $CD4$ de inicio ($<50 \text{ cél./mm}^3$), mayor extensión de la lesión inactiva (25% a 30% de la retina o mayor) y proporcional a la carga viral DNA CMV en humor acuoso.

Colitis

Es la segunda manifestación en frecuencia (5% al 10%). También se asocia a profunda inmunodeficiencia.

Esofagitis

Menos frecuente ($< 5\%$ al 10%) que la ocasionada por *Candida* y herpes. CMV es la principal causa de úlceras esofágicas en el paciente HIV/SIDA. Su incidencia ha disminuido desde el uso amplio del TARV.

Neumonitis

Poco frecuente ($<5\%$). El diagnóstico es dificultoso. Puede presentarse como neumonitis, daño alveolar difuso o hemorragia alveolar. Se asocia a recuento de $CD4 < 100 \text{ cél./mm}^3$

Se ha descrito coinfección con *P. jiroveci*.

Compromiso del sistema nervioso

Central

1-Encefalitis.

2-Ventrículo-encefalitis.

Son complicaciones poco frecuentes en la era de tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Se asocian a alta mortalidad ($>30\%$ en algunas series).

Periférico

1-Mielitis

2-Polirradiculopatías (que pueden simular síndrome de Guillain-Barré) y neuropatías múltiples. Se presentan en menos del 5% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

Podrá ser clínico, histopatológico o virológico, de acuerdo a la localización.

La viremia por CMV con o sin enfermedad de órgano, puede detectarse en los pacientes con bajos recuentos de CD4 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), antigenemia o cultivo. PCR CMV y antigenemia positivos han demostrado tener valor predictivo sobre el ulterior desarrollo de enfermedad de órgano, de enfermedades marcadoras de SIDA y mortalidad, aún en presencia de TARV, pero no se recomiendan para el diagnóstico de la enfermedad de órgano en sí misma dado que su positividad no asegura que CMV es la causa, así como tampoco la ausencia de detección del CMV en sangre la descarta. En cambio, PCR CMV en LCR o en humor acuoso y/o vítreo, posee alto valor predictivo positivo (VPP), con alta sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico.

La serología en general no se utiliza; si bien una Ig G negativa desalienta la posibilidad de una infección por CMV (dado que raramente una infección aguda por CMV provoca lesión de órgano siendo la mayoría reactivaciones) se ha observado que la inmunosupresión avanzada puede generar serorreversión, siendo Ig G negativa en infección activa.

El cultivo en shell vial puede ser una opción para algunas muestras cuando esté disponible.

Retinitis

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los síntomas dependen de la localización de las lesiones en la retina. El 88% de los pacientes presentan síntomas al momento del diagnóstico. Los más frecuentes son: disminución de la agudeza visual (67%), miodesopsias (49%), fotopsias (16%), dolor ocular (7%) y escotomas (3%).

Se recomienda que el examen se realice por oftalmólogo con experiencia: dilatación de la pupila para examen del fondo de ojo y oftalmoscopia indirecta (VVP: 95%). Pueden observarse infiltrados blanco-amarillentos algodonosos con o sin hemorragia intrarretinal o periférica. Se han descrito tres patrones: 1) Hemorrágico: predominan las hemorragias retinianas intercaladas con necrosis, 2) Expansivo o fulminante: zonas de necrosis retiniana de borde blanco-amarillento que progresan centrífugamente desde el polo posterior, con edema retiniano, hemorragias y exudados y 3) Granular o indolente: áreas atróficas centrales rodeadas de lesiones satélites granulares blanquecinas sin hemorragia. La coroides suele estar respetada aunque puede mostrar cambios inflamatorios mínimos. Son infrecuentes la vasculitis y la neuritis óptica.

El diagnóstico podría confirmarse por determinación de PCR DNA CMV en humor acuoso con sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (mayor sensibilidad que en humor vítreo). La determinación cuantitativa en cualquiera de estos líquidos podría correlacionarse con el grado de actividad de la retinitis.

Diagnóstico diferencial: exudados algodonosos asociados al HIV (lesiones blanquecinas sin hemorragias, asintomáticas y con remisión espontánea frecuente), toxoplasmosis (no tiene hemorragias y si las hay, son pequeñas), TB, sífilis, herpes simple y herpes zóster.

Colitis

Clínicamente se presenta con fiebre, diarrea de características e intensidad variables (puede ser sanguinolenta, persistente o intermitente), dolor abdominal y pérdida de peso. La asociación de fiebre y diarrea, en ocasiones, sanguinolenta debe sugerir el diagnóstico, como así también el dolor abdominal intenso o abdomen agudo secundario a perforación intestinal. En ocasiones el cuadro clínico puede ser similar al de la colitis pseudomembranosa.

Tomografía computada: se puede observar engrosamiento de la pared colónica.

Endoscopía digestiva baja: se observan hemorragias submucosas difusas y ulceraciones; 10% de pacientes tienen mucosa normal.

El diagnóstico de certeza es histopatológico. Es característico el infiltrado inflamatorio crónico asociado a inclusiones intracelulares correspondientes al virus. Se observa vasculitis que afecta principalmente capilares y arteriolas de la submucosa, afectación que puede llevar a la necrosis isquémica y perforación. También se han descrito procesos pseudomembranosos como causa de hemorragia intestinal. Pueden aplicarse técnicas de inmunohistoquímica, PCR o cultivo en las mencionadas muestras, pero su valor diagnóstico es insuficiente en ausencia de hallazgos histopatológicos típicos.

Esofagitis

Clínicamente se presenta con odinofagia y disfagia. Puede haber malestar o dolor epigástrico o retroesternal en menor frecuencia.

Endoscopía digestiva alta: se pueden observar erosiones y úlceras grandes y profundas dístales. Se han comunicado complicaciones como sangrado y estenosis. La biopsia evidencia cuerpos de inclusión intranuclear en las células endoteliales y reacción inflamatoria en el borde de las úlceras. Pueden aplicarse técnicas de inmunohistoquímica, PCR o cultivo en las mencionadas muestras, pero su valor diagnóstico es limitado en ausencia de hallazgos histopatológicos típicos.

Neumonitis

El diagnóstico es difícil y requiere manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles. El paciente se presenta con fiebre, tos seca, disnea e hipoxemia.

Radiografía de tórax: se observan infiltrados intersticiales bilaterales.

Se confirma el diagnóstico con el hallazgo de cuerpos de inclusión en muestras de tejido pulmonar obtenido por biopsia o en citología. Pueden aplicarse técnicas de inmunohistoquímica, PCR o cultivo en las mencionadas muestras de valor diagnóstico limitado.

Compromiso del sistema nervioso

Central

1-Encefalitis. Puede ser focal o difusa. Inicialmente puede causar alteración de la personalidad, incapacidad de concentración, cefalea, somnolencia. Progresa hacia la confusión, letargo, coma y muerte de no mediar tratamiento.

Resonancia nuclear magnética: puede mostrar hiperintensidad en T2 y FLAIR en regiones frontales, periventriculares o en la sustancia blanca adyacente acompañado de refuerzo meníngeo con la administración de gadolinio.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis linfocítica (también puede presentarse con valores similares de neutrófilos y linfocitos), glucosa normal o levemente disminuida y proteínas normales o elevadas.

2-Ventriculo-encefalitis. Suele presentarse con un curso más agudo, con signos neurológicos focales, incluyendo parálisis de pares craneanos o nistagmus, y rápida progresión a la muerte. El realce periventricular que se visualiza en la TAC o RMN con contraste orienta fuertemente la sospecha.

El diagnóstico se confirma por PCR CMV cuali o cuantitativa (carga viral) en LCR o en tejido cerebral.

Periférico

La mielitis presenta comienzo subagudo con debilidad progresiva en miembros inferiores, dolor radicular, disfunción de esfínteres y pérdida variable de sensibilidad; el dolor se irradia a región perianal. También puede presentarse arreflexia y espasticidad. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis linfocítica, glucosa normal o disminuida y proteínas normales o elevadas.

El diagnóstico se confirma por PCR CMV en LCR o en tejido nervioso.

TRATAMIENTO

Retinitis

El tratamiento específico sistémico debe indicarse **siempre**, ya que disminuye la mortalidad y la probabilidad de compromiso del otro ojo; idealmente debe estar asociado al TARV +/- tratamiento local.

La elección de la terapia inicial se debe individualizar en base a la localización y severidad de las lesiones, el nivel de inmunosupresión y otros factores tales como la medicación concomitante y la adherencia del paciente al tratamiento **(AIII)**.

Las drogas utilizadas para la terapia sistémica tienen poca penetración en el humor acuoso, por lo que se recomienda la inyección intravítrea asociada para formas graves **(AIII)**. Se dispone de ganciclovir, foscarnet y cidofovir. El dispositivo intraocular de ganciclovir y el fomivirsén han sido discontinuados.

La terapia combinada tendría indicación en las lesiones que ponen en riesgo la visión (afectación de la zona 1, lesiones ubicadas a 1-2 mm de la fovea o cercanas al nervio óptico). El tratamiento sistémico solo, oral o parenteral, sería adecuado en las formas menos graves o cuando se espera recuperación inmune a corto plazo.

Valganciclovir en inducción ha demostrado ser tan eficaz como ganciclovir IV; en un trabajo incluso demostró menor porcentaje de progresión e igual tasa de supresión CMV sistémica.

a) Inducción

Lesiones graves cercanas a la fovea o al nervio óptico: tratamiento local + sistémico

- Tratamiento local

Inyecciones intravítreas de ganciclovir (2 mg) o foscarnet (2,4 mg), 1 a 4 dosis en 7 a 10 días **(AIII)**

- Tratamiento sistémico

De elección

- Valganciclovir 900 mg VO cada 12 hs. por 2 a 3 semanas, seguido de valganciclovir 900 mg cada 24 hs. **(AI)**

Alternativos

- Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 hs. por 2-3 semanas seguido de ganciclovir 5 mg/kg IV cada 24 hs. **(AI) ó**
- Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 hs. por 2-3 semanas seguido de valganciclovir 900 mg VO cada 24 hs. **(AI) ó**
- Foscarnet 60 mg/kg IV cada 8 hs. ó 90 mg/kg IV cada 12 hs. por 2-3 semanas seguido de foscarnet 90–120 mg/kg IV cada 24 hs. **(AI) ó**
- Cidofovir 5 mg/kg IV por semana por 2 semanas seguido de 5 mg/kg cada dos semanas **(BI)**

(Cidofovir requiere hidratación salina antes y después de cada dosis y probenecid 2 g VO 3 hs. antes + 1 g VO después de cada dosis).

Lesiones periféricas: tratamiento de inducción sistémico solamente, con uno de los fármacos mencionados arriba.

b) Mantenimiento o profilaxis secundaria

De elección

- Valganciclovir 900 mg VO cada 24 hs. **(AI)**

Alternativos

- Ganciclovir 5 mg/kg IV 5–7 veces por semana **(AI) ó**

- Foscarnet 90–120 mg/kg IV cada 24 hs. **(AI)** ó
- Cidofovir 5 mg/kg IV cada 2 semanas **(BI)**

Ningún estudio ha demostrado superioridad entre las drogas citadas; los criterios para la selección dependen de sus perfiles de seguridad y eficacia así como de otras consideraciones.

Manejo de la uveítis y vitritis por reconstitución inmune

Se comunican diferentes terapias para tratar la IRU, incluyendo prednisona sistémica, inyecciones perioculares o intravítreas de prednisona y metilprednisolona oral en cursos cortos. La vía de administración depende de la gravedad del caso. Los corticoides intravítreos se reservan para formas graves pero se asocian a complicaciones como cataratas, hipertensión ocular y hasta reactivación de la retinitis. Algunos expertos asocian tratamiento anti-CMV **(CIII)**.

Recomendación: corticoides perioculares o cursos cortos de corticoides sistémicos **(BIII)**.

Manejo de la progresión o la reactivación durante el tratamiento

El fracaso se asocia una o más de las siguientes situaciones:

- Falta de reconstitución inmune con el TARV (CD4 < 100-150 cél./mm³).
- Mala concentración del fármaco a nivel ocular: generan recaídas tempranas.
- Resistencia a los fármacos (generalmente recaídas tardías).

Recomendación: repetir la fase de inducción y luego continuar mantenimiento **(AII)**.

La combinación de ganciclovir y foscarnet es superior al uso de estos fármacos por separado y debe ser considerada ante la falta de respuesta a los regímenes de una sola droga o en pacientes con múltiples recaídas; la combinación puede producir efectos adversos. Siempre evaluar posibilidad de resistencia.

Colitis y esofagitis

De elección

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 hs. IV. Podría realizarse el cambio a valganciclovir 900 mg VO cada 12 hs. cuando el paciente tolere la medicación vía oral y no tenga comprometida la absorción **(BI)**.

Alternativos

- Foscarnet 60 mg/kg IV cada 8 hs. ó 90 mg/kg cada 12 hs. IV **(BI)** ó
- Valganciclovir 900 mg VO cada 12 hs. siempre que el paciente tolere la vía oral y no tenga comprometida la absorción **(BII)**.

En casos muy leves, si se espera comenzar TARV a la brevedad, podría evitarse el tratamiento específico **(CIII)**.

El tratamiento debe continuarse por 3 a 6 semanas o hasta que los signos o síntomas desaparezcan **(CII)**.

La terapia de mantenimiento no sería necesaria de rutina. Considerar luego de recaída **(BII)**.

Neumonía

De elección

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 hs. IV **(CIII)**. No está bien establecido el tiempo de tratamiento ni cuando cambiar a valganciclovir.

Alternativo

- Foscarnet 60 mg/kg cada 8 hs. ó 90 mg/kg cada 12 hs. IV **(CIII)**.

Compromiso del sistema nervioso central y periférico

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 hs. IV + Foscarnet 60 mg/kg cada 8 hs. ó 90 mg/kg cada 12 hs. IV **(BII)** hasta mejoría sintomática.

PREVENCIÓN

Primaria

Se puede realizar dosaje de IgG a pacientes HIV positivos **(BIII)**. Los pacientes seronegativos deben ser advertidos acerca la posibilidad de contagio a través de relaciones sexuales (especialmente hombres que tienen sexo con hombres), uso de drogas intravenosas o cuidado de niños pequeños. Las medidas incluyen el uso de métodos de barrera tales como preservativos **(AII)**, guantes de látex e higiene de manos según corresponda **(AIII)**. Si requirieran transfusiones, deberían ser seronegativas para CMV o con filtros de leucocitos en situaciones que no fueran de emergencia **(BIII)**.

La prevención de las formas graves de retinitis puede realizarse con la educación de los pacientes acerca de la detección de manifestaciones tempranas de la enfermedad **(BIII)**. Algunos especialistas recomiendan el tamizaje anual en pacientes con CD4 <50 cél./mm³ **(CIII)**.

Secundaria

Los pacientes HIV seropositivos para CMV, deben mantener sus CD4 por encima de 100 cél./mm³ para evitar la reactivación. El TARV es la mejor manera de prevenir la enfermedad por CMV.

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria y el tratamiento preventivo no han demostrado beneficio por lo que no están indicados **(AI)**.

Profilaxis secundaria

Retinitis

Se podría suspender la medicación con recuentos de CD4 por encima de 100-150 cél./mm³ por 3 a 6 meses, disminución de la CV de dos logaritmos (indetectable idealmente) y retinitis sin actividad **(AII)**. Luego de suspendida la terapia, se recomienda monitoreo de recuento de CD4, CV HIV y examen oftalmológico cada tres meses **(AIII)**.

Se debe reiniciar profilaxis en caso que los CD4 sean < 100 cél./mm³, ya que el riesgo de recurrencia es cercano al 30% **(AIII)**.

Enfermedad gastrointestinal, neumonía o enfermedad del SNC/SNP

Si el paciente ha comenzado TARV con buena respuesta y la enfermedad CMV aguda ha sido resuelta, la terapia de mantenimiento no sería necesaria.

Control durante el tratamiento

Durante la terapia con ganciclovir o foscarnet, se debe realizar hemograma completo, ionograma y pruebas de función renal dos veces por semana durante la inducción y luego una vez por semana **(AIII)**. La eventual neutropenia puede revertirse con factores estimulantes de colonias.

Para el tratamiento con cidofovir se deberán solicitar pruebas de función renal y orina completa antes de cada infusión. Si se detecta insuficiencia renal o proteinuria significativa, se debe cancelar la dosis siguiente.

En retinitis se recomienda adicionalmente oftalmoscopia indirecta antes de iniciar la terapia y luego una vez al mes durante el tratamiento para evaluar eficacia y detectar la ocurrencia de complicaciones. Cuando se ha alcanzado la recuperación inmune, los controles podrían realizarse cada tres meses.

Resistencia

Existe riesgo de reactivación y recurrencia de la enfermedad con recuentos de CD4 bajos por lo que puede ser necesaria terapia de mantenimiento a largo plazo con antivirales, lo cual puede generar emergencia de resistencia.

Se han comunicado tasas de resistencia similares para todos los fármacos, incluso, está descrita la resistencia cruzada entre ganciclovir y foscarnet.

La resistencia al ganciclovir está mediada principalmente por mutaciones en los genes *UL97* de la proteinquinasa (bajo nivel de resistencia) y *UL97 + UL54* de la DNA polimerasa (alto nivel de resistencia). La resistencia a foscarnet y cidofovir está mediada fundamentalmente por el gen *UL54*.

El gen *UL97* puede secuenciarse amplificando por PCR en muestras de sangre para detectar resistencia y sus resultados han demostrado buena correlación con los genotipos habitualmente utilizados y con la evolución. Su ventaja radica en que el resultado se obtiene más rápidamente, por lo que sería de utilidad clínica.

Nuevas drogas se encuentran en desarrollo para el tratamiento de cepas resistentes como maribavir, CMX001 (brincidofovir) y letermovir las cuales además presentan mejor perfil de seguridad sin mielo ni nefrotoxicidad.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

En pacientes *naive* con infección por CMV, el TARV no debería diferirse **(BIII)**. En caso de infección del sistema nervioso o retinitis, donde los fenómenos de reconstitución inmune podrían empeorar el cuadro, se podría considerar diferir el inicio por 2 semanas **(CIII)**.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ganciclovir: afecta el sistema hematopoyético. Anemia 25%, leucopenia 40%, neutropenia reversible. Suspender con menos de 500 neutrófilos/mm³ o rotar a foscarnet. Trombocitopenia 6%.

Otros efectos adversos: diarrea, vómitos, fiebre, anorexia, parestesias y neuropatías.

Interacciones de ganciclovir con AZT. Ambas producen anemia y neutropenia; puede administrarse G-CSF. La combinación con ddI puede potenciar la polineuritis y parestesias.

Foscarnet: toxicidad renal. Es conveniente una sobrecarga salina previa; también se han reportado hipocalcemia, hipomagnesemia, hipokalemia, anemia, úlceras genitales. Evitar el uso combinado con drogas nefrotóxicas.

Cidofovir: toxicidad renal. Evitar su uso con otras drogas nefrotóxicas. No utilizar en pacientes con proteinuria mayor a 2 +.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Tanto la infección primaria como la reactivación pueden causar CMV congénito aunque en la reactivación la posibilidad es muy baja. El enfoque diagnóstico y terapéutico no varía **(AIII)**. En el primer trimestre, para el tratamiento de la retinitis, se recomienda elegir las inyecciones intravítreas para evitar la administración sistémica de fármacos que expondría al feto **(BIII)**. El tratamiento sistémico debería iniciarse luego del primer trimestre. En el tercer trimestre se requiere monitoreo fetal ecográfico para detectar posibles efectos adversos como *hidrops fetalis* asociado a anemia. El tratamiento con foscarnet requiere control para descartar oligoamnios.

- Valganciclovir es el fármaco de elección para la gestante **(BIII)**.
- Ganciclovir es embriotóxico en conejos y ratones y teratogénico en conejos, podría usarse en embarazadas luego del primer trimestre.
- Foscarnet se ha asociado a alteraciones esqueléticas en animales.
- Cidofovir es embriotóxico y teratogénico en animales. No se recomienda en embarazo **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Jabs D, Holbrook J, Van Natta M, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2005;112:771–9.
3. Jabs D, Van Natta M, Holbrook J, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114:780–6.
4. Sugar E, Jabs D, Ahuja A, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1016–24.
5. Tun N, London N, Kyaw M, et al. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar. *J Int AIDS Soc* 2011;14:41.
6. Durier N, Ananworanich J, Apompong T, Ubolyam S et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality. *Clin Infect Dis* 2013;57(1):147–55.
7. Jabs D, Martin B, Ricks M, et al. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006;193:1728–37.
8. Jabs D, Van Natta M, Thorne J, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmol* 2004;111:2224–31.
9. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. *Cambridge Ophthalmological Symposium. Eye* 2012;26:237–40.
10. Karavellas M, Azen S, MacDonald J et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS; clinical predictors, sequelae and treatment outcomes. *Retina* 2001;21:1–9.
11. Civera A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares, Cap 5. *Sociedad Española de Oftalmología* 2012;pp 107-16
12. Wiegand T, Young L. Cytomegalovirus retinitis. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:91–110.
13. Chiotan C, Radu, L, Serban R et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J Med Life* 2014;7(2):237–40.
14. Smith I, Macdonald J, Freeman W et al. Cytomegalovirus (CMV) retinitis activity is accurately reflected by the presence and level of CMV DNA in aqueous humor and vitreous. *J Infect Dis* 1999;179:1249–53.
15. Stewart M. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* 2010;4:285–99.
16. Jabs D, Van Natta M, Thorne J, Weinberg D et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology* 2004;111:2232–9.
17. Holbrook J, Colvin R, van Natta M, Thorne J et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2011;152:628–37.
18. Müller M, Wandel S, Colebunders R et al. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(4): 251–61.
19. Martin D, Sierra-Madero J, Walmsley S et al Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119–26.
20. Walmsley S, Raboud J, Angel J et al Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):1–9.
21. Micol R, Buchy P, Guerrier G. Prevalence, risk factors, and impact on outcome of cytomegalovirus replication in serum of Cambodian HIV-infected patients (2004–2007). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(4):486–91.
22. Kempen J, Min Y, Freeman W et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113:684–94.
23. Diaz-Llopis M, Espania E, Munioz G et al High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS *British J Ophthalmol* 1994;78:120–4.
24. Dieterich D, 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.
25. Dodt K, Jacobsen P, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 1997;11(3):F21–28.
26. Deayton J, Sabin C, Johnson M et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2004;363(9427):2116–21.
27. Jabs D, Martin B, Forman M et al Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2005;192(4):640–9.
28. Wolf D, Spector S. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992;166(6):1412–5
29. Wohl D, Kendall M, Andersen 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(3):143–52.
30. Spector S, Hsia K, Crager M et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. *J Virol* 1999;73:7027–30.
31. Wohl D, Zeng D, Stewart P et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):538–44.
32. Holland G. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):397–408.
33. Kempen J, Jabs J, Wilson L et al. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1365–73.
34. Spector S, Wong R, Hsia K et al. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest* 1998;101(2):497–502.
35. Jabs D, Ahuja A, Van Natta M et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010;117(11):2152–61.

36. Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:735-8.
37. Dubreuil-Lemaire M, Gori A, Vittecoq D et al. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. *Eur J Haematol* 2000;65(5): 337-43.
38. Nguyen Q, Kempen J, Bolton S et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):634-9.
39. Karavellas M, Plummer D, Macdonald C et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179(3):697-700.
40. Kuppermann B, Quiceno J, Flores-Aguilar M et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis* 1993;168(6): 1506-9.
41. Arevalo J, Gonzalez C, Capparelli E et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 1995;172(4): 951-6.
42. Jabs D, Enger C, Dunn J et al. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. *CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. J Infect Dis* 1998;177(3):770-3.
43. Jabs D, Enger C, Forman M et al. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. *The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(9):2240-4.
44. Jouan M, Saves M, Tubiana R et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2001;15:23-31.
45. Jabs D, Martin B, Ricks M et al. Cytomegalovirus R, Viral Resistance Study G. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006;193(12):1728-37.
46. Vincent B, Flahault A, Antoine M et al. AIDS-related alveolar hemorrhage. A prospective study of 273 BAL procedures. *Chest* 2001;120:1078-84.
47. Cortés A, Peña E, Vega R et al. Hemorragia alveolar masiva por citomegalovirus (CMV) e infección por VIH. *Med Intensiva* 2011;35(2):126-9.
48. Tamm M, Traenkle P, Grilli B et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001;119:838-43.
49. Wildum S, Zimmermann H, Lischka P. In vitro drug combination studies of Letemovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):3140-8..
50. Wang L, Peck R, Yin Y et al. Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1334-42
51. Paparone P, Paparone P. Cytomegalovirus colitis in a human immunodeficiency virus-positive patient with a normal CD4 count. *Am J Med Sci* 2012;344(6):508-10.
52. Almeida Silva C, Penalva de Oliveira A, Vilas-Boas L et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2010;52(6):305-10.
53. Anderson A, Mosunjac M, Corey A et al. Simultaneous typical and extraordinary imaging findings of AIDS-associated cytomegalovirus encephalitis. *J Neurol Sci* 2011;307(1.2):174-7.
54. Lazenby G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927-37.

COCCIDIOIDOMICOSIS

Autor: Fernanda Landaburu

INTRODUCCIÓN

Es una micosis endémica profunda y granulomatosa que afecta al hombre y es producida por un hongo geófilo del género *Coccidioides*.

Agente etiológico

Se han descrito dos especies: *Coccidioides immitis* (restringido a California, EE.UU.) y *Coccidioides posadasii* para el resto de las áreas endémicas. Estos hongos viven en la tierra y la infección se produce por vía inhalatoria.

Área endémica

Abarca la región sudoeste de EE.UU. (Arizona, Texas, Nuevo México, Nevada y Utah), México, Guatemala, Honduras, Colombia, Venezuela, Paraguay, Bolivia y noroeste de Brasil (estados de Piauí, Ceará, Bahía y Maranhao). En nuestro país el área endémica corresponde a la región precordillerana desde el paralelo 27 al norte al 42 al sur, e incluye las provincias de Jujuy, Salta, Catamarca, La Rioja, norte de Córdoba, San Luis, San Juan, Mendoza, oeste de Santiago del Estero, Neuquén y noroeste de La Pampa.

El riesgo de desarrollar coccidioidomicosis es mayor en pacientes con recuentos de CD4 < 250 cél/mm³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El recuento de CD4 está directamente relacionado a la gravedad de la coccidioidomicosis. La neumonía focal se presenta más frecuentemente en pacientes con CD4 > 250 cél/mm³. Los síntomas incluyen tos, fiebre y dolor pleurítico.

Las otras formas clínicas usualmente se presentan en pacientes con mayor inmunocompromiso, entre ellas encontramos:

- 1- Enfermedad pulmonar difusa, fiebre y disnea (indistinguible de la neumonía por *P. jirovecii*)
- 2- Formas extrapulmonares con compromiso meníngeo manifestadas por cefalea y trastornos del sensorio progresivos
- 3- Otros órganos afectados: hepatomegalia, adenopatías y compromiso cutáneo.

DIAGNÓSTICO

Clínico y de laboratorio.

Muestras: LBA, biopsia pulmonar, biopsia de lesiones cutáneas, punción o biopsia de médula ósea, hemocultivos, LCR y otras muestras clínicas.

El diagnóstico se confirma con el cultivo a 28 °C y 37 °C de la fase filamentosa o la observación de las esferas características en el examen histopatológico. Los hemocultivos son positivos en la minoría de los pacientes. Se recomienda la manipulación de los cultivos en nivel de bioseguridad 3.

La serología puede realizarse por ELISA, inmunodifusión o fijación de complemento. La sensibilidad es menor en pacientes con bajos recuentos de CD4. Puede realizarse también en LCR.

TRATAMIENTO

Enfermedad leve a moderada (neumonía focal)

De elección

- Fluconazol 400 mg/día VO **(BII)**.
- Itraconazol 400 mg/día VO **(BII)** (indicar 2 tomas diarias luego de las comidas principales, preferentemente con bebidas ácidas)

Alternativos

- Posaconazol 200 mg cada 12 hs. **(BII)**
- Voriconazol 200 mg cada 12 hs. **(BIII)**

Ambos pueden utilizarse en caso de fallo al tratamiento habitual.

La duración del tratamiento depende de la mejoría clínica, de los estudios por imágenes y la negativización de los cultivos de muestras respiratorias.

Enfermedad grave, formas clínicas diseminadas o neumonía difusa

De elección

- Anfotericina B: anfotericina desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/día IV **(AII)** o anfotericina liposomal 4 a 6 mg/kg/día IV **(AIII)**.

El tratamiento con anfotericina se recomienda continuarlo hasta la mejoría clínica y luego utilizar un antifúngico azólico. Algunos especialistas recomiendan combinar anfotericina con itraconazol o fluconazol inicialmente y luego de la mejoría clínica, continuar con un antifúngico azólico **(BIII)**. La duración del tratamiento es de al menos 12 meses; se debe continuar luego con profilaxis secundaria. Debido a que la neumonía difusa es generalmente manifestación de fungemia, se deben evaluar los pacientes para descartar otros focos extrapulmonares que requieran tratamiento **(AIII)**.

Meningitis

De elección

- Fluconazol 400 a 800 mg/día **(AII)**. Algunos expertos recomiendan dosis de 1.000 mg/día **(BIII)**.

Si la evolución es desfavorable puede administrarse anfotericina B intratecal **(AIII)**. La dosis utilizada es de 0,1 mg a 1,5 mg por dosis, administrada a intervalos diarios o semanales.

Manifestaciones asociadas a intolerancia a este tratamiento: vómitos, postración o alteración del estado mental.

Alternativos

- Itraconazol 400 a 600 mg/día **(BII)**. Tener en cuenta la baja penetración en barrera hematoencefálica.
- Voriconazol 200 a 400 mg cada 12 hs. **(BIII)**
- Posaconazol 200 a 400 mg cada 12 hs. **(CIII)** ha sido descrito en casos individuales.

A pesar del tratamiento antifúngico algunos pacientes pueden desarrollar hidrocefalia y requerir la colocación de shunt **(AIII)**.

Los pacientes que responden al tratamiento con azólicos deben continuarlo indefinidamente **(AIII)**.

Monitoreo de respuesta al tratamiento

Debe realizarse monitoreo del título de anticuerpos cada tres meses. Un aumento de los títulos se asocia a recurrencia o empeoramiento de la enfermedad.

Fallo al tratamiento

Los pacientes con coccidioomicosis grave que fallan al tratamiento con fluconazol o itraconazol deben recibir anfotericina B **(AIII)**. Para pacientes con enfermedad leve a moderada tanto el voriconazol como el posaconazol pueden utilizarse en dosis de 200 mg cada 12 hs. **(BII)**. Existen interacciones medicamentosas entre los INNTI o ritonavir con voriconazol.

PREVENCIÓN

Primaria

Evitar, en áreas endémicas, la exposición a obras o excavaciones y permanecer en lugares cerrados durante las tormentas de polvo, ya que son situaciones que favorecen la aerosolización de gran cantidad de conidios (elementos infectantes).

Profilaxis primaria

No está recomendada **(AIII)**.

Se recomienda tamizaje anual serológico sólo para pacientes que viven en área endémica de coccidioomicosis. Un resultado positivo nuevo se interpreta como enfermedad activa inminente y en

pacientes con CD4 < 250 cél./mm³ se recomienda el tratamiento anticipado con fluconazol 400 mg/día **(BIII)**.

Profilaxis secundaria

De elección

- Fluconazol 400 mg/día **(AII)** ó
- Itraconazol 200 mg cada 12 hs. **(AII)**.

Alternativos (si el paciente no respondió inicialmente a los azólicos anteriores)

- Posaconazol 200 mg cada 12 hs. **(BII)** ó
- Voriconazol 200 mg cada 12 hs. **(BII)**.

Cuándo suspender la profilaxis: en los casos de neumonía focal, en pacientes con CD4 > 250 cél./mm³ que están recibiendo tratamiento antirretroviral, se sugiere suspender la profilaxis secundaria luego de 12 meses de tratamiento **(AII)**. Realizar monitoreo con radiografía y serología.

En las formas pulmonares difusas o extrapulmonares las recaídas se presentan en el 25% a 33% de los pacientes no HIV. Asimismo, la coccidioidomicosis diseminada puede presentarse en pacientes con CD4 > 250 cél./mm³; en esta situación algunos especialistas continúan la profilaxis indefinidamente **(BIII)**.

En casos de meningitis las recaídas llegan al 80% por lo que se recomienda realizar tratamiento supresivo de por vida **(AII)**.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

Se puede iniciar tratamiento antirretroviral luego de comenzado el antifúngico, sin necesidad de demorarlo **(AIII)**.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de coccidioidomicosis diseminada, en especial en segundo y tercer trimestres. El tratamiento de elección es la anfotericina B. Se deben controlar la función renal y el potasio de los recién nacidos de las madres expuestas. En general, se recomienda evitar los azólicos durante el primer trimestre **(BIII)**. En los casos de compromiso meníngeo, es la única alternativa. Se debe consultar con el especialista en esa situación para evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento. Voriconazol y posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales y deben ser evitados en particular en el primer trimestre **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galgiani J, Ampel N, Blair J et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005;41:1217–23.
2. Seitz A, Prevots R, Holland S. Hospitalizations Associated with Disseminated Coccidioidomycosis, Arizona and California, USA. Emerg Infect Dis 2012;18(9):1476-9.
3. Nguyen C, Barker B, Hoover S et al. Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 2013;26(3):505–25.
4. Masannat FY and Ampel NM. Coccidioidomycosis in Patients with HIV-1 Infection in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2010;50:1–7.

5. Benoit P, Jullien V, Sobel J et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review, *J Antimicrob Chemother* 2015;70:14–22.
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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
7. Lazenby G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927-37

CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA O EXTRAPULMONAR

**Autores: Romina Mauas
Horacio Jáuregui Rueda**

INTRODUCCIÓN

La criptococosis diseminada es una afección de evolución subaguda que se localiza primariamente en el pulmón y luego se disemina por vía hematógena, afectando preferentemente al SNC. Incluye el compromiso de ≥ 2 sitios no contiguos o una alta carga fúngica medida por antigenemia $\geq 1/512$. La mayoría de los casos se observan en pacientes con recuento de CD4 < 100 cél./mm³.

Si bien el uso extendido del TARV ha disminuido la incidencia de la criptococosis diseminada en países desarrollados, la incidencia y mortalidad en áreas con menor acceso al diagnóstico y tratamiento siguen siendo muy elevadas (5% a 8% de incidencia en países en vías de desarrollo). Sin embargo, aún en países desarrollados, donde la modesta carga de enfermedad se da principalmente en pacientes con nuevo diagnóstico de HIV, acceso al cuidado médico de avanzada y TARV, la mortalidad a 3 meses durante la meningoencefalitis (ME) es cercana al 20%. Aparentemente, el manejo cuidadoso de esta enfermedad junto a sus complicaciones (Ej.: hipertensión endocraneana - HTE - , síndrome inflamatorio de reconstitución inmune - SRI - , criptococomas) son fundamentales para obtener una evolución favorable. En nuestro país la criptococosis meníngea se encuentra (junto con la tuberculosis pulmonar y/o diseminada) dentro de las principales causas de defunción por SIDA en diagnósticos confirmados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, según un estudio epidemiológico realizado por la Dirección de SIDA e ITS durante el año 2010.

AGENTE ETIOLÓGICO

Cryptococcus neoformans

- Levadura con cápsula (factor de virulencia principal)
- Hábitat: suelo o superficies contaminadas con materia fecal de palomas o gallinas.
- NO es parte de la flora habitual de los humanos.
- Sólo puede aislarse en forma transitoria en individuos con condiciones predisponentes.
- Se lo considera un patógeno OPORTUNISTA.
- Característica fundamental: NEUROTROPISMO.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones más frecuentes son cefalea subaguda y confusión. La presión intracaneana (PIC) está usualmente elevada y puede ocasionar parálisis de nervios craneales o convulsiones. Los clásicos signos meníngeos están presentes en menos del 20%-30% de los pacientes. La alteración del sensorio está

asociada con mayor mortalidad, dado que es el resultado de la invasión del microorganismo al SNC y una absorción disminuida del LCR.

