

Módulo 2: VIH-SIDA

Coordinadora: Dra. Susana Cabrera

Prevención de la infecciones oportunistas en el paciente VIH

Dr. Raúl Rozada

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdeLaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones oportunistas (IO) se definen como aquellas que son más frecuentes o más severas a consecuencia de la inmunodepresión ocasionada por la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes portadores de VIH, si bien su incidencia ha disminuido desde la introducción del Tratamiento Antirretroviral altamente efectivo (TARV). Esta junto al mejor abordaje de las IO (en cuanto a prevención y tratamiento) y al uso de vacunas ha mejorado en forma notable la calidad de vida y supervivencia de los individuos portadores de VIH^(1,2).

No obstante lo anterior las IO siguen siendo la principal causa de morbilidad en el paciente VIH, especialmente a consecuencia de los siguientes puntos⁽³⁾:

1. Frecuentemente el paciente que presenta una IO, desconoce la infección por VIH.
2. Muchos pacientes si bien conocen su infección por VIH no acceden a la TARV por problemas vinculados a adicciones, trastornos psicológicos, motivos socioeconómicos y/o culturales.
3. Algunos pacientes que se encuentran bajo TARV, no tienen una respuesta virológica y/o inmunológica adecuada debido a distintos factores (adherencia, trastornos de la absorción, trastornos de la metabolización por interacciones farmacocinéticas y factores biológicos).

VIH e IO tienen una relación bidireccional. El VIH como sabemos es causa de la inmunodepresión que permite a los patógenos oportunistas causar enfermedad; cuando la IO se desarrolla, se altera el curso natural del VIH produciendo descensos en la población linfocitaria y aumentos en la carga viral, lo cual acelera la progresión del VIH. La TARV, a través del logro de sus objetivos terapéuticos, carga viral del VIH indetectable y recuperación inmunológica (linfocitos T CD4+), disminuye la incidencia de IO, así como el buen manejo de éstas mejora la evolutividad del VIH.

En el presente texto se jerarquizan aquellas infecciones que tienen mayor impacto en nuestro medio por su incidencia y gravedad. La revisión y recomendaciones se basan en las guías de prevención y manejo de IO en pacientes VIH infectados de los Centers for Disease Control and Prevention y HIV Medicine Association of the Infectious Diseases of Society of America^(4,5). Se describen a continuación el

significado de los niveles de recomendación utilizados en el texto.

Niveles de Evidencia y Recomendación

- | | |
|------|---|
| I. | Evidencia de por lo menos un estudio bien diseñado, controlado y randomizado. |
| II. | Evidencia de por lo menos un estudio bien diseñado, no randomizado, de cohortes o de control de casos (preferiblemente multicéntrico) o de varios estudios prospectivos o resultados dramáticos de experimentos no controlados. |
| III. | Opinión de expertos, reportes de comités de expertos o estudios descriptivos. |
| A. | Fuerte evidencia de eficacia y claro beneficio clínico avalan la recomendación. Se debe ofrecer siempre. |
| B. | Evidencia moderada de eficacia o fuerte evidencia pero solo con limitado beneficio clínico avalan la recomendación. Generalmente debe ser ofrecido. |
| C. | Evidencia de eficacia insuficiente o la evidencia de eficacia puede no superar las consecuencias adversas (toxicidad, interacciones farmacológicas, etc.). Recomendación opcional. |
| D. | Evidencia moderada de falta de eficacia o de consecuencias adversas, avalan la no recomendación. En general no debe ser ofrecido. |
| E. | Buena evidencia de falta de eficacia o de consecuencias adversas, avalan la no recomendación. Contraindicado. |

NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI. Ver Tabla I.

Es la infección del parénquima pulmonar causada por el hongo *Pneumocystis jirovecii*. En general la infección primaria se produce durante la infancia y causa la enfermedad por reactivación en la edad adulta a consecuencia de la inmunodepresión asociada al VIH, aunque también puede corresponder a una primoinfección^(6,7).

Alrededor del 90% de los casos se da en pacientes con una población de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ml, siendo otros factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad el porcentaje de linfocitos CD4+ menor a 14%, la asociación con candidiasis orofaríngea, pneumocistosis previa, neumonías bacterianas a repetición, pérdida de peso y alta carga viral⁽⁸⁾.

La incidencia es de 2 a 3 cada 100 pacientes portadores de VIH al año y se da especialmente en pacientes que previamente desconocían ser portadores de VIH, no recibían tratamiento o la población de linfocitos CD4+ era menor a 100 células/ml.

Prevención

Respecto al contacto con otros pacientes no hay datos concordantes respecto al uso de medidas de aislamiento, por lo que las mismas

Tabla I. Prevención de *Pneumocystis jirovecii*.

	Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	CD4+ inferior a 200 cel/ml		TMP/SMX 160/800 mg v/o día o 3 días/semana	Desensibilizar Otros fármacos (dapsona, pirimetamina, pentamidina aerolizada o atovaquona)	CD4+ superior a 200 cel/ml mantenido por 3 meses
Profilaxis secundaria	PCP previa				Ídem En casos de PCP con CD4+ superior a 200 cel/ml mantener por tiempo indefinido

Aclaraciones. PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

son opcionales, basados en la opinión de expertos.

La profilaxis primaria debe hacerse en base a la población linfocitaria. Cuando el recuento de CD4+ disminuye a menos de 200 células/ml es indicación para iniciar la profilaxis primaria en base a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). (IA)

También es indicación para el inicio la presencia de candidiasis orofaríngea (IIA), el porcentaje de CD4+ inferior al 14% y el estadio SIDA (IIB). En los pacientes cuyo seguimiento no se puede realizar en forma regular cada 1 a 3 meses debería considerarse el inicio de la profilaxis cuando el recuento de CD4+ está entre 200 y 250 cels/ml (IIB).

La posología recomendada (IA) es 1 comprimido de TMP/SMX fuerte al día o tres veces a la semana, o, 1 comprimido simple al día, si bien éste último es mejor tolerado, el fuerte ofrece protección cruzada frente a toxoplasmosis y a varias bacterias responsables de infecciones respiratorias⁽⁹⁾.

De surgir efectos adversos con este tratamiento, si los mismos no son graves debería mantenerse el mismo, no obstante de tener que suspenderlo se debería reinstalar lo antes posible una vez que desaparezca el efecto indeseado (IIA), pudiéndose optar por una reintroducción gradual del TMP/SMX (desensibilización - IB) o por indicar dosis menores según los expertos en el tema⁽¹⁰⁾.

Si el TMP/SMX estuviera contraindicado se puede optar por otras estrategias terapéuticas en base a dapsona, dapsona más pirimetamina y leucovorin, pentamidina aerolizada (administrada con el nebulizador Respigard II) o atovaquona (IB). Muchos de éstos no disponen en nuestro medio.

Se debe discontinuar la profilaxis primaria cuando haya habido una buena respuesta al TARV, con reconstitución inmune traducida por un recuento de CD4+ mayor a 200 células/ml mantenido por más de 3 meses (IA), ya que el mantener la profilaxis con esta cifra de CD4+, no disminuye el riesgo de desarrollar una pneumocistosis pulmonar y sí agrega mayor incidencia de efectos adversos, mayor interacción farmacológica, mayor desarrollo de resistencia de los microorganismos y mayores costos.

Si la población linfocitaria descendiera nuevamente a cifras de CD4+ menores a 200 células/ml se debería reintroducir la profilaxis primaria⁽¹¹⁾.

La profilaxis secundaria se debe indicar cuando el paciente haya presentado una pneumocistosis pulmonar (IA), también en base a TMP/SMX y se debe mantener hasta lograr la reconstitución inmune bajo TARV con cifras de CD4+ superiores a 200 células/ml mantenida por 3 meses, momento en el cual se debe suspender la misma (IIB). Una situación especial es cuando la pneumocistosis se da con recuentos de CD4+ superiores a 200 células/ml, en esta circunstancia se debería considerar mantener la profilaxis secundaria de por vida independientemente del recuento de CD4+ (IIIC).

TOXOPLASMOSIS ENCEFÁLICA. Ver Tabla II.

La toxoplasmosis encefálica es causada por el protozooario *Toxoplasma gondii*. Casi exclusivamente se produce por la reactivación del protozooario que se encuentra en forma de quiste en distintos tejidos. La infección primaria aunque excepcional, es posible. Lo anterior explica que la mayoría de los pacientes que desarrollan una toxoplasmosis son seropositivos para *Toxoplasma Gondii*.

El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con cifras de CD4+ menores a 100 células/ml siendo notorio el riesgo con recuentos de CD4+ inferiores a 50 células/ml, siendo la forma de presentación

más frecuente la encefalitis focal o multifocal, que sin tratamiento tiene una elevada mortalidad. Otras formas de presentación aunque no tan frecuentes son la coriorretinitis, neumonía y lesiones multifocales en distintos órganos y sistemas.

En los pacientes recientemente diagnosticados de VIH, se debería solicitar serología para toxoplasmosis en vistas a determinar si el paciente tiene una infección latente por *Toxoplasma gondii*.

Prevención

Como medidas para evitar la exposición al *Toxoplasma gondii* debe evitarse el consumo de carne cruda o poco cocida. Debe recomendarse una buena higiene de manos luego de la manipulación de carne cruda, de la realización de tareas de jardinería y de la manipulación de tierra. También se debe lavar cualquier fruta o verdura antes de consumirla. Los pacientes que tengan gatos como mascotas deben cambiar a diario la caja de arena dispuesta para las deposiciones y si es posible esta tarea la debe realizar una persona no infectada con VIH y no embarazada; de no ser posible lo anterior se debe realizar una minuciosa higiene de manos. Debe evitarse tener los gatos dentro de la casa y adoptar estas mascotas de la vía pública. La alimentación de estos animales debería ser con alimentos comerciales, evitando darles carne cruda o mal cocida.

En cuanto a la profilaxis primaria la misma esta indicada en pacientes seropositivos para *Toxoplasma gondii* con recuentos de CD4+ inferiores a 100 cels/ml. (IIA). El uso de 1 comprimido diario de TMP/SMX fuerte (doble dosis) es el tratamiento de elección (IIA), también puede tomarse tres veces a la semana (IIIB).

Si el TMP/SMX estuviera contraindicado la opción es el uso de dapsona más pirimetamina y leucovorin (IB). Atovaquona con o sin pirimetamina y leucovorin también es una opción (IIIC).

La monoterapia con pirimetamina, dapsona, azitromicina, claritromicina o pentamidina aerolizada no están recomendadas. Cuando el paciente reciba algunos de estos planes para la profilaxis de PCP y si el mismo es seronegativo para toxoplasmosis, debe ser revalorado cuando su población linfocitaria aumente a mas de 100 CD4+/ml en busca de una seroconversión, con el objetivo de adecuar el tratamiento profiláctico.

Una vez iniciada el TARV y reconstituido el sistema inmune con cifras de CD4+ superiores a 200 células/ml mantenidas por 3 meses debería ser discontinuada la profilaxis para toxoplasmosis (IA).

Si la población linfocitaria descendiera nuevamente a cifras de CD4+ menores a 100-200 células/ml se debería reintroducir la profilaxis primaria.