Frecuencia de los signos/síntomas:

▪ Cefalea	99%	
▪ Fiebre	57%	
▪ Síntomas visuales		51%
▪ Hipoacusia	14%	
▪ Convulsiones	19%	
▪ Náuseas/vómitos	54%	
▪ Tos/disnea	35%	
▪ Cutáneos (símil molusco contagioso)	15%	
▪ Esqueléticos (osteólisis, artritis)	< 10%	

DIAGNÓSTICO

El análisis del LCR habitualmente muestra moderado aumento de proteínas, glucorraquia normal o baja, y pleocitosis moderada a predominio linfocitario. La presión de apertura del LCR puede estar elevada, con valores ≥ 25 cm H₂O en el 60%-80% de los pacientes. Los métodos diagnósticos muestran la siguiente sensibilidad:

▪ Hemocultivo	55%
▪ Cultivo de LCR (colonias visibles dentro de los 7 días)	95%
▪ Tinción con Tinta China en LCR	60%-80%
▪ Antigenemia (precede a los síntomas neurológicos)	95%
▪ Antigenorraquia (por aglutinación del látex, EIA o dipstick test)	~ 100%

Otras consideraciones de diagnóstico

El uso rutinario de la antigenemia como tamizaje de la enfermedad previo al inicio del TARV en adultos infectados con HIV y recuento de CD4 < 100 cél./mm³, debería ser considerado en poblaciones con elevada prevalencia de antigenemia ($>3\%$) **(CII)**. En nuestro país algunos estudios dan cuenta de valores de prevalencia cercanos al 8%. La antigenemia positiva asintomática es una condición bien descrita en SIDA y puede preceder a los síntomas de ME. Ha sido asociada con mayor mortalidad entre pacientes que inician el TARV, con un riesgo teórico de SRI (del tipo de SRI que desenmascara). Por lo tanto, frente a casos de antigenemia positiva asintomática se recomienda realizar PL y hemocultivos. Si los resultados son positivos se tratará al paciente como enfermedad diseminada. De lo contrario, se recomienda tratamiento preventivo con fluconazol hasta su reconstitución inmune **(BIII)** (ver más adelante).

Tanto la antigenemia como la antigenorraquia deben ser informadas con el título de la aglutinación, ya que el punto de corte que debe considerarse es $\geq 1/4$.

El cultivo de *Cryptococcus neoformans* a partir de LCR, sangre, u otro tejido o líquido estéril se considera diagnóstico de certeza. Sin embargo, el rescate a partir de secreciones respiratorias no es indicativo de criptococosis pulmonar o diseminada. Por lo tanto, el aislamiento de estas levaduras en el material respiratorio obliga al clínico o infectólogo a descartar la presencia de la levadura en otros órganos solicitando hemocultivos, antigenemia y examen de LCR con antígenorraquia.

Se consideran factores de mal pronóstico en la evaluación inicial de la ME: sensorio alterado, antígenorraquia > 1/1024 (mayor carga fúngica), celularidad en LCR < 20/mm³ (dificultad en montar una respuesta inmune celular CD4 Th1 apropiada) y presión de apertura del LCR > 22 cm H₂O. La falta de respuesta inflamatoria inicial en el LCR (< 5 cél./mm³) también se asocia con mayor riesgo de SRI frente al inicio del TARV. Algunos estudios que midieron las concentraciones de citoquinas Th1 (Ej.: TNF α , IL-1, IL-6, IFN γ) en LCR, asociaron sus altos niveles con menor carga fúngica y mayor aclaramiento del mismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la antigenemia positiva asintomática o la criptococosis pulmonar con síntomas leves-moderados e infiltrados pulmonares focales puede realizarse con fluconazol 400 mg/día VO por 6-12 meses, combinado con TARV efectivo (**BIII**). La forma pulmonar con compromiso difuso se recomienda tratarla como a las formas diseminadas (**BIII**).

El tratamiento de la criptococemia o la criptococosis diseminada con o sin compromiso del SNC consiste en 3 fases: inducción (al menos 2 semanas), consolidación (al menos 8 semanas) y mantenimiento o profilaxis secundaria.

Idealmente el tratamiento debe esterilizar rápidamente el LCR y otros sitios estériles; la "actividad fungicida rápida" debe considerarse prioritaria en toda estrategia de inducción. Un cultivo estéril a las 2 semanas se debe apreciar como un régimen fungicida exitoso y ello ha sido asociado con mejor evolución.

En algunas formas diseminadas, como la esquelética, se debe evaluar la necesidad de drenaje quirúrgico acompañante.

a) Inducción

De elección

- Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día IV o anfotericina B desoxicolato 0.7-1 mg/kg/día IV (en pacientes sin disfunción renal o bajo riesgo de padecerla) + Flucitosina (5-fluorocitosina) 100 mg/kg/día VO dividida en 4 dosis (no disponible en nuestro país) (**AI**) por 2 semanas.

(La adición de esta última se asocia con más rápida esterilización del LCR, menor riesgo de recaída y mayor supervivencia).

Alternativos

- Anfotericina B lipídica (ABLC) 5 mg/kg/día IV + flucitosina 100 mg/Kg/día VO (**BII**) por 2 semanas.

- Sin disponibilidad de flucitosina o intolerancia:
 - Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día (de preferencia) IV o anfotericina B desoxicolato 0.7-1 mg/kg/día IV (en pacientes sin disfunción renal o bajo riesgo de padecerla) + fluconazol 800 mg/día IV o VO **(BI)** por 2 semanas.
 - Anfotericina B desoxicolato 0.7-1 mg/kg/día IV o anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día o ABLC 5 mg/kg/día IV **solas (BII)** por 4-6 semanas.
- Sin disponibilidad de Anfotericina B:
 - Fluconazol 800-1200 mg/día VO o IV ± flucitosina 100 mg/Kg/día VO **(BII)** por 6 semanas.
 - Fluconazol 1200-2000 mg/día VO o IV solo **(CIII)** por 10-12 semanas.

Considerar que el tratamiento de inducción con fluconazol sólo fue determinante de mortalidad en algunos estudios. Monitoreo cercano de toxicidad; se recomienda dividir las dosis para asegurar tolerancia digestiva.

 - Itraconazol 200 mg/12 hs VO por 10-12 semanas **(CII)**. De preferencia utilizar soluciones orales; sólo se reserva su uso cuando las otras opciones no están disponibles.

b) Consolidación

IMPORTANTE: se debe pasar a la fase de consolidación luego de haber logrado una inducción exitosa (mejoría clínica y cultivo de LCR negativo).

De elección

- Fluconazol 400-800 mg/día VO o IV por 8 semanas **(AI)**. Considerar utilizar dosis de 800 mg si el esquema de inducción no incluyó flucitosina.

Alternativos

- anfotericina B 0.7-1 mg/kg/día por 8 a 10 semanas **(BI)**.
- Itraconazol: 200 mg/12 hs. VO **(CI)**. Menor eficacia. Sólo para aquellos pacientes que no pueden recibir fluconazol o anfotericina B. Se requiere monitoreo sérico de la droga.

C) Mantenimiento o profilaxis secundaria

De elección

- Fluconazol 200 mg/día VO **(AI)**.

Alternativos

- Itraconazol 400 mg/día VO **(CI)** o
- Anfotericina B 1 mg/kg/semana EV **(CI)**. Menos efectiva, utilizar en pacientes intolerantes a azólicos.

Se sugiere suspender la profilaxis secundaria si se cumplen los siguientes criterios **(BII)**:

- Se han completado un mínimo de 12 meses de terapia antifúngica total, **y**
- el paciente persiste asintomático, **y**
- el recuento de CD4 es >100 cél./mm³ por ≥ 3 meses y la CV está suprimida en respuesta al TARV.

Debe reiniciarse la profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento en pacientes con descenso del recuento de CD4 a ≤ 100 cél./mm³, falta de adherencia o fracaso terapéutico **(AIII)**.

Profilaxis primaria: No recomendada.

Figura 1. Resumen del esquema de elección propuesto

	Sin disponibilidad de flucitosina
Inducción, 2 semanas (pasar a consolidación si mejoría clínica y cultivo de LCR negativo)	Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día (de preferencia por menor toxicidad renal) o Anfotericina B desoxicolato 0.7-1 mg/kg/día IV + fluconazol 800 mg/día IV o VO
↓	↓
Consolidación, 8 semanas	Fluconazol 400-800 mg/día VO
↓	↓
Mantenimiento, 6-12 meses	Fluconazol 200 mg/día VO

Criptocomas

Los criptocomas cerebrales están asociados a elevada morbilidad, son de difícil manejo y requieren terapia antifúngica prolongada. En algunos casos se debe considerar la biopsia o aspirado cerebral para

diferenciarlos de otro patógeno oportunista o tumor. Habitualmente se los reconoce como pequeños y múltiples pseudoquistes (< 3 cm) que no refuerzan con contraste.

El tratamiento se asemeja al de las formas diseminadas (preferentemente esquemas de elección), pero la inducción aún con tratamiento combinado debe durar al menos 6 semanas (BIII); dependerá de la evolución clínica, imágenes y respuesta microbiológica. La consolidación y mantenimiento con fluconazol (400-800 mg) debe continuarse por al menos 12-18 meses (BIII).

Considerar el uso de esteroides en caso de edema y efecto de masa, y el tratamiento quirúrgico en casos de falta de respuesta a varias re-inducciones (remoción o drenaje a cielo abierto o esterotaxia) para lesiones accesibles de ≥ 3 cm con efecto de masa **(BII)**. La DeVePe también está indicada en hidrocefalia sintomática con dilatación ventricular.

Control durante el tratamiento

Ni la antigenorraquia ni la antigenemia son útiles para el monitoreo del tratamiento, por lo cual no están recomendadas para el seguimiento.

Como se comentó previamente, luego de completadas las primeras 2 semanas de tratamiento, es recomendable realizar una punción lumbar para constatar el aclaramiento del microorganismo del LCR. Aún en pacientes con mejoría clínica, la persistencia de cultivo positivo a las 2 semanas de tratamiento es predictivo de recaída. En dichos casos muchos expertos recomiendan continuar con la terapia de inducción hasta que el cultivo se negativice **(BIII)**. Otras causas para prolongar la inducción son: el paciente persiste comatoso o muestra signos de deterioro clínico o mantiene PIC elevada sintomática. Estos pacientes pueden necesitar semanas adicionales de inducción (Ej.: 1-6 semanas).

El **fallo de tratamiento o persistencia** es definido como la falta de mejoría clínica y persistencia de cultivos positivos tras 2 semanas de terapia adecuada (incluyendo el manejo de la PIC).

La **recaída** se presenta tras mejoría clínica inicial, pero con recurrencia de los signos y síntomas y recuperación del *Cryptococcus* spp de un sitio previamente esterilizado. La mayoría de los casos de recaída se adjudican a terapia primaria inadecuada (dosis y/o duración), falla en la adherencia al tratamiento de consolidación o mantenimiento, interacciones de drogas que interfieren con el tratamiento o desarrollo de SRI, más que a resistencia microbiológica.

En ambos casos se recomienda:

- Evaluar medidas para mejorar el estado inmunológico (descenso de inmunosupresores e introducción del TARV) **(BIII)**.
- Optimizar manejo de la HTE **(BIII)**.
- Continuar o re-instituir terapia de inducción y por un tiempo más prolongado (4-10 semanas) **(BIII)**.
- Considerar incrementar la dosis de las drogas iniciales: anfotericina B desoxicolato de ≤ 0.7 mg/kg/d IV a 1 mg/kg/día o anfotericina B liposomal de 3 mg/kg/día IV a 6 mg/kg/día IV **(BIII)**. Se recomienda terapia combinada **(BIII)**.

- Si el paciente es intolerante a anfotericina, considerar fluconazol ≥ 800 mg IV más flucitosina **(BIII)**.
- Los pacientes que fallan a una inducción con fluconazol, deben ser rotados a anfotericina B con o sin flucitosina y permanecer con ese tratamiento hasta lograr una respuesta exitosa. Considerar el uso de formulaciones lipídicas que son mejor toleradas **(AII)**.
- El uso de anfotericina B desoxicolato intratecal o intraventricular se desaconseja y habitualmente es innecesaria **(CIII)**.
- En pacientes expuestos a azólicos, sólo incrementar la dosis probablemente sea ineficaz y no se recomienda **(CIII)**.
- Debe analizarse la susceptibilidad del microorganismo y compararla con la del aislamiento original (que no debe ser desechado). Una diferencia de ≥ 3 diluciones sugiere desarrollo de resistencia. Del mismo modo, se considera resistente a toda cepa con una CIM ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ para fluconazol o ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ para flucitosina y se deben considerar agentes diferentes **(BIII)**. La exposición reciente a antifúngicos también justificaría la prueba de susceptibilidad.
- La terapia inmunológica con IFN 100 $\mu\text{g/m}^2$ en adultos de ≥ 50 kg, 3 veces a la semana por 10 semanas puede ser considerada en infecciones refractarias, siempre con uso de terapia antifúngica concomitante **(BIII)**.
- Las equinocandinas no tienen actividad contra *Cryptococcus* spp., por lo cual no están recomendadas **(AII)**.
- Los nuevos azólicos: posaconazol 400 mg cada 12 hs. VO y voriconazol 200 mg cada 12 hs. VO, tienen actividad *in vitro* contra *Cryptococcus* spp. y podrían desempeñar un rol en la terapia de salvataje de cepas susceptibles **(BIII)**.

CONSIDERACIONES PARA INICIO DE TARV

- Incidencia del SRI: 19% - 50% de los que inician o reinician TARV con ME previa (SRI paradójico)
- Puede ocurrir semanas a meses desde la introducción del TARV (promedio 6 semanas), pero en casos de compromiso del SNC es habitual que el tiempo sea más corto.
- Factores de riesgo:
 - Inicio de TARV durante la fase de inducción.
 - Fungemia.
 - Recuento de CD4 muy bajos y viremia elevada.
 - Antigenorraquia elevada.
 - Baja respuesta inflamatoria en el LCR (< 5 cél./ mm^3 en LCR inicial).
 - Ausencia de negativización del cultivo de LCR a la semana 2 de tratamiento.
 - Rápida caída de la viremia en repuesta al TARV.
- SRI Paradójico: se caracteriza por cultivos de LCR negativos (a diferencia del fallo de tratamiento)
- Manifestaciones clínicas: fiebre, meningitis, linfadenitis, neumonitis, criptococomas, HTE, otras.
- Mortalidad: 9%-66%

- Debe ser diferenciado de: progresión microbiológica de la enfermedad (aunque ambos fenómenos pueden ocurrir simultáneamente), otras enfermedades oportunistas, tumores, complicaciones asociadas a drogas, otras.
- Manejo:
 - Reducir la PIC si está elevada mediante drenaje de LCR **(AII)**.
 - Continuar terapia antifúngica **(AII)**. Si los síntomas son leves, incrementar dosis de consolidación de fluconazol a 1200 mg/día y repetir PL: si el cultivo es positivo: re-inducción; si el cultivo es negativo: reducir dosis de fluconazol. Si los síntomas son severos, reinducción con anfotericina B + fluconazol y repetir PL: si el cultivo es positivo continuar inducción; si el cultivo es negativo: retornar a fluconazol.
 - Curso corto de corticoides **(CIII)**: Prednisona 0.5-1 mg/kg/día VO o dexametasona a dosis equivalentes IV si el SRI es severo o persistente a pesar de PL seriadas (idealmente utilizarlo con cultivo confirmado negativo, salvo en SRI que compromete la vida). La duración no está bien estudiada, se recomienda reevaluar luego de 2-6 semanas, con descenso paulatino de las dosis.
 - Continuar el TARV **(AII)**. Algunos autores sugieren suspensión del TARV en casos de SRI paradójico con múltiples cultivos de LCR negativos.

Prevención

- Optimizar el inicio del TARV: se recomienda diferir el inicio del TARV 2-10 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico. Incluso algunos estudios recomiendan iniciarlo recién completadas las primeras 4-6 semanas, particularmente en aquellos pacientes con enfermedad severa y elevada PIC **(AI)**. El inicio más temprano (2-4 semanas) puede considerarse si hay acceso a terapia combinada con anfotericina B más flucitosina/fluconazol o en pacientes con recuento de CD4 < 50 cél./mm³, teniendo en cuenta el mayor riesgo de SRI **(BIII)** y posponer el inicio a 4-6 semanas si se realizó inducción y consolidación sólo con fluconazol. Se debe también tener en cuenta el recuento celular en LCR al momento de individualizar el inicio del TARV.
- Optimizar el tratamiento antifúngico: asegurar que el cultivo de LCR sea negativo al finalizar la fase de inducción.
- Priorizar regímenes con mayor actividad fungicida: anfotericina B + flucitosina o anfotericina B + fluconazol.
- Prolongar fase de inducción cuando la anfotericina B no se combine con otra droga, con adecuado aporte hidroelectrolítico.
- Utilizar dosis fungicidas de fluconazol (800 mg) en la fase de consolidación hasta tener informe de cultivo negativo de LCR tomado al finalizar la fase de inducción (continuar dicha dosis en tanto el cultivo sea positivo).

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Control de la HTE

La HTE está habitualmente asociada con alta carga fúngica en el LCR. Puede ocasionar deterioro clínico (confusión, visión borrosa, papiledema, clonus de miembros inferiores, entre otros signos neurológicos) aún con respuesta microbiológica, y este deterioro es más frecuente cuando sobrepasa los 25 cm H₂O de presión de apertura (PA) tomados en decúbito lateral.

La PA debe ser medida en todos los pacientes al momento del diagnóstico cuando se sospecha ME criptocócica. La HTE debe ser manejada agresivamente mediante maniobras descompresivas: punciones lumbares repetidas o diarias (reducir la PA en un 50% si es muy elevada o drenaje de aproximadamente 20-30 ml de LCR) o catéter de drenaje lumbar temporario o ventriculostomía hasta la mejoría de los síntomas y conseguir reducir la PA por debajo de 20 cm H₂O **(AII)**.

La colocación de una derivación ventrículo-peritoneal (DeVePe) debe ser considerada en pacientes que no toleran las PL seriadas o en quienes los signos o síntomas de edema cerebral persisten luego de varios drenajes **(BIII)**. Si el paciente está recibiendo una terapia antifúngica apropiada y si es necesaria la DeVePe, puede ser colocada durante la infección activa y sin completa esterilización del LCR **(BIII)**.

Los corticoides y el manitol no son eficaces para controlar la HTE en estos casos, por lo cual no son recomendados **(CIII)**. El uso de acetazolamida tampoco ha demostrado utilidad **(BII)**.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Toxicidad

Anfotericina B

Nefrotoxicidad, hipokalemia, anorexia, náuseas, vómitos, flebitis, anemia, leucopenia leve, trombocitopenia, arritmias, coagulopatía, enteritis hemorrágica, tinitus, vértigo, encefalopatía, convulsiones, hemólisis, disestesia. Reacciones agudas: se producen dentro de la hora del comienzo de la infusión (escalofríos, fiebre, taquipnea e hipoxemia en pacientes con enfermedad cardiopulmonar).

Fluconazol

Hepatotoxicidad, cefalea, pérdida de la audición, anorexia, alopecia reversible, neurotoxicidad, anafilaxia, síndrome de Steven-Johnson.

Itraconazol

Náuseas, discomfort abdominal, hipokalemia, edemas, rash. Se recomienda después de las dos primeras semanas de tratamiento realizar el dosaje plasmático correspondiente, manteniendo valores de itraconazol total (itraconazol total +hidroxi-itraconazol) por debajo de los 10 mg/l y por encima de 5 mg/l.

Voriconazol

Alteraciones visuales, fotosensibilidad, rash, hepatotoxicidad, edema periférico, cefalea y alucinaciones.

Se recomienda realizar dosajes plasmáticos y mantener niveles de voriconazol de 2 mg/l en el pico y 0.5 mg/l en el valle.

Posaconazol

Diarrea, náuseas, vómitos y rash.

Flucitosina (5-Fluorocitosina):

Leucopenia y plaquetopenia (relacionado a la dosis). Insuficiencia renal (más frecuente con anfotericina B), intolerancia digestiva, rash, hepatitis, neuropatía periférica. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de esta droga (a partir del 3er. a 5to. día) para reducir los efectos adversos, los cuales deben mantenerse entre 30-80 mg/l (2 hs. post-dosis) para evitar toxicidad. Se ajusta a función renal.

Interacciones

Anfotericina B: no presenta interacciones con los IPs ni con los INNTIs. Con relación a los INTIs se deben tener en cuenta ciertas consideraciones:

TDF: debe ser evitado con el uso concurrente o reciente de anfotericina B. En los casos en que sea inevitable el uso concomitante la función renal debe ser monitoreada semanalmente.

AZT: Se debe monitorear la función renal y hematológica y puede ser requerida reducción de la dosis.

Itraconazol

- La administración con antiácidos disminuye su absorción.
- Con DRV/r, LPV/r, ATV/r, FAPV/r, EFV, NVP puede haber una potencial interacción por lo que se aconseja monitorear los efectos tóxicos de ambas.
- La concentración sanguínea es menor en pacientes que toman drogas que disminuyen la acidez gástrica como bloqueantes H2 y drogas que bloquean la bomba de protones, rifampicina, isoniacida, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y cisapride.
- El itraconazol disminuye los niveles sanguíneos de rifampicina y terfenadina, astemizol, cisapride, warfarina, benzodiazepinas, vinblastina y vincristina.

Fluconazol

- Aumenta los niveles de fenitoína, glipizide, ciclosporina, warfarina y tolbutamida.
- Rifampicina disminuye los niveles del fluconazol.
- No presenta interacciones con los IPs, INNTIs ni con los INTIs más utilizados en la actualidad. Se deben tener en cuenta ciertas consideraciones con el AZT: el fluconazol incrementa el área bajo la curva y concentración máxima en 74% y 84% respectivamente. No se requiere realizar modificación de la dosis de AZT, pero se debe monitorear cuidadosamente su toxicidad.
- **Flucitosina (5-Fluorocitosina):** no posee.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

- Anfotericina B es una droga categoría B de la FDA para su uso en embarazo; por lo tanto puede ser utilizada de la misma forma que si no hubiera embarazo. Las formulaciones lipídicas son preferidas como esquema inicial dado su menor toxicidad.
- La flucitosina ha mostrado ser teratogénica en estudios animales y la experiencia en humanos es limitada. Por lo tanto, sólo debe ser considerada si el beneficio supera ampliamente el riesgo sobre el feto **(CIII)**.
- Se han reportado similares malformaciones congénitas observadas en animales en recién nacidos de madres expuestas a altas dosis de fluconazol (≥ 400 mg/día) durante o más allá del primer trimestre de embarazo. Si bien varios estudios de cohorte no han mostrado un incremento del riesgo de defectos congénitos con la exposición materna temprana, la mayoría de ellos incluyeron exposición a bajas dosis o por períodos cortos. Por lo expuesto, la FDA cambió su clasificación de Categoría C a D para otro uso que no incluyan una monodosis o dosis bajas de fluconazol. Debe ser utilizada en el primer trimestre sólo si los beneficios claramente superan los riesgos sobre el feto.
- Itraconazol, voriconazol y posaconazol también son drogas categoría D de la FDA para su uso en embarazo. Se encuentran contraindicadas, especialmente durante el primer trimestre **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2005 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA).
2. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, et al. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1770-6.
3. Brouwer, AE, et al., Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363(9423):1764-7
4. Bustamante CI. Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches! *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(6):490-5.
5. Powderly W. *Candida albicans* Virulence in HIV-Infected Individuals Specific to Mucosal Tissue. *J Infect Dis* 2000;182:955-9.
6. CDC. USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 2004; 53 (No. RR-15):
7. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1171-8.
8. Courtney R, Radwanski E, Lim J, et al. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Mar; 48(3):804-8.
9. Fungal Infections: Diagnosis and Management in Patients With HIV Disease William G. Powderly, MD [HIV Clinical Management - Volume 6. © 1999 Medscape, Inc.]
10. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infection in adult haematological patients. *EJC* 2007;5(2):49-59.
11. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 2006;9(5):483-8.
12. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update 10.1128/CMR.00027-06. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):115-32.
13. Klotz SA. Oropharyngeal candidiasis: a new treatment option. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1187-8.
14. Krause DS, Simjee AE, Rensburg C, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;15;39(6):770-5.
15. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89
16. Wheat LJ, Fienfeld AG, Klieman MB, Baddley JW 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 Oct 45:807-25.
17. Wheat LJ, Hackett E, Durkin M, et al. Histoplasmosis-Associated Cross-Reactivity in the BioRad Platelia Aspergillus Enzyme Immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(5):638-40.
18. Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clin Infect Dis* 2005;40(3):480-2.
19. Park BJ, Wannmuehler KA, Marston BJ et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009;23:525-30.
20. WHO HIV/AIDS Programme. Diagnosis, prevention and management of Cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Diciembre 2011.
21. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents; Mayo 2013. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
22. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical Practice guidelines for the management of Cryptococcal disease: 2010 update by the IDSA. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
23. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A 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: 737-45.

24. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in Cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2010;202:963.
25. Zolopa A, Andersen J, Powderly W. et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloSone* 2009;4 (5):e5575.
26. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1165-73.
27. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and Cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;50(11): 1532-8.
28. Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin in Infect Dis* 2011;24:34-42.
29. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol* 2014;6: 169-182.
30. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C et al. for the COAT trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370(26):2487-98.
31. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312 (4):410-25.
32. Armstrong-James D, Meintjes G, Brown G. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends in Microbiol* 2014;22:120-7.
33. Meya D et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with CD4+ cells. count < 100 cells/ul who start HIV therapy in resource-limited setting; *Clin Infect Dis* 2010;51:448-55.
34. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF et al. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related Cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2013;17(3):353-62.
35. Frola C, Guelfand L, Socias M et al. Prevalencia del antígeno de *Cryptococcus* y valoración de su detección como método de tamizaje en pacientes con infección avanzada por VIH. Congreso Asociación Panamericana de Infectología. Mayo 2015.
36. Frola C, Guelfand L, Kaufman S et al. Detección rutinaria en suero de antígeno criptocócico como estrategia de prevención de criptococcosis meníngea asociada al VIH/SIDA. XV Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología. Mayo 2015. Resumen 320.

HERPES SIMPLE (HSV)

**Autores: Teresita Puentes
Daniel Pryluka**

INTRODUCCIÓN

La importancia de la infección por el virus herpes simple (HSV) crece paulatinamente con un marcado aumento en la prevalencia de HSV-1 y HSV-2 a nivel mundial. La morbilidad, la naturaleza crónica de la infección con episodios de reactivación recurrente y las posibles complicaciones, lo han convertido en una gran preocupación para los pacientes y la salud pública.

AGENTE ETIOLÓGICO

Herpes simple 1 y 2

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En piel y mucosas, vesículas con base eritematosa, dolorosas. Ubicación: en cualquier sitio de la piel localizadas o generalizadas, orales, genitales, perineales. La cronicidad y severidad de las lesiones es inversamente proporcional al número de CD4.

La localización oral es la que presenta más frecuentemente el HSV-1; el curso de la enfermedad sin tratamiento suele ser de 7 a 10 días y las lesiones pueden recurrir de 1 a 12 veces al año.

El HSV-2 tiene localización preferente genital y perineal. La infección genital puede ser sintomática o asintomática. La infección sintomática incluye la infección primaria, el primer episodio no primario y los brotes recurrentes. La infección asintomática (o subclínica) prevalece e incluye la infección verdaderamente asintomática y los casos no diagnosticados. Se debe tener presente que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas clásicos y que la infección primaria y las recurrencias pueden ser asintomáticas. Hasta un 10% de los pacientes diagnosticados como infección primaria por clínica tiene serología para HSV-2, lo cual indica que serían episodios no primarios y que la adquisición del virus fue asintomática. La mitad de los pacientes reconocen síntomas prodrómicos. Al año del diagnóstico, el 90% de los pacientes con infección primaria de HSV-2 tendrá una recurrencia. Las recurrencias por HSV-1 son menos frecuentes. Independientemente del tipo viral, las recurrencias disminuyen al cabo de un año.

Otras localizaciones: esófago, pulmón, sistema nervioso central (encefalitis), ojos (queratitis, retinopatía), páncreas, hígado.

DIAGNÓSTICO

- Clínico
- Citológico: técnica de Tzanck
- Histopatológico
- Viroológico

Diagnóstico virológico

Es importante mejorar el diagnóstico de la infección genital por herpes con la utilización de ensayos de gran sensibilidad y especificidad. La detección de HSV por el laboratorio involucra métodos directos que detectan el virus, ácido nucleico (DNA) ó un antígeno viral, y los métodos indirectos que detectan anticuerpos de naturaleza Ig G o Ig M.

Antígeno Viral

- Inmunofluorescencia directa (IFD): es una prueba de diagnóstico rápido operador dependiente con una sensibilidad variable de 41%-70% y una especificidad mayor del 95%.
- Inmunoensayo: es un ensayo comercial rápido que no requiere la integridad de la muestra, pero con una sensibilidad variable entre 41%-80% y una especificidad de 80%, menor que la IFD. Permite identificar el tipo viral.

Ambas pruebas requieren como muestra hisopado de lesiones ulcerativas, que se toman con hisopos de Dacron. El contenido de células es importante para la detección por esta metodología.

DNA HVS

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): en su formato clásico o en tiempo real (Real Time PCR – RT PCR) permite la detección y tipificación de la cepa de herpes. La sensibilidad es de 97%-98% con una especificidad de aproximadamente 100%. La metodología en sistema de Real Time permite diferenciar los tipos 1 y 2 en un mismo tubo de reacción, evita la contaminación y los resultados se obtienen en aproximadamente 3 horas. No existen ensayos comerciales IVD (“In Vitro Diagnostic”) por lo que es importante que las pruebas moleculares utilizadas sean validadas. Los criterios de validación a utilizar involucran los parámetros de sensibilidad, especificidad, límite de detección, de cuantificación, reproducibilidad y robustez. Las lesiones ulcerativas o las biopsias son las muestras con mayor rendimiento en el diagnóstico de infecciones herpéticas de origen genital.

Ensayos serológicos

Los anticuerpos se forman durante las primeras semanas de infección y permanecen indefinidamente. Durante la infección primaria por HSV, el primer anticuerpo que se produce pertenece a la clase Ig M. Esta respuesta Ig M temprana es transitoria, en cambio, los anticuerpos Ig G persisten en sangre de por vida y la mayoría de las pruebas serológicas se basan en su detección. Entre 50%-90% de los adultos tienen anticuerpos contra herpes. Los ensayos serológicos pueden utilizarse para confirmar la infección por herpes en personas con historia conocida de infección herpética o en aquéllos que tienen infecciones subclínicas o no distinguibles. Las pruebas pueden realizarse por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o por

inmunoensayos (IE). Están disponibles ensayos comerciales que permiten tipificar. Sin embargo estos ensayos tienen un bajo valor predictivo positivo.

Cultivos virales

El aislamiento viral en cultivo de células permite recuperar el 90% de las cepas provenientes de lesiones herpéticas; dependiendo del tipo de muestra utilizada, puede variar la tasa de recuperación viral. De lesiones ulcerativas solamente se recupera un 70%; la demora en el transporte al laboratorio y la falta de refrigeración de las muestras afecta significativamente la recuperación viral. El cultivo rápido ("Shell Vial") identifica dentro de las 24-48 hs. la presencia de virus. El cultivo clásico identifica la cepa viral entre los 5-7 días. Éste es el "Gold Standard" y su sensibilidad está directamente relacionada con la calidad y tipo de muestra, el transporte y las condiciones del mismo. El hisopado de lesión ulcerativa es la mejor muestra para el aislamiento viral. Las células que se utilizan para el aislamiento de herpes son MRC5, Vero o cultivo primario de fibroblastos de prepucio humano (células PH). Son candidatos a realizar las pruebas de diagnóstico: pacientes con lesiones anogenitales, pacientes con síntomas compatibles con HSV, pacientes con pareja sexual con herpes genital, pacientes con serología positiva HIV y en el embarazo para prevenir el herpes neonatal. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes sin historia de herpes genital pero con serología positiva para HSV-2, tienen excreción viral.

TRATAMIENTO

De elección

Formas moderadas

- Aciclovir 400 mg, 3 veces por día VO **(AII)** o valaciclovir 1 g por día VO **(AII)**. Duración: mínimo 10 días o hasta que cicatricen las lesiones. Famciclovir 250 mg, 3 veces por día VO **(AII)**.

Formas graves o refractarias

- Aciclovir 15 mg/kg/día IV u 800 mg, 5 veces por día VO. Duración: mínimo 7 días **(AII)**. Encefalitis herpética y localizaciones viscerales: aciclovir 10 mg/kg cada 8 hs. IV durante 14 a 21 días **(AII)**.

Alternativo

- Foscarnet 40 mg/kg cada 8 hs. IV ó 60 mg/kg cada 12 hs. IV ó valaciclovir 1 g cada 8 hs. VO. Duración: mínimo 10 días.

Droga	Vía	Infección Primaria	Episodio Recurrente	Supresión
--------------	------------	---------------------------	----------------------------	------------------

Aciclovir	Oral	400 mg 3 veces x día 7 a 10 días	400 mg 3 veces x día x 5 días 800 mg 2 veces x día x 5 días 800 mg 3 veces x día x 2 días	400 mg 2 veces x día
Valaciclovir	Oral	1000 mg 2 veces x día 7 a 10 días	500 mg 2 veces x día x 3 a 5 días 1000 mg 1 vez x día x 5 días	500 mg x día* 1000 mg x día
Famciclovir	Oral	250 mg 3 veces x día 10 días	1000 mg 2 veces x día x 1 día 125 mg 2 veces x día x 5 días	250 mg 2 veces x día

*Menos efectivo en pacientes con más de 10 episodios anuales.

PROFILAXIS

Primaria

No está indicada.

Secundaria

Debido a que los episodios de infección aguda se pueden controlar adecuadamente el tratamiento profiláctico no está indicado; pero en aquellas personas que tienen recurrencias (más de 6 episodios por año) o presentaciones con formas graves, puede administrarse una terapia supresiva con aciclovir 400 mg, 2 veces por día VO **(AI)**, valaciclovir 500 mg, 2 veces por día VO **(AI)** o famciclovir 250 mg, 2 veces por día VO **(AI)**. Los pacientes que reciben ganciclovir, foscarnet o cidofovir no necesitan profilaxis.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El valaciclovir y el aciclovir pueden producir ocasionalmente náuseas, vómitos y diarrea. Algunos pacientes que recibieron altas dosis de valaciclovir y aciclovir han presentado disfunción renal. En esos pacientes se debe monitorear la función renal desde el inicio de la terapia, y cada una o dos semanas, en especial en aquéllos que ya presentaban disfunción renal antes de la terapia.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico de las infecciones mucocutáneas y viscerales es igual que en la no embarazada.

El tratamiento de las infecciones viscerales y mucocutáneas por el HSV requieren tratamiento supresivo **(AIII)**. El aciclovir oral está indicado tanto para episodios agudos como para profilaxis **(AIII)**. El uso de valaciclovir en el embarazo parecería seguro y podría usarse también para tratamiento y terapia supresiva **(CIII)**.

La infección por HSV durante el embarazo puede ser transmitida al feto o al neonato y la coinfección HIV - HSV aumenta el riesgo de transmisión de HIV. En aquellas mujeres que presentan pródomos o lesiones

genitales por HSV se recomienda realizar cesárea **(BII)**, especialmente si el diagnóstico se realiza en el último trimestre, principalmente en las últimas 4-6 semanas. El tratamiento con aciclovir o valaciclovir en forma oportuna puede disminuir la necesidad de cesárea. En las pacientes con recurrencia se recomienda tratamiento supresivo desde la semana 36 de gestación **(BII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital Herpes. *N Engl J Med* 2004;350:1970-7.
2. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect* 2001;77(4):232-7.
3. Garnett GP, Dubin G, Slaoui M et al. The potencial epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect* 2004;80:24-29.
4. Ashley RL. Performance and use of HSV type specific serology test kits. *Herpes* 2002;9:38-45.
5. Wald A, Huang ML, Carrel D, et al. Polymerasa chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003;188:1345-51.
6. Kimberlin DW. Vertical transmission of HSV. *Int J STD AIDS* 2002;13(Suppl 1):60-70.
7. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
8. Douglas D. Valaciclovir helpful against herpes in pregnant woman *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:774-8.
9. Harding A. Shortned regimen of famciclovir effective in genital herpes *Clin Infect Dis* 2006;42:6-13.
10. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelliet M et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal* 2009;6:40.
11. Domeika M, Basmakova M, Savicheva A et al. Eastern European Network for Sexual and Reproductive Health. Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in Eastern European Countries. *Euro surveillance* 2010;15(44):1-7.
12. Cussini M, Cusini M, Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:9-16
13. Kriebs JM. Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:202-8.
14. Scouler A. Using the evidence base on genital herpes: optimizing the use of diagnostic tests and information provision. *Sex Transm Infect* 2002;78(3):160-5.
15. Desselberges U. Herpes simplex virus infection in pregnancy: diagnosis and significance. *Intervirolgy* 1998; 41:185-90.
16. Desai DV, Kulkarni SS. Herpes Simplex Virus: The Interplay Between HSV, Host, and HIV-1. *Viral Immunol.* 2015 Sep 2. [Epub ahead of print].
17. Gianella S, Scheffler K, Mehta SR et al, Seminal Shedding of CMV and HIV Transmission among Men Who Have Sex with Men. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(7):7585-92.
18. Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation herpes simplex virus type 2 infection in asyntomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342:844-50.
19. Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR et al. Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV-Infected Individuals: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2015;8[Epub ahead of print].
20. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, *MMWR* 2015; 64 (3).
21. Mujugira A, Magaret AS, Celum C et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/ HIV-1 coinfectd persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2013;208(9):1366-74
22. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2013;208:839-46.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Acyclovir versus Valacyclovir for Herpes Virus in Children and Pregnant Women: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines, *CADTH Rapid Response Reports* 2014
24. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/_adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
25. Lazenby G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927-37.
26. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. *HIV Medicine* 2011; Suppl 2:102-8.
27. Vogler MA, Singh H, Wright R, Complex Decisions in Managing HIV Infection During Pregnancy, *Curr HIV/AIDS Rep*, 2011;8:122-31

HERPES VARICELA-ZÓSTER

Autor: Celia Wainstein

INTRODUCCIÓN

Más del 95% de la población adulta tiene serología positiva para el virus varicela-zóster (VVZ). La enfermedad recurrente en la forma de herpes zóster ocurre en el 3% al 5% de los adultos con mayor prevalencia en los ancianos y en los huéspedes inmunocomprometidos.