Una vez que el paciente ha presentado una toxoplasmosis y ha completado el tratamiento, se debe indicar profilaxis secundaria en base a pirimetamina, sulfadiazina y leucovorin (IA) régimen que también protege contra *Pneumocystis jirovecii*, la misma debe mantenerse hasta que se logre la reconstitución inmune con la TARV. En los pacientes con intolerancia a las sulfas la opción es pirimetamina más clindamicina (IB), aunque este régimen no protege de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Atovaquona con o sin pirimetamina o sulfadiazina es otra opción para la profilaxis secundaria, aunque más cara (IIB).

Un pequeño estudio no controlado mostró eficacia de la profilaxis secundaria con TMT/SMX.⁽¹²⁾ En nuestro medio un estudio descriptivo reportó la eficacia de la profilaxis secundaria con pirimetamina mas TMT/SMX, lo que permitió reducir el número de comprimidos sin observarse recaídas⁽¹³⁾.

La profilaxis secundaria puede suspenderse luego que se logre

Tabla II. Prevención de Toxoplasmosis encefálica.

	Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	CD4+ inferior a 100 cels/ml en pacientes con infección latente	Dieta Higiene de manos Cuidados de mascotas	TMP/SMX (160/800 mg v/o día) o trisemanal	Desensibilización Otros fármacos	CD4+ superior a 200 cel/mL mantenido por 3 meses
Profilaxis secundaria	Luego de completar el tratamiento de la infección activa		Pirimetamina 25 mg v/o día + Sulfadiazina 2 gr v/o día + Leucovorin 15 mg v/o c/8hs	TMP/SMX (160/800 mg v/o día) + Pirimetamina 25 mg v/o día + leucovorin 15mg v/o c/8hs	CD4+ superior a 200 cel/mL mantenido por 6 meses

la reconstitución inmune bajo TARV con cifras de CD4+ mayores a 200 células/ml mantenidas por lo menos 6 meses (IB) ⁽¹⁴⁾.

Si las cifras de CD4+ caen nuevamente a cifras menores a 200 células/ml se debería reiniciar la profilaxis secundaria (IIIA).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. Ver Tabla III.

Se estima que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) es la causa de muerte en el 13% de los pacientes con SIDA. El MT se transmite por vía aerógena y en general es controlado por el sistema inmune persistiendo el bacilo en forma latente por años. La enfermedad en general se produce luego de la reactivación de los bacilos latentes aunque puede ser también la consecuencia de la progresión de una primoinfección, este último mecanismo se da en un tercio de los pacientes VIH positivos.

A diferencia de otras IO el recuento de CD4+ no es un indicador de riesgo para el desarrollo de la infección en los pacientes VIH. Son predictores de riesgo más importantes el vivir o trabajar en comunidades cerradas o lugares con alta incidencia de infección por MT como cárceles u hospitales.

No obstante lo anterior, la forma de presentación de la enfermedad si depende del grado de inmunodepresión. En los pacientes con recuentos de CD4+ por encima de 350 células/ml la enfermedad limitada a los pulmones es la forma de presentación habitual y se acompaña de las manifestaciones radiológicas características, aunque el compromiso extrapulmonar es más frecuente que en los pacientes VIH negativos por lo cual se debe tener alta sospecha del mismo.

A medida que la inmunodepresión se acentúa las características radiológicas cambian y se hace más frecuente el compromiso de lóbulos inferiores, del intersticio y miliar, siendo poco frecuente la cavitación. Incluso puede verse radiografía de tórax normal.

Cuando las cifras de CD4+ descienden por debajo de 200 células/ml son más habituales las manifestaciones extrapulmonares como la meningitis, pericarditis, linfadenitis y pleuritis con o sin compromiso pulmonar, puede incluso presentarse como una infección sistémica con rápida progresión y sepsis.

En pacientes con inmunodepresión severa aparecen las formas subclínicas u oligosintomáticas y una vez instaurado el TARV y lograda la reconstitución inmune aparecen las manifestaciones características.

Como primer aproximación para valorar la infección por MT se debe verificar si el paciente tiene o no infección latente (IIA). Si no la tiene y su recuento de CD4+ es menor a 200 células/ml, una vez iniciado el TARV y lograda la reconstitución inmune con cifras de CD4+ de 200 células/ml o más se debe revalorar la infección latente (IIIA). En pacientes con alto riesgo de infección como expresidiarios, usuarios de drogas, personas que viven en comunidades cerradas o que presentan otro factor de riesgo sociodemográfico deben ser revaloradas anualmente buscando infección latente (IIIA).

El test cutáneo de tuberculina o intradermoreacción de Mantoux con inyección cutánea de 0.1 ml de derivado purificado de proteína (PPD), es el test utilizado en nuestro medio para evaluar la presencia de infección por MT. No es específico para infección por *M. tuberculosis*; en previamente vacunados por BCG o en infección por otras micobacterias, puede ser falsamente positivo mientras que en pacientes severamente inmunodeprimidos puede ser falsamente negativo. El test es considerado positivo en VIH positivos cuando la induración es ≥ 5 mm, a las 48 horas. La confirmación de la infección latente requiere descartar infección activa a través de la realización de una radiografía de tórax y evaluación clínica (IA).

Prevención

Para prevenir la exposición del paciente a MT el mismo debe ser asesorado sobre el riesgo de contraer la infección por MT si va a estar en comunidades cerradas u otros lugares con alta transmisión de la enfermedad como cárceles y hospitales (IIIB). También se deben instaurar medidas de aislamiento respiratorio en pacientes con sospecha o confirmación de infección por MT (IIA). Aquellos que presentan infección por MT y van a regresar a comunidades cerradas o con ambientes con alta transmisibilidad para MT deben antes haber completado por lo menos 2 semanas de tratamiento, deben tener también tres baciloscopías negativas de buena calidad y separadas por 8 horas, y tener una buena evolución clínica (IIIA) ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la profilaxis primaria de la infección por MT (corresponde al tratamiento de la infección latente por MT) debe indicarse en pacientes sin evidencia de infección activa por MT y que se confirmó la infección latente por MT, siempre y cuando no hayan sido tratados anteriormente para infección activa o latente (IA). También debe iniciarse en pacientes sin evidencia de infección latente pero que hayan tenido contacto estrecho con pacientes con tuberculosis pulmonar (IIA) y en aquellos pacientes con historia de tuberculosis previa que no hayan sido tratados o hayan recibido tratamiento incompleto (IIA).

Las opciones de tratamiento son la INH diaria (IIA) o dos veces a la semana (IIB) por 9 meses. En estos pacientes se debe complementar el tratamiento con piridoxina (vitamina B6) para evitar la neuropatía periférica. En aquellos en que no este indicada la INH o que haya noción de contacto a MT resistente a INH puede utilizarse la RIF por 4 meses (IIIB). De haber noción de contacto a MT multirresistente a INH/RIF antes de iniciar tratamiento debe valorarse el riesgo de resistencia a otras drogas antimicobacterias y las decisiones terapéuticas deberían hacerse en consulta con las autoridades de salud pública (IIA). Cualquiera de los tratamientos anteriormente descritos deben realizarse bajo estricta supervisión (IA) y debe discontinuarse una vez completado (IIA).

La profilaxis secundaria no es necesaria una vez completado con éxito el tratamiento de la tuberculosis activa (IID).

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (MAC). Ver Tabla IV.

Los pacientes con infección VIH e inmunosupresión severa ($CD4 < 50$ células/ml) es la población con mayor riesgo de infección generalizada por MAC, siendo la etiología en mas del 95% por *Mycobacterium avium*. La presentación clínica mas frecuente es de disfunción de múltiples órganos con fiebre, adelgazamiento, diarrea, anemia, visceromegalias y linfadenopatías.

Prevención

Los pacientes con menos de 50 CD4/ml deben recibir profilaxis primaria para MAC (IA). Los agentes preferidos son azitromicina o claritromicina (IA) ^(16,17). Sí bien la asociación de azitromicina con rifabutina es mas efectiva en profilaxis que azitromicina sola, no se recomienda esta asociación dado que aumenta los efectos adversos, es mas costosa y no aporta un beneficio en la sobrevida. Por otra parte, rifabutina no está disponible en nuestro medio. No se recomienda el screening rutinaria en búsqueda de infección por MAC, dado que su presencia en el árbol respiratorio y tracto gastrointestinal no significa enfermedad.

La profilaxis primaria puede discontinuarse con seguridad en pacientes que recuperan su CD4 a mas de 100 células/ml bajo TARV estable, por mas de 3 meses (IA) y debe reintroducirse sí el recuento de CD4 desciende nuevamente a menos de 50 CD4/ml (IIIA) ^(18,19).

Respecto al mantenimiento de profilaxis secundaria luego del

Tabla III. Prevención de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

	Crterios de inicio	Medidas higiéniico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Crterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	Infección latente Contactos de pacientes con BK pulmonar AP de BK no tratada o tratamiento incompleto	Evitar la exposición al BK	Isoniacida 5 mg/Kg/día o bisemanal por 9 meses	Rifampicina 10 mg/Kg/día por 4 meses	Tratamiento completo
Profilaxis secundaria	No es necesaria en pacientes que hayan completado el tratamiento				

tratamiento de la enfermedad esta debería ser suministrada al menos hasta la recuperación inmunológica bajo TARV. (IIA) Si bien existen pocos datos, se recomienda discontinuar la profilaxis cuando el recuento de CD4 asciende a más de 100 células/ml, como consecuencia del TARV, y se mantiene al menos 6 meses (IIB) y debe ser reintroducida si regresan a valores inferiores a 100 CD4/ml. (IIIA) ⁽²⁰⁾

INFECCIÓN RESPIRATORIA BACTERIANA.

La neumonía bacteriana comunitaria (NAC) es más frecuente y existen reportes de mayor mortalidad en los pacientes portadores de VIH independientemente del estadio de su enfermedad y de la población linfocitaria. Al igual que en los pacientes VIH negativos los microorganismos más frecuentemente involucrados en la neumonía comunitaria son el *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus*. Otros patógenos bacterianos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, son reportados con más frecuencia en población VIH. Pueden estar involucrados microorganismos atípicos, como en la población general, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y especies de *Chlamydia*. ^(21,22)

Prevención

No existen medidas efectivas para prevenir la exposición a los patógenos causales.

Como medida de profilaxis primaria en pacientes VIH positivos con recuentos de CD4+ por encima de 200 células/ml debe indicarse la vacunación antineumocócica siempre que no se haya vacunado en los 5 años previos (IIA).

Si la cifra de CD4+ es menor a 200 células/ml la vacunación también puede ser indicada (IIIC).

La revacunación puede realizarse en pacientes previamente inmunizados cuando su valor de CD4+ era menor a 200 células/ml, una vez que el valor de CD4+ haya ascendido a más de 200 células/ml como respuesta a la reconstitución inmune del TARV, algunos expertos recomiendan repetir la vacunación cada 5 años (IIIC). ⁽²³⁾

La vacunación contra la gripe (con virus inactivos) está indicada para prevenir la neumonía bacteriana que ocurre como complicación de la gripe, en todos los pacientes VIH positivos (IIIA), estando contraindicada la vacuna con virus atenuado (IIIE).

Si bien el uso de TMP/SMX en profilaxis de PCP como el uso de azitromicina o claritromicina en profilaxis de MAC, han demostrado disminuir la incidencia de neumonía bacteriana, no se recomienda el uso de estos ATB como profilaxis de la NAC, dado que el riesgo de seleccionar resistencia supera al beneficio que aporta el uso en profilaxis. (IIID)

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA. Ver Tabla V.