La incidencia de herpes zóster es 15 a 25 veces mayor en la población HIV positiva y generalmente se asocia a compromiso inmunológico grave.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

Se presenta con exantema (maculo-pápulas, vesículas y costras en distintos estadios evolutivos), fiebre, malestar general. La curación de las lesiones cutáneas puede tardar más que en un paciente inmunocompetente.

Herpes Zóster

Cutáneo: dolor, disestesias, pápulas, vesículas y costras en el trayecto de un dermatoma; un número importante de pacientes presenta compromiso de más de un dermatoma. La enfermedad suele ser más frecuente, grave y prolongada que en los pacientes inmunocompetentes. Se han descrito recurrencias y formas crónicas en estos pacientes y hay mayor tendencia a la presentación de formas diseminadas. Otras manifestaciones atípicas son las formas hiperqueratósicas y necróticas.

Ocular: queratitis, uveítis, necrosis aguda de la retina con desprendimiento, neuritis óptica.

Neurológico: mielitis, meningoencefalitis, síndrome de Ramsay-Hunt.

Pulmonar: neumonías en las formas diseminadas.

DIAGNÓSTICO

Presuntivo

- Clínico.
- Citodiagnóstico de Tzanck.

De certeza

- Inmunofluorescencia.

- Biopsia y anatomía patológica.
- PCR para líquido cefalorraquídeo.
- Cultivo viral.

TRATAMIENTO

Varicela

De elección

- Valaciclovir 1 g cada 8 hs. VO **(AII)**.
- Famciclovir 500 mg cada 8 hs. VO **(AII)**.

Alternativa

- Aciclovir 800 mg, 5 veces por día VO o aciclovir 30 mg/kg/día IV. Duración: de 5 a 7 días **(BII)**.

Herpes zóster cutáneo localizado

De elección

- Valaciclovir 1 g cada 8 hs. VO **(AII)** o famciclovir 500 mg cada 8 hs. VO **(AII)**. Duración: mínimo 7 días.

Alternativa

- Aciclovir 800 mg, 5 veces por día VO **(BII)**.

Herpes zóster diseminado, oftálmico o formas viscerales

De elección

- Aciclovir 30-36 mg/kg/día IV por 10 a 14 días **(AII)**.

Alternativa

- Fosfocarnet 40 mg/kg cada 8 hs. ó 60 mg/kg cada 12 hs. IV. Duración: mínimo 7 días.

Cepas resistentes al aciclovir

- Fosfocarnet 40 mg/kg cada 8 hs. ó 60 mg/kg cada 12 hs. IV

PROFILAXIS

Indicaciones: adultos o adolescentes con $CD4 \geq 200$ células/mm³, sin antecedentes de vacunación, diagnóstico de infección por VVZ o confirmación de laboratorio, o personas negativas al VVZ.

Los adultos susceptibles expuestos al virus deberían recibir inmunoglobulina específica dentro de las 96 hs. posteriores al contacto.

Profilaxis primaria

No está indicada.

Profilaxis secundaria

No hay drogas que hayan demostrado ser eficaces para prevenir las recurrencias.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El valaciclovir y el aciclovir pueden producir ocasionalmente náuseas, vómitos y diarrea. Algunos pacientes que recibieron altas dosis de valaciclovir y aciclovir han presentado disfunción renal. En esos pacientes se debe monitorear la función renal desde el inicio de la terapia, y cada una o dos semanas, en especial en aquéllos que ya presentaban disfunción renal antes de la terapia.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico y tratamiento es igual que en las mujeres no embarazadas. Se recomienda el uso de valaciclovir o aciclovir para el tratamiento de varicela no complicada **(BIII)**. Para la varicela complicada o con signos de neumonitis, se debe internar a la paciente y usar aciclovir IV **(AII)**. El aciclovir VO está también indicado para profilaxis.

La paciente embarazada HIV positiva susceptible a VZV debe recibir inmunoglobulina en caso de contacto cercano a casos de varicela o herpes zóster, idealmente dentro de las 96 hs. y hasta los 10 días tras la exposición **(AIII)**. En los casos en que esté disponible, solicitar anticuerpos para VZV previamente a la indicación de inmunoglobulina. Actualmente se ha discontinuado en nuestro país la provisión de la gammaglobulina específica para VZV. En algunos casos puede considerarse como parte del tratamiento para prevenir las complicaciones en la madre.

La mujer embarazada deberá ser monitoreada por la posibilidad de neumonitis u otras manifestaciones sistémicas que pueden requerir internación y potencialmente la administración de aciclovir IV. Los niños de madres con varicela entre los 5 días previos a 2 días posteriores al parto deben recibir inmunoglobulina específica **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:254--60.
2. Franco-Paredes C, Bellehumeur T, Merchant A et al. Aseptic meningitis and optic neuritis preceding varicella-zoster progressive outer retinal necrosis in a patient with AIDS. *AIDS* 2002;16:1045--9.
3. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996;173:1477--80.
4. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998;178:349--59.
5. Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ et al. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:846--51.

6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Acyclovir versus Valacyclovir for Herpes Virus in Children and Pregnant Women: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines, CADTH Rapid Response Reports 2014.
7. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15).
8. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. HIV Medicine 2011; Suppl 2:102-8.

HERPES VIRUS HUMANO TIPO 8 (HHV-8)

**Autores: Teresita Puentes
Daniel Pryluka**

INTRODUCCIÓN

El HHV-8 fue descubierto por Yuang Chang y Patrick Moore en 1994 durante los estudios que realizaron para determinar la etiología del Sarcoma de Kaposi (SK) en pacientes con SIDA.

Se pensó que el SK podría tener un origen infeccioso, debido a que:

- a) Este tumor es frecuente en homosexuales masculinos infectados con HIV y sin embargo es raro en otros grupos de personas infectadas con este virus.
- b) Los anticuerpos contra el HHV-8 son relativamente frecuentes en personas HIV negativas que consultan en clínicas por infecciones de transmisión sexual.
- c) El riesgo de infectarse con el HHV-8 (definido por la presencia de anticuerpos anti-HHV-8) es directamente proporcional al número de personas con las que se han tenido relaciones sexuales.
- d) La incidencia de SK disminuyó significativamente luego de la introducción del TARV.

La seroprevalencia en los EE.UU es del 1% al 5% en la población general, pero es mucho mayor entre grupos de homosexuales masculinos.

El HHV-8 está etiológicamente relacionado a tres tipos de patología:

- 1-Sarcoma de Kaposi.
- 2-Linfomas de efusión primarios o asociados a cavidades.
- 3-Enfermedad de Castleman.

La patogénesis hasta la fecha no es clara; se ha postulado que la frecuencia elevada de sarcomas de Kaposi en individuos con HIV podría deberse a que este virus ejerce un efecto promotor a través de la proteína tat para el desarrollo de las lesiones cutáneas y vasculares al estimular la proliferación vascular en presencia del HHV-8, si bien el HIV no se considera un cofactor esencial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del HHV-8 serán las correspondientes al Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades o enfermedad de Castelman, aunque la lista no se limite a éstas, ya que actualmente se está

tratando de relacionar a este virus con otras entidades (pénfigo, enfermedad de Bowen, neumonitis intersticial, mieloma múltiple, enfermedad de Kikuchi).

Es controversial si la infección primaria por HHV-8 puede provocar un síndrome agudo caracterizado por fiebre, artralgias, linfadenopatía cervical y esplenomegalia, que se resuelve espontáneamente luego de algunas semanas como se ha descrito en algunos pacientes con infección por HIV.

Una nueva asociación es la que relaciona a la infección por HHV-8 con el síndrome hemofagocítico (SHF)

Criterios diagnósticos de SHF

Criterios clínicos

- Fiebre: duración > 7 días con picos > de 38° C.
- Esplenomegalia.

Criterios de laboratorio

- Citopenias: de dos o más líneas celulares en sangre periférica, no causada por hipoplasia o displasia de médula ósea.
- Hb < 9 g/dl.
- Plaquetas < 100×10^9 /l.
- Neutrófilos < $1,0 \times 10^9$ /l.
- Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia.

Criterios histopatológicos

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático.
- No evidencia de malignidad.

Nota: Se requieren todos los criterios para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.

Es de fundamental importancia tener presente esta patología entre los diagnósticos diferenciales de un paciente HIV positivo febril con citopenias al que no se le encuentra otra causa, ya que la evolución de la enfermedad sin tratamiento suele ser fatal.

Este cuadro de SHF se asocia en general a una reactivación del HHV-8 con viremia detectable.

DIAGNÓSTICO

La detección de anticuerpos anti-HHV-8 puede realizarse mediante ELISA, inmunofluorescencia y Western blot. La seroconversión con presencia de anticuerpos anti-HHV-8 tipo IgM/IgG se ha invocado como un precedente para el desarrollo del sarcoma de Kaposi en individuos con un sistema inmunológico comprometido.

La detección de viremia HHV-8 puede realizarse mediante carga viral cuantitativa por PCR.

Entre el grupo de pacientes con coinfección por HIV y HHV8, la viremia positiva identifica un subgrupo de alto riesgo para desarrollar SK.

TRATAMIENTO

Ganciclovir, foscarnet y cidofovir inhiben la replicación del HHV-8 in vitro, pero no existen aún estudios concluyentes sobre el uso de estas drogas para el tratamiento de la infección.

El TARV deberá indicarse en todos los pacientes que presenten Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades o Enfermedad de Castelman independientemente de la terapia oncohematológica que se utilice

PROFILAXIS

Primaria

No está indicada.

Secundaria

No está indicada.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico es igual que en la mujer no embarazada. No está recomendado el tamizaje de rutina para HHV-8 en las embarazadas HIV positivas **(AIII)**. La serología positiva no afectaría el resultado del embarazo. No está recomendado el tratamiento antiviral **(AIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schulz TF, Cesarman E. Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis. Curr Opin Virol 2015;14:116-28.
2. Liao G, Cai J, Yue C et al. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma presenting as a gastric mass. Exp Mol Pathol. 2015;99(3):445-8.
3. Ortega L, Cooper CJ, Otoukesh S et al. Multicentric Castleman's Disease and Kaposi's Sarcoma in a HIV-Positive Patient on Highly Active Antiretroviral Therapy. Rare Tumors 2014;6(3):5480.
4. Ozbalak M, Tokatli I, Özdemirli M et al. Is valganciclovir really effective in primary effusion lymphoma: case report of an HIV(-) EBV(-) HHV8(+) patient? Eur J Haematol 2013;91(5):467-9.
5. Sayer R, Paul J, Tuke PW et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castleman disease from Kaposi sarcoma? Int J STD AIDS 2011;22(10):585-9.

6. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996;348:858--61.
7. Mantina H, Kankasa C, Klaskala W et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma--associated herpesvirus. *Int J Cancer* 2001;94: 749--52.
8. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)

HISTOPLASMOSIS

Autor: Santiago Ramírez Borga

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es generada por un hongo dimórfico llamado *Histoplasma capsulatum*. Existen clásicamente tres variedades: *H. capsulatum var. capsulatum*, presente en el continente americano desde el sur de Canadá hasta la cuenca del Río de La Plata en nuestro país, *H. capsulatum var. farciminosum*, distribuido en África, oriente medio y Asia, con afección predominante en equinos, y la variedad *H. capsulatum var duboisii*, ubicado en África ecuatorial y de afectación humana exclusiva. Recientemente, basado en características filogenéticas (secuencias genéticas) y geográficas, se han subdividido en 8 clados: Norteamérica clase 1 (Nam 1), Norteamérica clase_2 (Nam 2), Latinoamérica grupo A (Lam A), Latinoamérica grupo B (Lam B), Australia, Países Bajos (Indonesia), Eurasia y África.

Si bien su distribución es amplia, afectando a más de 60 países en el mundo, su incidencia es mayor en América. Se desconoce la incidencia exacta pero se ha informado un 5% en pacientes conviviendo con HIV. Representa el 2,4% de las internaciones en esta población, aunque sigue siendo la tercera micosis potencialmente fatal después de la criptococosis y la neumocistosis. Requiere de sitios húmedos subtropicales, templados, con un suelo rico en contenido de deyecciones de aves o murciélagos. En dichas condiciones se pueden generar brotes de histoplasmosis incluso en inmunocompetentes, al remover tierra contaminada con deyecciones, limpieza de gallineros, ingreso a grutas, y en el uso de heces de aves como fertilizante. La forma de infección habitual es por la inhalación de microconidias de novo, aunque pueden observarse cuadros clínicos a partir de reactivaciones de focos infecciosos previos. Con excepción del trasplante de órganos sólidos, no está descripta la transmisión interhumana.

Se observa más frecuentemente en hombres (4:1) con una edad promedio de 38 años para el sexo masculino y de 32 años para el femenino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas diseminadas y graves se presentan casi exclusivamente (95%) en pacientes con infección por HIV/SIDA. Dicha gravedad aumenta a medida que aumenta la inmunosupresión celular del paciente. El 80% posee recuentos de linfocitos CD4 < 200 células/mm³ y se encuentran sin tratamiento antirretroviral o con poco tiempo de haberlo comenzado. La mortalidad es elevada sin tratamiento. Se ha reportado un 39% en áreas endémicas y 58% en áreas no endémicas.

La presencia de fiebre, pérdida de peso, astenia, hepato-esplenomegalia y adenopatías retroperitoneales, constituye la forma de presentación más frecuente. En un 50% de los casos puede acompañarse de tos, expectoración purulenta, dolor torácico y disnea. En menor porcentaje puede haber manifestaciones a nivel gastrointestinal con diarrea, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso. La afectación del sistema

nervioso central es frecuente y se presenta con sintomatología neurológica focal con convulsiones, fiebre, déficits neurológicos y alteración del sensorio. La afectación mucocutánea es poco habitual en EEUU (6%) pero en América Latina, entre 70% y 80 % de los enfermos presentan estas lesiones siendo las más frecuentes pápulas cutáneas ulceradas o de aspecto "moluscoide" y ulceraciones de la mucosa oral. A pesar de no estar consensuado, se cree que las diferencias filogenéticas en los clados tienen implicancia en las características del cuadro clínico de presentación.

Pacientes con recuentos de linfocitos >300 cél./mm³, también pueden padecer histoplasmosis pero ésta estará limitada a la afectación pulmonar.

DIAGNÓSTICO

- Detección de antígeno de *Histoplasma* en orina o suero. Es altamente sensible para formas diseminadas y pulmonares agudas pero poco sensible para formas crónicas. Este método de detección rápida puede tener utilidad en lavados broncoalveolares. Se lo ha usado también para el monitoreo de la respuesta al tratamiento. A la fecha, en nuestro país, no se dispone de reactivos comerciales para su detección.

- Extendidos de sangre periférica: pueden demostrar las formas micóticas dentro de los leucocitos en cuadros diseminados y graves.

- Biopsia de tejidos involucrados (lesiones mucosas o cutáneas): demuestra la presencia de levaduras brotantes de 2-4 um en las tinciones de Giemsa.

- Hemocultivos por lisis-centrifugación: poseen una sensibilidad del 80%. Tiene igual rédito la punción de médula ósea. Ésta última está indicada en pacientes con bicitopenia o pancitopenia y esplenomegalia

- Cultivos: se puede recuperar el hongo en más del 85% de los pacientes que poseen formas diseminadas, en muestras de sangre, médula ósea, secreciones respiratorias y cualquier tejido involucrado pero requiere de varias semanas de incubación.

- Se encuentran en desarrollo técnicas de PCR para la detección temprana.

En cuadros meníngeos, se puede observar pleocitosis linfocitaria con hipogluorraquia y aumento de proteínas en LCR. Los exámenes directos y cultivos para hongos suelen ser negativos pero la presencia de anticuerpos en LCR se interpreta como prueba diagnóstica.

PREVENCIÓN

En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <150 cél./mm³, se debe recomendar evitar tareas que impliquen exposición a grandes concentraciones de microconidias, actividades tales como limpieza de gallineros o espacios con deyecciones de aves, demoliciones de edificios antiguos o sitios con deyecciones de murciélagos.

Profilaxis primaria

La profilaxis con itraconazol (200 mg/día) ha disminuido la incidencia de dicha patología pero no la mortalidad. Se recomienda esta conducta en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 < 150 cél./mm³ y que realicen tareas ocupacionales con alto riesgo de exposición **(BI)**.

Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria con itraconazol (200 mg/día) se sugiere en pacientes con infección del sistema nervioso central o en formas diseminadas, y en aquellos pacientes con recaída luego del tratamiento inicial adecuado. La suspensión de dicha profilaxis demostró ser segura si el paciente recibió un año de la misma, presentó hemocultivos negativos, recuento de linfocitos CD4 > 150 cél./mm³ y recibió más de 6 meses de terapia antirretroviral de alta eficacia. Así mismo, en caso de descender nuevamente el nivel de linfocitos CD4 a menos de 150 cél./mm³, la profilaxis debe reanudarse.

TRATAMIENTO

En formas moderadas y graves, y en formas diseminadas, la anfotericina liposomal a dosis de 3 mg/kg/día, es más efectiva, más rápida y presenta menor toxicidad y mortalidad que la anfotericina desoxicolato convencional, motivo por el cual se sugiere dicha terapéutica en estos casos **(AI)**. Otras formulaciones lipídicas, a igual dosis, pueden ser útiles si no se tolera la primera. Dicha terapéutica se debe mantener por dos semanas o hasta que el cuadro clínico inicial mejore y luego se continúa con itraconazol 200 mg (cápsulas) cada 8 hs. los tres primeros días y luego 200 mg cada 12 hs. por doce meses **(AII)**. En cuadros clínicos meníngeos confirmados, se debe comenzar con anfotericina liposomal a 5 mg/kg/día por cuatro a seis semanas **(AIII)** y luego continuar con itraconazol por doce meses **(AIII)**. En formas leves se puede comenzar directamente el tratamiento con itraconazol con dosis de carga por tres días y luego cada 12 hs. Debido a la mala absorción de las cápsulas de itraconazol, la formulación en forma de solución es una alternativa ya que no requiere acidez gástrica pero es menos tolerada y es de difícil obtención en nuestro país.

Otros antimicóticos como posaconazol oral y voriconazol han demostrado efectividad y podrían ser una alternativa en pacientes con intolerancia al itraconazol **(BIII)**, siempre evaluando las posibles interacciones.

Fluconazol demostró ser menos efectivo que itraconazol y sólo a dosis elevadas (800 mg/día) puede tener moderada efectividad. No sería una alternativa adecuada.

Las equinocandinas no son activas contra *Histoplasma capsulatum* y no deben usarse para tratar esta infección.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TARV

El tratamiento antirretroviral debería iniciarse lo antes posible ya que es muy poco frecuente la aparición de síndrome de reconstitución inmune en pacientes con histoplasmosis.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Existen interacciones entre itraconazol y efavirenz o inhibidores de proteasa (IPs) motivo por el cual se sugiere, si está disponible, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de itraconazol, ya que éstas aumentan significativamente y muchos autores recomiendan no superar los 200 mg/día. Valores plasmáticos de 1.0 ug/ml son aceptables y valores mayores a 10 ug/ml no aportan ningún beneficio.

Anfotericina B no presenta interacciones relevantes con los IPs.

Si bien no se cuenta con demasiada experiencia, los inhibidores de la integrasa parecen no presentar interacciones significativas con los triazoles.

El posaconazol tiene menos interacciones con antirretrovirales que el voriconazol.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico es similar a la mujer no embarazada. El tratamiento preferido es la anfotericina. Se debe controlar la función renal y la hipokalemia en el recién nacido. En general, los azólicos deben evitarse en el primer trimestre del embarazo (**BIII**). El itraconazol es embriotóxico y teratogénico en roedores aunque no se han detectado riesgos en embarazos humanos. El voriconazol y el posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales pero no hay estudios adecuados en humanos. Estas drogas deben evitarse, en especial en el primer trimestre (**AIII**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica* 2011;31(3):301-4.
3. De las Hazas JS. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farmacia Hospitalaria* 2011;35(1):36-43.
4. Johnson PC, Wheat LJ 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;137:105-9.
5. Adenis AA, Aznar J, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep* 2014;1:119-28.
6. Singh N, Huprikar S, Burdette SD et al. American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice, Donor-Derived Fungal Infection Working Group. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012;12(9):2414-28.
7. Nacher M, Adenis A, Mc Donald S et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(11):e2319.
8. Marukutira T, Huprikar S, Azie N et al. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV AIDS (Auckl)* 2014;6:39-47.
9. Murphy RA, Gounder L, Manzini TC et al. Challenge in the management of disseminated progressive histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(1):1-4.
10. Benoit P, Jullien V, Sobel J, et al., Antifungal drugs during pregnancy: an updated review, *J Antimicrob Chemother* 2015;70:14-22

HPV - VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Autor: Valeria Fink

INTRODUCCIÓN

El virus de HPV constituye una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente. Existen cerca de 100 genotipos de HPV de los cuales unos 40 suelen afectar el área anogenital. Entre ellos, HPV genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 se consideran de alto riesgo oncogénico (HPV-AR). La infección por HPV-AR está presente en casi la totalidad de los cánceres cervicales, el 80%-90% de los cánceres anales y una alta proporción (40%) de otros cánceres genitales y orofaríngeos (12%). La mayoría de las personas infectadas con HPV resuelven la infección en forma espontánea. Cuando esto no sucede, pueden desarrollar verrugas genitales, lesiones precancerosas y cáncer genital y de cabeza y cuello entre otras lesiones. La infección persistente con HPV-AR puede llevar al desarrollo de neoplasias intraepiteliales que en algunos casos pueden ser de alto grado, constituyendo las lesiones precursoras de cáncer.

Las personas HIV positivas presentan mayor incidencia, prevalencia y persistencia del HPV, en particular los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Esto se relaciona con la alteración de la inmunidad celular producida por el HIV y la consecuente disminución de la capacidad para eliminar el HPV. Se ha observado además, mayor frecuencia de reactivación de infecciones latentes, mayor número de infecciones por múltiples genotipos y desarrollo de diferentes lesiones de difícil tratamiento y con mayor tasa de recaída. Los cánceres asociados a HPV tienen una incidencia mayor en las personas con infección por HIV y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en comparación con la población general.

La prevalencia de HPV en el cuello uterino de mujeres HIV positivas con citología normal varía entre 31%-57%, siendo la mayoría de alto riesgo, pudiendo ser aún mayor el porcentaje al considerar también mujeres con citología patológica. La prevalencia de HPV-AR en región anal es de 48,9%-94,4% en HSH HIV positivos, de 16%-85% en mujeres con HIV, de 4%-86% en mujeres HIV negativas, 42%-46% en hombres heterosexuales HIV positivos y 37,2%- 45% en HSH HIV negativos.

Además del inmunocompromiso, los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical y anal incluyen: comienzo temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, antecedente de condilomas, y, en las mujeres, la historia de lesiones anogenitales asociadas a HPV. El tabaco constituye un factor de riesgo para los cánceres asociados a HPV lo que vuelve el riesgo mayor si se tiene en cuenta que existe mayor prevalencia de tabaquismo en la población HIV positiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes HIV son similares a las de la población general pero a veces se presentan con mayor agresividad y extensión, con peor respuesta al tratamiento y mayor frecuencia de reactivaciones/recaídas.

El HPV puede producir una infección latente o subclínica o manifestarse como neoplasia intraepitelial de bajo y alto grado (condilomas o neoplasias intraepiteliales grado 1 y 2-3 respectivamente) y cáncer.

Verrugas anogenitales

Las verrugas genitales (condilomas acuminados) pueden aparecer luego de semanas o meses del contacto y habitualmente son asintomáticas. El 90% están causadas por HPV 6 u 11 aunque algunos genotipos de alto riesgo pueden estar también presentes en verrugas genitales visibles (generalmente como coinfecciones) y pueden asociarse con focos de neoplasias intraepiteliales de alto grado, principalmente en personas infectadas con HIV. Estos virus también se han asociado a verrugas en otras localizaciones como conjuntiva, nariz, boca y laringe.

Cuello uterino

El cáncer invasor de cuello uterino fue incluido en 1993 en el listado de enfermedades marcadoras de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y las lesiones preneoplásicas se consideraron manifestaciones categoría B de la clasificación del CDC. Se estima que las mujeres HIV reactivas al menos duplican la prevalencia de HPV en relación a las mujeres HIV negativas.

Las mujeres con HIV tienen una incidencia de cáncer cervical invasivo 2 a 22 veces mayor que la población general con una prevalencia de neoplasia intraepitelial entre 20% y 40%. También se observó que las mujeres HIV positivas tienen riesgo aumentado de adquirir infección por HPV y de progresión a CIN 3. No ha disminuido su incidencia desde la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Sin embargo este efecto puede revertirse mediante la realización de controles ginecológicos periódicos.

Ano

El cáncer anal, de muy baja frecuencia en población general, ha pasado a ser uno de los cánceres no definitorios de SIDA más frecuentes en la era HAART afectando fundamentalmente a los HSH, estimándose una prevalencia 30 veces superior a la de la población general, 7 veces mayor en mujeres HIV positivas, 2-5 veces mayor en HSH con HIV que en HSH HIV negativos y 60 veces mayor en HSH HIV reactivos que en los hombres de la población general.

Varios estudios han evidenciado un aumento de la incidencia de cáncer anal en la era post HAART, siendo entre 10,5-35 casos/100000 personas-año en la era pre-HAART a 42,3-92/100000 personas-año en la era post HAART.

Un bajo valor de CD4 nadir se ha asociado con este cáncer. Sin embargo, el efecto del HAART resulta controvertido en esta patología pero debe considerarse el aumento de la expectativa de vida de las personas HIV positivas y el hecho de que la incidencia de cáncer anal aumenta exponencialmente con la edad. Por otro lado, la falta de tamizaje para esta patología en la mayoría de esta población favorecería aún más su aparición.

Otras localizaciones genitales

Un estudio de la cohorte Kaiser evidenció que la incidencia de varios cánceres, incluyendo aquéllos relacionados a HPV, estaban aumentadas en población HIV positiva, siendo el riesgo de presentar cáncer de vagina y vulva 19,5 veces mayor que en la población general, el de cáncer de pene, 5,8 veces mayor, y 2 veces mayor para los cánceres orales asociados a HPV.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las lesiones asociadas a HPV es similar al de la población general y se basa en:

- Examen clínico
- Citología
- Biopsia

En los estudios anatomopatológicos, las lesiones de bajo grado, incluyendo los condilomas, se denominan lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL, por su nombre en inglés, low-grade squamous intraepithelial lesion) en la citología y neoplasia intraepitelial grado 1 en la histología. Las lesiones de alto grado se denominan lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL, por su nombre en inglés high-grade squamous intraepithelial lesions) en la citología y neoplasias intraepiteliales grados 2 y 3 en la histología. Existen pruebas que permiten determinar la presencia de HPV de alto riesgo oncogénico que se utilizan en contexto del tamizaje de cáncer de cuello uterino junto a la citología, evaluación de citologías anormales y seguimiento post tratamiento de lesiones preneoplásicas. Estas pruebas están aprobadas sólo para muestras cervicales.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento antiviral específico frente al HPV. Los tratamientos utilizados tienden a la remoción de las verrugas y no difieren de los utilizados en personas HIV negativas.

Verrugas anogenitales externas (ano, ingle, escroto, vulva, periné y zona perianal)

El objetivo del tratamiento es la remoción de la verruga y la mejoría de los síntomas. El tipo de tratamiento se define considerando el tamaño, la cantidad, la localización y los costos, entre otras cosas.

Tratamientos aplicados directamente por el paciente:

- Imiquimod (crema 3,75% ó 5%)*
- Solución o gel de podofilino 0,5%
- Ungüento de sincatequina al 15%* (no disponible en la actualidad en Argentina)

*Estos productos pueden debilitar el látex de los preservativos

Tratamientos administrados por un médico:

- Crioterapia con nitrógeno líquido
- Cirugía (láser, electrocirugía, curetaje)
- Ácido tricloroacético (solución) 80%–90%

Lesiones intraepiteliales y cáncer

Se debe consultar con el especialista. En todos los casos se debe considerar la localización y extensión de la lesión y el grado histológico.

- Lesiones de bajo grado: generalmente no se tratan pero requieren un control más frecuente.

- Neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado: pueden tratarse con ablación (crioterapia, láser, electrocauterización, coagulación fría) o métodos escisionales (conización, LEEP) **(AII)**. En casos de lesión de alto grado recurrente puede realizarse histerectomía **(BII)**.
- Neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales de bajo grado: pueden manejarse igual que las verrugas.
- Lesiones anales: pueden tratarse con 5-fluorouracilo, coagulación infrarrojo, crioterapia, láser, cirugía.
- Cáncer cervical invasor, el vaginal y el vulvar se tratan igual que la población general aunque parecería haber más tasas de recaídas en la población HIV positiva.
- Cáncer anal se trata habitualmente con quimioterapia y radioterapia.

PREVENCIÓN

Vacunas

Actualmente están disponibles en nuestro país dos vacunas: Gardasil® (Merck) que incluye los genotipos 6, 11, 16 y 18 (esquema 0, 2, 6 meses), aprobada para uso tanto en varones como mujeres, y la Cervarix® (Glaxo Smith Kline) que incluye los genotipos 16 y 18 (esquema 0, 1 y 6 meses), aprobada para uso en mujeres. Recientemente ha sido aprobada la vacuna para HPV de 9 genotipos (Gardasil 9®) que agrega cobertura para 5 genotipos de alto riesgo adicionales (31, 33, 45, 52, 58) a los ya existentes. Aún se están realizando estudios con esta vacuna en población HIV.

Se recomienda la vacunación para HPV en personas inmunocomprometidas, incluyendo los pacientes HIV positivos, hasta los 26 años si no han sido vacunados previamente o no completaron las 3 dosis (0, 2, 6 meses). En Argentina, desde el año 2014, el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles provee la vacuna cuadrivalente contra HPV para varones y mujeres HIV positivas que tengan entre 11 y 26 años. Recientemente se ha modificado el esquema de vacunación en adolescentes indicándose dos dosis (0 y 6 meses). Sin embargo, la indicación en población HIV positiva continúa siendo 3 dosis ya que no hay datos de inmunogenicidad con el esquema de 2 dosis.

Hay estudios que han mostrado que las vacunas son seguras e inmunogénicas en pacientes con HIV, aunque faltan aún datos de eficacia.

Otras medidas preventivas incluyen el uso consistente y adecuado de preservativo que puede bajar las posibilidades de adquirir y transmitir el virus, pero teniendo en cuenta que HPV puede infectar áreas no cubiertas por lo cual pueden no ser completamente seguros. La limitación del número de parejas y la abstinencia sexual también han sido propuestos.

Tamizaje de cáncer cervical

Las recomendaciones de tamizaje de cáncer de cuello uterino en las mujeres HIV positivas varían y en algunos países se han incorporado recientemente estudios de detección de HPV.

En toda mujer diagnosticada de infección con HIV es esencial un control ginecológico periódico, que incluya examen clínico, toma de muestra para estudio citológico y biopsia de cualquier lesión sospechosa tanto de vulva, vagina o cérvix. Se recomienda la colposcopia inicial tanto de vagina, como de vulva y cérvix debido al alto riesgo de enfermedad multifocal en esta población.

- Citología: cada 6 meses en el primer año tras el diagnóstico de la infección por HIV y, si ambas son normales, repetir anualmente **(AII)**.
- Colposcopia: en la evaluación inicial y luego anual si los resultados son normales, aunque algunas guías de seguimiento lo recomiendan sólo frente a citologías anormales.
- Prueba de detección de HPV: para establecer la periodicidad de la citología (si se detecta HPV de alto riesgo se debe aconsejar la realización de citología semestral) **(CII)**. Actualmente en Argentina se están revisando las prácticas de tamizaje en población general, incorporando técnicas moleculares que resultan mejores para detectar los casos de lesiones preneoplásicas. La Coordinación de SIDA del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires ha incorporado recientemente la prueba de detección de captura híbrida para HPV de alto riesgo como parte de la evaluación ginecológica de las pacientes HIV positivas. Este estudio se realiza en el Hospital Francisco J. Muñiz.

Tamizaje de cáncer anal

El tamizaje de cáncer anal está menos establecido y hay controversia sobre su costo efectividad. Sin embargo varias guías de seguimiento recomiendan hacerlo.

Se han propuesto varios métodos en diversas combinaciones, aunque actualmente no hay evidencia que permita determinar cuáles métodos serían efectivos.

- Inspección visual y tacto rectal: al menos 1 vez al año (en HIV positivos sintomáticos y HSH) **(CIII)**. En forma periódica tras una ablación **(BII)**.
- Citología anal: anual en HSH **(BII)**. Cada 2-3 años en mujeres, varones independientemente de su historia sexual, tras una ablación **(BII)**.
- Anoscopia de alta resolución con biopsia: si la citología evidencia displasia **(CII)**. Tras la ablación de una lesión **(BII)**.
- Pruebas de HPV de alto riesgo: no están indicadas en el tamizaje de cáncer anal y no son útiles en HSH dada la alta prevalencia de infección anal por HPV.

Recientemente se ha propuesto un algoritmo para poblaciones de alto riesgo que comienza por la citología y el tacto rectal y, según el resultado, propone realizar anoscopia de alta resolución y biopsia en los casos donde la citología es anormal y seguimiento cada 12 meses en población HIV positiva si la citología es negativa.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Los cambios en la inmunidad y otros parámetros biológicos como cambios hormonales en el embarazo y post parto pueden afectar la infección por HPV. Se ha reportado una prevalencia aumentada de infección por HPV en embarazadas así como una rápida progresión de lesiones intraepiteliales a carcinoma en el embarazo y post parto. Se ha evidenciado una disminución de la eliminación de HPV en los primeros dos trimestres. Hay estudios en mujeres embarazadas HIV positivas donde se encontró una alta prevalencia de HPV (40,1%- 96%).

Todas las mujeres embarazadas deben tener un control inicial con citología. El embarazo puede asociarse con un incremento de la frecuencia y de la tasa de crecimiento de verrugas genitales.

En relación a los tratamientos, debe consultarse con el especialista. El podofilino está contraindicado en el embarazo. Se pueden usar ácido tricloroacético y tratamientos ablativos. El imiquimod parecería seguro, pero no hay datos suficientes. En los casos con cáncer debe derivarse al especialista y no se recomienda el parto vaginal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brickman C., Palefsky J. Human Papillomavirus in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12(1):6-15.
2. Workowski K., Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(RR-03):1-137.
3. Denny LA., Franceschi S, de Sanjose, S. et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F168-74.
4. Palefsky, J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(1):52-6.
5. De Vuyst H, Franceschi S. Human papillomavirus vaccines in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(5):470-5.
6. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20(18):2337-44.
7. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(16):1120-30.
8. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009;23(17):2337-45.
9. Machalek DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(5):487-500.
10. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):278-309.
11. Videla S, Darwich L, Canadas MP et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis*, 2013;40(1):3-10.
12. Van Aar F, Mooij SH, Van der Sande MA et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS* 2013;27(18):2921-31.
13. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008;5(2):78-85.
14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller M. *Medical Microbiology* 2005; Elsevier Mosby.
15. Centers for Disease Control and Prevention, ed. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2010. *Mortality and Morbidity Weekly Report* Vol. 59. 2010.
16. CDC, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults *MMWR* 1992;41:1-19.
17. Heard, I. Prevention of cervical cancer in women with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(1):68-73.
18. De Vuyst H., Lillo F, Broutet N et al. HIV, human papillomavirus and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(6):545-54.
19. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123(1):187-94.
20. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
21. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer* 2009;115(3):524-30.
22. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med* 2007;15(4):130-3.
23. Tong W, Hillman R, Kelleher A et al. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV Med* 2013;15(2):65-76.
24. Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19(13):1407-14.
25. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(10):1203-11.
26. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(5):1563-5.
27. Bertisch B, Franceschi S, Lise M et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):877-84.
28. 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. 2015. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
29. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. 2012. Ministerio de Salud de la Nación.
30. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-05):1-30.
31. Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos Argentina. 2014. Ministerio de Salud de la Nación

32. World Health Organization, Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly epidemiological record* 2014;89(43):465-92.
33. Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida y del Plan Nacional sobre el SIDA [AIDS Study Group/Spanish AIDS Consensus Plan Document on sexually transmitted infections in HIV-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(4):286e1-19.
34. Comisión de Sida y ETS de la Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la Enfermedades de Transmisión Sexual 2012.
35. Sociedad Argentina de Infectología, Primer Consenso de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de las Enfermedades de Transmisión Sexual 2012.
36. Panel de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y del Grupo de Estudio de Sida. Electronic address, r. m. e., [Consensus statement on assistance to women with human immunodeficiency virus infection in the health care sector.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013.
37. Asboe D, Aitken C, Boffito M et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012;13(1):1-44.
38. Instituto Nacional del Cáncer-Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino, Prevención del Cáncer Cérvico-uterino. Guía para la utilización de la prueba de VPH 2011.
39. European AIDS Clinical Society (EACS) EACS Guidelines 7.0. 2013.
40. Jalil EM, Bastos FI, Melli PP et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis* 2013;13:564.
41. Meyrelles AR, Siqueira JD, Hofer CB et al. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. *Gynecol Oncol* 2012;128(1):107-12.
42. Tornatore M, Goncalves CV, Bianchi MS et al. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern Brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(2):205-10.
43. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children, Department of Health and Human Services. 2013. available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf.