La candidiasis esofágica y orofaríngea es frecuente y es consecuencia de la levadura *Candida albicans* la mayoría de las veces. La infección orofaríngea es un marcador de inmunodepresión y aparece

en general con recuentos de CD4+ inferiores a 200 células/ml.

Prevención

No hay medidas para prevenir la exposición a este hongo dado que es un organismo comensal de las superficies cutaneomucosas de individuos VIH negativos y sanos.

La profilaxis primaria tampoco está indicada dado que la infección a nivel de las mucosas asocia muy baja mortalidad, el tratamiento de la infección aguda es muy efectivo, la profilaxis induciría el desarrollo de especies resistentes, aumenta la incidencia de interacciones farmacológicas y además tiene un costo elevado (IIID). Además el TARV reduce la incidencia de candidiasis (IA). ⁽²⁴⁾

Tampoco está indicada la profilaxis secundaria por las mismas razones (IIID). Sin embargo si las recurrencias son frecuentes y severas puede indicarse profilaxis secundaria en base a fluconazol para la candidiasis orofaríngea (IB) o vulvovaginal (IC).

Para los casos de candidiasis esofágica recurrente puede indicarse fluconazol diario (IB). ⁽²⁵⁾

Si la profilaxis secundaria fue instituida, si bien no hay datos disponibles, sería razonable suspenderla una vez alcanzado un recuento de CD4+ mayor a 200 células/ml, luego de comenzado el TARV (IIIC).

CRIPTOCOCCOSIS. Ver Tabla VI.

La gran mayoría de casos de infección criptocócica en pacientes VIH positivos es causada por *Cryptococcus neoformans*, raramente es causada por *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*. La mayoría de los casos se ve en pacientes con recuentos de CD4+ inferiores a 50 células/ml.

En general la forma de presentación es una meningitis o meningoencefalitis subaguda, en la cual las manifestaciones clásicas de la meningitis (como rigidez de nuca y fotofobia) aparecen solo en una cuarta parte de los pacientes.

Prevención

No hay medidas para prevenir la exposición al *Cryptococcus neoformans*, aunque la manipulación de aves incrementaría levemente el riesgo de infección.

En cuanto a la profilaxis primaria si bien los estudios indican que el tratamiento con fluconazol e itraconazol en pacientes VIH positivos con recuentos de CD4+ inferiores a 50 células/ml. disminuyen la incidencia de la infección, la mayoría de los expertos en el manejo de VIH no recomiendan este tratamiento de rutina con estos agentes dada la falta de beneficios sobre la supervivencia asociados a esta profilaxis, las interacciones farmacológicas, la inducción de resistencia y los costos elevados (IIID).

En los pacientes que han completado las primeras diez semanas de tratamiento de la criptococosis, se debe indicar profilaxis secundaria en base a fluconazol 200mg vía oral diarios, hasta que se logre la reconstitución inmune luego de iniciada el TARV (IA). Si no pudiera

Tabla IV. Prevención de Infección por *Mycobacterium avium* Complex.

	Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	CD4+ < 50 cel/mL		Azitromicina 1000 mg v/o semanal	Claritromicina 500 mg v/o c/12 horas	CD4+ superior a 100 cel/ml mantenido por 3 meses
Profilaxis secundaria	Luego de completado el tratamiento de la infección activa				CD4+ superior a 100 cel/ml mantenido por 6 meses

Tabla V. Prevención de Candidiasis mucocutánea.

	Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	No recomendada				
Profilaxis secundaria	Candidiasis recidivante y severa (OF o VV). Candidiasis esofágica recurrente		Fluconazol 100mg a 200mg v/o día		CD4+ superior a 200 cel/ml por 3 meses

Aclaraciones. OF: orofaríngea. VV: vulvovaginal.

indicarse fluconazol puede usarse itraconazol sabiendo que no es tan efectivo como el fluconazol como profilaxis secundaria (IB).^(26,27)

Se debería discontinuar la profilaxis secundaria una vez lograda la reconstitución inmune con el TARV, con recuentos de CD4+ superiores a 200 células/ml mantenidos por lo menos 6 meses (IIB). Sin embargo algunos especialistas en el manejo de VIH postulan que debería realizarse una punción lumbar para obtener cultivos y determinación de antígenos de *Cryptococcus neoformans*, los cuales deberían ser negativos previo a la suspensión de la profilaxis secundaria, incluso en pacientes asintomáticos (IIIC).

La profilaxis secundaria debería reiniciarse si la población linfocitaria nuevamente desciende a menos de 200 CD4+/ml (IIIA).

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS. Ver Tabla VII.

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia Herpesvirus y puede ocasionar infección localizada o diseminada, en pacientes con inmunodepresión severa, en general con recuentos de CD4+ menores a 50 células/ml y en pacientes que no han recibido o han tenido una mala respuesta al TARV. Otros factores que se asocian a un riesgo incrementado de presentar una infección por CMV son el haber presentado otra IO previamente y una carga viral superior a 100.000 copias/ml.

La infección por CMV se da la mayoría de las veces en individuos seropositivos para CMV, constituyendo una reactivación siendo la forma de presentación más común la retinitis, en general unilateral. Otras formas menos frecuentes son la colitis, esofagitis, neumonitis y manifestaciones neurológicas.

Prevención

Respecto a las medidas para evitar la transmisión del CMV, en los pacientes VIH positivos que pertenecen a grupos sociodemográficos con baja prevalencia de infección por CMV, se deben solicitar anticuerpos antiCMV (IIIB). Se debe informar a los pacientes VIH positivos sobre las vías de transmisión del virus (semen, secreciones cervicovaginales y saliva) y debe recomendarse el uso de preservativos de látex para evitar la transmisión del CMV y de otras enfermedades de transmisión sexual (IIA). Los pacientes VIH positivos que trabajan en guarderías o cuyos hijos van a guarderías deben estar informados del riesgo de adquirir la infección por CMV (IB), a su vez los padres de niños VIH positivos también deben estar en conocimiento del riesgo de infección por CMV en estos centros (IIIB). El riesgo de infección por CMV puede ser disminuido con buenos hábitos de higiene, por ejemplo una buena higiene de manos y el uso de guantes de látex (IIA).

Como profilaxis primaria la mejor medida es el TARV con cifras de CD4+ mantenidas por encima de 100 células/ml. Otro elemento importante en la profilaxis de la infección severa por CMV es el reconocimiento precoz de las manifestaciones de la enfermedad, se debe recomendar la consulta regular para valorar la agudeza visual (IIIB) y cuando el recuento de CD4+ es inferior a 50 células/ml debe realizarse fondo de ojo por oftalmólogo en forma regular (IIIC). Si bien el uso de valganciclovir podría ser efectivo en pacientes con

CD4 menores a 50 células/ml, el riesgo de desarrollo de resistencia, los costos y la falta de beneficio demostrado en la sobrevida, hacen que se desaconseje su uso (ID).

La profilaxis secundaria luego del tratamiento de la enfermedad, está indicada hasta que se logre la reconstitución inmune con el TARV (IA). Las opciones terapéuticas son el valganciclovir oral o ganciclovir parenteral (IA). Otras opciones no disponibles en nuestro medio son foscarnet parenteral, ganciclovir más foscarnet, cidofovir parenteral. Para los casos de retinitis por CMV puede usarse el ganciclovir con implante intraocular (IA). La terapia intraocular no protege de la retinitis contralateral ni de la enfermedad sistémica por lo que se le debe asociar valganciclovir oral por lo menos hasta que se logre la reconstitución inmune con el TARV (IIIB). Para la enfermedad gastrointestinal no se recomienda la profilaxis secundaria salvo los casos de recaídas (IIB) y para los casos de neumonitis no está establecido el valor de la profilaxis secundaria.

La profilaxis secundaria puede ser discontinuada cuando se logra la reconstitución inmune una vez iniciado el TARV, con recuentos de CD4+ superiores a 100 células/ml mantenidos por lo menos 6 meses (IIB), aunque cuando la afección es ocular, es una decisión en conjunto con el oftalmólogo, quien valorará la localización anatómica de la lesión, la visión contralateral y la posibilidad de un monitoreo oftalmológico regular (IIB).⁽²⁸⁾ Por lo tanto estos pacientes deben tener un seguimiento oftalmológico regular para despistar recaídas de retinitis a ese nivel o uveítis de reconstitución inmune, en forma óptima cada 3 meses (IIA).

Cuando la cifra de CD4+ cae nuevamente por debajo de 100 células/ml debe reiniciarse la profilaxis secundaria (IIIA).

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; 194: 11-9.
3. Perbost I, Malafrente B, Pradier C, et al. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection?. *HIV Med* 2005; 6: 232-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Early Release* 2009; 58: 1-207
5. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. June 18, 2008. www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI000999.pdf
6. Huang L, Morris A, Limper A, Beck J. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP). *American Thoracic Society Documents. Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: 655-664.
7. Thomas C, Limper A. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487-98.
8. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, et al. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in United States: reassessment of indications for

Tabla VI. Prevención de Criptococosis.

	Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
Profilaxis primaria	No recomendada				
Profilaxis secundaria	Tratamiento de la criptococosis por 10 semanas	Evitar contacto con aves	Fluconazol 200 mg v/o día	Itraconazol 200 mg v/o día	CD4+ mayor a 200 cel/ml mantenido por 6 meses

Tabla VII. Prevención de infección por CMV.

Criterios de inicio	Medidas higiénico ambientales	Primera línea terapéutica	Opción terapéutica	Criterios de suspensión (bajo TARV)
No recomendada	Métodos de barrera Higiene de manos	TARV manteniendo CD4+ superior a 100 cel/ml Diagnóstico precoz (evita la infección diseminada)		
Luego de tratamiento completo de la infección activa		Valganciclovir	Ganciclovir intraocular	CD4+ superior a 100 cel/ml mantenido por 6 meses

- chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1126-32.
9. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999; 29: 775-83.
 10. Para MF, Finkelstein S, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 337-43.
 11. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena Jm, et al. A randomized trial of discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001; 344: 159-67.
 12. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1342-4.
 13. Pérez Sartori G, Medina J, Vagnoni A, Savio E. Low dose of cotrimoxazole plus pyrimethamine could be a good alternative maintenance regimen for Toxoplasmic encephalitis in HIV. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention incorporating the 19th ASHM Conference. July 22-25, 2007. Sydney, Australia. Abstract CDB132.
 14. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open-label, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 79-89.
 15. CDC, Jensen PA, Lambert LA, et al. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*, 2005. 54: 1-141.
 16. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 392-8.
 17. 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: 1289-97.
 18. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 2000; 342: 1085-92.
 19. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex in patients with antiretroviral therapy-induced increases CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med* 2000; 133: 493-503.
 20. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52.
 21. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 2001; 184: 268-77.
 22. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 85-95.
 23. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical experience of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004; 22: 2006-12.
 24. Fitchtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 749-56.
 25. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection: an history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1473-80.
 26. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against persistent infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 239-50.
 27. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 565-71.
 28. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 23-31.

Vacunación en el paciente con virus de inmunodeficiencia humana

Dra. Gabriela Pereira

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dr. Álvaro Tondo

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

IMPORTANCIA DEL TEMA

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) continúan siendo un grave problema de salud a nivel mundial. La mayoría de los infectados son personas jóvenes, en etapa laboral activa y en los últimos años la epidemia se ha desplazado hacia pacientes más jóvenes y mujeres.