INFECCIONES BACTERIANAS ENTÉRICAS

Autor: Jorge Martínez

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas entéricas se observan con mayor frecuencia en los pacientes HIV positivos adultos con recuentos de CD4 <200 cél./mm³ y sin tratamiento antirretroviral. El daño inmunitario y de la integridad de la membrana mucosa intestinal asociado al uso frecuente de antiácidos y antibióticos son algunos de los factores intestinales que favorecen el desarrollo de estas infecciones. Asimismo, a mayor grado de inmunosupresión, mayor riesgo de presentar formas graves y recurrentes de infecciones bacterianas intestinales. Las causas más frecuentes de diarreas bacterianas son: *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, *Shigella* spp. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CD) es más frecuente en esta población; los factores de riesgo para la adquisición son un recuento de CD4 <50 cél./mm³, el uso de antibióticos (incluso hasta 2 meses después de haber sido suspendidos) y el frecuente contacto con el ambiente hospitalario.

La vía de adquisición habitual de las infecciones bacterianas entéricas es a través de la ingesta de alimentos o agua contaminados; sin embargo pueden adquirirse también por vía sexual (oral/anal).

La salmonelosis es más frecuente en esta población y se asocia con un riesgo 20 a 100 veces mayor de producir bacteriemia y a una mortalidad siete veces superior que en la población general. La fuente probable de infección por *Salmonella* es la ingestión de alimentos contaminados, principalmente aves y huevos, sobre todo en personas con aclorhidria.

La infección por *Campylobacter* se observa en personas HIV positivas, especialmente hombres que tienen sexo con hombres, con una frecuencia de casi 40 veces más que en la población general. En los últimos años se han descrito brotes de infecciones por *Campylobacter* en hombres que tienen sexo con hombres.

La shigelosis puede presentarse con bacteriemia aunque con menor frecuencia que en la salmonelosis.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* es 2 veces más frecuente en esta población en relación a la población general y la principal causa de diarrea bacteriana en pacientes infectados de acuerdo a un estudio observacional realizado en la era HAART. Afecta sobre todo a pacientes con enfermedad avanzada (CD4 < 50 cél./mm³ -OR 5.2 IC95% 1.3-21.5), internados en hospitales de agudos o instituciones de tercer nivel, hipogammaglobulinemia e hipoalbuminemia. Su presencia esta favorecida por el frecuente uso de antibióticos, que provoca una marcada alteración en la flora intestinal, asociado a la incapacidad del paciente de lograr una adecuada respuesta de Ig G sérica frente a las toxinas A y B del *Clostridium difficile*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones bacterianas intestinales pueden presentarse como:

- diarrea autolimitada de corta duración.
- diarrea grave (>6 deposiciones diarias) con o sin presencia de sangre asociadas a síntomas sistémicos (fiebre, decaimiento).
- bacteriemia con o sin síntomas gastrointestinales.
- bacteriemia con compromiso extraintestinal y presencia de focos secundarios.

Salmonella spp

Las principales manifestaciones clínicas de la salmonellosis incluyen desde moderada gastroenteritis hasta severa o prolongada diarrea sanguinolenta, con fiebre y pérdida de peso. Puede presentarse, también con sepsis sin manifestaciones gastrointestinales. Si bien puede presentarse en cualquier estadio de la infección y con cualquier valor de CD4, es más frecuente con recuentos $<200 \text{ cél./mm}^3$. La bacteriemia recurrente por *Salmonella no typhi* se observa con mayor frecuencia en casos con grave inmunocompromiso ($\text{CD4} < 50 \text{ cél./mm}^3$) y es una enfermedad marcadora de SIDA.

Raramente puede observarse la presencia de focos extraintestinales (endocarditis, osteomielitis, pielonefritis, etc.).

Campylobacter spp

La enfermedad por *Campylobacter* en las personas con inmunodeficiencia se asocia en general con diarrea prolongada, con enfermedad invasiva y con manifestaciones extraintestinales.

Shigella spp

La shigelosis en pacientes HIV positivos es generalmente una infección que cursa con fiebre y diarrea con síntomas del tracto intestinal alto y bajo. Las formas graves y recurrentes se observan habitualmente en pacientes con recuentos de $\text{CD4} < 200 \text{ cél./mm}^3$

Clostridium difficile

La infección puede manifestarse con diversas formas clínicas, desde la portación asintomática hasta formas graves y complicadas. Habitualmente se presenta con diarrea leve a moderada y dolor abdominal con o sin fiebre. La forma grave se caracteriza por presentar colitis severa o con complicaciones que requieran ingreso a UTI, colectomía o que provoque la muerte. Los hallazgos de laboratorio asociados a las formas severas son: leucocitosis ($> 15.000 \text{ cél./mm}^3$); hipoalbuminemia ($< 3\text{gr/dl}$); aumento de los valores de creatinina (>1.5 veces el valor previo). Esta forma se observa con mayor frecuencia en mayores de 65 años y portadores de inmunocompromiso. Las complicaciones que pueden observarse son: íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal y sepsis que requiera tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO

En todos los casos debe realizarse un exhaustivo interrogatorio acerca de medicaciones concomitantes (ARV, antibióticos, en el momento de aparición de la diarrea o en los últimos meses), viajes, tipos de alimentos y bebidas ingeridas.

Para facilitar el diagnóstico de la infección bacteriana enteral se debe realizar un frotis de materia fecal con tinción para evaluar la presencia de polimorfonucleares. Para establecer el diagnóstico etiológico nos serán de utilidad el cultivo de materia fecal y el hemocultivo.

En todo paciente HIV positivo con diarrea deben realizarse hemocultivos, dado la alta frecuencia de bacteriemia.

En las infecciones por *Salmonella* el hallazgo en el coprocultivo es de alrededor del 20%.

Los pacientes HIV positivos tienen alto riesgo de presentar infecciones por distintas especies de *Campylobacter* (*C. fetus*, *C. upsaliensis*, *C. laridis*, *C. cinaedi* y *C. fennelliae*) y pueden producir cuadros de bacteriemia.

Cuando el paciente presenta persistencia de la diarrea, la realización de una fibrocolonoscopia con biopsia será de utilidad para la búsqueda de otras etiologías (CMV, MAC, cryptosporidiosis, microsporidiosis o causas no infecciosas).

En casos de proctitis debe realizarse una anoscopia en búsqueda de agentes de ETS.

La presencia de pseudomembranas en la fibrocolonoscopia sugiere el diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*. El diagnóstico definitivo se basa en determinar la presencia de toxinas A y B del CD en muestras de materia fecal en pacientes con diarrea; no se recomienda la búsqueda de toxina cuando no hay diarrea. Las técnicas recomendadas son:

Prueba	Sustancia detectada	Tiempo requerido	Sensibilidad	Especificidad
ELISA	Toxinas A y B	horas	75-80%	97-98%
Glutamato dehidrogenasa (ELISA)	Enzima específica de CD	horas	95-100%	70-80%
RT-PCR [#]	Toxinas A y B	horas	>98%	80-99%

[#] Al momento de la redacción de este documento (junio 2015) esta técnica está disponible en pocos centros en nuestro país.

TRATAMIENTO

Debe tenerse en cuenta siempre indicar abundante hidratación y dieta blanda sin lácteos, grasas ni carbohidratos complejos debido a la posibilidad de cuadros de malabsorción o intolerancia a la lactosa transitorios que suelen observarse.

Tratamiento empírico

No se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico en casos de diarrea leve a moderada (diarrea de 1 a 2 días de duración, con < de 6 deposiciones por día, sin sangre y sin fiebre), sobre todo en pacientes con CD4 >500 cél./mm³; debe hacerse hincapié en la hidratación y la dieta.

El tratamiento antibiótico empírico se recomienda en caso de diarrea grave (> 6 deposiciones/día, con sangre y/o fiebre o escalofríos) en pacientes con recuentos de CD4 <200 cél./mm³ o presencia de enfermedades marcadoras de SIDA. El tratamiento empírico recomendado es ciprofloxacina **(AIII)** o ceftriaxona **(BIII)**. En caso de diarrea del viajero deberán considerarse las zonas que ha visitado por la posibilidad de microorganismos resistentes a quinolonas.

Tratamiento con documentación microbiológica

Salmonelosis

Todos los pacientes HIV positivos con salmonelosis deben ser tratados por el mayor riesgo de bacteriemia y muerte **(AIII)**.

De elección

- Ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 hs. VO ó 400 mg cada 12 hs. IV **(AIII)** por 7 a 14 días en pacientes con recuentos de CD4 >200 cél./mm³, cuadros leves y sin bacteriemia, o de 2 a 6 semanas en aquéllos con CD4 <200 cél./mm³.

En caso de documentarse bacteriemia se recomienda tratamiento durante 2 semanas, luego de documentar la desaparición de la misma, en los pacientes con CD4 >200 cél./mm³; en aquéllos con CD4 <200 cél./mm³ debe prolongarse 2 a 6 semanas. El tratamiento debe prolongarse también en casos de bacteriemia persistente o en infecciones complicadas (focos secundarios) **(BIII)**.

Alternativos

- Levofloxacina 750 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- Moxifloxacina 400 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- TMP-SMX 160/800 mg cada 12 hs. IV o VO **(BIII)**.
- Ceftriaxona 1 g/día IV **(BIII)**.

Campylobacter spp

El tratamiento aún no está totalmente definido; incluso algunos autores proponen no indicar tratamiento en casos leves de corta duración con recuentos de CD4 >200 cél./mm³. Por otra parte, debido al incremento de la resistencia, el tratamiento deberá estar basado en los datos de sensibilidad.

En infecciones moderadas se puede iniciar con ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 hs. VO ó 400 mg cada 12 hs. IV durante 7 a 10 días; azitromicina 500 mg/día durante 5 días **(BIII)** (no debe ser utilizada en caso de bacteriemia).

En caso de bacteriemia: ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 hs. VO ó 400 mg cada 12 hs. IV **(BIII)** + aminoglucósido **(BIII)** durante ≥ 14 días **(BIII)** y durante 2 a 6 semanas en caso de bacteriemia recurrente **(BIII)**.

Shigelosis

El tratamiento está indicado para acortar la duración de la enfermedad y evitar la diseminación a contactos **(AIII)**.

De elección

- Ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 hs. VO ó 400 mg cada 12 hs. IV durante 7 a 10 días **(AIII)**.

Alternativos

- Levofloxacina 750 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- Moxifloxacina 400 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- TMP-SMX 160/800 mg cada 12 hs. IV o VO **(BIII)**.
- Azitromicina 500 mg/día durante 5 días **(BIII)**. **No debe ser utilizada en bacteriemia**

En caso de bacteriemia la duración del tratamiento será de ≥ 14 días **(BIII)** y de 2 a 6 semanas en caso de infección recurrente **(BIII)**.

Clostridium difficile

El tratamiento se basa en medidas generales: suspensión de antibióticos, en la medida de lo posible; evitar la administración de agentes que disminuyen la motilidad intestinal (loperamida, morfina, etc.) antes de iniciar el tratamiento antibiótico específico y administración adecuada hidratación y manejo del medio interno. El tratamiento antibiótico específico frente a CD variará de acuerdo a la gravedad del cuadro y si se trata de un primer episodio, primera recurrencia o sucesivas recurrencias (Cuadro 1)

Cuadro 1

Forma clínica de presentación	Tratamiento Recomendado	Tratamiento alternativo	Duración
Primer episodio Forma Leve a Moderada	Metronidazol 500 mg c/8 hs. VO o IV (AI)	Vancomicina 125 mg c/6 hs. VO (AI)	10 días

Primer episodio Forma Severa	Vancomicina 125 mg c/6 hs. VO (AI)	Fidaxomicina ¹ 200 mg c/12 hs. VO (BI)	10 días
Primera recurrencia	IDEM primer episodio		
Recurrencias posteriores *	Vancomicina 125 mg c/6 hs. VO seguida de "pulsos" de 125 a 500 mg c/24 hs. VO (BII)	-	10 días seguidos por "pulsos" diarios durante al menos 3 semanas.
	Vancomicina 125 a 250 mg c/6 hs. VO (BII)	-	10 días seguidos de administración de dosis decrecientes hasta un total de 7 semanas aproximadamente.
	Fidaxomicina ¹ 200 mg c/12 hs. VO (BII)	-	10 días
	Trasplante de materia fecal ²	-	1 a 2 administraciones.
	Combinaciones de antibióticos ³	-	Variable

¹ No disponible actualmente en Argentina.

² Esta estrategia no está estandarizada y no hay experiencia en pacientes HIV positivos. Datos de series de casos muestran resultados promisorios y sin efectos adversos serios.

³ Debe consultarse bibliografía específica para estos casos.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

Debe realizarse el lavado de manos regularmente, preferentemente con agua y jabón. Las soluciones alcohólicas son una alternativa ya que no remueven eficientemente los esporos de CD y son menos efectivas frente a otros agentes como norovirus o *Cryptosporidium* **(AIII)**.

El lavado de manos debe realizarse SIEMPRE en las siguientes situaciones **(AIII)**:

- contacto potencial con materia fecal
- cambio de pañales a niños o adultos
- contacto con personas con diarrea
- contacto con mascotas u otros animales
- luego de realizar trabajos de jardinería o contacto con el suelo
- antes de preparar e ingerir los alimentos
- antes y después de relaciones sexuales

Profilaxis primaria

No está recomendada la profilaxis antibiótica para las infecciones entéricas tanto en situaciones habituales como en viajeros **(AIII)**; sin embargo, debe considerarse en caso de viajeros con marcado inmunocompromiso, evaluando el tipo de viaje y la duración **(CIII)**. Debe tenerse en cuenta que en aquéllos bajo profilaxis con TMP-SMX, este antibiótico es una alternativa limitada frente a quinolonas o rifaximina como profilaxis en viajeros **(BIII)**.

Profilaxis secundaria

Debe considerarse la profilaxis secundaria para salmonelosis en casos de bacteriemia recurrente **(CIII)**, gastroenteritis recurrente con o sin bacteriemia y en pacientes con CD4 <200 cél./mm³ y diarrea grave **(CIII)**. La profilaxis puede suspenderse cuando los valores de CD4 aumentan a > 200 cél./mm³ y con cargas virales indetectables durante > 6 meses luego de iniciado el TARV **(CII)**. La profilaxis no está indicada en la infección por *Campylobacter* o *Shigella* **(EIII)**.

No existen tratamientos con antibióticos como prevención de un primer episodio de diarrea asociada a CD ni para prevenir las recurrencias. La utilización de probióticos sería una alternativa, sin embargo no existen trabajos en pacientes HIV positivos que avalen una recomendación. No deben administrarse en pacientes con recuentos de CD4 <200 cél./mm³ por el riesgo de complicaciones sistémicas (funguemia por *Sacharomyces boulardii*).

En los pacientes internados por diarrea asociada a CD deben mantenerse las medidas de precauciones de contacto durante toda la internación o al menos hasta la desaparición de la diarrea (habitación individual o cohortes, sobre todo en pacientes incontinentes; uso de guantes, camisolín y adecuado lavado de manos, preferentemente con agua y jabón) **(AI)**.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

El inicio de la terapia antirretroviral no debe ser retrasado, sobre todo en casos de infecciones recurrentes o bacteriemia **(BIII)**; debe ser iniciada cuando exista adecuada tolerancia oral. No se han descrito casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a infecciones bacterianas entéricas.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ciprofloxacina

Efectos adversos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal.

Sobre el sistema nervioso central: cefalea, insomnio.

Piel: exantema, angioedema.

Laboratorio: aumento de fosfatasa, transaminasas y creatininemia.

Azitromicina

Efectos gastrointestinales: diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos.

Sistema nervioso central: ototoxicidad.

Laboratorio: leucopenia, aumento de transaminasas.

Vancomicina VO

Debe aclararse que puede utilizarse por VO la ampolla utilizada para vía IV con igual eficacia y escasos efectos adversos. Existe una presentación de vancomicina en cápsulas que no ofrece ventajas y tiene un costo muy superior.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas en las mujeres embarazadas siguen las mismas pautas que en la mujer no embarazada, con algunas consideraciones.

De acuerdo al perfil de seguridad en el embarazo, azitromicina y ceftriaxona son los antibióticos recomendados dependiendo siempre del agente aislado y la sensibilidad **(BIII)**. Las quinolonas pueden utilizarse en las embarazadas HIV positivas cuando están indicadas de primera línea o cuando exista fallo a otra droga utilizada previamente **(BIII)**. Debe evitarse utilizar TMP-SMX en el primer trimestre por el riesgo de defectos en el cierre del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, o en el árbol urinario **(BIII)** y al final del embarazo por mayor riesgo de kernicterus.

El tratamiento de diarrea asociada a CD en la mujer embarazada HIV reactiva se debe realizar con vancomicina VO; el metronidazol está contraindicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, et al. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2007. 37 th edition.
2. Gruenwald R, Blum S, Chan J. Relationship between Human Immunodeficiency Virus and Salmonellosis in 20 to 59 years old residents of New York City. Clin Infect Dis 1994;18:358-63.
3. Kovacs A, Leaf H, Sinberkoff M. Bacterial infections. Management of HIV infected patients. Medical Clinics of North America 1997;81(2):319-43.
4. Levine W, Bucher J, Ben N et al. Epidemiology of non Typhoideal Salmonella Bacteriemia during the immunodeficiency virus epidemic. J Infect Dis 1997 ;64:81-7.
5. Miller S, Omán E, Pegues D. Salmonella (including Salmonella Typhi) en Mandel, Douglas and Benet: Principles and Practice of Infectious Diseases, Cap 200, pag 2013-2033, sixth edition, Elsevier Churchill Livingstone.
6. Pautas para la prevencion de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre SIDA y Centro para Control y Prevencion de Enfermedades, pág 19, 1997.
7. Programa de Educación Continua para Médicos que atienden a personas viviendo con VIH-SIDA. Modulo 4.

8. Sullivan M, Funberg J, Bartlett J. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(1):149-65.
9. Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR*, Vol 53, RR-15, December 2004.
10. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
11. Gaudreau C et al. *Campylobacter coli* outbreak in men who have sex with men, Quebec, Canada, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:764-7.
12. Collini P, Kuijper E, Dockrell H. *Clostridium difficile* infection in patients with HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(3): 273-82.
13. Sanchez T, Brooks J et al. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. *Clin Infect Dis* 2005;41(11): 1621-7.
14. Fernández-Cruz A et al. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years *Medicine (Baltimore)* 2010;89:319-30.
15. Haines C, Moore R, Bartlett J et al. *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *AIDS* 2013;27(17):2799-807.
16. De Toledo F, Symes S. Leukemoid reaction due to *Clostridium difficile* infection in acquired immunodeficiency syndrome: two case reports and a review of the literature. *South Med J* 2004; 97(4):388-92.
17. Dubberke ER et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35 (Suppl 2):S48-65.
18. Debast SB et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 2):1-26.
19. Surawicz CM et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-98.
20. Di Bella S, Gouliouris T, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: focus on immunocompromised patients. *J Infect Chemother* 2015;21(4):230-7.
21. Leffler D, Lamont J. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372:1539-48.
22. Bass S et al. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* Infection. *J Pharm Pract* 2013;28:183-8.
23. Louie T et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011; 16;372:1539-48

INFECCIONES BACTERIANAS RESPIRATORIAS

Autores: Carina Cesar
Jorge Contarelli

INTRODUCCIÓN

La neumonía bacteriana es una causa común de morbi-mortalidad en los pacientes con infección por HIV. La incidencia anual en esta población es de aproximadamente 100 casos por 1000 pacientes. Es frecuente en todos los estadios de la infección por HIV, pero la enfermedad invasiva por neumococo es 150-300 veces mayor respecto de los controles sanos, y aumenta proporcionalmente con el descenso de los CD4. Al igual que en la población general, su incidencia aumenta en pacientes fumadores.

La etiología de los síndromes respiratorios ha sufrido cambios a partir de la utilización de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

ETIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

NEUMONÍA POR *Streptococcus pneumoniae*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar por *S. pneumoniae* generalmente se presenta de forma aguda (<72 hs.) con fiebre elevada, escalofríos, expectoración mucopurulenta y puede acompañarse de derrame pleural.

La infección por HIV en sí misma no afecta significativamente la respuesta al tratamiento ni incrementa la mortalidad, pero sí se asocia con una mayor tasa de recurrencias (8%-25%).

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de neumonía bacteriana se deben solicitar radiografía de tórax, examen bacteriológico de esputo y hemocultivos. Los hallazgos radiológicos son de consolidación lobar o bronconeumónica. Se puede acompañar de derrame pleural.

Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los casos. En esputo se debe solicitar coloración de gram (sensibilidad 80%) y cultivo (sensibilidad 50%). Por la prevalencia de TB en esta población se deben solicitar también muestras para BAAR.

Los tratamientos empíricos sugeridos deben iniciarse después de haber tomado muestras para cultivos y sólo si hay necesidad inminente de ser iniciado.

Tabla 1: Tratamiento empírico inicial

Paciente ambulatorio	Paciente internado	Paciente internado en cuidados intensivos
amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico	<p>β-lactámico IV + macrólido</p> <p>o fluoroquinolona</p> <p>ceftriaxona o ampicilina-sulbactam + azitromicina o claritromicina o levofloxacina o moxifloxacina</p>	<p>β-lactámico IV + macrólido</p> <p>o fluoroquinolona</p> <p>ceftriaxona o ampicilina-sulbactam + azitromicina o claritromicina o levofloxacina o moxifloxacina*</p> <p>*no utilizar monoterapia</p>

Tabla 2: Tratamiento dirigido para *Streptococcus pneumoniae*

Patógeno	Tratamiento electivo	Tratamiento alternativo	Situaciones especiales	Evolución esperada	Duración
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Ambulatorio:</p> <p>amoxicilina 1g c/8 hs. VO</p> <p>-----</p> <p>Internación:</p> <p>penicilina 3000000 c/4 - 6 hs. IV</p> <p>o</p> <p>ampicilina 1g c/6 hs. IV</p>	<p>Ambulatorio:</p> <p>ceftriaxona 1g c/24 hs. IM</p> <p>-----</p> <p>Internación:</p> <p>ceftriaxona 1g c/12 hs. IV</p>	<p>Alergia: levofloxacina 500 mg c/24 hs. VO ó moxifloxacina 400 mg c/24 hs. VO ó IV.</p> <p>eritromicina* 500 mg c/8 hs. o claritromicina* 500 mg c/12 hs. o azitromicina* 500 mg c/24 hs. VO.</p> <p>clindamicina 600 mg c/8 hs.*</p>	<p>Mejoría: 48-72 hs.</p> <p>Si no mejora, sospechar complicación: empiema, absceso, foco extrapulmonar, o más de un germen.</p> <p>Evaluar cobertura para anaerobios.</p>	<p>7 a 10 días si no tiene compromiso inmune grave y evoluciona sin complicaciones.</p> <p>Puede pasar a VO y alta si continúa estable, afebril y tiene buena tolerancia oral.</p>

* Sólo usar si la sensibilidad fue determinada por antibiograma.

No usar macrólidos en las formas bacteriémicas, o con ciclosporina o tacrolimus por potencial toxicidad

NEUMONÍA POR *H. influenzae*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presentan en forma aguda y con expectoración mucopurulenta. Tienen una incidencia 100 veces mayor respecto a controles sanos. La mayoría de las infecciones son causadas por cepas no capsuladas.

La presentación radiológica suele ser de tipo bronconeumónica.

DIAGNÓSTICO

Examen directo de esputo mediante coloración de gram (sensibilidad 80%) y cultivo (sensibilidad 50%). La sensibilidad del hemocultivo es del 20%-40%.

Tabla 3: Tratamiento dirigido para *H. influenzae*

Patógeno	Tratamiento electivo	Tratamiento alternativo	Situaciones especiales	Evolución Esperada	Duración	Comentarios
<i>Haemophilus influenzae</i>	<p>Ambulatorio:</p> <p>amoxicilina 1 g c/8 hs. VO</p> <p>Si betalactamasa (+): amoxicilina-clavulánico 1g c/8 hs. VO</p> <p>-----</p> <p>Internación:</p> <p>ampicilina 1g c/6 hs. EV</p> <p>Si betalactamasa (+):</p>	<p>Ambulatorio:</p> <p>ceftriaxona 1g c/24 hs. IM ó azitromicina* 500 mg c/24 hs. VO + ó claritromicina* 500 mg c/12 hs. VO</p> <p>-----</p> <p>ceftriaxona 1g IV c/12hs</p>	<p>Alergia:</p> <p>ciprofloxacina 400 mg c/12 hs. IV ó 500 mg c/12 hs. VO.</p> <p>claritromicina* 500 mg c/12 hs. VO</p> <p>Azitromicina* 500 mg c/24 hs. VO.</p> <p>Embarazo:</p> <p>amoxicilina 1 g c/8 hs VO ó ampicilina 1-2</p>	<p>Mejoría 48-72 hs.</p> <p>Caso contrario, sospechar complicaciones (ver <i>S. pneumoniae</i>).</p>	<p>7 a 10 días si evoluciona sin complicaciones y no tiene compromiso inmune severo.</p> <p>Puede pasar a VO y alta si evoluciona estable, afebril y con buena tolerancia oral.</p>	<p>Productor de betalactamasa puede tener resistencia a macrólidos</p>

	ampicilina- sulbactama 1.5g c/6 hs. IV		g c/6 hs. IV ó ceftriaxona 1g c/12 hs. IV ó IM c/24 hs. si ambulatorio (Cat.B)			
--	--	--	---	--	--	--

*Sólo usar si la sensibilidad fue determinada por antibiograma. No usar macrólidos en las formas bacteriémicas, o con ciclosporina o tacrolimus por potencial toxicidad.

PREVENCIÓN

La estrategia más efectiva en la prevención de la neumonía bacteriana en pacientes HIV es optimizar el TARV **(AII)**.

Los adultos y adolescentes deben recibir una dosis de vacuna antineumocócica, si es que no la recibieron en los últimos 5 años **(BII)** y la dosis anual de vacuna antigripal **(BII)**.

Se recomienda la vacunación secuencial con vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN 13) y luego de 8 semanas, vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VPN23). En los pacientes que recibieron VPN23, se puede administrar VCN13 un año después. En los pacientes entre 19-64 años, está indicada la revacunación con VPN23 5 años después y en los >65 una revacunación si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis (máximo 3 dosis en la vida).

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico de neumonía bacteriana en la mujer embarazada es igual que en el resto de la población, pero con apropiado cuidado durante el procedimiento radiológico.

El manejo clínico es similar al resto de la población con ciertas excepciones. La claritromicina se asoció a defectos de nacimiento en animales y no está recomendada en el embarazo. En caso de requerir un macrólido se recomienda azitromicina aunque la experiencia en el primer trimestre es limitada. **(BIII)**. Las quinolonas se han asociado a artropatías y defectos congénitos por la exposición intraútero en animales. En embarazadas no se han evidenciado estas complicaciones; en caso de infecciones graves podrían usarse **(CIII)**. Los betalactámicos no se han asociado con teratogenicidad ni toxicidad. La experiencia con linezolid es limitada en el embarazo, pero no se ha documentado teratogenicidad en animales.

Las vacunas antineumocócica y antigripal pueden ser administradas durante el embarazo; en el caso de ésta última, se recomienda en el segundo o tercer trimestre en caso de epidemia **(AIII)**. Las mujeres embarazadas tienen morbilidad elevada asociada a la neumonía por lo cual se recomienda la vacunación.

La administración de vacunas se asocia a un aumento transitorio de la carga viral de HIV, por lo que se recomienda administrar con posterioridad a la TARV, a fin de no incrementar el riesgo de transmisión vertical.

NEUMONÍA POR *Rhodococcus equi*

INTRODUCCIÓN

Se trata de un cocobacilo facultativo, gram-positivo, pleomórfico, aerobio, no formador de esporas y parcialmente ácido-alcohol resistente. Se encuentra agrupado, en la actualidad, dentro de los actinomycetes aerobios. Debe su nombre a su habilidad para formar pigmento de color rojo, asalmonado. Fue aislado en 1923, y desde esa época se lo reconoce como agente causal de bronconeumonías en caballos. Esporádicamente afecta a otros animales, como vacas, ovejas, chanchos y gatos. Asimismo es una infección poco frecuente en el humano y se la observa en la mayoría de los casos en pacientes con compromiso inmunológico grave, sobre todo en individuos HIV reactivos, que representan los 2/3 del total de pacientes inmunocomprometidos afectados, en quienes produce neumonía grave, bacteriemia e infección diseminada.

Se han reportado casos en 5 continentes y en 24 estados de los Estados Unidos de Norteamérica. Se han publicado cientos de casos en la literatura en pacientes inmunocomprometidos y alrededor de 19 en inmunocompetentes, según lo comunicado por el Dr. Indira Kedlaya y col. en enero de 2007. En una serie de 67 casos, publicada en 2003, la incidencia fue del 0.34%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El compromiso pulmonar se caracteriza por una forma invasiva, habitualmente como neumonía necrotizante o absceso de pulmón, el cual constituye la presentación clínica más común ($\geq 80\%$) y se relaciona con que *R. equi* es un microorganismo predominantemente intracelular que se multiplica en los macrófagos formando granulomas que se caseifican. La neumonía es de curso subagudo y se caracteriza por presentar habitualmente tos e hipertermia, imagen radiológica de cavitación y/o consolidación, recaídas frecuentes y alta morbi-mortalidad. Los infiltrados pulmonares deben desaparecer entre 4 y 8 semanas con tratamiento adecuado. Las manifestaciones extrapulmonares son ocasionales y se pueden observar: endoftalmítis, absceso prostático, cerebral, del tejido celular subcutáneo, de tiroides y del psoas. Asimismo, osteomielitis, artritis séptica, osteítis, peritonitis, meningitis, pericarditis, linfadenopatía, linfangitis, diarrea sanguinolenta y fiebre de causa desconocida. En dos diferentes reportes, Cornish (1999) y Harvey y Sunstrum (1991), la mortalidad fue del 50%-55% en pacientes con infección por HIV/SIDA, del 20%-25% en pacientes inmunocomprometidos no HIV y del 11% en inmunocompetentes.

DIAGNÓSTICO

R. equi es fácilmente cultivado con los métodos convencionales de sangre y esputo pero las colonias típicas pueden no aparecer por 4 a 7 días. Debido a la elevada morbimortalidad que presenta es aconsejable realizar, siempre que sea posible, pruebas de sensibilidad antimicrobiana (CIM y CBM) con el objeto de optimizar el tratamiento antibiótico.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Nocardia* spp, hongos y difteroides.

TRATAMIENTO

Si bien hay estudios que demuestran que agentes únicos pueden ser efectivos (vancomicina, imipenem, rifampicina) y que combinaciones no fueron más útiles, se observó que con el uso combinado se limita la emergencia de resistencia. Por lo señalado, numerosos autores recomiendan el uso combinado de antibióticos con penetración intracelular (rifampicina-eritromicina, rifampicina-minociclina, eritromicina-minociclina, imipenem-amicacina, imipenem-vancomicina, imipenem-teicoplanina). Con relación a vancomicina, si bien se ha observado eficacia in-vitro, la ubicación intracelular de *R. equi* puede alterar la eficacia. En general el tratamiento de las infecciones pulmonares es como mínimo de 2 a 3 meses. Se sugiere vancomicina-imipenem por vía parenteral seguido por rifampicina + eritromicina o rifampicina + minociclina y consideran a la terapia efectiva cuando se administran dos antibióticos efectivos durante más de 90 días con respuesta clínica adecuada. Otros autores indican como tratamiento de inducción electivo, vancomicina 1 g c/12 hs. IV + rifampicina 600 mg c/24 hs. VO ó ciprofloxacina 750 mg c/12 hs. VO ó eritromicina 500 mg c/6 hs. VO. Como terapia de inducción alternativa se puede utilizar imipenem 500 mg c/6 hs. IV + rifampicina ó ciprofloxacina ó eritromicina a iguales dosis.

Asimismo se señala la necesidad de un prolongado tratamiento antibiótico en pacientes con grave compromiso inmunológico y se sugiere que en casos de recaídas una nueva evaluación microbiológica por la posibilidad de emergencia de resistencia. Concretamente, en pacientes HIV reactivos, se considera en la actualidad terapia de mantenimiento de por vida y no hay datos que sugieran suspender la misma si hay reconstitución inmune. Como terapia de mantenimiento está indicada ciprofloxacina 750 mg c/12 hs. VO o eritromicina 500 mg c/6 hs. VO. Como alternativa se puede indicar claritromicina 500 mg c/12 hs. VO. Sin embargo algunos autores prefieren utilizar dos antibióticos como terapia de mantenimiento.

La terapéutica quirúrgica debería reservarse para aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico; algunos autores señalan que presentan una mejor evolución aquellos que reciben terapia combinada (75%) que a los que se le indica terapia antibiótica exclusivamente (61.1%). El tratamiento quirúrgico juega un papel importante en otras localizaciones como endoftalmítis, osteomielítis, abscesos subcutáneos o paravertebrales y derrame pericárdico.

COMENTARIO

Desde que la infección por *R. equi* induce enfermedad en pacientes HIV reactivos con grave daño inmunológico, se considera que reúne los criterios de infecciones oportunistas definitorias de SIDA por lo que numerosos autores proponen su inclusión dentro de las enfermedades marcadoras.

BIBLIOGRAFIA

1. Caiiffa WT, Graham NM, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 1993;138:909–22.
2. Klugman K. Prevention of pneumococcal disease in HIV infected adults and children. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 10.
3. Mc. Ellistrem MC, Mendelsohn AB, Pass MA, et al. Recurrent invasive pneumococcal disease in individuals with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002;185:1364–8.
4. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica de manejo elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003;63:319-43.
5. Sax PE. Effectiveness of Pneumococcal Vaccine in HIV-Infected Patients. *AIDS Clin Care* 2007. (<http://www.medscape.com/viewarticle/563686>) Último acceso 31/01/08.
6. Schuchat A, Broome CV, Hightower A et al. Use of surveillance for invasive pneumococcal disease to estimate the size of the immunosuppressed HIV-infected population. *JAMA* 1991; 265: 3275–9.
7. Sociedad Argentina de Infectología, PROYECTO 061: Programa de educación continua para médicos que atienden a personas viviendo con VIH / SIDA.
8. Treating Opportunistic Infections among HIV- Infected adults and adolescents recommendations from CDC, The National Institutes of Health, and The HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *CID* 2005;40 (Suppl 3)
9. Ministerio de Salud. Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos actualización Argentina 2014. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf.
10. Brown A. Other Corynebacteria and *Rhodococcus*. En Mandell, Bennett and Dolin (editors): Principles and Practices of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York, 2000, Cap. 194.
11. Berna JD, García Medina V, Cano A et al. Neumonía por *Rhodococcus equi* en pacientes infectados por el VIH: Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Enf Infec Microbiol Clin* 1996;14:177-180.
12. Bartlett J, Gallant J (eds). Medical Management of HIV Infection, 2003 edition. Johns Hopkins University, pag 153-4.
13. Berna JD, García Medina V, Cano A et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* 1996;10:359-62.
14. Giacometti A, Cirioni O, Burzacchini F et al. *Rhodococcus equi* infections: antibiotic therapy and relapses. *AIDS* 1997;11(1):120-1.
15. Gonzalez-Roncero FM, Gentil MA, Rodriguez-Algarra G et al. Medical management of pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):E7.
16. Prescott J. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1991;4(1):20-34.
17. Johns Hopkins Division of Infectious Diseases. Antibiotic guide. www.hopkins-abxguide.org
18. Kwa AL, Tam VH, Rybak MJ. *Rhodococcus equi* Pneumonia in a Patient with Human Immunodeficiency Virus: Case Report and Review. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):998-1002.
19. McNeil M and Brown J. Distribution and antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi* from clinical specimens. *Eur. J Epidemiol* 1992;8(3):437-43.
20. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva J et al. Prognosis and Clinical Evaluation of Infection Caused by *Rhodococcus equi* in HIV-Infected Patients A Multicenter Study of 67 Cases. *Chest* 2003;123:1970-6.
21. Wainstock D, Brown A. *Rhodococcus equi*: An Emerging Pathogen. *Clin Infect Dis* 2002;34:1379-85.
22. Lasky J, Pulkingham N, Powers M et al. *Rhodococcus equi* causing human pulmonary infection: review of 29 cases. *South Med. J.* 1991;84:1217.
23. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
24. Lazenby G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927-37
25. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. *HIV Medicine* 2011; Suppl 2:102-8.