El patrón epidemiológico de la infección por VIH cambia con la introducción de las terapias antirretrovirales de alta actividad (TARV) que consiguen suprimir la replicación del virus, con incremento de los linfocitos T CD4+, disminuyendo la morbimortalidad de la infección por el VIH.

Una de las complicaciones más frecuentes derivadas de la inmunosupresión de los pacientes VIH son las infecciones. Dada la larga evolución de la enfermedad con deterioro progresivo del sistema inmunitario, la producción de anticuerpos frente a patógenos infecciosos representa un aspecto de fundamental importancia, siendo la vacunación una de las medidas preventivas a implementar en los pacientes infectados por el VIH.⁽¹⁾

Aunque la indicación de inmunización en VIH es similar al no-VIH, la infección por VIH puede alterar la eficacia y la seguridad de las vacunas. La activación del sistema inmune tiene un rol importante en la patogénesis del VIH, ya que la activación de células CD4 en respuesta a determinados estímulos determina una mayor susceptibilidad de estas células a ser infectadas por el VIH. Estas observaciones sugieren que el estímulo que produce la vacunación en el sistema inmune podría acelerar la progresión del VIH. Si bien se describen aumentos transitorios de la viremia RNA-VIH siguiendo a la vacunación, no hay evidencias que esta respuesta determine un peor pronóstico del individuo infectado. Por tanto la infección por el VIH no es contraindicación para la vacunación.

En general la respuesta a la vacunación es menor en estos pacientes que en individuos inmunocompetentes.

Como recomendaciones generales de inmunizaciones en VIH surge:

- En lo posible, suministrar vacunas cuando el paciente tiene una inmunidad preservada o se encuentre bajo tratamiento antirretroviral estable y carga viral indetectable.
- No suministrar vacunas a virus vivos.

HEPATITIS B

Las hepatopatías son una de las causas principales de morbimortalidad en los individuos infectados por el VIH, la hepatitis crónica B y la hepatitis a virus C son las etiologías más frecuentes de las mismas.

⁽²⁾ Dado que el virus de hepatitis B (VHB) y el VIH comparten vías de transmisión la coinfección por ambos virus es relativamente frecuente, dependiendo de la prevalencia local de ambas infecciones. Por otra parte, el infectado VIH tiene un riesgo 3 a 6 veces mayor de convertirse en un portador crónico del VHB luego de la infección aguda, tiene también una progresión más rápida a la cirrosis y el hepatocarcinoma. De constituirse una infección crónica la viremia del VHB suele ser más elevada en co-infectados con VIH respecto a no-VIH, y por lo tanto aumenta la transmisibilidad del VHB.

Todo paciente con diagnóstico nuevo de infección por VIH, debe realizarse serología para VHB para descartar infección concomitante o estado de portador crónico, evaluando la situación inmunológica contra el VHB previo a la vacunación.⁽³⁾

La vacunación para el VHB en esta población reduce el riesgo de infección aguda. La vacunación es segura en los pacientes VIH, si bien el porcentaje de respuesta a la misma es menor en estos individuos comparando con pacientes seronegativos.

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis de la vacuna, en tiempo 0, 1 y 6 meses, produciendo en individuos inmunocompetentes, una respuesta protectora del 30 al 55% luego de la primera dosis, de 75% luego de la segunda dosis y del 90% luego de la tercera dosis, el porcentaje de respuesta es menor en los pacientes infectados por el VIH que puede ir del 17 al 56%, dependiendo del recuento de CD4+. Adicionalmente los títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHBs) posteriores a la vacunación son menores y tienen una menor duración. No obstante los pacientes que logran y mantienen concentraciones plasmáticas suficientes de antiHBs en respuesta a la vacunación tienen protección contra la hepatitis B.

La respuesta a la vacunación esta directamente relacionada con el recuento de CD4 de los pacientes, también habría relación con los niveles de carga viral, los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral tienen mejor respuesta a la vacunación que los que no reciben tratamiento. La ausencia de respuesta se define como un nivel de antiHBs menor de 10 UI/ml medido de 1-6 meses luego de la inmunización.

En pacientes con recuento de CD4 > 350 células/ml, se recomienda una dosis estándar de 20pg a tiempo 0, 1 y 6 meses, similar a pacientes no infectados. En individuos con menor recuento de CD4 algunos expertos recomiendan el aumento de la dosis estándar al doble o la administración de una dosis adicional de la vacuna. Sin embargo, la mejor respuesta a la inmunización con estos esquemas, está demostrada en pacientes con mas de 350 CD4, no habiendo evidencia clara en individuos con recuentos menores, por lo que los datos son insuficientes para recomendar esta estrategia de vacunación en pacientes con inmunodepresión mas avanzada.

Para pacientes con nivel de CD4 entre 200 y 350 células/ml, se recomienda el esquema clásico evaluando la respuesta mediante titulación de antiHBs; de ser esta menor a 10UI/ml, se propone la revacunación con un esquema completo de 3 dosis.

Los pacientes con recuentos de CD4<200 células/ml deberían recibir primero TARV y luego una vez que el recuento de CD4 sea superior a 200 células/ml se inicia el esquema de vacunación.

Tabla 1. Esquema de vacunación para VHB en infectados VIH.