LEISHMANIASIS

**Autores: Ezequiel Córdova
Ana María Molina
Tomás Orduna**

Asesoramiento: Adelina Riarte

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias transmitidas por vectores, causadas por distintas especies de protozoarios intracelulares obligados del género *Leishmania*. Los parásitos se replican en los macrófagos y producen leishmaniasis visceral y leishmaniasis tegumentaria (cutánea o mucocutánea). *Leishmania* es transmitida por la picadura de insectos dípteros llamados genéricamente flebótomos. Sin embargo se han reportado casos de transmisión congénita, contagios por uso de drogas inyectables y transfusión de sangre. Las leishmaniasis son endémicas en 88 países, con una incidencia estimada de 2 millones de casos por año. La forma visceral (LV) afecta principalmente al subcontinente Indio, nordeste de África y América del Sur, y en menor medida a Europa en el área del Mediterráneo. La coinfección leishmaniasis/HIV ha sido reportada en 35 países, principalmente la forma visceral. Hasta el año 2001 fueron notificados más de 2.000 casos de coinfección. La mayoría de estos reportes provienen de Europa y Latinoamérica, principalmente Brasil. Sin embargo existe un importante sub-registro tanto en África como en Asia.

La infección por HIV incrementa el riesgo de desarrollar LV entre 100 y 1000 veces, reduce la probabilidad de una respuesta terapéutica adecuada e incrementa el riesgo de recaídas. A pesar de que la incidencia ha disminuido en países desarrollados desde la introducción del tratamiento antirretroviral, la coinfección *Leishmania*/HIV sigue siendo un problema en Asia, África y Latinoamérica.

En Argentina, los casos de leishmaniasis tegumentaria se vienen incrementando durante las últimas décadas. Entre los años 2001-2011 se han reportado 3.028 casos de leishmaniasis cutánea y mucosa. Por otra parte, desde el primer caso diagnosticado de LV en Argentina en el año 2006 hasta el 2012 fueron reportados 103 casos. Las áreas endémicas abarcan nueve provincias del Norte de Argentina, incluyendo Misiones (más del 85% del total de casos notificados), Corrientes, Salta y Santiago del Estero. *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (Leishmania) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* y *Leishmania (V.) panamensis* han sido reportadas como agentes causales de leishmaniasis tegumentaria mientras que *Leishmania (L.) infantum* en casos autóctonos de LV. Hasta el momento no se han publicado casos autóctonos de LV en pacientes HIV positivos en Argentina, aunque sí hay conocimiento de su existencia (comunicación personal Orduna T, Hospital F. J. Muñiz, CABA).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de las leishmaniasis en los pacientes infectados por el HIV varían según la especie de *Leishmania* infectante. En Europa predominan los casos viscerales, en tanto en Latinoamérica los de tipo tegumentario.

El período de incubación de la leishmaniasis visceral es, en promedio, de tres meses. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. En pacientes con HIV, los hallazgos clínicos y de laboratorio más comunes son fiebre (65%-100%), malestar general (70%-90%), esplenomegalia (en general moderada) (60%-90%), hepatomegalia (34%-85%), hepatoesplenomegalia (68%-73%), linfadenopatías (12%-57%) y pancitopenia (50%-80%). La esplenomegalia es menos pronunciada en pacientes HIV positivos que en inmunocompetentes. Las principales causas de muerte en estos pacientes son las infecciones bacterianas y las hemorragias. En pacientes profundamente inmunosuprimidos se han observado manifestaciones atípicas que afectan el tracto gastrointestinal, pulmones y piel. Incluso se han observado casos de compromiso esofágico por lo que debe realizarse diagnóstico diferencial con otras causas de esofagitis en pacientes HIV positivos y epidemiología compatible. Las recaídas y la mortalidad son mayores en los pacientes coinfectados.

La leishmaniasis cutánea en pacientes HIV positivos tiende a aparecer en las etapas iniciales de la infección por HIV. Clínicamente es idéntica a la enfermedad observada en personas no infectadas por HIV, con pápulas, placas y/o úlceras en zonas expuestas del cuerpo, siendo estas últimas más frecuentes; pueden ser únicas o múltiples. Las lesiones aparecen semanas a meses luego de la picadura del vector. La afectación mucosa puede aparecer meses o años después de las lesiones cutáneas. Las recaídas son más frecuentes en pacientes coinfectados.

Formas atípicas caracterizadas por máculas o pápulas difusas o diseminadas también pueden ser observadas. En los pacientes con inmunosupresión profunda, las lesiones pueden encontrarse no sólo en las áreas expuestas, sino también en otras tales como la región genital.

DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas son útiles, junto a la epidemiología, para definir al paciente como sospechoso, pero insuficientes para establecer un diagnóstico definitivo; por ello es imprescindible utilizar métodos de laboratorio para confirmarlo. Los métodos utilizados para el diagnóstico en pacientes coinfectados son los mismos que para los pacientes sin infección por HIV.

Para la leishmaniasis tegumentaria, se utiliza el examen directo y el cultivo de muestras tisulares. La reacción de Montenegro puede complementar el diagnóstico, principalmente en la forma mucosa, aunque hay que tener en cuenta que puede ser negativa en estados de inmunosupresión avanzada.

En cuanto a la LV, se pueden utilizar serología y/o métodos parasitológicos como examen directo y cultivo. El diagnóstico serológico debe valorarse siempre asociado a la clínica y la epidemiología del paciente. En nuestro país la prueba serológica recomendada por el Programa Nacional de Leishmaniasis es la inmunocromatografía

con el antígeno rK39, el cual tiene una alta sensibilidad (88%-96%) y especificidad (96%-100%). Es importante tener en cuenta que la serología no distingue entre enfermedad activa e infección asintomática, y no es útil en las recaídas ya que persiste positiva por años. En estados de inmunosupresión avanzada la sensibilidad de la serología disminuye, por lo que un resultado serológico negativo no descarta un diagnóstico de LV en pacientes infectados por HIV.

Los métodos parasitológicos son el "gold estándar" del diagnóstico. La visualización directa de amastigotes en frotis de tejidos, su desarrollo en medios *in vitro* (medio NNN) o *in vivo* (hámster dorado) o la detección de ADN por PCR permiten un diagnóstico definitivo.

El frotis es un método simple de realizar y de alta especificidad, pero su sensibilidad varía según la capacidad del operador y de la muestra a analizar. En LV el bazo posee una sensibilidad del 93%-99%, médula ósea 53%-86% o ganglio linfático 53%-65%.

El cultivo *in vitro* o *in vivo* aumenta la sensibilidad del diagnóstico y permite el aislamiento parasitario, pero no es una herramienta de rutina, pues exige contar con infraestructura apropiada y personal capacitado (laboratorios de referencia).

La PCR es útil para el diagnóstico y para la tipificación de las cepas circulantes. Las muestras a procesar pueden ser biopsias de lesiones de piel, aspirados de ganglios linfáticos o de médula ósea. La PCR además permitiría el seguimiento post terapéutico.

Los casos detectados de Leishmaniasis visceral o tegumentaria deben ser notificados al Sistema Nacional de Vigilancia de la salud (SNVS C2 y SIVILA), Manual de notificación disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/leishmaniasis-tutorial-de-diagnostico-y-notificacion-2013.pdf>

TRATAMIENTO

Leishmaniasis visceral

El tratamiento de elección de la leishmaniasis visceral es la anfotericina B liposomal **(AII)**. Se consideran fármacos alternativos la anfotericina B desoxicolato (toxicidad renal) o los antimoniales pentavalentes (toxicidad pancreática y cardíaca) **(AII)**.

La dosis óptima de anfotericina B no ha sido determinada. Se recomienda anfotericina liposomal 3-5 mg/kg por 7 días hasta alcanzar 20-40 mg/kg dosis total **(AII)** o anfotericina B desoxicolato 1,0 mg/kg por 14 días hasta alcanzar una dosis total de 800 mg **(AII)**.

La dosis de antimoniales pentavalentes es de 20 mg/Sb+5/kg/día IM o IV por 28 días (cada frasco de 5 ml contiene 1,5 g de antimonial bruto y 405 mg de antimonial/SBV).

En pacientes infectados por HIV no se ha demostrado la eficacia terapéutica de miltefosina ni de paromomicina **(CIII)**.

En caso de recidiva (frecuente en pacientes muy inmunodeprimidos) es preciso repetir el tratamiento inicial, usar otro régimen o utilizar combinación de los fármacos anteriormente descritos.

Los pacientes tratados con anfotericina B deben ser monitoreados para detectar nefrotoxicidad, alteraciones electrolíticas y reacciones adversas relacionadas con la infusión **(AII)**. La frecuencia de nefrotoxicidad es menor para anfotericina liposomal/complejo lipídico que para la anfotericina B desoxicolato. Ésta última también tiene mayor riesgo de anemia. Los pacientes que reciban antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio) deben ser estrechamente vigilados por la posible aparición de efectos adversos: tromboflebitis, anorexia, mialgias, artralgias, dolor abdominal, elevación de transaminasas, amilasa o lipasa. Los efectos adversos graves parecen ser más frecuentes en los pacientes coinfectados. Se recomiendan electrocardiogramas semanales durante el tratamiento, con vigilancia de cambios que puedan indicar cardiotoxicidad, como intervalos QT prolongados e inversión de la onda T. En raras ocasiones se han observado casos de arritmias y muerte súbita.

Leishmaniasis tegumentaria

Existen muy pocos datos sobre el tratamiento de leishmaniasis tegumentaria en pacientes HIV positivos por lo que el tratamiento no difiere con respecto a los pacientes HIV negativos.

Se recomienda el uso de anfotericina B liposomal o desoxicolato **(BIII)** en las mismas pautas que para LV o antimoniales pentavalentes en dosis 10-20 mg/Sb+5/kg/día IM o EV por 20 días **(AII)**.

La medicación para leishmaniasis es provista en forma gratuita por el Ministerio de Salud a través de la Dirección de Enfermedades Transmisibles por Vectores. Teléfono de contacto: 011 4379 9193

PREVENCIÓN

La prevención de la exposición al parásito en el caso de la leishmaniasis visceral debe realizarse mediante el control sanitario de los perros en áreas zoonóticas; así como evitando las picaduras por flebótomos y el uso compartido de material para el consumo de drogas por vía intravenosa.

Profilaxis primaria

No existen medidas de profilaxis primaria.

Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria está indicada ya que la misma disminuye la tasa de recaídas **(AII)**. Se recomienda anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg IV cada 2-4 semanas **(AII)**. Como alternativa se pueden utilizar antimoniales pentavalentes 20 mg/Sb+5/kg/día IM o IV cada 2-4 semanas o anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg cada 2 semanas **(BII)**.

La profilaxis secundaria puede discontinuarse en pacientes sin recidiva durante 6 meses, que mantienen linfocitos T CD4 > 200-350 células/mm³ y carga viral indetectable durante >3 meses. La profilaxis debe reiniciarse si la cifra de linfocitos T CD4 desciende a < 200 células/mm³

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DE TARV

No hay datos específicos sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con leishmaniasis. Sin embargo el TARV ha mejorado sustancialmente la sobrevida en pacientes coinfectados y disminuye la probabilidad de recaídas. Por ello, luego de iniciado el tratamiento para leishmaniasis se recomienda el inicio del TARV lo antes posible **(AIII)**.

Para la elección del TARV, se deben tener las siguientes precauciones:

- a) Evitar el uso de zidovudina en pacientes que tienen anemia y neutropenia.
- b) Tenofovir tiene riesgo potencial de disminución de la excreción renal de antimonio pentavalente y aumento de nefrotoxicidad en pacientes que reciben anfotericina B.

Se han reportado casos de leishmaniasis visceral y cutánea en asociación con síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SRI) tras el inicio del TARV, la mayoría de ellos asemejándose a la leishmaniasis cutánea diseminada o leishmaniasis dérmica post-kala-azar. Sin embargo, la bibliografía es insuficiente para poder proporcionar una recomendación para el manejo del SRI.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Anfotericina B liposomal es la primera opción para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en el embarazo **(AIII)**. Como alternativas se puede utilizar la anfotericina B desoxicolato **(AIII)** o antimoniales pentavalentes (estibogluconato sodio) **(AIII)**. Las tasas de parto prematuro y aborto espontáneo pueden incrementarse en mujeres embarazadas con leishmaniasis visceral tratadas con antimoniales pentavalentes, especialmente cuando son utilizados en el primer trimestre. La miltefosina es teratogénica y está contraindicada **(EIII)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.: OPS, 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22225&Itemid=
2. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27:305-18.
3. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:298-319.
4. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M et al. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in India: the focus of two epidemics. *J Med Microbiol*. 2006;55:919-22.
5. Wolday D, Berhe N, Akuffo H et al. Emerging Leishmania/HIV co-infection in Africa. *Med Microbiol Immunol* 2001;190(1-2):65-7.
6. World Health Organization. Leishmaniasis. Disponible en: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>.
7. Report of the Fifth Consultative Meeting on *Leishmania*/HIV Coinfection. WHO 2007. Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf.
8. Gould IT, Perner MS, Santini MS et al. Visceral leishmaniasis in Argentina. Cases notification and distribution of vectors (2006-2012). *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:104-10.
9. Leishmaniasis. Informe epidemiológico de las Américas. OPS 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=27081&lang=es
10. Manual de recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes coinfección por *Leishmania*-HIV / Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia en Salud, Departamento de Vigilancia Epidemiológica - Brasilia: Ministerio de Salud, 2011. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_pacientes_leishmania.pdf

11. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:54-73.
12. Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(Suppl 1):17-28.
13. Marco JD, Barroso PA, Locatelli FM et al. Multilocus sequence typing approach for a broader range of species of *Leishmania* genus: describing parasite diversity in Argentina. *Infect Genet Evol* 2015;30:308-17.
14. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:334-59.
15. Chappuis F, Rijal S, Soto A et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ [Internet]*. 2006 [citado 12 jun 2012];333(7571): 723. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=16882683>.
16. Carvalho SF, Lemos EM, Corey R et al. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(3):321-4.
17. Zijlstra EE, Ali MS, el-Hassan AM et al. Kala-azar: a comparative study of parasitological methods and the direct agglutination test in diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:505-7.
18. Ho EA, Soong TH, Li Y. Comparative merits of sternum, spleen and liver punctures in the study of human leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1948;41:629-36.
19. 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.
20. Delgado J, Macias J, Pineda JA et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:766-9.
21. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por HIV (mayo 2015). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/quiasclinicas/2015/gesida-quiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesHIV.pdf>
22. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 1999;13:1063-69.
23. Salomon O, Mastrangelo Santini M. Leishmaniasis visceral: senderos que confluyen y se bifurcan. *Salud colectiva* 2012;8(supl1). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-82652012000300011&script=sci_arttext
24. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:464-8.
25. 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.
26. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:633-5.
27. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:364-6.
28. Chrusciak-Talhari A, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C et al. Tegumentary leishmaniasis as the cause of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient co-infected with human immunodeficiency virus and *Leishmania guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:559-64.
29. Sinha S, Fernandez G, Kapila R et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol* 2008;47:1263-70.
30. Antinori S, Longhi E, Bestetti G et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:1032-6.
31. Pagliano P, Carannante N, Rossi M et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):229-33.
32. Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF et al. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. *Infection* 1995;23(3):182-3.
33. Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G et al. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1994;26(5):627-9.
34. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(4):811-5.
35. Assis TS, Braga AS, Pedras MJ et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol Serv Saúde* 2008;17:107-16.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Autor: Cristina Freuler

INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad subaguda desmielinizante que ocurre como infección oportunista en pacientes con alteración de la inmunidad celular. Se calcula que afecta a un 4%–8% de pacientes con infección avanzada por HIV.

La LMP ocurre por la reactivación del virus JC (denominado así por las iniciales del primer paciente en que fue aislado), un poliomavirus de distribución universal. La infección ocurre a edad temprana en forma asintomática, el virus persiste en los linfocitos B, médula ósea, bazo y tejido renal pudiéndose detectar ADN viral en orina en el 20%-30% de adultos sanos. La forma de transmisión todavía no se conoce con certeza pero se presume que es respiratoria. Una alteración grave de la inmunidad celular, como ocurre en linfomas, leucemias, SIDA, sarcoidosis, trasplante, etc. permite la reactivación viral. El virus es transportado por los linfocitos B al SNC donde infecta a los oligodendrocitos. Actualmente preocupa el impacto que puedan tener las terapias con anticuerpos monoclonales utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Se han demostrado un número significativo de casos asociados a natalizumab.

A diferencia de otras enfermedades oportunistas del SNC que prácticamente no ocurren en individuos con recuentos de CD4 $>100 - 200 \text{ cél./mm}^3$, la LMP puede ocurrir en estos pacientes. Es más, también puede manifestarse al inicio del TARV como SRI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LMP es una enfermedad progresiva, de evolución subaguda o crónica, caracterizada por hallazgos neurológicos focales que ocurren por desmielinización irreversible de la sustancia blanca. Entre ellos los más frecuentes son: hemiparesias, trastornos de la marcha o en el campo visual, trastornos cognitivos, distintos grados de afasia, alteraciones de la conducta y pérdida de la memoria que evolucionan en el transcurso de semanas o meses. Dado que también puede afectar la sustancia blanca del cerebelo no es infrecuente encontrar disimetría y ataxia. La cefalea no es un dato característico y los pacientes se mantienen afebriles. Pueden presentar convulsiones, pero son infrecuentes. Cuando faltan trastornos motores se puede hacer difícil establecer el diagnóstico diferencial con un cuadro de demencia.

Ocasionalmente la LMP puede afectar la médula espinal y producir mielitis transversa.

DIAGNÓSTICO

Presuntivo

- **Estudios por imágenes**

La LMP ocupa el tercer lugar en frecuencia como origen de masas cerebrales en pacientes HIV positivos, después de la toxoplasmosis y el linfoma, siendo responsable del 10% al 22% de las mismas.

La **TAC y la RNM** revelan lesiones asimétricas, focales o difusas, en la sustancia blanca subcortical, que ocasionalmente pueden invadir sustancia gris. No es infrecuente que sean únicas. Se ubican principalmente en la región parieto-occipital, lo que permite diferenciarlas de las lesiones de encefalitis por HIV que son habitualmente bifrontales, simétricas y peor delimitadas. Puede haber compromiso de tronco o cerebelo, que en hasta un 15% de los casos pueden estar afectados en forma aislada.

La **RNM** es el método de elección. Muestra lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, sin edema ni desplazamiento de estructuras adyacentes, lo cual permite diferenciarlas de la toxoplasmosis y del linfoma primario de cerebro. No es usual que capte contraste y en el caso de hacerlo lo hace escasamente y en la periferia.

Otras técnicas de imágenes más avanzadas, tales como la RNM con espectroscopia o las técnicas que evalúan difusión, pueden brindar alguna información diagnóstica adicional. En la espectroscopia se puede confirmar una disminución de N-acetilaspártato y creatina y un aumento de la colina, mioinositol y lactato.

- **LCR:** el examen físico-químico del LCR es muy poco útil ya que habitualmente es normal o presenta pequeñas alteraciones inespecíficas en el recuento de células o proteínas. Su utilidad radica principalmente en la posibilidad de descartar otras etiologías.
- **Serología:** los estudios serológicos no resultan útiles dado que la mayoría de los adultos (entre el 60% y el 75% según distintas series) presenta anticuerpos contra este tipo de virus. La detección de anticuerpos en LCR podría tener alguna utilidad diagnóstica aunque todavía se requieren más estudios para poder afirmarlo.

De certeza

- **PCR:** la PCR en LCR tiene una sensibilidad de entre 70%-90% en pacientes sin TARV; desciende a 50%-60% en aquellos que están en tratamiento. La especificidad es del 92%-100%. En general, un resultado positivo se asume como tal, mientras que uno negativo no permite descartar la enfermedad, en cuyo caso podrá repetirse una vez descartadas otras etiologías. La PCR cuantitativa en pacientes sin TARV puede dar una idea de pronóstico pero la relación entre progresión de la enfermedad y número de copias en pacientes tratados no está tan clara.
- **Biopsia:** aunque no se recomienda de rutina, el diagnóstico de certeza de LMP se realiza a través de la biopsia estereotáxica. La indicación de biopsia se restringe a aquellos casos donde el diagnóstico no pudo alcanzarse a través de los métodos arriba descritos. La típica tríada histopatológica en

tejido cerebral (desmielinización, astrocitos atípicos y aumento del tamaño de los núcleos de los oligodendrocitos) asociada a la presencia de virus JC identificado por PCR, inmunohistoquímica o hibridización in situ, microscopía electrónica o inmunofluorescencia asegura el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La enfermedad, librada a su suerte, lleva a la muerte en aproximadamente cuatro a seis meses. Esta rápida progresión de los síntomas permite diferenciar esta entidad de la encefalitis por HIV, que aunque clínicamente es muy parecida, evoluciona en forma mucho más lenta. Con el advenimiento del TARV la sobrevida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente.

De elección

El TARV es la única intervención conocida que puede mejorar la LMP. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado en forma notoria desde la implementación de las terapias antirretrovirales de alta eficiencia, principalmente en aquéllos que logran supresión completa de HIV en sangre. Es por ello que la mejor opción es iniciar **(AII)** u optimizar **(AIII)** el TARV en forma perentoria. La utilización de drogas antirretrovirales con mejor llegada a SNC no han resultado más efectiva, demostrando que la remisión de los síntomas ocurre principalmente por aumento de la respuesta inmune.

Alternativos

Ninguno. Algunos trabajos experimentales parecieron indicar cierta utilidad de la citarabina y del cidofovir, pero ninguno pudo demostrarse y hoy se consideran no recomendados **(AII)**. Tampoco han tenido resultados alentadores las estrategias basadas en inmunomoduladores tales como inmunoglobulina o interleuquinas.

En base a estudios que indican que el virus JC utiliza un receptor serotoninérgico para su ingreso a las células actualmente se hallan en estudio bloqueantes de dicho receptor tales como mirtazapina, olanzapina, ciproheptadina y risperidona. Hasta el momento hay sólo reportes de casos publicados que no logran asegurar eficacia. De igual forma, la mefloquina demostró actividad in vitro contra el virus JC en algún reporte de caso. Actualmente hay estudios clínicos en fase I/II, todavía sin resultados. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941>)

Control durante el tratamiento

Una RNM de control se realizará de acuerdo a la evolución clínica. Sería razonable indicar una a las 6-8 semanas de iniciado el TARV para evaluar signos de progresión que alerten precozmente de un SRI. Si el paciente empeora antes de las 6-8 semanas es razonable adelantar el control.

No hay criterios definidos que establezcan fallo terapéutico. Es razonable pensar en fallo si los síntomas siguen aumentando a pesar de la supresión plasmática de HIV y la PCR para JC sigue positiva en LCR luego de 3

meses de un TARV efectivo. En estos casos se puede evaluar indicar uno de los tratamientos alternativos descritos anteriormente, preferentemente en el contexto de algún ensayo clínico.

Factores que se asocian a mal pronóstico son: mayor edad, compromiso del tronco, disminución del nivel de conciencia, mayor concentración de virus JC en LCR y CD4 < 100 cél./mm³.

Consideraciones en SRI

La LMP puede ocurrir dentro de las primeras semanas a meses de iniciado el TARV como expresión del SRI. Esto ocurre principalmente por la respuesta inflamatoria que ocurre a nivel de las lesiones cerebrales secundaria a la mejoría de la respuesta inmunológica. Este mismo fenómeno sería el responsable del empeoramiento de la sintomatología en aquellos pacientes con diagnóstico de LMP que inician TARV, lo que ocurre en un 16%-23% de los casos. Se necesitan todavía estudios para determinar si existe una mayor cantidad de virus en LCR en estos pacientes con respecto a quienes presentan una LMP clásica. Las características clínicas y radiológicas son algo distintas que las presentes en la descripción clásica. La progresión de la enfermedad es habitualmente más rápida y con mayor mortalidad. Las lesiones captan contraste y producen edema y efecto de masa.

No existen estudios que demuestren un efecto beneficioso de los corticoides en esta situación. De todas maneras, la presencia de edema y efecto de masa pueden ser indicativos para su uso. No debe dejarse de tener en cuenta que el tratamiento de la enfermedad se basa fundamentalmente en la respuesta inmune del organismo que se verá disminuida con el uso de corticoides. El TARV no debe ser suspendido en ningún escenario **(AIII)**. No hay evidencias de la utilidad de reforzar el TARV (uso de 4 drogas o el agregado de T20) en los casos de progresión de la LMP a pesar de la adecuada respuesta virológica e inmunológica al HIV.

PROFILAXIS

No indicada

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

La evaluación diagnóstica en el embarazo es similar a la de las personas no embarazadas. El tratamiento es el inicio u optimización del tratamiento antirretroviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casado JL, Corral I, García J et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(2):179-87.
2. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious

- Disease Section. *Neurology* 2013;80(15):1430-8.
3. Beltrami S, Gordon J. Immune surveillance and response to JC virus infection and PML. *J Neurovirol* 2014;20(2):137-49.
 4. Caniglia EC et al. HIV-CAUSAL Collaboration. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology* 2014;83(2):134-41.
 5. Zanon BC, Gandhi RT. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(3):501-18.
 6. Moenster RP, Jett RA. Mirtazapine and mefloquine therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(6):496-8.
 7. Gottumukkala RV, Romero JM, Riascos RF et al. Imaging of the brain in patients with human immunodeficiency virus infection. *Top Magn Reson Imaging* 2014;23(5):275-91.
 8. Gheuens S, Ngo L, Wang X et al. Metabolic profile of PML lesions in patients with and without IRIS: an observational study. *Neurology* 2012;79(10):1041-8.
 9. Naito K, Ueno H, Sekine M et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012;51(2):205-9.

MICOBACTERIOSIS

Autor: Jorge Oscar Levalle

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias no tuberculosas son una causa importante de enfermedad pulmonar y extrapulmonar en pacientes inmunocomprometidos.

En inmunocompetentes, aproximadamente el 77% de la enfermedad por estas micobacterias es pulmonar, mientras que en inmunocomprometidos esta proporción varía entre el 5% en pacientes HIV positivos a 67% en pacientes con terapia biológica, con un incremento en la incidencia de infección diseminada y de piel y tejidos blandos.

La enfermedad por *Mycobacterium avium* complex (MAC) ocurre en pacientes con CD4 < 50 cél./mm³. La incidencia de la enfermedad por MAC en pacientes HIV positivos con grave inmunosupresión y en ausencia de TARV o quimioprofilaxis es del 20% al 40%. La incidencia de enfermedad diseminada ha sufrido una disminución de alrededor de 10 veces desde la introducción del TARV, con un nivel actual de 2,5 casos de enfermedad por MAC como la primera infección oportunistas (IO) por 1000 personas año.

Micobacterias no tuberculosas y sitios de infección frecuente en inmunocomprometidos	Pulmonar	Diseminada	Piel y tejidos blandos/ catéter
Crecimiento lento	MAC <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>	MAC <i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. genavense</i> ®	MAC <i>M. marinum</i> <i>M. haemophilum</i> ®
Crecimiento rápido	<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> ® <i>M. fortuitum</i> ®	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> ®

® raro

AGENTE ETIOLÓGICO

El *Mycobacterium avium* complex es un microorganismo habitual en el medio ambiente. El *M. avium* es el agente etiológico de más del 95% de los pacientes con SIDA que han adquirido una enfermedad diseminada por MAC. Se estima que entre 7%-12% de los adultos han sido previamente infectados. El modo de transmisión es inhalatorio, por ingestión o por inoculación. Los convivientes o contactos cercanos de pacientes con MAC no parecen tener un riesgo aumentado de enfermedad, siendo la transmisión de persona a persona poco probable.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos compatibles con la enfermedad conjuntamente con el aislamiento de MAC en hemocultivos, nódulo linfático, médula ósea u cultivos obtenidos de otros tejidos o fluidos.

El cultivo de esputo o materia fecal para MAC en ausencia de otros elementos es insuficiente como evidencia diagnóstica **(III)**. En algunas oportunidades y en función del estado del paciente se puede iniciar tratamiento empírico mientras se esperan resultados de cultivos.

Los hemocultivos establecen el diagnóstico en el 86% al 98% de los casos con MAC diseminada. En un paciente con bacteriemia por MAC el primer cultivo tiene una positividad del 91% incrementándose a un 98% en una segunda muestra. En general no se requieren más de dos hemocultivos para el diagnóstico de bacteriemia.

El método de cultivo preferido incluye lisis de leucocitos en sangre periférica para liberar micobacterias intracelulares seguido por inoculación en un medio sólido (por ejemplo Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H11 agar) o en caldo radiométrico. Usando métodos de detección radiométrica una bacteriemia puede ser detectada en 6 a 12 días, mientras que se requieren 15 a 50 días cuando se utilizan medios sólidos. Las sondas de DNA pueden identificar especies de MAC dentro de las 2 hs. una vez que haya habido un crecimiento bacteriano suficiente ya sea en el cultivo radiométrico o en medios sólidos. PCR multiplex también provee una alternativa de bajo costo para una rápida identificación de MAC.

Biopsias de otros sitios normalmente estériles pueden ayudar al diagnóstico. Por ejemplo, biopsia de médula ósea, ganglios linfáticos o tejido hepático pueden demostrar micobacterias o granulomas semanas antes de la obtención de un cultivo positivo.

TRATAMIENTO

De elección

Se considera necesaria la utilización de al menos 2 drogas para evitar o retrasar la aparición de resistencia **(AII)**.

- Claritromicina 500 mg cada 12 hs. VO **(AI)** + etambutol 15 mg/kg/día VO **(AI)** o
- Azitromicina 500-600 mg/día **(AIII)** + etambutol 15 mg/kg/día VO **(AI)** cuando exista intolerancia o interacciones con la claritromicina.

Nota: Se recomienda realizar prueba de susceptibilidad a la claritromicina o azitromicina.

Alternativos

En pacientes con avanzada inmunosupresión ($CD4 < 50 \text{ c\acute{e}l./mm}^3$), alta carga de micobacterias ($>2 \text{ log CFU/ml}$ de sangre) o en ausencia de TARV efectivo, se debe considerar la adici3n de una tercera o cuarta droga **(CIII)**.

Como 3er. 3 4ta. droga se recomiendan:

- Rifabutin 300 mg/d3a VO **(CI)** (podr3a requerir ajuste de dosis seg3n la presencia de interacciones)
3
- Aminogluc3sido **(CIII)**: amikacina 10-15 mg/kg/d3a IV o estreptomicina 1 g/d3a IV o IM
3
- Fluoroquinolona **(CIII)**: levofloxacin 500 mg/d3a VO o moxifloxacin 400 mg/d3a VO.

Otras consideraciones acerca de tratamiento

- La combinaci3n de claritromicina con rifabutin no es m3s efectiva que claritromicina sola y se asocia con alta tasa de efectos adversos por lo **que no debe ser utilizada (AI)**.
- La combinaci3n de azitromicina con rifabutin es m3s efectiva que azitromicina sola para prevenir enfermedad por MAC, sin embargo basado en costos adicionales, aumento de efectos adversos, potencial interacci3n entre drogas y ausencia de diferencia en la supervivencia comparada con azitromicina sola, este r3gimen **es no recomendado (AI)**.
- La detecci3n de MAC en el tracto respiratorio o gastrointestinal podr3a indicar infecci3n diseminada, pero no hay datos disponibles respecto a la eficacia de la profilaxis con claritromicina, azitromicina, rifabutin u otras drogas entre pacientes asint3micos portadores de MAC con hemocultivos negativos. No obstante el tamizaje de rutina del tracto respiratorio o gastrointestinal para MAC **no est3 recomendado**.
- En cuanto a la discontinuaci3n de la profilaxis primaria en aquellos pacientes que han respondido al TARV evidenci3ndose un conteo de $CD4 \geq 100 \text{ c\acute{e}l./mm}^3$ por m3s de 3 meses, tiene una evidencia **AI** y se ve reforzada por dos estudios randomizados y datos observacionales que han demostrado que tales pacientes pueden discontinuar la profilaxis primaria con m3nimo riesgo de adquirir enfermedad diseminada por MAC.
- Con respecto al tratamiento de la enfermedad por MAC, debe consistir en 2 o m3s drogas para prevenir o retardar la aparici3n de resistencia **(AI)**.
- Los r3gimenes que contienen macr3olidos se asocian a una mejor respuesta cuando se los compara con aqu3llos que no contienen estos f3rmacos, como se ha demostrado en distintos estudios randomizados. La claritromicina es el agente de elecci3n **(AI)** y est3 asociado con la obtenci3n de hemocultivos negativos en un lapso m3s corto.

- Etambutol es el fármaco más frecuentemente utilizado como segunda droga habiéndose demostrado que reduce el desarrollo de resistencia a los macrólidos.
- La dosis de rifabutin no debe exceder los 300 mg/día (ó 450 mg si es combinada con efavirenz ó 150 mg, 3 veces por semana, si es co-administrada con ritonavir).

Tratamiento de MAC focal

No hay datos que indiquen la duración de la terapia para el MAC focal. Sin embargo dado que esta presentación ocurre en pacientes que tienen más altos CD4 y en quienes tienen buena respuesta al TARV, la mayoría de los expertos recomiendan un régimen de 3 drogas por una duración de por lo menos 12 meses y si es posible 24 meses.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Los hemocultivos se deben repetir a las 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento sólo en pacientes sin respuesta clínica adecuada. Una disminución en la carga de MAC en sangre como así también un descenso en la curva térmica se puede esperar dentro de las 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia; sin embargo la respuesta clínica se puede retrasar en presencia de enfermedad avanzada o inmunosupresión grave.

Falla terapéutica

Se define como la ausencia de respuesta clínica y la persistencia de micobacterias en hemocultivos después de 4 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda realizar prueba de susceptibilidad a la claritromicina o azitromicina en pacientes que experimenten una recaída después de una respuesta inicial. La mayoría de los pacientes que experimentaron una falla a la profilaxis primaria con claritromicina o azitromicina demostraron en distintos trabajos, susceptibilidad a estas drogas en presencia de MAC.

El régimen de rescate debe constar de por lo menos dos nuevas drogas que no se hayan usado previamente y a las cuales el microorganismo es sensible. Drogas que se pueden utilizar son: etambutol, rifabutin, amikacina y fluoroquinolonas (moxifloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina), aunque los datos hasta el momento no han sido convincentes en cuanto a la sobrevida o beneficio microbiológico cuando estas drogas fueron agregadas. No se conoce el beneficio en la continuación del tratamiento con azitromicina o claritromicina si han demostrado no ser susceptibles. Clofazimine **no debe ser usada** debido a que estudios randomizados han demostrado falta de eficacia e incremento en la mortalidad **(AI)**.

Los inmunomoduladores tales como el factor estimulante de colonias o interferón gamma pueden ser considerados en casos de fallo.

PREVENCIÓN

Profilaxis primaria

Indicación = con CD4 < 50 cél./mm³ después de descartar la presencia de enfermedad por MAC **(AI)**.

De elección

- Azitromicina 1200 mg, una vez por semana VO **(AI)**, o
- Claritromicina 500 mg cada 12 hs. VO **(AI)**, o
- Azitromicina 600 mg, 2 veces por semana VO **(BIII)**.

Alternativa

- Rifabutina 300 mg todos los días VO **(BI)** con dosis ajustada en base a interacciones entre drogas.

Nota: Se debe descartar la presencia de TB antes de comenzar con el tratamiento con rifabutina.

La profilaxis primaria se puede discontinuar cuando los CD4 son > 100 cél./mm³ por 3 meses o más en respuesta al TARV **(AI)**.

Sin embargo, debido al efecto beneficioso del TARV, la toxicidad de la azitromicina, y la evidencia que en la mayoría de los casos la enfermedad por MAC ocurre con CD4 < 50 cél./mm³, como se mostró en el estudio Pierce, podría ser razonable establecer como punto de corte para la suspensión un recuento de CD4 de 50 cél./mm³

Se debe recomenzar la profilaxis primaria si los CD4 disminuyen < 50 cél./mm³ **(AIII)**.

Profilaxis secundaria

Similar al régimen de tratamiento.

Los criterios para discontinuar la terapia de mantenimiento crónico o profilaxis secundaria son (AIII):

- Completar al menos 12 meses de terapia, **y**
- Respuesta clínica satisfactoria de por lo menos 3 meses de duración (paciente asintomático con hemocultivos negativos después de 6 semanas de incubación)
- 2 de los siguientes criterios:
 - Adecuada respuesta al TARV (CV > 50 copias en 2 controles sucesivos)
 - Respuesta inmunológica adecuada al TARV (CD4 > 100 cél./mm³) en dos controles sucesivos separados por lo menos por 3 meses.

Se debe recomenzar la profilaxis secundaria si los CD4 disminuyen a < 100 cel./mm³ **(AIII)**

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TARV

El TARV debe ser iniciado tan rápido como sea posible después de las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento para MAC en pacientes *naive* o en tratados que no estén recibiendo TARV efectivo **(CIII)**. La racionalidad de esta indicación se basa en disminuir la carga de píldoras, reducir el riesgo de interacciones entre drogas y la aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SRI), eventos que tendrían más chance de ocurrir si ambas terapias se inician simultáneamente **(CIII)**. La indicación de iniciar el TARV tan rápido como sea posible después de la segunda semana tiene como objetivo disminuir el riesgo de la aparición de una enfermedad marcador de SIDA o de una IO y complementariamente mejorar la respuesta a la terapia contra el MAC en el marco de una inmunosupresión avanzada **(CIII)**.

Si el TARV ya ha sido instituido, este debe ser continuado y optimizado a menos que se presenten interacciones entre las drogas **(CIII)**.

En pacientes con síntomas moderados a severos atribuibles a un SRI se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroides **(CIII)**. Si los síntomas persisten, se pueden usar por corto tiempo (4-8 semanas) corticoides sistémicos (20-40 mg de prednisona) **(CII)**. IL-2 y GM-CSF han sido usados exitosamente en un número pequeño de pacientes. Inhibidores de leucotrienos han sido usados en TB asociado a SRI en casos de falta de respuesta o intolerancia a los corticoides.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Toxicidad

Los efectos adversos atribuibles a la claritromicina y azitromicina incluyen vómitos, dolor abdominal y elevación de las transaminasas. Dosis mayores a 1g/día de claritromicina en el tratamiento de la enfermedad diseminada se asociaron con incremento en la mortalidad y no deben ser usadas **(AI)**.

Dosis de rifabutina iguales o mayores a 450 mg/día se asociaron a un alto riesgo de efectos adversos e interacciones cuando se co-administran con claritromicina u otras drogas que inhiben la citocromo P450 (CYP450) isoenzima 3A4 y podrían estar asociadas con un alto riesgo de uveítis, artralgias y neutropenia.

Interacciones

Se debe ajustar la dosis de rifabutina en pacientes que reciben IPs y NNRTIs debido a las interacciones.

Los IPs pueden incrementar los niveles de claritromicina, sin embargo no se recomienda modificar la dosis de ninguno de los dos.

El efavirenz puede aumentar el metabolismo de la claritromicina con una reducción en la concentración sanguínea de la misma, pero incrementó la concentración del metabolito activo de la claritromicina 14-OH. En realidad no se conoce el significado clínico de esta interacción.

El metabolismo de la azitromicina no es afectada por la CYP450 por lo que puede ser usada en presencia de IPs o NNRTIs.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Diagnóstico, tratamiento y profilaxis son iguales que en mujeres no embarazadas. Se prefiere el uso de azitromicina combinado con etambutol ya que no hay evidencia de teratogenicidad. La claritromicina se asoció con defectos congénitos en animales aunque esto no ha sido demostrado en humanos.

Como profilaxis primaria, se recomienda el uso de azitromicina **(BIII)**. No ha producido defectos congénitos en animales aunque la experiencia en humanos durante el primer trimestre es limitada. La claritromicina no se recomienda de primera línea por estar asociado con aumento de defectos congénitos **(BIII)**.

Profilaxis secundaria: se recomienda azitromicina junto a etambutol **(BIII)**.

OTRAS MICOBACTERIAS

Mycobacterium kansasii

Es la segunda micobacteria no tuberculosa en frecuencia que produce enfermedad en pacientes HIV positivos.

La enfermedad pulmonar se presenta en más de la mitad de los pacientes, mientras que la bacteriemia ocurre en menos del 25% de los individuos, asociándose la enfermedad diseminada a un deterioro inmunológico grave.

DIAGNÓSTICO

M. kansasii es un comensal y su diagnóstico requiere aislamiento, clínica y radiología compatible **(IV)**.

TRATAMIENTO

Rifampicina 600 mg/día VO + etambutol 15 mg/kg/día VO + isoniazida 300 mg/día VO por un mínimo de 12 meses **(IV)**

La decisión de iniciar tratamiento debe estar fundamentada. En pacientes donde el *M. kansasii* es aislado de sitios no estériles (usualmente esputo) y en la ausencia de evidencia clínica y radiológica no se debe iniciar tratamiento. El tratamiento para la enfermedad diseminada debe ser el mismo que para la forma pulmonar.

Una opción para tratar a los pacientes quienes están recibiendo TARV que no sea compatible con rifamicinas es sustituir la rifampicina por un macrólido o una quinolona.

La duración del tratamiento de la enfermedad diseminada por *M. kansasii* en pacientes HIV positivos es similar a las recomendaciones dadas en cuanto a la duración para la enfermedad diseminada por MAC.

PROFILAXIS

No hay recomendaciones en cuanto a la profilaxis primaria y la profilaxis secundaria no está indicada.

BIBLIOGRAFIA

1. Henkle E, Winthrop K. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med* 2015; 36(1):91-9.
2. Inderlied C. Microbiology and Minimum Inhibitory Concentration Testing for *Mycobacterium avium* Complex Prophylaxis. *Am J Med* 1997;102(5):2-10.
3. Benson CA, Williams PL, Currier JS 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(9):1234-43.
4. Kemper CA, Havlir D, Bartok AE et al. Transient bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994;170(2):488-93.
5. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(3):S218-22.
6. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM et al. Incidence of *Mycobacterium avium* intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992;165(6):1082-5.
7. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD et al. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):285-289.
8. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010;24(10):1549-59.
9. Roth RI, Owen RL, Keren DF et al. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipple's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30(5):497-504.
10. Gillin JS, Urmacher C, West R et al. Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology* 1983;85(5):1187-91.
11. Shanson DC, Dryden MS. Comparison of methods for isolating *Mycobacterium avium*-intracellulare from blood of patients with AIDS. *J Clin Pathol* 1988;41(6):687-90. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents G-8
12. Hafner R, Inderlied CB, Peterson DM et al. Correlation of quantitative bone marrow and blood cultures in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis* 1999;180(2):438-47.
13. Fisher M, Ong E, Pozniac A. *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium kansasii*. *HIV Medicine* 2011;12 (Suppl 2):75-82.
14. Hawkins CC, Gold JW, Whimbey E et al. *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:184-8.
15. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Chest* 1988;93:926-32.
16. Yagupsky P, Menegus MA. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for *Mycobacterium avium* intracellulare and *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:923-5.
17. Reves R, Stone-Venohr B, Hildred G et al. Utility of paired blood cultures in the diagnosis of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *Int Conf AIDS* 1992;8:127. Abstract PuB 7468.
18. Kiehn TE, Edwards FF. Rapid identification using a specific DNA probe of *Mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 1987;25:1551-2.
19. Cousins D, Francis B, Dawson D. Multiplex PCR provides a low-cost alternative to DNA probe methods for rapid identification of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *J Clin Microbiol* 1996;34:2331-3.
20. Nichols L, Florentine B, Lewis W et al. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1125-32.
21. Northfelt DW, Mayer A, Kaplan LD et al. The usefulness of diagnostic bone marrow examination in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 659-666.
22. Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease (Last updated May 7, 2013; last reviewed May 7, 2013) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infection in HIV -Infected Adults and Adolescents. Download from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
23. Pierce M, Crampton S, Henry D et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:384-91.

24. Pires A, Nelson M, Pozniak AL et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV- 1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005;3:7.
25. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 2000;181(4):1289-97.
26. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1996;335(6):392-8.
27. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE et al. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis* 2000;182 (2):611-15.
28. Brooks JT, Song R, Hanson DL et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: observations from a large national cohort in the United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005;41(4):549-53.
29. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 3):S237-242.
30. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med* 1994;121(12):905-11.
31. Dunne M, Fessel J, Kumar P et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1245-52.
32. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1080-5.
33. Ward TT, Rimland D, Kauffman C et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1278-85.
34. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(6):377-83.
35. May T, Brel F, Beuscart C et al. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. ANRS Trial 033 Curavium Group. Agence Nationale de Recherche sur le Sida. *Clin Infect Dis* 1997;25:621-9.
36. Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. *J Infect Dis* 1997;176:1225-32.
37. Abbot Laboratories. clarithromycin (biaxin). Abbot Park, IL: Abbot Laboratories; 1995.
38. Shafran SD, Deschenes J, Miller M et al. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med* 1994;330(6):438-9.
39. Hafner R, Bethel J, Power M et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):631-9.
40. TB/HIV Drug Interactions. www.cdc.gov/tb_HIV_Drugs/Rifabutin.htm
41. Heifets L, Lindholm LP, Libonati J. Radiometric broth macrodilution method for determination of minimal inhibitory concentrations (MIC) with *Mycobacterium avium* complex isolates: proposed guidelines. Paper presented at: national Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine 1993.
42. Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2364-70.
43. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;178(5):1446-9.
44. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex. *N Engl J Med* 1993;329(12):898-904.
45. Rodriguez Diaz JC, Lopez M, Ruiz M et al. In vitro activity of new fluoroquinolones and linezolid against nontuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(6):585-8.

46. Currier JS, Williams PL, Koletar SL et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med* 2000;133(7):493-503.
47. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997;176(1):126-32.
48. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 1997;11(3):311-7.
49. Einarson A, Phillips E, Mawji F et al. A prospective controlled multicenter study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15(9):523-5.
50. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9(7):549-56.
51. Horsburgh CR Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4-7.
52. Levine B, Chaisson RE. *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991;114:861-8
53. Lipman MC, Carding SK. Successful drug treatment of immune reconstitution disease with the leukotriene receptor antagonist, montelukast: a clue to pathogenesis? *AIDS* 2007;21:383-4.
54. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15).
55. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. *HIV Medicine* 2011; Suppl 2:102-8.

NEUMONÍA POR *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

**Autores: Stella Oliva
Marisa Sánchez**

INTRODUCCIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) es una infección producida por un microorganismo no cultivable in vitro que pertenece al reino Fungi. A partir del año 2001 se propone el nombre de PJP (en vez de PCP) basado en el conocimiento de que *Pneumocystis jirovecii* es la especie de este género que produce infección en los seres humanos mientras que *P. carinii* sólo afecta a los roedores.

Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la incidencia de PJP, MAC y retinitis por CMV ha disminuido.

A pesar de ello, PJP continúa siendo la infección marcadora de SIDA más frecuente en pacientes con recuento de CD4 < 200 cél./mm³. Otros factores asociados con alto riesgo para padecer neumonía a PJP incluyen: porcentaje de CD4 <15%, episodio previo de PJP, candidiasis oral, neumonía bacteriana recurrente y alta carga viral. La medicación antirretroviral, la profilaxis primaria y secundaria, y el embarazo modifican su presentación clínica. La mayor parte de los casos se producen en personas que desconocen su infección por HIV o que no se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Disnea progresiva y de esfuerzo
- Fiebre
- Tos seca persistente
- El examen pulmonar puede ser inicialmente normal.
- Las formas extrapulmonares son raras pero pueden afectar cualquier órgano y están asociadas al uso de pentamidina inhalatoria.

DIAGNÓSTICO

Presuntivo

Es importante tener un alto índice de sospecha.

- Examen clínico (el examen puede ser inicialmente normal)
- Radiología compatible (la imagen radiológica más frecuente es el infiltrado intersticial bilateral. El 10% cursan con radiografía normal. El patrón alveolar es menos frecuente)

- LDH elevada > 500 UI/dl, parámetro sensible pero no específico.
- Puede cursar con hipoxemia. Las formas leves o moderadas cursan con $pO_2 > 70$ mm Hg (FiO_2 0,21) o $PaFi \geq 330$; las formas graves cursan con $pO_2 < 70$ mm Hg y $PaFi < 330$. La desaturación durante el ejercicio es indicativo de alteración del gradiente A-a O_2 pero no es una prueba específica.
- Hemocultivos (fundamentalmente para descartar otras etiologías)
- Tomografía de alta resolución: En pacientes con síntomas leves a moderados y rx de tórax normal la presencia de un infiltrado en vidrio esmerilado aumenta la probabilidad diagnóstica.

Es importante considerar que si bien en la mayoría de las guías de tratamiento de IO utilizan el índice A-a O_2 junto con la PO_2 para valorar la hipoxemia, en la actualidad, principalmente en las salas de terapia intensiva, tiende a usarse más el índice PaFi (PO_2 sobre FiO_2 .)

De certeza

- Espujo espontáneo. La sensibilidad de este método es baja (10%-30%) y no se recomienda para diagnóstico.
- Espujo inducido (mediante la nebulización con solución salina 3%). La sensibilidad de este método es variable, pero superior al anterior (10%-97%). No se aconseja realizar este procedimiento debido a la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país y aún más en los pacientes con infección HIV, con el fin de prevenir aerosolización de bacilos.
- Lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial o de otros órganos en los casos de diseminación. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas son del 90%-99% para el LBA y 95%-100% para la biopsia transbronquial, respectivamente. Actualmente no se usa sistemáticamente la biopsia bronquial debido al riesgo de hemorragia y neumotórax. Si los métodos anteriores no fueron útiles para el diagnóstico, y el paciente no respondió tras siete días de terapia empírica, será necesario implementar un método broncoscópico. El tratamiento de esta afección debe iniciarse antes de ejecutar un procedimiento de diagnóstico definitivo ya que los microorganismos persisten por días y semanas después de iniciada la terapéutica.

Métodos de diagnóstico microbiológico

1. Visualización microscópica de *Pneumocystis jirovecii* en materiales clínicos
 - Coloración de Giemsa (detecta quistes y trofozoítos).
 - Coloración de Gram-Weigert (detecta quistes y trofozoítos).
 - Impregnaciones argénticas de Grocott y Gomori (detecta quistes).
 - Coloración con azul de toluidina (detecta quistes).
 - Técnicas de fluorescencia: blanco de calcoflúor (detecta quistes y trofozoítos), inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales (detecta quistes y trofozoítos). Es la técnica de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

2- Detección de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR)

- PCR: es un método que actualmente está disponible en algunos centros. Tiene sensibilidad alta para el LBA, sin embargo su capacidad para distinguir entre colonización e infección es menos clara.

La demostración del microorganismo en materiales de fibrobroncoscopía con LBA y secreciones bronquiales tiene valor diagnóstico cuando el paciente presenta un cuadro clínico compatible. En caso de recidiva, el diagnóstico debe basarse en las manifestaciones clínicas y no sólo en el hallazgo del microorganismo, ya que puede persistir en las secreciones bronquiales aún después de haber superado el cuadro clínico con el tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

La duración del tratamiento para todos los esquemas es de 21 días **(AII)**.

Paciente estable (con saturación > 92% ó $pO_2 > 70$ mm Hg o $PaFi \geq 330$, y capaz de ingerir medicación oral).

De elección

- Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) 15-20 mg/kg/día de TMP administrado c/ 6-8 hs. VO **(AI)**.

Alternativos

- Trimetoprima 15 mg/kg/día c/ 6-8 hs. + dapsona 100 mg/día VO **(BI)**.
- Clindamicina 600 mg c/6 hs. + primaquina 15-30 mg/día VO **(BI)**.
- Atovaquane 750 mg c/12 hs. VO.

Paciente con compromiso respiratorio (saturación < 92% ó $pO_2 \leq 70$ mm Hg ó $PaFi < 330$)

De elección

- TMP/SMX 15-20 mg/kg/día de TMP VO ó IV, administrado cada 6-8 hs. + prednisona 40 mg c/12 hs. por 5 días, seguido de 40 mg/día por 5 días, seguido por 20 mg/día hasta finalizar el tratamiento VO ó IV **(AI)**.

Los esteroides deben ser instaurados inmediatamente o antes de las 72 hs. de iniciada la terapéutica con sulfas. Si los esteroides son administrados tardíamente su utilidad en el control del proceso inflamatorio es controvertida, aunque la mayoría prefiere instaurarlos igual en pacientes con enfermedad severa **(BIII)**.

Alternativos

- Clindamicina 600 mg c/6 hs. IV + primaquina 15-30 mg/día VO **(AI)**. Es preferido por menor toxicidad.
- Pentamidina 4 mg/kg/día IV + prednisona **(AI)** (igual que en pacientes con compromiso respiratorio en el tratamiento de elección)

La pentamidina en aerosol no debe ser usada para tratamiento porque su eficacia es limitada y se asocia a recaídas más frecuentes.

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia con máscara de Venturi a FiO_2 crecientes está indicada en aquellos pacientes con hipoxemia leve. Sin embargo, muchos de estos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, en ocasiones con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM). Por lo tanto, la administración precoz de oxígeno a través de dispositivos no invasivos que permitan un efecto de presión positiva continua (ventilación no invasiva, VNI) es una alternativa que pareciera evitar la intubación orotraqueal y la ARM y reducir la mortalidad.

Monitoreo respiratorio estricto

El monitoreo respiratorio incluye la vigilancia clínica de la función respiratoria, el seguimiento de la gasometría arterial en forma seriada y saturación de O_2 continua, la evaluación de la respuesta a la oxigenoterapia con FiO_2 crecientes, la optimización del transporte de oxígeno (manejo del espacio intravascular, nivel de Hb) y la indicación de ventilación no invasiva (VNI) con máscara facial de CPAP o de ARM en forma precoz, con la consiguiente adecuación del modo ventilatorio a los requerimientos del paciente.

PREVENCIÓN

Profilaxis primaria

Indicada en pacientes con recuento de $CD4 \leq 200$ cél./ mm^3 o $\leq 14\%$ o historia de candidiasis orofaríngea, o PJP previa (profilaxis secundaria)

La misma se debe suspender cuando el recuento de $CD4$ supere las 200 cél./ mm^3 y permanezca así por 3 meses **(AI)**.

Profilaxis secundaria

Debe ser reinstituída cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 200 células/mm³ **(AIII)** o si el paciente padece un episodio de PCP con un recuento mayor de 200 células/mm³ **(BIII)**; en este caso debería mantenerse de por vida, independientemente del valor de CD4 alcanzado posteriormente.

Pacientes HIV negativos que reciben por lo menos 16 mg/día de prednisona (o dosis equivalentes de otro esteroide) durante 8 semanas, tienen un riesgo aumentado de padecer PJP. Parece razonable por lo tanto que independientemente del recuento de CD4, se inicie profilaxis contra PJP si un paciente HIV positivo debe recibir esteroides en las dosis y por el tiempo mencionado.

De elección

- TMP/SMX 160/800 mg/día VO 3 veces por semana o TMP/SMX 80/400 mg/día VO todos los días **(AI)**.
- Dapsona 100 mg/día VO.

Alternativos

- Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg una vez por semana VO.
- Dapsona 50 mg/día + pirimetamina 25 mg/día + leucovorina 25 mg/semana VO.
- Pentamidina 300 mg aerosolizada en nebulizador tipo Respigard II, una vez al mes.

Se considera fracaso en el caso que no haya mejoría clínica ni gasométrica después de 4-8 días de tratamiento anti-PJP. El fracaso o la falta de respuesta a las drogas ocurren aproximadamente en el 10% de los pacientes con enfermedad leve o moderada. En estos casos no hay datos que permitan determinar cuál es la mejor estrategia para manejar estas situaciones.

Se sugiere:

- Pentamidina parenteral.
- Primaquina más clindamicina.
- Atovaquone en las formas moderadas **(BII)**.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

En pacientes sin tratamiento ARV, el mismo debe ser iniciado en lo posible dentro de las dos semanas del diagnóstico de PJP **(AI)**.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los efectos adversos a TMP-SMX en pacientes con SIDA son muy frecuentes (20%-85%) e incluyen: rash (30%-55%, incluido el síndrome de Steven-Johnson), fiebre (30%-40%), leucopenia (30%-40%), trombocitopenia (15%) y hepatitis (20%). En los casos que se pueda, y dada la efectividad del tratamiento

con sulfas, antes de discontinuar la medicación, se debe intentar controlar el efecto adverso, con antihistamínicos, antieméticos o antipiréticos según corresponda **(AIII)**.

Otros eventos adversos asociados al tratamiento con TMP-SMX que han sido reportados como poco frecuentes, pero de gran implicancia clínica son: pancreatitis, hiperkalemia e hiponatremia. La primera obliga a menudo a la suspensión del tratamiento. La hiperkalemia debe ser monitoreada estrechamente, aunque en general no llega a niveles que se asocien con trastornos electrocardiográficos. La hiponatremia debe ser sospechada en todo paciente poliúrico, y manejada mediante la cuantificación diaria de la pérdida urinaria de sodio y la reposición correspondiente, junto a la rehidratación.

Otros efectos adversos que se deben tener en cuenta son:

- Metahemoglobinemia y hemólisis con dapsona o primaquina (por déficit de glucosa 6-P-deshidrogenasa).
- Rash y fiebre por dapsona.
- Azoemia, pancreatitis, leucopenia, fiebre, hipo o hiperglucemia y arritmias cardíacas por pentamidina.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

La presentación clínica y el diagnóstico son similares al de la mujer no embarazada. Es fundamental el diagnóstico temprano y el inicio oportuno de tratamiento.

TMS es el tratamiento de elección en esta población. Los corticoides se indican igual que en la no embarazada. Se recomienda el control de glucemia materna por riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa **(AIII)** y evaluar según la duración y dosis del tratamiento el riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal **(BIII)**. Los regímenes alternativos para cuadros leves-moderados incluyen dapsona-trimetoprima, primaquina-clindamicina, atovaquone-pentamidina IV, muchas no existentes en el país.

La profilaxis con TMS está indicada con inmunocompromiso avanzado ($CD4 < 250 \text{ cél./mm}^3$).

El TMS se considera droga categoría C en embarazo. La trimetoprima es un antagonista del folato por lo cual existiría riesgo en el primer trimestre de alteraciones del cierre del tubo neural, aunque no fue demostrado. La mayoría de las guías recomiendan el suplemento con ácido fólico a altas dosis en estas pacientes durante el primer trimestre **(AIII)**. Se recomienda realizar una ecografía de seguimiento a las 18-20 semanas de gestación para evaluar la anatomía fetal **(BIII)**.

El uso de sulfas se ha asociado con riesgo de hiperbilirrubinemia y kernicterus. En lo posible se debe evitar en el primer trimestre. Las alternativas pueden ser dapsona o pentamidina.

La pentamidina es embrotóxica en animales pero no ha mostrado teratogénesis. El uso a largo plazo de la dapsona podría asociarse con un riesgo leve de hemólisis materna y los fetos expuestos con deficiencia de G6PD tienen un riesgo potencial muy bajo de anemia hemolítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neves G, Toter A, Jonnieux V et al. *Pneumocystis jirovecii* internal transcribed spacer types in patients colonized by the fungus and in patients with pneumocystosis from the same French geographic region. *J Clin Microb* 2003;41:181-6.
2. Negróni R. Micosis asociadas con el sida. En: Benetucci J y col. *Sida y enfermedades asociadas*. 3º Ed. Buenos Aires, Fundai 2008, pag:329-32.
3. Krajicek Bryan J, Thomas Charles F, Limper Andrew H. *Pneumocystis Pneumonia: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment*. *Clin Chest Med* 2009;30:265-8.
4. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S et al. Accuracy of High-resolution CT in the evaluation of clinical suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia and non *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *European Radiology* 2003,13:1179-84.
5. Dei-Cas E. *Pneumocystis* infections: the iceberg? *Med Mycol* 2000,38(Suppl.1):23-32.
6. Larsen HH, Masur H, Kovacs JA, et al. Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):490-4.
7. Confalonieri M, Calderin E, Terracino S et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28(9):1233-8.
8. Ruiz MC y Saldías FP. Consenso Chileno de Ventilación No Invasiva. *Chil Enf Respir* 2008;24:199-205.
9. Khow KS, Yong TY. Hyponatraemia associated with trimethoprim use. *Curr Drug Saf* 2014;9(1):79-82.
10. Zolopa A, Andersen J, Powderley W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial: *PLOS ONE* 2009,4:e5575.
11. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
12. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. *HIV Medicine* 2011; Suppl 2:102-8.
13. Parisaei M, Hemelaar J, Govind A. HIV in pregnancy: a case of *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:1-3.
14. Forna F, McConnell M, Kitabire FN et al. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. *AIDS Rev* 2006;8(1):24-36.
15. Lazenby, G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927- 37.
16. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2015;2(4):e137-50.

PARASITOSIS INTESTINALES

Autor: Vanesa Fridman

COCCIDIOS INTESTINALES

Las infecciones por coccidios intestinales incluyen las producidas por *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*. El mecanismo de transmisión es el fecalismo (agua y alimentos contaminados con ooquistes esporulados). Estos parásitos constituyen una importante causa de diarrea aguda en niños y de diarrea crónica en inmunocomprometidos debido a que alteran la morfología de las vellosidades del epitelio del intestino delgado. En personas inmunocompetentes se presentan como cuadros autolimitados.

Las infecciones por coccidios intestinales no se asocian a síndrome de reconstitución inmune.

CRIPTOSPORIDIOSIS

La criptosporidiosis es causada por diversas especies del protozoario *Cryptosporidium*. Es la causa más frecuente de diarrea aguda en los pacientes HIV con CD4 <100 cél./mm³. El agua contaminada con ooquistes representa la principal fuente de infección para el hombre. La dosis infectiva de este parásito es baja y presentan resistencia frente a condiciones adversas. Los ooquistes pueden contaminar las fuentes de agua recreativas tales como piscinas y lagos, y los suministros de agua públicos e incluso pueden persistir a pesar de la cloración estándar. La localización habitual son los enterocitos del intestino delgado (yeyuno) donde produce lisis de éstos con posterior atrofia vellositaria. Puede comprometer faringe, estómago, duodeno, íleon, colédoco, apéndice, colon, recto y pulmón en pacientes inmunocomprometidos.

Las especies que con mayor frecuencia son responsables de los casos epidémicos y endémicos en humanos son: *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum*. Otras especies zoonóticas tales como *C. meleagridis*, *C. cuniculus*, *C. felis* y *C. canis* pueden causar infección mediante contacto directo con las mascotas.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes inmunocompetentes, el 30% de las infecciones son asintomáticas. En los pacientes sintomáticos la diarrea y el dolor abdominal son las manifestaciones principales y el cuadro generalmente se autolimita en dos semanas.

En los pacientes con HIV/SIDA produce infecciones graves. Las manifestaciones clínicas dependerán del recuento de linfocitos CD4. Con CD4 >200 cél./mm³ la infección puede autolimitarse; con <100 cél./mm³ se presenta como diarrea crónica con numerosas deposiciones diarias; puede producirse deshidratación y síndrome de malabsorción. Con recuentos <50 cél./mm³, la evolución es fulminante.

En algunos casos cursa con remisiones y recaídas. Puede producir colangitis, colangitis esclerosante y colecistitis aguda alitiásica. Se han descrito cuadros de neumonitis intersticial asociados a la patología digestiva.

Solo se recomienda la FEDA luego de que dos a tres estudios seriados completos hayan sido negativos y persista la sospecha de una etiología parasitaria.

Tratamiento

No hay tratamiento antiparasitario específico o inmunización pasiva en pacientes inmunocomprometidos. El TARV constituye el tratamiento más eficaz.

Las estrategias terapéuticas se basan en:

- Tratamiento ARV adecuado. El incremento de los CD4 >100 cél./mm³ favorece la resolución de los síntomas **(AII)**. En pacientes con criptosporidiosis documentada, se sugiere el uso de TARV basados en IP **(CIII)**.
- Hidratación parenteral u oral.
- Tratamiento sintomático: crema de bismuto, loperamida, jarabe de morfina o somatotrofina **(CIII)**.

Tratamiento antiparasitario

- Nitazoxanida 500–1000 mg cada 12 hs. VO con las comidas durante 14 días **(CIII)** + TARV + tratamiento sintomático
- ó**
- Paromomicina 500 mg cada 8 hs. VO durante 14 a 21 días **(CIII)** (no disponible en nuestro medio en la actualidad) + TARV + tratamiento sintomático.

Debido a que la parasitosis puede producir deficiencia de lactosa puede recomendarse al paciente la ingesta de productos lácteos **(CIII)**.

Los pacientes con afectación del tracto biliar pueden requerir colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), esfinterectomía o colocación de stent en la vía biliar.

Para evitar el fracaso terapéutico es indispensable restaurar la respuesta inmunológica.

Prevención

Prevención primaria

Las medidas profilácticas son de gran importancia en el control de la infección. Debido a que la transmisión se produce principalmente a través del contacto directo y el consumo de agua contaminada, las medidas generales de higiene y el tratamiento del agua de consumo constituyen las principales medidas de prevención.

El control veterinario de animales de compañía es muy importante. Debe evitarse el consumo de mariscos debido que puede ser fuente de esta parasitosis.

Profilaxis primaria

No indicada.

Profilaxis secundaria

No existen intervenciones terapéuticas válidas que disminuyan el riesgo de recurrencia. **El TARV es la clave para el manejo adecuado de estas parasitosis.**

CYSTOISOSPORIASIS (PREVIAMENTE ISOSPORIDIASIS)

Cystoisospora belli ha adquirido importancia en los últimos años, si bien su prevalencia en general es baja. La transmisión es por fecalismo. Los parásitos se ubican dentro de los enterocitos, producen lisis celular y reacción inflamatoria con infiltrado eosinofílico. En pacientes con infección por HIV se reportaron casos con compromiso linfático y en vía biliar.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes inmunocompetentes presentan cuadros autolimitados y pueden ser asintomáticos. El paciente puede presentar náuseas, vómitos y diarrea acuosa. La fiebre puede estar presente en los primeros días de la infección. Un 15% de los pacientes presenta eosinofilia.

Los pacientes con infección por HIV presentan manifestaciones más graves: diarrea acuosa persistente, dolor abdominal y fiebre.

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas se basan en:

- Tratamiento de reposición hidroelectrolítica **(AIII)**.
- Apoyo nutricional en casos de desnutrición por síndrome de malabsorción.

Tratamiento antiparasitario de la infección aguda

De elección

- TMP-SMX 160/800 mg cada 6 hs. VO o IV durante 10 días **(AII)** ó TMP-SMX 160/800 mg cada 12 hs. VO o IV durante 7–10 días **(BI)**.

Alternativo

- Pirimetamina 50–75 mg/día VO + leucovorina 10–25 mg/día VO **(BIII)** o Ciprofloxacina 500 mg cada 12 hs. VO durante 7 días **(CI)**.

Profilaxis secundaria

Se indica cuando el paciente presenta $CD4 \leq 200$ cél./mm³

De elección

- TMP-SMX 160/800 mg/día tres veces por semana VO **(AI)**.

Alternativos

- TMP-SMX 160/800 mg/día todos los días VO **(BIII) ó**
- Pirimetamina 25 mg/día VO + leucovorina 5–10 mg/día VO **(BIII) ó**
- Ciprofloxacina 500 mg/día 3 veces por semana VO **(CI)**.

Suspensión de la profilaxis secundaria: recuento de $CD4 > 200$ cél./mm³ por > 6 meses posteriores al inicio del TARV, sin infección evidente por el parásito **(BIII)**.

CICLOSPORIDIASIS

El parásito presenta una distribución ambiental extensa. Puede encontrarse en fuentes de agua, suelo y especialmente en vegetales frescos y frutos rastreros. La infección por *Cyclospora* se produce generalmente en épocas lluviosas y cálidas.

Las prevalencia en pacientes con infección por HIV/ SIDA y diarrea crónica oscila entre 1,1% a 22%.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes inmunocompetentes se presenta con fiebre al inicio del cuadro, náuseas, vómitos y diarrea de variable intensidad, con promedio de cinco a siete deposiciones por día. La duración del cuadro es de 5 a 14 días, pudiendo en algunos casos prolongarse por un mes o más. En los niños puede manifestarse como diarrea aguda y prolongada. En el paciente inmunocomprometido, especialmente con infección por HIV/SIDA con $CD4 < 200$ cél./mm³, al igual que en otras coccidiosis intestinales, la sintomatología puede ser más prolongada y grave produciéndose malabsorción y significativa pérdida ponderal. Los cuadros diarreicos pueden extenderse por más de 4 meses. También se ha reportado colecistitis alitiásica y compromiso de la vía biliar. Esta parasitosis puede asociarse a otras patologías como síndrome de Guillain-Barré y artritis reactivas.

Tratamiento

- TMP-SMX 160/800 mg cada 6 hs. VO por 10 días.

Los síntomas mejoran a los 2-3 días, pero la recurrencia es frecuente.

Profilaxis secundaria

- TMP-SMX 160/800 mg/día 3 veces por semana VO.

Suspensión de la profilaxis secundaria: recuento de CD4 >200 cél./mm³ por > 6 meses posteriores al inicio del TARV, sin infección evidente por el parásito **(BIII)**.

DIAGNÓSTICO DE COCCIDIOS INTESTINALES

Presuntivo

Paciente HIV/SIDA con CD4 < 200 cél./mm³ con diarrea aguda o crónica no disentérica.

De certeza

El estudio de una única muestra es adecuado para el diagnóstico del paciente con diarrea moderada a grave. En el caso de pacientes oligosintomáticos se sugiere realizar por lo menos tres muestras seriadas.

Se realiza mediante la identificación de los ooquistes al microscopio óptico. Se utilizan técnicas de coloración de Ziehl Neelsen y Kinyoun modificadas.

La sensibilidad de la observación microscópica para el diagnóstico de *Cryptosporidium* spp es de 54%. La microscopia de fluorescencia tiene mayor sensibilidad y es el método de elección para el diagnóstico.

Los ooquistes de *Cystoisospora belli* son autofluorescentes, por lo que pueden identificarse con un microscopio de fluorescencia.

Cyclospora cayetanensis puede observarse en el examen microscópico directo como elementos esféricos rugosos similares al *Criptosporidium* spp, pero de mayor tamaño (8-10 μ de diámetro). Algunos de los ooquistes no se tiñen con las tinciones ácido alcohol resistente y se observan como esferas negativas; por lo tanto se suele utilizar la técnica de safranina ácida en caliente que permite la tinción de todos los elementos (Tinción de Visvesvara).

Los métodos de concentración (éter de formalina o de acetato de etilo-formalina) y los métodos de flotación (sacarosa de Sheather o cloruro de sodio) que se realizan en el laboratorio previo a las tinciones facilitan el diagnóstico.

Los métodos moleculares incrementan la sensibilidad diagnóstica. Los límites de detección son de cinco ooquistes por gramo de materia fecal y 10³ ooquistes por gramo de materia fecal para la PCR convencional y

la PCR en tiempo real respectivamente. El uso de métodos moleculares es importante para diferenciar las especies y genotipos de *Cryptosporidium* spp que infectan al hombre.

La búsqueda del parásito se debe efectuar también en otros materiales que se considere necesario (esputo, BAL y líquido duodenal).

ESTRONGILODIOSIS

Strongyloides stercoralis es un nematode endémico en Argentina. Se estima que 100 millones de personas están infectadas en el mundo. En una revisión sistemática efectuada por Socías y col. (2014) se comunicó que del total de estudios publicados entre 1980 y 2011 en Argentina la mayor prevalencia de *S. stercoralis* se registró en Misiones, en Chaco, en la región noreste de Formosa y en la región noroeste de Salta. La prevalencia fue de 0 - 83%.

El ciclo de autoinfección es responsable de la infección crónica en los pacientes.

El número de pacientes coinfectados con HIV y *S. stercoralis* es elevado, a pesar de lo cual se han descrito pocos casos de hiperinfección. Los cuadros de infecciones graves por *S. stercoralis* se han observado en pacientes que presentaban como factor de riesgo la corticoterapia en altas dosis utilizada para el tratamiento de neumonía por *P. jiroveci*, encefalitis por *T. gondii* o como parte de la quimioterapia utilizada en los pacientes con linfomas no Hodgkin. El recuento de eosinófilos es mayor en los pacientes con HIV-estrongiloidosis cuando se los comparara con aquellos sin parasitosis.

Manifestaciones clínicas

La infección por *S. stercoralis* presenta diferentes formas clínicas según la relación huésped/parásito que se establezca. En general, los pacientes inmunocompetentes presentan formas de evolución crónica asintomática mientras que aquellos con alteración de la respuesta inmune pueden desarrollar cuadros graves si no se realiza el diagnóstico oportunamente. La forma clínica más frecuente es la eosinofilia asintomática. Esta se encuentra presente en el 50%-70% de los casos y es un marcador importante para el diagnóstico. En la forma intestinal el paciente puede referir dolor abdominal inespecífico y alteraciones del tránsito intestinal. Las formas graves (hiperinfección/diseminación) se caracterizan por complicaciones bacterianas (meningitis, bacteriemia, abscesos por bacilos gram negativos) secundarias a transporte de enterobacterias por las larvas filariformes. En estos casos la eosinofilia puede estar ausente.

Diagnóstico

Presuntivo

La sospecha clínica de infección por *S. stercoralis* se presenta frente a un paciente inmunocompetente o inmunocomprometido con antecedentes epidemiológicos y eosinofilia que incluya alguno de las siguientes situaciones:

- Asintomáticos sin otra causa que justifique la eosinofilia. Es la presentación más frecuente.
- Manifestaciones gastrointestinales como epigastralgia, diarrea crónica, meteorismo, íleo funcional.
- Manifestaciones pulmonares como tos, disnea, hemoptisis, neumonía bacteriana, hemorragia pulmonar y distrés respiratorio. Estos cuadros son similares a los del síndrome de Löeffler producidos por otros helmintos.
- Manifestaciones cutáneas como prurito, lesiones serpiginosas (larva currens), púrpura, angioedema o eritrodermia.
- Manifestaciones correspondientes a otras localizaciones según el recorrido de las larvas en los cuadros de diseminación (meningitis, hepatitis, etc.).

Parasitológico

Se realiza por métodos directos, es decir, mediante la observación de estadios larvarios en materia fecal. Las larvas rhabditoides son las más frecuentemente halladas en las muestras, mientras que las larvas filariformes son halladas en los casos de infección grave.

En las infecciones crónicas asintomáticas la eliminación de larvas en materia fecal es escasa y fluctuante. Para poder detectarlas se necesitan por lo menos siete muestras seriadas, ya que la observación de una única muestra tiene 30% de sensibilidad para el diagnóstico.

Para aumentar la sensibilidad diagnóstica pueden analizarse mayor número de muestras o utilizarse métodos especiales tales como Baerman, Harada-Mori y/o cultivo fecal en agar nutritivo. Se sugiere realizar por lo menos tres estudios parasitológicos en diferentes momentos.

Se han diseñado varias PCR en materia fecal para la detección de *S. stercoralis*, utilizando diversos cebadores; estas pruebas presentan 100% de especificidad. Son tanto PCR convencionales como anidadas (mayor sensibilidad) y PCR en tiempo real.

Tratamiento

Estrongilodiosis no complicada

De elección

- Ivermectina 200 µg/kg/día VO por 2 días. Repetir la misma dosis a las 2 semanas.

Alternativos

- Albendazol 400 mg cada 12 hs. VO por 3 a 7 días

ó

- Tiabendazol 25 mg/kg cada 12 hs. por 3 días

Estrongilodiosis complicada (hiperinfección /diseminación)

De elección

- Ivermectina 200 µg/kg/día VO por 2 días.

Realizar un estudio parasitológico; si es negativo, continuar tratamiento dos semanas más. Si es positivo, continuar tratamiento y controlar cada tres días con estudio parasitológico. Se debe continuar tratamiento con ivermectina hasta dos semanas después de no detectarse larvas en materia fecal.

En pacientes con síndrome de malabsorción o intolerancia a la medicación oral, se sugieren algunos esquemas no aprobados aún por la FDA como: ivermectina 200 µg/kg/día subcutánea, dividida en dos dosis, administradas en diferentes sitios de aplicación o ivermectina 200 µg/kg/día vía rectal.

La terapia combinada con ivermectina + albendazol ha mostrado mejoría de la respuesta al tratamiento, pero no existen trabajos randomizados.

Prevención

Prevención primaria

Los mecanismos para el control de esta parasitosis son múltiples y abarcan desde el mejoramiento general de las condiciones de vivienda, educación, nivel sanitario y detección temprana, hasta el uso de calzado, guantes y el control del fecalismo humano.

Profilaxis secundaria

Para evitar las recurrencias en pacientes inmunocomprometidos que presentaron cuadros de hiperinfección o diseminación se recomienda ivermectina 200 µg/kg/día VO por 2 días cada 2 semanas **(BIII)** o tiabendazol durante 2 a 3 días de cada mes **(BIII)**.

MICROSPORIDIASIS

El agente etiológico es *Microsporidium* spp. Los géneros y especies involucrados con mayor frecuencia son *Enterocytozoon bieneusi* (80%) y *Enterocytozoon intestinalis* (20%)

Manifestaciones clínicas

Se contagia por vía fecal-oral. Se presenta como diarrea acuosa persistente que lleva a síndrome de malabsorción, deshidratación y desnutrición, dolor abdominal y fiebre. Estos pacientes pueden presentar además compromiso de la vía biliar.

En ocasiones excepcionales puede ocurrir una localización extraintestinal:

- *Enterocytozoon bellum*: enfermedad diseminada, sinusitis.
- *Enterocytozoon cuniculi*: SNC, conjuntiva, renal, pulmonar.

Diagnóstico

Presuntivo

Paciente con diarrea acuosa, con deposiciones frecuentes similares a las producidas por *Cryptosporidium* spp, *Cystoisospora* y *Ciclospora*.

De certeza

Examen parasitológico seriado de materia fecal recolectado durante un mínimo de tres días en fijadores como el S.A.F (acetato de sodio, ácido acético y formol), que permiten realizar tinciones permanentes (tricrómica). El examen histopatológico de la pared del intestino delgado (hematoxilina-eosina) se utiliza habitualmente. El diagnóstico de certeza de especie, sólo se logra por microscopía electrónica.

Tratamiento

El mejor tratamiento es el TARV **(AII)**. Los tratamientos específicos son de dudosa eficacia, principalmente en lo que respecta a *E. bienewisi*.

De elección

- *Enterocytozoon intestinalis*

Albendazol 400 mg cada 12 hs. VO por 3 semanas.

- *Enterocytozoon bienewisi*

Habitualmente poca respuesta terapéutica. El tratamiento recomendado es fumagalina pero no está disponible en nuestro país.

Alternativos

- *Enterocytozoon intestinales*

- Talidomida 100 mg/día VO **ó**
- Metronidazol 500 mg cada 8 hs. VO **ó**
- Nitazoxanida 500 mg cada 12 hs. VO **(CIII)**. (Eficacia mínima en pacientes con bajo recuento de CD4).

Prevención

Prevención primaria

Teniendo en cuenta la gravedad de estas infecciones por el deterioro clínico que producen y la ausencia de tratamientos específicos eficaces para ciertas parasitosis, las personas infectadas por HIV deben ser debidamente educadas para evitar la infección. La transmisión de estas infecciones es fecal-oral a partir de niños, adultos y ciertos animales infectados (bovinos, ovinos y caprinos). La posibilidad de contaminación a través del agua justifica la recomendación de consumir aguas embotelladas o hervidas en las personas que tengan CD4 <100 cél./mm³, puesto que la cloración habitual de las lagunas no destruye a las formas quísticas. Por su parte, debe recordarse que el agregado de algunas gotas de lavandina al agua tampoco es efectivo. Las reglas de higiene habituales deben ser respetadas: lavado de manos luego de ir al baño, antes de cocinar y antes de comer, lavado adecuado de frutas y verduras, correcta cocción de la carne, etc.

Además, se deberán evitar prácticas sexuales que puedan favorecer una contaminación fecal-oral.

Profilaxis

Primaria

No existen regímenes profilácticos de eficacia comprobada

Secundaria

No existen regímenes profilácticos de eficacia comprobada.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

El diagnóstico es similar al de la población no embarazada.

El TMS es la droga de elección para tratamiento de *Isospora*. Se puede usar para profilaxis secundaria pero algunos prefieren no utilizarla durante el primer trimestre. El uso de pirimetamina y ciprofloxacina podría considerarse ya que hay estudios que no muestran aumento de defectos congénitos en humanos.

Para la criptosporidiasis y la microsporidiasis el tratamiento es principalmente sintomático junto al uso de TARV **(AII)**. La nitasoxanida se puede usar luego del primer trimestre en criptosporidiasis muy sintomáticas **(CIII)**. El albendazol y ivermectina son categoría C. Hay datos limitados de su uso en embarazadas. No están recomendados en el primer trimestre. En los otros trimestres debe considerarse el riesgo- beneficio para la paciente y el feto.

ANEXO: DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO DE ENTEROPARASITOSIS

Recolección de muestras

1- 1) Muestra de materia fecal

a) Recolección en fresco

Recolectar la materia fecal de una deposición espontánea recientemente emitida en frasco estéril de boca ancha (tipo frasco de urocultivo). Mantener a temperatura ambiente. Esta muestra debe ser enviada inmediatamente al laboratorio.

b) Recolección seriada

Recolectar la materia fecal en un frasco con formol al 5% (frasco de parasitológico) en S.A.F, día por medio durante siete días. Tomar sólo una porción similar a una cucharadita de té y mezclar para que el formol conserve la muestra en buen estado. No debe ser refrigerada.

Las muestras para estudio por técnicas de biología molecular deben ser conservadas en alcohol 70%.

Sugerencias:

- Explicar al paciente que realice la recolección seriada y el último día la recolección en fresco. Esto facilita al paciente el transporte de las muestras al laboratorio.
- Enviar resumen de historia clínica del paciente al laboratorio de parasitología. De esta manera se podrán optimizar los métodos diagnósticos a partir de la muestra clínica.

Contactos

Métodos moleculares

PCR, RFLP y secuenciación para *Microsporidios*, *Cystoisospora*, *Cryptosporidium* en muestras de heces y biopsias para identificación de especies y genotipos: **Dra. Silvana Carnevale**. Coordinador Nacional Área Enteroparasitosis. Departamento de Parasitología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Av. Vélez Sársfield 563 (C1282AFF) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina –TEL: 54-011-4301-7437. E-mail: silvana@anlis.gov.ar

PCR para *S. stercoralis*. **Silvia Repetto**. IMPaM. UBA- CONICET. Facultad de Medicina. Paraguay 2155. (C1121ABG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina TEL 54-011-5950-9500 interno 2187. E-mail: silvia_repetto@yahoo.com.ar

BIBLIOGRAFIA

1. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:387-93.
2. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:35-41.
3. Archelli S, Kozubsky L. *Cyclospora cayetanensis*: un coccidio emergente. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012;46:683-8.
4. Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Reiter syndrome following protracted symptoms of *Cyclospora* infection. *Emerg Infect Dis* 2001;7:453-4.
5. Del Coco VL, Córdoba MA, Basualdo JA. Criptosporidiosis: una zoonosis emergente. *Rev Argent Microbiol* 2009;41: 185-96.
6. Farthing M. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:436-45.
7. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Cryptosporidiosis. (Last updated: June 14, 2013; last reviewed: May 7, 2013).<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
8. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescent Isosporiasis (Cystoisosporiasis) (Last updated May 7, 2013; last reviewed May 7, 2013).
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. Keiser P, Nutman T. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004;17: 208-17.
10. Mejia R, Nutman T. Screening, prevention and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:458-63.
11. Quintero-Betancourt W, Peele ER, Rose JB. *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis*: a review of laboratory methods for detection of these waterborne parasites. *J Microbiol Methods* 2002;49:209-24.
12. Repetto SA, Alba Soto CD, Cazorla SI et al. An improved DNA isolation technique for PCR detection of *Strongyloides stercoralis* in stool samples. *Acta Trop* 2013;126:110-4.
13. Santiago M, Leitão B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *Eur J Intern Med* 2009;20:744-8.
14. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:1992-2001.
15. Shields JM, Olson BH. *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol* 2003;33:371-91.
16. Socías ME, Fernández A, Gil JF et al. Soil transmitted helminthiasis in Argentina. A systematic review. *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:29-36.
17. Verweij JJ, Canales M, Polman K et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103:342-6.
18. Weitz JC, Weitz CR, Canales MR et al. Revisión a propósito de tres casos de diarrea del viajero. *Rev Chil Infect* 2009;26:549-54.
19. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15).
20. Center for Disease Control and Prevention, Parasites -Strongyloides. http://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html (27-jul-15)

TOXOPLASMOSIS

Autor: Carlos Zala

INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado que luego de la infección primaria permanece en estado de latencia. La misma se adquiere mediante la ingestión de carnes mal cocidas (que contienen quistes) o mediante la ingestión de ooquistes eliminados con las heces de los gatos y que han esporulado en el ambiente, contaminando eventualmente frutas y verduras.

Las alteraciones de la inmunidad celular pueden permitir su reactivación con la consiguiente manifestación de enfermedad. La primoinfección en pacientes inmunocomprometidos es posible. La incidencia de toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos es directamente proporcional a la prevalencia de infección en esa población (varía entre el 10% y el 78% según las regiones y países considerados; en Argentina es de aproximadamente 35%-50%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el paciente HIV positivo, la toxoplasmosis se presenta cuando el nivel de CD4 es $< 200 \text{ cél./mm}^3$, si bien el mayor riesgo se asocia a recuentos menores de 100 cél./mm^3 . Compromete, en orden de frecuencia, el sistema nervioso central (encefalitis, convulsiones, déficit motor, confusión; raramente fiebre), el pulmón (neumonitis) y el ojo (coriorretinitis). Sin embargo, aunque con menor frecuencia, cualquier órgano puede estar afectado: hipófisis (panhipopituitarismo, SIHAD, etc.), testículo, estómago, páncreas, peritoneo, hígado, etc.

En ciertos casos la toxoplasmosis se manifiesta como un cuadro agudo con compromiso multisistémico, similar a un shock séptico. Esta es la presentación más frecuente de la primoinfección en el inmunocomprometido.

DIAGNÓSTICO

Presuntivo

1. Compromiso del SNC

La elevada frecuencia de la enfermedad en los pacientes HIV positivos permite hacer un diagnóstico presuntivo de alta probabilidad ante: Clínica sugestiva + Lesiones típicas en TAC o RNM + Serología positiva (independientemente de sus títulos).

Pacientes con clínica y lesiones cerebrales sugestivas de toxoplasmosis cerebral pueden tener Ig G negativa, sin que esto descarte la enfermedad.

El líquido cefalorraquídeo puede ser totalmente normal o mostrar aumento de las células o proteínas.

El principal diagnóstico diferencial se plantea con el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), que ocupa el segundo lugar entre las etiologías de las masas cerebrales en los pacientes HIV reactivos, y con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En nuestro país no debe olvidarse la posibilidad de chagomas, cuya frecuencia no se refleja en la literatura internacional.

2. Neumonitis

La radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial bilateral. Habitualmente la sospecha surge ante una neumonitis que no responde al tratamiento para *Pneumocystis jirovecii*.

3. Coriorretinitis

El examen oftalmológico, practicado preferentemente por un profesional especializado, descubre una uveítis posterior, que en ocasiones puede comprometer al vítreo e incluso la cámara anterior. La lesión es similar a la producida por CMV, pero con menos presencia de hemorragias. El diagnóstico es fundamentalmente clínico.

De certeza

Anatomía Patológica: se realiza sobre cualquier tejido en busca de confirmar el diagnóstico: cerebro, parénquima pulmonar, retina, etc.

Dada la frecuencia de esta entidad en personas que viven con HIV con $CD4 < 100 \text{ cél./mm}^3$, se iniciará tratamiento empírico anti-toxoplasmosis, evaluando la respuesta a las 2 semanas. Si luego de este período no se observara mejoría, o se observara mayor deterioro intratratamiento, se planteará la biopsia dirigida.

La indicación de biopsia de cerebro se circunscribe a alguna de las siguientes situaciones:

- a) Lesión única en la RNM
- b) Serología para toxoplasmosis negativa
- c) Respuesta inadecuada al tratamiento (hasta un 40% de los linfomas pueden presentarse con lesiones multifocales y hasta un 50% con refuerzo del contraste en anillo) **(BIII)**.

Se debe tener en cuenta que la biopsia se realiza habitualmente de una lesión, pero en estos pacientes pueden coexistir lesiones de distinta etiología.

Aislamiento del parásito y PCR: estos estudios pueden realizarse prácticamente en cualquier material o tejido, siendo útiles principalmente en sangre, líquido de lavado broncoalveolar, humor vítreo y líquido cefalorraquídeo.

La PCR para *Toxoplasma gondii* en LCR es altamente específica (96%-100%) pero poco sensible (50%). De todos modos, de poder realizarse, colabora con el diagnóstico de certeza. El inicio de tratamiento negativiza la PCR rápidamente.

Métodos diagnósticos

Serología: la prueba serológica de elección en toxoplasmosis es la de Sabin Feldman o Dye test, no siempre disponible en nuestro medio ya que requiere de infraestructura que permita trabajar con taquizoítos libres. Las reacciones de IFI y de EIA son una buena alternativa, miden tanto Ig M como Ig G.

Dada la alta prevalencia de infección toxoplasmótica en nuestro país, la presencia de Ig G en adultos refleja "infección pasada". Una serología negativa es de mucha utilidad, ya que aleja la posibilidad de estar frente a una reactivación de infección latente. Es de tener en cuenta que una determinación Ig G negativa no descarta toxoplasmosis, ya que pacientes con severa inmunosupresión pueden haber perdido los anticuerpos y permanecer seronegativos, aún con enfermedad activa.

Los anticuerpos Ig M indican una infección aguda y habitualmente no se positivizan en una reactivación, por lo cual su determinación rara vez es útil en estos pacientes.

Antigenemia por ELISA: si es positiva, resulta útil para el diagnóstico, pero su negatividad no lo descarta. Hay presencia de antígeno en la sangre sólo durante la parasitemia, lo que no ocurre habitualmente en la reactivación. En el inmunocompetente con infección aguda se halló antigenemia en el 14,5% de los casos por lo que es de esperar una cifra inferior en la reactivación. Este estudio ha caído en desuso.

Tomografía axial computada y resonancia nuclear magnética:

La RNM es de mayor utilidad que la TAC; se la recomienda como primer estudio o como complementario ante dudas frente a los resultados de la TAC.

La lesión típica presenta tres zonas: una zona central avascular de mayor densidad (zona de necrosis), una intermedia hiperémica por gran reacción inflamatoria, donde ubica el parásito, y edema perilesional. La zona intermedia hiperémica se refuerza con el medio de contraste y da lugar a una imagen en forma de anillo, más notoria utilizando la denominada técnica DDD: doble dosis de contraste con demora en la lectura (1-2 horas).

Las lesiones, habitualmente múltiples, se localizan con preferencia en la interfase sustancia gris-blanca (subcorticales), o profundas en sustancia gris con especial afinidad por los ganglios basales.

Las lesiones por LPSNC no pueden diferenciarse bien por TAC o RMN, si bien cuando están presentes suelen ser únicas, periventriculares y con diseminación subependimaria. Las lesiones por LMP suelen comprometer sustancia blanca, raramente refuerzan con contraste y no tienen efecto de masa.

El PET (tomografía por emisión de positrones) o el SPECT (tomografía computada con emisión de fotones simples) son útiles para distinguir entre lesiones por toxoplasmosis cerebral y linfoma primario de SNC. En el

SPECT se observa un aumento de la captación de talio por los linfomas y en el PET se observa un aumento del metabolismo de las lesiones por linfoma.

Anatomía patológica: la lesión histopatológica prominente es la necrosis central con parásitos presentes en la periferia, que pueden ser reconocidos con hematoxilina-eosina, aunque las tinciones con inmunoperoxidasa son más sensibles. La simple presencia de quistes no implica necesariamente infección reciente o en actividad, para ello es necesario demostrar la existencia de necrosis o de taquizoítos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos por no corresponder el material extraído a la periferia de la lesión.

PCR: la sensibilidad de la PCR en LCR es de aproximadamente 50% a 60% (12% a 70% según distintos autores) con especificidad cercana al 100%. Su positividad en material de biopsia de cerebro no es indicativo de infección activa, dado que la presencia de quistes también positiviza el estudio.

Aislamiento y cultivo del parásito: el aislamiento del parásito es poco útil como arma de diagnóstico para decidir tratamiento, dado que el cultivo requiere de aproximadamente 6 semanas.

TRATAMIENTO

De elección

El diagnóstico presuntivo de esta enfermedad es suficiente para decidir comenzar tratamiento, esperando una respuesta clínica antes de continuar con métodos más agresivos de diagnóstico.

- Pirimetamina 200 mg dosis de carga, continuando con 50 mg/día si <60 kg ó 75 mg/día si >60 kg VO
+
- Sulfadiazina 1 g cada 6 hs. si <60 kg ó 1.5 g cada 6 hs. si >60 kg VO **(AI)**

Siempre que se usen estas drogas se debe agregar ácido fólico en dosis de 10 a 20 mg/día, para disminuir los efectos secundarios de las mismas sobre la médula ósea (tricitopenia).

La duración nunca será menor de 6 semanas **(BII)**, se mantiene hasta la desaparición de los signos y síntomas (en ciertos casos hasta 6 meses), para continuar luego con tratamiento supresivo.

El agregado de corticoides **(BIII)** sólo se deberá realizar si la clínica lo demanda, ya que su acción sobre el edema cerebral puede llevar a la falsa mejoría clínica y en caso de tratarse de lesiones por LPSNC puede alterar los hallazgos de la anatomía patológica.

En pacientes con convulsiones se deberán indicar anticonvulsivantes **(AIII)**, preferentemente levetiracetam por menor interacción con los antirretrovirales que se iniciarán luego.

Alternativos

- Pirimetamina (igual dosis) + clindamicina 600 mg cada 6 hs. Por la concentración irregular de la clindamicina en LCR y cerebro, se prefiere no utilizarla en encefalitis **(AI)**
- Pirimetamina (igual dosis) + dapsona 100 mg/día VO o IV **(BII) ó**
- Claritromicina 500 mg cada 12 hs. VO **(CIII) ó**
- Azitromicina 900 a 1200 mg/día VO **(CIII) ó**
- Minociclina 150 - 200 mg cada 12 hs. VO o IV **(CIII)**
- TMP-SMX 5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX cada 12 hs. VO o IV **(BI)**

PREVENCIÓN

Profilaxis primaria

Se debe recomendar a todo paciente con CD4 <100 cél./mm³ y serología Ig G para *Toxoplasma gondii* positiva **(AII)**. Se puede suspender con CD4 >200 cél./mm³ por más de 3 meses **(AI)**. Reiniciar si vuelven a caer los CD4 por debajo de 200 cél./mm³ **(AIII)**.

De elección

- TMP-SMX 160/800 mg/día VO **(AII)**

Alternativos

- TMP-SMX 80/400 mg (1 comp dosis simple o 1/2 doble dosis)/ 3 veces por semana VO
- TMP-SMX 80/400 mg (1 comp dosis simple o 1/2 doble dosis)/día VO **(BIII)**
- Pirimetamina 50 mg/semana + dapsona 50 mg/día VO **(BI)**
- Pirimetamina 75 mg/semana + dapsona 200 mg/semana VO **(BI)**

Evaluar uso de ácido fólico si se indica pirimetamina.

Profilaxis secundaria (o supresivo o de mantenimiento)

De elección

- Pirimetamina 25-50 mg/día más sulfadiazina 500 - 750 mg cada 6 hs. **(AI)**

Alternativos

- Pirimetamina 25-50 mg/día + clindamicina 300 mg cada 6-8 hs. **(BI)**

Con menor eficacia o menor evidencia de eficacia:

- Pirimetamina 25-50 mg/día + dapsona 100 mg dos o tres veces por semana.
- Claritromicina 30 mg/kg/día + sulfadiazina 500 mg cada 6 hs. (frente a toxicidad asociada a pirimetamina)

En los pacientes que han completado el tratamiento de ataque y estén asintomáticos, puede interrumpirse el tratamiento supresivo cuando los niveles de células CD4 superen las 200 cél./mm³ por más de 6 meses consecutivos y estén bajo TARV **(CIII)**. En caso de un nuevo descenso de los CD4 por debajo de 200 cél./mm³ se deberá reiniciar la profilaxis **(AIII)**.

Recordar que aquellos pacientes que se encuentran con regímenes que incluyen sulfadiazina **(AII)** o dapsona **(BI)** se encuentran también protegidos contra *P. jirovecii*.

Control durante el tratamiento

El 51% de los pacientes presenta respuesta neurológica a los 3 días de iniciado el tratamiento y hasta el 91% a los 14 días. A los 21 días en la mayoría de los casos ya puede observarse también una mejoría radiológica, por lo cual se recomienda realizar una imagen de control (TAC/RNM) y evaluar respuesta al tratamiento. Esto sería particularmente importante cuando el tratamiento se realiza en forma empírica.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pirimetamina: náuseas, rash y mielosupresión. Ésta última puede evitarse en muchos casos con el agregado de leucovorina **(CIII)**.

Sulfadiazina: fiebre, rash (hasta un 20% de los pacientes), leucopenia, hepatitis y cristaluria, por lo que se recomienda abundante hidratación.

Clindamicina: fiebre, náuseas, diarrea, colitis pseudomembranosa (asociada a *C. difficile*) y rash.

TMP-SMX: rash, hepato- nefro- y mielotoxicidad.

Tener en cuenta las interacciones de pirimetamina, azitromicina, claritromicina y dapsona con algunos inhibidores de la proteasa, principalmente ritonavir.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Es importante documentar el estado serológico de la embarazada HIV positiva. El diagnóstico es similar al de la población HIV no embarazada. El tratamiento no difiere del de la mujer no embarazada **(BIII)**. La recomendación incluye el uso pirimetamina y sulfadiazina con leucovorina **(AI)**. La pirimetamina no ha demostrado tener efectos adversos en humanos y se puede usar en forma segura luego del primer trimestre.

Se recomienda su uso junto a ácido fólico por ser antagonista del folato. La sulfadiazina puede usarse sin complicaciones en los segundo y tercer trimestres, debiendo estar atentos los pediatras al riesgo aumentado de hiperbilirrubinemia y kernicterus en el recién nacido.

La alternativa preferida en casos de encefalitis toxoplásmica es pirimetamina + clindamicina + leucovorina **(AI)**. La clindamicina es categoría B de la FDA y se considera segura durante todo el embarazo. Si está indicado, puede utilizarse atovaquone; hay datos limitados en humanos pero los estudios preclínicos no han mostrado toxicidad.

La profilaxis primaria se realiza con TMS igual que en la no embarazada **(AIII)**, iniciando preferiblemente después del primer trimestre por posible teratogenicidad. Debido al riesgo de kernicterus en neonatos, se debe evaluar su suspensión cerca del parto.

La profilaxis secundaria es igual a la no embarazada. Tener en cuenta riesgo potencial de teratogenicidad de la pirimetamina, aunque no está demostrado en seres humanos.

La infección del feto ocurre generalmente en la infección aguda pero puede ocurrir con baja frecuencia en las reactivaciones de pacientes gravemente inmunocomprometidos. Las recomendaciones de tratamiento para la prevención de infección del feto son las mismas que para la embarazada HIV negativa. La toxoplasmosis congénita en pacientes HIV reactivas es rara, considerando también el uso de TMS como profilaxis para *P. jirovecii*.

BIBLIOGRAFIA

1. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. 13-14.
2. Bretagne S, Costa J, Fleury-Feith J et al. Quantitative competitive PCR with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of toxoplasmosis in AIDS patients. J Clin Microbiol 1995;33(6):1662-4.
3. Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV- infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997;11:1-17.
4. Danise A, Cinque P, Vergani S et al. Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis.1997;24(6):1100-6.
5. Derouin F, Lepout C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 1996;10:1521-7.
6. Graybill J, JackSobel, M, van der Horst Ch et al. for the NIAID Mycoses Study Group, and the AIDS Cooperative Treatment Groups Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. Clin Infect Dis 2000;30:49.
7. Jones J, Hanson D, Dworkin M, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. MMWR CDC Surveill Summ. 1999 Apr 16;48(2):1-22.
8. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. European HIV Cohorts. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy Ann Intern Med 2002;20;137(4):239-50.
9. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. N Engl J Med 1993;329(14):995-1000.
10. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992;15(2):211-22.
11. Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci M et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. Pediatr Infect Dis J 1990;9:512-8.
12. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000;2858-2888.

13. Oksenhendler E, Cadranet J, Sarfati C, et al. Toxoplasma gondii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1990;88(5N):18N-21N
14. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. Ann Intern Med 1995;123:594-8.
15. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;327(23):1643-8.
16. Rabaud C, May T, Amiel C, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. Medicine (Baltimore) 1994;73(6):306-14.
17. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. AIDS 1997;11(2):177-84.
18. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. Bulletin of the World Health Organization 1999; vol.77, no.11, 929-35.
19. Rosenblum M, Levy R, Bredesen D. Aids and the Nervous System. Chapter 12: Non-viral Infections of the Central Nervous System in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Raven Press, 1988.
20. Schnapp LM, Geaghan SM, Campagna A, et al. Toxoplasma gondii pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 1992;152(5):1073-7.
21. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:103-15.
22. Subauste, C. Toxoplasmosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base Chapter University of Cincinnati College of Medicine. January 2004 (www.hivinsite.com).
23. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institute of Health, and the HIV Medicines Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR (RR-15) 2004: 53.
24. Wong S-Y, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:853-61.
25. Kaufer et al. Prevalencia de anticuerpos Ig G contra *Toxoplasma gondii* en hemodonantes en la ciudad de Buenos Aires 1967-2007. www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb031445.pdf.
26. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH, Mayo 2015. Guías GeSida.
27. M Nelson et al, Central Nervous System Opportunistic Infections. HIV Medicine 2011;12(Suppl 2):8-24.
28. M Lasso et al; Rev Chil Infect 2011;28(5):440-60.
29. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. IDSA Guidelines 2013.
30. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. HIV Medicine 2011; Suppl 2:102-8.
31. Campos FA, Andrade GM, Lanna A de P et al. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. Braz J Infect Dis 2014;18(6):609-17.

TUBERCULOSIS (TB) PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

**Autores: Adriana Cagnoni
Alejandra Cuello
Omar Sued**

INTRODUCCIÓN

La TB y el HIV, junto con la malaria, son las tres enfermedades infecciosas que causan mayor morbimortalidad a nivel mundial.

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud prioritario en Argentina. La OMS estima aproximadamente 11.000 casos anuales y cada año se notifican aproximadamente 9.000 casos y 700 muertes por esta enfermedad.

En pacientes con HIV el riesgo de tuberculosis activa es 5-10 veces mayor que en la población general y actualmente la tuberculosis es una de las principales causas prevenibles de muerte.

En 2011 en nuestro país se notificaron 614 casos de coinfección TB-HIV, aunque solo en el 11,5% de los casos se había notificado la infección HIV. Entre el 2010 y 2012, 6% de los casos notificados a nivel nacional se informaron como HIV positivos.

Según datos nacionales recientes (Cohorte 2010) los pacientes con tuberculosis y HIV presentan alto porcentaje de mortalidad (25%) y de abandono del tratamiento (23,6%). Entre los pacientes con coinfección, el riesgo de fracaso, abandono y muerte fue 5, 3 y 6 veces mayor que entre los pacientes sin HIV.

Los servicios que atienden personas con HIV deben asegurar:

- Detectar tempranamente TB en personas con HIV.
- Asegurar que en el hospital se ofrece la prueba de HIV a todas las personas con TB.
- Trabajar en forma integrada con los otros servicios para asegurar el TARV temprano en pacientes con coinfección.
- Detectar infección tuberculosa latente y ofrecer quimioprofilaxis a los pacientes elegibles.
- Garantizar el control de infecciones por tuberculosis en el hospital.
- El tratamiento debería realizarse por un personal que conozca ambas patologías o por un equipo coordinado a fin de adecuar ambos tratamientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de inmunodepresión. En los estadios tempranos de la infección se presenta con un patrón clínico radiológico similar a la tuberculosis de los pacientes HIV negativos. En los pacientes con enfermedad avanzada y mayor alteración inmune hay mayor tendencia a las formas diseminadas extra-pulmonares (especialmente en los ganglios linfáticos y SNC) o pulmonares difusas.

Características de tuberculosis activa en infección por HIV temprana y avanzada

	Temprana	Avanzada
Prueba de tuberculina	Generalmente positiva	Generalmente negativa
Adenopatías	Inusuales	Frecuentes
Ubicación pulmonar	Lóbulos superiores	Lóbulos medio e inferiores
Cavitación	A menudo presente	Típicamente ausente
Enfermedad extrapulmonar	10% – 15% de los casos	> 50% de los casos
Cifra de CD4	> 350 cél./mm ³	< 200 cél./mm ³

En personas con HIV los síntomas pueden ser poco específicos por lo que debe mantenerse un alto grado de sospecha. Los síntomas y signos más frecuentes son: fiebre prolongada, astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna. En las formas pulmonares, tos de más de 15 días de evolución. La hemoptisis se presenta en solo el 20% de los casos.

Las formas extrapulmonares se manifiestan con: hepatoesplenomegalia, adenomegalias, ocasionalmente hepatograma alterado (fosfatasa alcalina elevada al doble o más de los valores de referencia) y frecuentemente pancitopenia. Siempre debe considerarse la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. Se debe considerar TB también en todos los pacientes con HIV con insuficiencia respiratoria en quienes puede presentarse como distrés respiratorio del adulto.

La ausencia de fiebre, tos, expectoración o sudoración nocturna de cualquier duración tiene un alto valor predictivo negativo (97,7%) para TB. Es decir, permite descartar con certeza la mayor parte de los casos de TB. Si el paciente presentara alguno de estos síntomas debería ser evaluado para estudiar la posibilidad de TB activa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente bacteriológico. La PPD (2UT) se utiliza para la evidencia de exposición a tuberculosis. Un valor positivo no confirma un diagnóstico de tuberculosis activa. Un valor negativo no descarta la posibilidad de TB ya que habitualmente es negativa en pacientes con anergia cutánea por deterioro de la inmunidad celular. En personas HIV positivas el criterio de positividad es de 5 mm o más.

No existen patrones patognomónicos radiológicos, pero las características de las lesiones pueden orientar el diagnóstico:

- radiografía de tórax: infiltrados focales, reticulares, enfermedad cavitaria, adenopatías hiliares, habitualmente compromiso de lóbulos inferiores y medios, derrame pleural. La rx de tórax normal no excluye el diagnóstico de TB pulmonar; puede presentarse hasta en el 15% de los pacientes con HIV-SIDA.

- ecografía: lesiones granulomatosas en bazo o hígado, adenopatías retroperitoneales y en el hilio hepático.

Diagnóstico bacteriológico

En pacientes con HIV con sospecha de TB se deben considerar las siguientes muestras útiles para diagnóstico:

- Muestras seriadas de esputo (la obtención de esputo inducido con solución salina hipertónica se encuentra contraindicada por el alto riesgo de diseminar la enfermedad tuberculosa en el ámbito hospitalario, a menos que se haga en ambientes con la bioseguridad adecuada)
- Lavado broncoalveolar
- Sangre
- Orina seriada
- Líquido cefalorraquídeo
- Líquido pleural
- Aspirado ganglionar
- Líquido ascítico
- Lavado gástrico
- Tejidos obtenidos por punción o biopsia a cielo abierto

Muestra	Método diagnóstico	% Sensibilidad	% Especificidad
Esputo	Baciloscopia	52 (Negativa en 24 a 61% de los coinfectados)	
	PCR en BAAR +	90 a 100	71 a 96
	PCR en BAAR -	22 a 89	97 a 99
	Xpert MTB/RIF en BAAR +	95 a 99	94 a 100
	Xpert MTB/RIF en BAAR -	47 a 78	94 a 100
Líquido pleural	Baciloscopia	5	
	Cultivo	25-40	99
	Histología	50-80	

	ADA	5-98	90
	PCR	30 a 76	73 a 99
	Xpert MTB/RIF	18	100
LCR	ADA		80
	PCR	25 a 74	88 a 99
	Xpert MTB/RIF	56	100
	cultivo	79	100
Tejido	baciloscopía		
	cultivo	81	100
	Xpert MTB/RIF		
Ganglio linfático	baciloscopía		
	cultivo	85	96
	Xpert MTB/RIF	83	100
Líquido gástrico	baciloscopía		
	cultivo	83	100
	Xpert MTB/RIF		
Sangre (suero)	hemocultivo		
	PCR	53	95
Orina Útil en pacientes con CD4 bajos que no expectoran	Xpert MTB/RIF	48	
	Antígeno de lipoarabinomanano + Xpert MTB/RIF	70	89

El estudio de cualquier tejido del organismo, sospechoso de estar afectado por TB, puede ser de utilidad en el diagnóstico (hígado, médula ósea, ganglio). El material para estudio bacteriológico se debe enviar en frasco estéril con el agregado de solución fisiológica estéril. Es conveniente obtener siempre material para **estudio citológico o anatomopatológico**. Los fragmentos de tejido para anatomopatología se deben conservar en frasco estéril con solución de formaldehído al 4%, que se obtiene de diluir 1 en 10 la presentación comercial de formol. La muestra debe cubrirse totalmente con esta solución.

En personas con HIV con sospecha de TB siempre hay que asegurar que se realiza cultivo y en caso de ser positivo, antibiograma. En personas con diagnóstico de TB extrapulmonar se debe descartar siempre la asociación con TB pulmonar.

La **microscopía** es una técnica rápida, sencilla y accesible. Se utilizan las tinciones de Ziehl-Neelsen y la fluorescente de Auramina-Rodamina. Para que sean detectables, deben existir entre 5.000–10.000 bacilos/ml en la muestra (una baciloscopía negativa nunca descarta la enfermedad). La mayoría de las muestras respiratorias con BAAR (+) en pacientes con SIDA indican TB, aún en zonas donde la infección por MAC es frecuente. Debido a que la eliminación de bacilos en esputo es irregular deben tomarse 2 ó 3 muestras seriadas de esputo recolectadas durante dos días, preferentemente la muestra matinal. En caso de que ambas fueran negativas y el médico tenga otros elementos para sospechar que puede tratarse de TB se debe pedir una tercera muestra. Entre el 24% y el 61% de los pacientes con HIV y TB tienen baciloscopía de esputo negativas ya que presentan menos lesiones cavitarias y mayor frecuencia de TB extrapulmonar. En las presentaciones clínicas extrapulmonares, el rendimiento de la microscopía está en relación con muestra obtenida, siendo elevada en muestras obtenidas por biopsia o exéresis de tejidos (mayor a 70%–80%) y manifiestamente baja en líquidos biológicos (5%–20%).

El **cultivo**, considerado la prueba de referencia, posee mucha mayor sensibilidad que la tinción, siendo capaz de detectar entre 10–100 bacterias/ml de muestra. Además, permite aislar la micobacteria presente en la muestra, y hace posible la identificación de especie y el estudio de sensibilidad a los antibióticos. El principal inconveniente del cultivo es la lentitud en la obtención de resultados positivos, 2 a 6 semanas en medios de cultivos sólidos y 7 a 10 días menos con el empleo de los medios líquidos automatizados.

La **detección de ADA**, adenosin deaminasa, enzima producida durante la respuesta inflamatoria, es muy útil para el diagnóstico de TB pleural. Es sencilla y económica. Tiene una sensibilidad de 75% a 98% en serosas. No debe utilizarse en LCR ya que suele estar aumentada en otras patologías del SNC.

La **PCR**, amplificación de ácidos nucleicos, requiere laboratorio de alta complejidad y bioseguridad y personal entrenado. El resultado demora 1 a 2 días. En esputos BAAR (+) tiene una sensibilidad del 90% a 100% y una especificidad del 71% a 96 % y en esputos BAAR (-) la sensibilidad es muy variable, del 22%_al 89% con buena especificidad (97% a 99%).

Xpert MTB/RIF es un método de diagnóstico molecular que permite detectar la presencia de *M. tuberculosis* e informa eventual resistencia a la rifampicina en solo dos horas. Es un método automatizado, portátil, que no requiere personal altamente especializado ni laboratorio con alta bioseguridad. La OMS recomienda este método debido a su rapidez, seguridad y posibilidad de utilizar en lugares donde no hay laboratorios de alta complejidad. Puede utilizarse en esputo y material obtenido por aspiración como punción de ganglios, líquido

pleural y LCR. La sensibilidad ronda del 72% al 100% según el tipo de muestra y con una especificidad cercana al 100%.

Antígeno en orina: detecta lipoarabinomano, antígeno presente en la de pared celular. Se obtiene el resultado en 20 minutos. Es útil en pacientes con enfermedad avanzada ($CD4 < 50 \text{ cél./mm}^3$) y TB diseminada con 60% a 85% sensibilidad. En asociación con Xpert permite detectar más del 90% de los casos de TB en pacientes con HIV.

Consideraciones sobre el diagnóstico y el manejo de meningitis tuberculosa

Los criterios diagnósticos para meningitis tuberculosa incluyen:

- Definitivo: meningitis clínica (rigidez de nuca y LCR anormal) y BAAR (+) en el LCR.
- Probable: meningitis clínica y uno o más de los siguientes criterios: sospecha de TB pulmonar activa sobre la base de una rx de tórax, el hallazgo de BAAR en cualquier muestra distinta de LCR y/o evidencia clínica de otra localización extrapulmonar de TB.
- Posible: meningitis clínica y al menos 4 (cuatro) de los siguientes criterios: historia de TBC, predominancia de linfocitos en el LCR, enfermedad de más de 5 días de duración, glucorraquia < 0.5 de la glucemia, alteraciones de la conciencia, LCR amarillo y signos neurológicos de foco.

La localización en SNC es la más grave de las presentaciones, con una instalación lenta (entre días y más de un mes) a partir de la diseminación hematógena; las manifestaciones son variables a correlacionar con la localización, evidenciándose signos meníngeos y/o focales, tales como fiebre, vómitos en chorro, cefalea, rigidez de nuca, compromiso pares craneanos (sobre todo el motor ocular externo –MOE- por su mayor recorrido en la base craneana, aunque también motor ocular común –MOC- y facial) y compromiso del estado mental variable. Puede también presentarse hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética. El LCR presenta las siguientes características: 0–500 células, predominio linfocitario, proteinorraquia elevada (cuando supera 2 g/dl hace sospechar bloqueo), hipoglucoorraquia y en 5% – 10% el LCR es normal.

Característicamente, *M. tuberculosis* produce una intensa vasculitis; se evidencia en la punción lumbar líquido rico en fibrina (velo de novia), con una presión de apertura elevada y las características mencionadas anteriormente. El examen directo del LCR es negativo para BAAR y el cultivo es positivo en menos de la mitad de los casos. El Xpert MTRif puede tener una sensibilidad de hasta 80%. Siempre se debe descartar criptococosis meníngea mediante tinción, antigenemia y cultivo.

Se recomienda iniciar tratamiento para TB conjuntamente con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso durante tres a seis semanas, con reducciones semanales hasta suspender.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados es similar al de la población general, utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias.

Drogas de elección en personas sin sospecha de TB resistente (pacientes nuevos)

- Isoniacida (H): 5 mg/kg (máx. 300 mg/d) por 6-12 meses

- Rifampicina (R): 10 mg/kg (mín. 450 mg/d, máx. 600mg/d) por 6-12 meses
- Pirazinamida (Z): 25 mg/kg (máx. 2.000 mg/d) por 2 meses
- Etambutol (E): 20 mg/kg por 2 meses

Fase inicial Se recomienda iniciar el tratamiento de la tuberculosis con 4 drogas (HRZE) durante 2 meses (para eliminar lo antes posible el mayor número de bacilos de multiplicación rápida y evitar la selección de mutantes resistentes). La administración debe ser siempre diaria y en lo posible directamente observada.

Fase de consolidación: 2 drogas (HR) (para eliminar a los bacilos de crecimiento lento e intermitente son suficientes dos drogas). Se continuará el tratamiento con HR durante 4-12 meses más. La administración debe ser siempre diaria.

- La utilización de rifabutina en lugar de rifampicina sólo debería considerarse una alternativa en el caso de que sea absolutamente imprescindible el uso de inhibidores de proteasa en el tratamiento antirretroviral. La dosis de rifabutina, cuando se usan IP con ritonavir, es de 150 mg/día.
- Al utilizar isoniacida, es recomendable suplementar el tratamiento con piridoxina (vitamina B6) a una dosis de 10-50 mg/día para evitar el desarrollo de neuropatía periférica.

Duración del tratamiento

En personas recibiendo HRZE, la duración final será de:

- 6 meses de tratamiento para pacientes con tuberculosis pulmonar sin cavitación, con buena respuesta al tratamiento, baciloscopia y cultivos negativos a los 2 meses.
- 9 meses de tratamiento para todos los casos de TB extrapulmonar que no sean óseas o meníngeas (pleural, ganglionar, abdominal, renal, etc) y para los casos pulmonares con cavidad, o con baciloscopia o cultivo positivos a los 2 meses de tratamiento.
- 12 meses de tratamiento para los casos de TB meníngea y ósea.

Uso de corticoides

No existe evidencia de que el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de la TB pulmonar o pleural en pacientes infectados por el HIV aporte ventajas en supervivencia o curación. Se recomienda el uso de corticoides en algunas manifestaciones extrapulmonares como la TB meníngea, espinal o pericárdica o como tratamiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Tratamiento empírico

Si hay alta sospecha de TB o el paciente está gravemente enfermo con patología pulmonar o extrapulmonar y existe la posibilidad que sea TB, se recomienda iniciar tratamiento, inclusive antes de disponer de la baciloscopia y usualmente antes de obtener los resultados de los cultivos. Si dentro de los dos meses de

iniciado se considera que hay una respuesta clínica o radiológica y los métodos diagnósticos no han detectado otra etiología se categorizará como TB pulmonar con cultivos negativos y se completa el esquema correspondiente. Si no hubiera respuesta clínica ni radiológica dentro de los dos meses el tratamiento debería considerarse la suspensión del tratamiento y reiniciar la búsqueda de un diagnóstico alternativo.

Control durante el tratamiento

Durante la visita basal se debe evaluar la situación del HIV (carga viral, recuento de CD4, historia de TARV, etc.), coinfecciones, hepatograma, prueba de embarazo, y categorizar la TB (cultivos, radiografía de tórax, etc.) a fin de decidir el plan de tratamiento. Puede aprovecharse para solicitar prueba de resistencia de HIV, pruebas de hipersensibilidad y de tropismo si están indicadas y disponibles.

Se sugiere una visita a las dos semanas para evaluar la tolerancia y posteriormente, si no hay complicaciones, se puede evaluar en forma mensual hasta el final de tratamiento.

En las visitas iniciales deben solicitarse controles hematológicos y hepatograma, los cuales se pueden espaciar a partir del tercer mes cada dos o tres meses. Los pacientes con hepatitis crónica o antecedentes de consumo de drogas o alcohol requieren un control más cercano.

En el caso de TB pulmonar debe solicitarse baciloscopia (sin cultivo) durante los primeros dos meses en todas las visitas. En pacientes adherentes no deben realizarse cultivos antes de cumplir los dos meses de tratamiento ya que durante ese tiempo la presencia de baciloscopia positiva no representa necesariamente fallo de tratamiento. En todos los casos de TB pulmonar deben evaluarse o referir a evaluación a todos los convivientes e indicar profilaxis con isoniacida a los convivientes con PPD positiva y radiografía de tórax normal.

Al cumplir el segundo mes debe realizarse una baciloscopia y cultivo para control de tratamiento y si es positivo, repetirlo al 3er mes y en todas las visitas subsiguientes en las que el paciente presente tos y expectoración hasta lograr dos cultivos negativos sucesivos. En las formas extrapulmonares la frecuencia y tipo de evaluación se establecerá de acuerdo al sitio comprometido y a la muestra obtenida.

Los controles radiológicos deben realizarse por lo menos al inicio y al final del tratamiento.

Una vez iniciado el TARV debe hacerse un control al mes a fin de identificar posibles intolerancias y detectar tempranamente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La CV y CD4 deben repetirse al menos cada 4 meses.

En todas las visitas debe evaluarse la adherencia a ambos tratamientos, la tolerancia y la respuesta clínica y de laboratorio.

Abandono de tratamiento

Las interrupciones son un problema frecuente y un potencial riesgo de desarrollo de resistencia. La conducta sugerida por varias guías internacionales es la siguiente:

- Interrupciones menores de 14 días durante la fase inicial: continuar el tratamiento, prolongando la fase inicial hasta completar 56 días.

- Interrupciones mayores de 14 días durante la fase inicial: reiniciar el tratamiento desde el principio. Se sugiere tomar muestras para cultivo y prueba de sensibilidad.
- Interrupciones en la fase de mantenimiento menores a 3 meses: se puede reiniciar la fase de mantenimiento y completar las dosis necesarias para completar el tiempo total.
- Interrupciones en la fase de mantenimiento mayores a 3 meses: evaluar el paciente, tomar las muestras para cultivo y prueba de sensibilidad y reiniciar un tratamiento nuevo. Tomar muestras para cultivo y prueba de sensibilidad.

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

Cuándo iniciar el TARV

La discusión de cuándo iniciar aplica a los pacientes que se encuentran sin tratamiento, ya que aquéllos que reciben TARV cuando se diagnostica la TB, deberían continuarlo. En todo caso, en estos últimos debe evaluarse si se encuentran en supresión virológica. En pacientes con carga viral detectable debería solicitarse prueba de resistencia y ajustar el tratamiento antirretroviral según la historia individual y los resultados.

Existen varios estudios (SAPIT, CAMELIA, STRIDE) que tratan de definir el mejor momento para el inicio del TARV según el CD4, estado general y localización. En base a estos resultados se recomienda:

- En pacientes con cifras de linfocitos CD4 $< 50 \text{ cél./mm}^3$, iniciar el TARV dentro de las dos semanas de iniciado el tratamiento de TB, una vez establecida la buena tolerancia al tratamiento.
- En pacientes con CD4 $> 50 \text{ cél./mm}^3$, iniciar el TARV dentro de las 8 semanas de iniciado el tratamiento de la TB.
- Se desconoce el momento óptimo de inicio del TARV en pacientes con meningitis tuberculosa. Iniciar el tratamiento tempranamente en pacientes avanzados puede aumentar la frecuencia de síndrome de reconstitución inmune, pero demorar el inicio en pacientes con menos de 100 CD4/mm^3 podría aumentar el riesgo de otras infecciones oportunistas.

Con qué iniciar tratamiento

El tratamiento de elección en pacientes sin TARV previo es un esquema basado en efavirenz, asociado a dos INTIs (tenofovir + lamivudina o emtricitabina o abavavir + lamivudina). Se recomienda utilizar la dosis habitual de efavirenz de 600 mg/día.

Esto permite mantener el uso de rifampicina, que se considera indispensable para el tratamiento. En caso de resistencia, intolerancia o contraindicaciones para el uso de efavirenz pueden utilizarse:

- Un régimen basado en dos INTIs más raltegravir (aumentando la dosis de raltegravir a 800 mg cada 12 hs., el doble de la dosis habitual).
- Un esquema basado en dos INTIs más un inhibidor de la proteasa reemplazando la rifampicina por rifabutina a una dosis ajustada de 150 mg/día.

- **No** está recomendado el uso de rifampicina con nevirapina, etravirina, rilpivirina, ni con elvitegravir/cobicistat.

En caso de pacientes con múltiples fallos previos o resistencia antirretroviral puede ser necesario construir un régimen personalizado que pueda utilizarse con rifampicina (o con rifabutina) utilizando:

- Dolutegravir (con rifampicina aumentar la dosis a 50 mg cada 12 hs., con rifabutina utilizar 50 mg/día)
- Maraviroc (con rifampicina aumentar la dosis a 600 mg cada 12 hs., con rifabutina 300 mg cada 12 hs., excepto que se utilice un IP reforzado con ritonavir; en ese caso utilizar 150 mg cada 12 hs.).
- Inhibidores de proteasa potenciados: utilizar solo con rifabutina 150 mg/día.

Reconstitución inmune

Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar un empeoramiento clínico de la tuberculosis representada por una exacerbación de los síntomas y signos clínicos con fiebre y/o adenopatías, o progresión radiológica entre 1 y 3 meses después de iniciado el tratamiento antirretroviral. Esto se denomina Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI). Los casos leves o moderados pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, paracetamol). En casos graves se recomienda entre 1 y 1.5 mg/kg/día de prednisona durante 1 a 2 semanas, reduciendo gradualmente hasta suspender en 3 ó 4 semanas.

TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se debe realizar seguimiento clínico con el fin de detectar y manejar en forma oportuna los efectos adversos a la medicación que pueden clasificarse en: menores (habitualmente no requieren suspender el tratamiento) o mayores (en los que se debe suspender).

Los efectos adversos menores más comunes son: intolerancia digestiva, que suele resolverse espaciando la medicación, agregando metoclopramida u omeprazol durante el menor tiempo posible.

Hepatitis inducida por drogas

Se define como una elevación de ALT/GPT de más de tres veces por sobre el límite superior normal con la presencia de síntomas de hepatitis (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia) o de más de cinco veces en ausencia de estos síntomas y en general se produce por H, R ó Z. La R suele dar más colestasis. Los factores de riesgo más frecuentes son el abuso de alcohol, hepatitis crónicas virales, cirrosis y edad mayor de 35 años.

Manejo de la hepatitis inducida por drogas

- Suspender todas las drogas o en casos graves reemplazarlas por al menos tres drogas no hepatotóxicas (etambutol, moxifloxacin, estreptomycin o cicloserin).
- Controlar con hepatograma semanal hasta que la ALT/GPT haya disminuido a menos de dos veces el límite superior normal.
- Reintroducir las drogas en forma secuencial, una por semana, siempre manteniendo al menos tres drogas activas y en el siguiente orden, si el hepatograma se mantiene estable:
 - Primera semana: R (asociada a E y moxifloxacin).
 - Segunda semana: H (asociada a R, E y moxifloxacin).
 - Tercera semana: reemplazar la moxifloxacin con Z.
- Si en algún momento el hepatograma empeora suspender definitivamente la última droga agregada.
- En todos los casos debe solicitarse serologías para hepatitis aguda (A, B ó C si no disponía previamente, considerar E). Debe interrogarse exhaustivamente sobre la ingesta de alcohol.

Reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente suelen aparecer en forma temprana, a menudo dentro de la primera fase del tratamiento. Si el paciente tiene petequias o plaquetas bajas considerar una reacción de hipersensibilidad a la rifampicina, suspender esta droga inmediatamente y no reintroducir. Si las plaquetas son normales se puede tratar sintómicamente con antihistamínicos y humectación de la piel, y continuar el tratamiento observando al paciente en forma cercana. Si se desarrolla exantema generalizado cutáneo, lesiones mucosas o fiebre se deben suspender todas las drogas y cuando el rash mejora se deben reintroducir en forma secuencial, comenzando con R y añadiendo una droga adicional cada dos o tres días. Si aparece una reacción luego de una droga se identifica como la causante de la misma. Algunos autores sugieren iniciar la rifampicina a dosis crecientes (150, 300, 450 y 600 mg).

Tabla: toxicidades más frecuentes

TOXICIDADES DESTACABLES	Droga responsable	Conducta
Exantema cutáneo o hipersensibilidad moderada a grave	R H Z E S	Suspender
Hipoacusia , acúfenos, vértigo, nistagmus	S	Suspender
Hepatotoxicidad	Z H R	suspender
Psicosis, crisis convulsiva, encefalopatía tóxica, coma	H	suspender
Neuritis óptica	E	suspender
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica,	R	suspender

agranulocitosis, vasculitis		
Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda	R	suspender
Anorexia, náuseas, dolor abdominal	Z R H E	Dar con la comida
Dolores articulares	Z H	AINE o paracetamol
Neuropatía periférica	H	Vitamina B6 100 a 200 mg /día
Somnolencia o insomnio, cefalea, ansiedad, euforia	H	Dar a la noche
Síndrome pseudogripal	R intermitente	Dar diario
Orina anaranjada	R	Tranquilizar paciente
Hiperuricemia	Z	Dieta y tratamiento

TUBERCULOSIS RESISTENTE

El diagnóstico de TB resistente se establece mediante la prueba de sensibilidad a drogas. Se puede presentar hasta en un 4% de los nuevos casos y en hasta un 20% de los re-tratamientos. Se han descrito varios brotes en personas HIV asociados a alta mortalidad y transmisibilidad.

Los diferentes tipos de resistencia se definen como:

- Monorresistencia: resistencia a sólo una droga.
- Polirresistencia: resistencia a H ó R más otra droga.
- Multirresistencia (MR): resistencia a H + R
- TB XR: resistente a H + R + a un inyectable de segunda línea como Kanamicina (Km), Amikacina (Am) o Capreomicina (Cm) + a una fluoroquinolona con acción antituberculosa, como moxifloxacina o levofloxacina.

Las TB MR y XR tienen mayor gravedad clínica y epidemiológica por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea; requieren un tratamiento individualizado. El manejo es complejo y debe ser conducido por un profesional experimentado y en consulta con centros especializados de tratamiento.

- Es necesario administrar al menos 5 drogas eficaces.
- Cuando sea posible, Z, E y moxifloxacina deben administrarse una vez al día. La combinación de Etionamida, Cicloserina y PAS se administra en dosis divididas durante el día con objeto de reducir los efectos adversos.
- Durante los primeros seis meses, agregar un fármaco inyectable y mantenerlo al menos hasta cuatro meses después de la conversión de los cultivos (2 cultivos mensuales consecutivos negativos).
- La duración del tratamiento es de 18 meses después de la conversión de los cultivos.

Drogas de segunda línea

Se deben utilizar:

	Drogas	Comentarios
Grupo 1 (fármacos antituberculosos orales de primera línea)		Utilizar cualquiera disponible. Empezar con cualquier fármaco antituberculoso de primera línea que tenga eficacia segura o casi segura (Z, E).
Grupo 2 (fármacos antituberculosos inyectables)	Streptomycin (S): 15 mg/kg/día Kanamicina (Km) y Amikacina (Am): 7,5 a 10 mg/kg/día Capreomicina (Cm): 15 mg/kg/día	Agregar un inyectable teniendo en cuenta los resultados de la sensibilidad y los antecedentes farmacológicos (Km, Am, S, Cm). Evitar la S, debido a las tasas elevadas de resistencia y la mayor incidencia de ototoxicidad.
Grupo 3 (fluoroquinolonas)	Ofloxacin 400 mg 2 veces por día Levofloxacin 750 mg/día Moxifloxacin 400 mg/día	Cuando se sospeche resistencia a Ofx o una TB-XDR, usar una fluoroquinolona de las últimas generaciones (Lfx, Mfx).
Grupo 4 (bacteriostáticos orales de segunda línea)	Acido Para aminosalicilico (PAS): 200 mg/kg/día Protionamida (Pto): 20 mg/kg/día Cicloserina (Cs): 15/mg/día Terizidona (Th): 20mg/kg/día	Agregar fármacos de este grupo hasta al menos cuatro con probabilidad de ser eficaces. Las PS no están normatizadas para este grupo (PAS, Cs, Th, Eto, Pto).
Grupo 5 (medicamentos cuya función es dudosa)	Clofazimine: 50 mg/día + un refuerzo mensual de 300 mg	Considerar su incorporación previa consulta con un experto en farmacoresistencia. Se recomienda agregar al menos dos, si se necesitan usar medicamentos de este grupo. Las PS no están estandarizadas para este grupo (Cfz, Lzd, Ipm/cilastatina, Amx/Clv, Th, H a altas dosis, Clr).

Recientemente se han aprobado dos drogas para tratamiento, no disponibles todavía en nuestro medio:

- Bedaquilina: droga aprobada en Europa. Baja interacción con TARV. Sinergia con pirazinamida. Bactericida. No debe usarse con rifampicina. Administrarla con comidas. La duración del tratamiento de 24 semanas.
- Delamanid: derivado del metronidazol, aprobado recientemente en Europa. Prolonga QT, pero no se han evaluado efectos adversos específicos.

INFECCIÓN LATENTE Y PROFILAXIS ANTITUBERCULOSA

Es la infección asintomática persistente y por bacterias viables que son controladas por el sistema inmune, por lo no se observan manifestaciones clínicas de tuberculosis activa.

Diagnóstico de infección latente

Se diagnostica por la respuesta a la estimulación con antígenos de *M. tuberculosis*:

- Respuesta in vivo: PPD (antígenos de un derivado proteico purificado) o prueba de tuberculina cutánea. En pacientes con infección por HIV se considera positiva cuando es \geq a 5 mm.
- Respuesta in vitro: QuantiFERON-TB y T-SPT-TB miden la cantidad de interferón gamma que secretan los linfocitos T humanos sensibilizados después de la exposición a los antígenos de *M. tuberculosis* principalmente el antígeno ESAT-6 (del inglés *early secreted antigen target*) y CFP-10 (del inglés *culture filtrate protein*). Estos antígenos son más específicos que los antígenos del derivado proteico purificado, dado que no tienen reacciones cruzadas con BCG o con el complejo de *M. avium*. Estas pruebas son más costosas y no están disponibles en la mayoría de los centros.

En pacientes HIV positivos debe realizarse la investigación de tuberculosis latente (PPD). Todos los casos con PPD positiva, deben ser evaluados para descartar una enfermedad activa. Se debe indicar quimioprofilaxis a todo paciente VIH positivo con:

- PPD 2UT > 5 mm.
- PPD negativa que sea un contacto íntimo de un paciente bacilífero.

Tratamiento para la infección latente

De elección

- Isoniacida 5 mg/kg/día (máx. 300 mg) durante 6 a 9 meses.

Alternativos

- Rifampicina 10 mg/kg/día durante 4 meses. Máx. 450 mg con peso < 45 kg y 600 mg con peso \geq 45 kg
- Isoniacida + rifampicina durante 3 meses
- Recientemente se ha demostrado la eficacia de la pauta isoniacida + rifapentina en forma semanal durante 3 meses.
- No hay consenso claro sobre la pauta de profilaxis en personas expuestas a TB multirresistente. Algunos autores recomiendan pirazinamida más moxifloxacina.

CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Se recomienda el tamizaje en las embarazadas HIV positivas, en particular en pacientes con cuadro clínico compatible, en aquéllas expuestas a casos bacilíferos y en las que tengan riesgo de progresión de enfermedad sin controles previos.

La evaluación diagnóstica en la mujer embarazada es igual a la de adultos en general. La radiografía torácica con protección abdominal resulta en una exposición fetal mínima. Puede observarse un aumento en complicaciones obstétricas como nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y muerte perinatal, sobre todo cuando el tratamiento para TB fue instaurado tardíamente. Existen casos raros de TB congénita.

La tuberculosis materna aumenta el riesgo de transmisión de HIV al producto de la concepción. Las mujeres embarazadas deben recibir tratamiento antirretroviral, aunque en ocasiones puede ser necesario retrasar el inicio de TARV o ajustarlo para evitar toxicidad o síndrome reconstitución inmune al igual que en los adultos fuera del embarazo.

En caso de diagnóstico de tuberculosis latente durante el embarazo, se debe considerar iniciar tratamiento **(BIII)**. Las mujeres que reciben isoniacida deben recibir suplemento con piridoxina por riesgo de neuropatía periférica.

El tratamiento sigue las mismas pautas que en adultos sin embarazo. Las cuatro drogas de primera línea tienen un buen perfil de seguridad y no han demostrado ser teratogénicas.

- Isoniacida: la hepatotoxicidad puede ocurrir con más frecuencia. Se recomienda el monitoreo mensual de las enzimas hepáticas durante el embarazo y postparto **(CIII)**.
- Rifampicina: dado un potencial riesgo aumentado de enfermedad hemorrágica relacionado a su uso en neonatos se recomienda profilaxis con vitamina K, 10 mg al neonato **(BIII)**.
- Pirazinamida: la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares aceptan su uso, aunque Estados Unidos no la recomienda en forma rutinaria. Las normas nacionales permiten su uso durante todo el embarazo.
- Etambutol: no se han detectado en niños anomalías oculares luego de haber sufrido exposición intraútero a esta droga.
- Rifabutina: si bien es categoría B, no hay datos claros del uso en el embarazo.
- Respecto a drogas de segunda línea se aconseja consultar con especialista. Varias drogas han mostrado toxicidad fetal en animales, pero debe evaluarse el costo-beneficio.
- Aminoglucósidos: se han asociado a ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se debe evitar estreptomina y kanamicina de ser posible **(AIII)**. Amikacina y capreomicina tienen riesgo teórico de ototoxicidad pero pueden ser alternativas en caso de ser necesario en casos de multirresistencia **(CIII)**.
- Quinolonas: son potencialmente teratogénicas y pueden causar deformidades óseas en animales. Generalmente no se recomiendan pero estas complicaciones no se han visto en estudios en humanos, por lo que podrían ser utilizadas en caso de ser necesario en TB multirresistente **(CIII)**.
- No hay datos de seguridad de bedaquilina y delamanid.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Mycobacterium tuberculosis*. En: 2005-2006 Medical Management of HIV infection. Bartlett J. and Gallant J. Johns Hopkins University School of Medicine. Pág 361-3.
2. Corbett EL, Watt CI, Waldker N et al. The growing burden of tuberculosis global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-21.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Dec 1, 2007 (DHHS)
4. Mathurin S. Fiebre de origen desconocido. Clínica y terapéutica de la infección por VIH y SIDA. UNR, 2003.
5. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas técnicas 2002. VIGIA, Ministerio de Salud de la Nación.
6. Thwaites G et al. The Influence of HIV Infection on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome in Adults with Tuberculosis Meningitis. J Infect Dis 2005;192:2134-41.
7. Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents. Clin Infect Dis 2005;40:S3.
8. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. MMWR, June 20, 2003/vol. 52/No. RR-11.
9. Up to date guidelines for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR March 10, 2000, 49, No. 9:185-9.
10. Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos de recursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente. Organización Mundial de la Salud, 2011.
11. Stagg H, Zenner D, Hans R et al. Treatment of Latent Tuberculosis Infection a Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161:419-28.
12. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Organización Mundial de la Salud, 2015.
13. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Emilio Coni", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), con base en la información oficial de los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 jurisdicciones del país. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2012.
14. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH. Guías para programas nacionales y otros interesados directos. Organización Mundial de la Salud, 2012
15. Getahun H, Mateelli A, Chaisson R et al. Latent Mycobacterium infection. Review article. N Engl J Med 2015; 32:212-35.
16. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Expert Group Meeting Report. Organización Mundial de la Salud, 2013.
17. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas 2013. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. E. Coni".
18. Recomendaciones de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013).
19. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis Normas Técnicas 2013. www.msal.gov.ar
20. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010;46(5):255-74.
21. Getahun H, Harrington M, O'Brien R et al. Diagnosis of smear-negative tuberculosis in people with HIV infection of AIDS in resource-constrained settings informing urgent policy changes. Lancet 2007;369:2042-9.
22. Vittor AY, Garland JM, Gilman RH. Molecular diagnosis of TB in the HIV positive population. Ann Glob Health 2014;80:476-85.
23. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med 2010;362:697-706.
24. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med 2011;365:1492-501.
25. Blanc FX, Sok T, Laureillard D 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.
26. Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med 2011;365:1482-91.
27. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 2009; 4:e5575.
28. Török ME, Yen NT, Chau TT et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. Clin Infect Dis 2011;52:1374-83.
29. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (2010 revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/> (Acceso el 21 de octubre de 2012).
30. De Castro N, Braun J, Charreau I et al. A randomised trial to estimate efficacy and safety of 2 doses of raltegravir and efavirenz for treatment of HIV-TB co-infected patients: ANRS 12 180 REFLATE TB trial. 19th International Conference on AIDS, abstract THLB01, Washington, DC, July 2012.
31. Philip N, William T, William DV. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. Malays J Pathol 2015;37(1):1-9.
32. http://www.who.int/hiv/topics/tb/getahun_standardized_screening_rule_meta_plos_2011.pdf

33. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
34. Lazenby G. Opportunistic infections in Women with HIV AIDS, *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):927-37.
35. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. *HIV Medicine* 2011; Suppl 2:102-8.
36. Bates M, Ahmed Y, Kapata N et al. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *Int J Infect Dis* 2015;32:124–7.
37. Baquero-Artigao F, Mellado Peña M, del Rosal Rabes T et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc)* 2015;83(4):285e1-8.
38. Zerbini E, Cudós Carolina et al. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013; 4ta ed. Santa Fe, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 2013.

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EMBARAZADAS

**Autores: Valeria Fink
Mónica Moyano**

CONSIDERACIONES GENERALES EN EMBARAZO

No hay estudios de magnitud que describan la epidemiología de las infecciones oportunistas en mujeres HIV positivas en embarazadas. Hasta el momento, no hay evidencia de que sea diferente de las mujeres HIV reactivas no embarazadas. Se deben considerar los cambios fisiológicos del embarazo que pueden dificultar el reconocimiento de las infecciones oportunistas y complicar los tratamientos por alteraciones de la farmacocinética.

En relación a las imágenes, el riesgo fetal no está aumentado con dosis acumuladas menores a 5 rads (límite mayor que la mayoría de los estudios por imágenes). El período más vulnerable es entre la semana 8 y 15 de gestación, siendo mínimo antes de las 5 y después de las 25. Dado este punto, el embarazo no debe ser causa para no realizar los estudios correspondientes ante la sospecha de una infección oportunista.

- Radiografía: en caso de requerir una radiografía de tórax, puede realizarse con muy poco riesgo utilizando protección abdominal. Se pueden realizar estudios de extremidades (a excepción de cadera) y cabeza y cuello. Se debe evitar la radiografía abdominal.
- Ecografía: es una opción segura.
- Tomografía: la tomografía abdominal está contraindicada y debe ser evitada. En otras localizaciones (cerebro, tórax, miembros), se puede realizar con poco riesgo para el feto dado que los tomógrafos más modernos tienen menor radiación. Se sugiere utilizar protección abdominal. Se puede utilizar contraste.
- Resonancia magnética: no hay datos concluyentes que hayan mostrado trastornos en el feto aunque la experiencia es limitada por lo cual no hay consideraciones particulares en relación al primer trimestre en relación a los otros. Sin embargo, es importante evaluar el costo-beneficio del estudio. No se recomienda el uso de gadolinio por haber evidencia de teratogénesis en algunos animales además de pasaje placentario al feto.
- Otros métodos: las biopsias de ganglio, hígado o punción lumbar no están contraindicadas en el embarazo al igual que procedimientos endoscópicos (tanto digestivos como respiratorios).

Se sugiere iniciar tratamiento antirretroviral si la mujer embarazada no está aún en tratamiento aunque la decisión de diferir el mismo por la presencia de una infección oportunista es similar a la mujer no embarazada. En los casos de exposición durante el primer trimestre a agentes con potencial teratogénico incierto, conviene realizar una ecografía cada 4-6 semanas durante el tercer trimestre para evaluar el crecimiento fetal y la cantidad de líquido amniótico.

Tabla 1: Drogas de uso frecuente en infecciones oportunistas y embarazo.

Droga	Categoría embarazo FDA	Comentarios
Trimetoprima Sulfametoxazol	C	Teratogénica en roedores. Podría producir deficiencia de ácido fólico en el feto causando anomalías congénitas si se usa en el primer trimestre. Algunos recomiendan suplementar con dosis mayores de folatos. Se debe evitar su uso cerca del parto debido a la posibilidad de la aparición de kernicterus en el recién nacido.
Dapsona	C	No hay datos en animales. La escasa experiencia en humanos no evidencia teratogenicidad. El uso a largo plazo de la dapsona podría asociarse con un riesgo leve de hemólisis materna y aumento del riesgo de kernicterus en el neonato. Los fetos expuestos con deficiencia de G6PD tienen un riesgo potencial muy bajo de anemia hemolítica.
Fluconazol	C (dosis bajas o monodosis) D (dosis más altas)	No hay datos en humanos bien controlados, pero el uso crónico de >400 mg/día en el embarazo sugirió una asociación con anomalías congénitas múltiples incluyendo: craneofaciales, extremidades, defectos cardiovasculares, retraso del crecimiento y sordera. Su uso en monodosis o bajas dosis no se han asociado a anomalías fetales. Dosis > 300 mg son consideradas teratogénicas. Se debe evitar el uso de azólicos durante el primer trimestre.
Itraconazol	C/D	Teratogénica en altas dosis en animales. Contraindicada, particularmente en el primer trimestre. Hay reportes de alteraciones esqueléticas y craneofaciales en humanos con exposición prolongada a fluconazol pero no se han visto defectos en otros estudios de exposición a itraconazol durante el primer trimestre. En general, se debe evitar el uso de azólicos durante el primer trimestre.
Anfotericina B	B	No se observaron efectos adversos fetales comunicados sobre su uso durante todo el embarazo. Es la opción preferida a los azólicos en el primer trimestre si se espera eficacia similar. Se debe controlar la función renal y la hipokalemia en el recién nacido.
Rifampicina	C	Teratogénica en altas dosis en roedores pero no en otros animales. No está asociada claramente con teratogenicidad en humanos. Se recomienda profilaxis con vitamina K al neonato por potencial riesgo aumentado de enfermedad hemorrágica (BIII) .
Isoniacida	C	No teratogénica en animales. Puede haber mayor frecuencia de hepatotoxicidad por lo que se recomienda el monitoreo mensual de las enzimas hepáticas durante el embarazo y postparto (CIII) . Se recomienda suplemento con vitamina B6 para prevenir neurotoxicidad materna y fetal.
Etambutol	B	Teratogénico a altas dosis en animales. No hay evidencia de neurotoxicidad en humanos.
Pirazinamida	C	No teratogénico en roedores. Experiencia limitada en humanos. En nuestro país, al igual que la OMS, se acepta su uso en el embarazo.
Claritromicina	C	No se recomienda de primera línea por estar asociado con aumento de defectos congénitos en roedores (BIII) . Dos estudios en humanos no evidenciaron defectos de nacimiento pero uno encontró aumento de aborto espontáneo.
Azitromicina	B	No teratogénica en animales. La experiencia en humanos durante el primer trimestre es limitada pero no sugiere

		alteraciones en el neonato.
Aciclovir	B	No teratogénico en animales. Hay amplia experiencia de uso durante todo el embarazo y se considera una droga segura.
Foscarnet	C	Se ha asociado a alteraciones esqueléticas en animales. Hay muy pocos datos en humanos.
Ganciclovir	C	Es embriotóxico en conejos y ratones y teratogénico en conejos; podría usarse en embarazadas luego del primer trimestre.
Pirimetamina	C	Teratogénico en roedores. No ha demostrado tener efectos adversos en humanos y se puede usar en forma segura luego del primer trimestre. Algunos recomiendan su uso junto a ácido fólico por ser antagonista del folato.
Sulfadiazina	B	Teratogénico en algunos estudios en animales. Sin evidencia de teratogenicidad en humanos. Puede usarse sin complicaciones en los segundo y tercer trimestres, aunque debe considerarse el riesgo de aumentado de hiperbilirrubinemia y kernicterus cerca del parto.
Clindamicina	B	Se considera segura durante todo el embarazo.
Quinolonas	C	Potencialmente teratogénicas y pueden causar deformidades óseas en animales. Estas complicaciones no se han evidenciado en estudios en humanos. Si bien en general su uso en el embarazo no está recomendado, podrían ser utilizadas en caso de ser necesario.
Benznidazol	No aprobado por la FDA	No hay estudios en animales. Benznidazol y nifurtimox están contraindicados en el embarazo, salvo cuando se trate de reactivaciones en las que habrá que valorar el riesgo-beneficio. Hay reporte de un caso de uso de benznidazol en el segundo trimestre sin problemas en el producto de la concepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (27-jul-15)
2. Greig JM, Wood CG, Clarke SU. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals. Special considerations in pregnancy. HIV Medicine 2011; Suppl 2:102-8.
3. The American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Amended 2014 (Resolution 39) en http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Pregnant_Patients.pdf
4. Expert Panel on MR Safety: Kanal E, Barkovich A, Bell Ch et al. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013. J Magn Reson Imaging 2013;37:501-30.