CD4 (+) células/ml	Dosis	Medición antiHBs	Revacunación
500	3 dosis (meses: 0, 1 y 6)	4 semanas post vacunación	Revacunar sí antiHBs es < 10UI/ml
200-500	3 dosis (meses: 0, 1 y 6)	4 semanas post vacunación	Revacunar sí antiHBs es < 10UI/ml
< 200	Iniciar TARV		

Se debe realizar en todos los casos control del título de antiHBs a las cuatro semanas de haber finalizado el esquema de vacunación, los pacientes con respuesta insuficiente (antiHBs < 10 UI/ml) deben ser revacunados. Algunos expertos recomiendan, en quienes alcanzaron una inmunización exitosa, la evaluación anual con antiHBs titulado, si este fuese menor a 10 UI/ml debería indicarse la revacunación.

Los pacientes que presentan anticuerpos contra el core -antiHbc (+)- aislado no se consideran inmunes, por lo que se recomienda en ellos el esquema completo de vacunación.

La vacuna es segura. Incrementos transitorios de la viremia del VIH han sido documentados pero no parece tener impacto en la progresión de la enfermedad.

HEPATITIS A

Los pacientes portadores de hepatitis crónica por virus C o virus B tienen un riesgo incrementado de desarrollar hepatitis fulminante y muerte asociada a infección por virus de hepatitis A, por lo cual se recomienda la vacunación contra hepatitis A, en los pacientes coinfectados VIH-VHC y VIH-VHB.

El esquema de vacunación recomendado es de dos dosis separadas por un intervalo de 6-12 meses. Se recomienda realizar control serológico a partir de las cuatro semanas luego de haber finalizado el esquema.

El porcentaje de respuesta a la vacuna es variable, entre 50% y

68%. El resultado depende del nivel de CD4 al momento de la vacunación, disminuyendo la eficacia de la misma en forma significativa con un nivel de CD4 < 200 células/ml.

Un pequeño estudio demostró una mejor tasa de respuesta y nivel de anticuerpos en pacientes infectados VIH que recibieron un esquema de 3 dosis (semanas 0, 4 y 24) versus el esquema de 2 dosis (semanas 0 y 24).⁽⁴⁾

Al momento se mantiene la recomendación del esquema de 2 dosis. Los no respondedores, deben ser revacunados una vez que se haya logrado el aumento de CD4 luego de iniciado el TARV.⁽⁵⁾

VACUNA DE LA GRIPE

Aunque no se considere una infección oportunista, la vacunación de la gripe se recomienda para los pacientes infectados por VIH (CDC). El beneficio de la vacuna es similar al de la población general.

No hay estudios que documenten una mayor incidencia o formas de enfermedad mas graves en individuos infectados por el VIH que en sujetos no infectados por el VIH.

La vacunación disminuye el riesgo de complicaciones bacterianas. Estos pacientes tienen mayor riesgo de infecciones pulmonares con los mismos agentes patógenos bacterianos que complican la gripe común. Pero no presentan o al menos no esta demostrado más riesgo de morbimortalidad por la gripe por sí misma.⁽⁶⁾

Como en las otras vacunas la respuesta a la vacunación es variable de acuerdo con el grado de inmunosupresión, no induce respuesta inmunológica si la inmunosupresión es severa, la administración de una segunda dosis en estos individuos no ha demostrado ser útil.

La vacunación puede determinar un aumento transitorio de la carga viral así como disminución de los linfocitos CD4+ sin implicancia en la progresión de la enfermedad.⁽⁷⁾

El esquema indicado es de una dosis anual con revacunación en otoño.⁽⁸⁾

VACUNA ANTINEUMOCÓCCICA

La incidencia de neumonía bacteriana y de bacteriemia en personas infectadas por el VIH es mayor que en no infectados. Estudios de la era pre TARV reportaban una incidencia de neumonía neumocócica de 1.070 por 100,000 pacientes infectados por VIH entre los 25 y 44 años de edad. La incidencia de la neumonía neumocócica ha descendido desde la introducción del TARV pero continúa siendo varias veces mayor respecto a la población general.⁽⁹⁾

La vacunación antineumocócica está ampliamente recomendada en infectados VIH, pero los datos prospectivos que avalan su eficacia son contradictorios. En un estudio randomizado en África se observó paradójicamente un aumento del riesgo de neumonía asociado a la vacunación, sin embargo hubo un descenso significativo en la mortalidad por todas las causas.^(10,11) Por el contrario, varios estudios observacionales en Estados Unidos han informado de los beneficios de la vacunación y también han demostrado que la vacunación se asocia con menor riesgo de bacteriemia neumocócica.^(12,13)

La respuesta a la vacunación es significativamente mayor en pacientes VIH con recuentos de CD4 superiores a 500 células/ml, siendo similar el resultado a pacientes no infectados, pocos pacientes con recuentos inferiores a 200 células/ml tendrán una respuesta adecuadamente protectora.

Se recomienda la vacunación antineumocócica 23-valente en una dosis única:

- a todos los pacientes infectados por el VIH con recuento de CD4 mayor a 200 células/ml.
- en pacientes con recuentos menores se puede administrar la vacuna o diferirla hasta obtener CD4 mayores a 200 células/ml bajo TARV
- la revacunación cada 5 años debe ser considerada dado que se desconoce la duración de la inmunidad protectora

VACUNA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZA TIPO B

No se recomienda su administración de forma rutinaria dada la baja incidencia de esta infección en infectados VIH. Su recomendación surge de la presencia de los mismos factores de riesgo considerados en la población general, por ejemplo esplenectomizados o con infecciones recurrentes por este microorganismo.

Si está indicada, se debe administrar con un recuento de linfocitos CD4 superior a 200 células/ml.

VACUNA ANTITETÁNICA

Se trata de una vacuna con gérmenes inactivados que se recomienda en pacientes VIH al igual que en población general. La pauta de inmunización son tres dosis (0, 1, 12 meses) en individuos nunca vacunados y revacunación cada diez años. No hay estudios que documenten un aumento significativo de la carga viral luego de la vacunación.

VACUNAS CONTRAINDICADAS EN PACIENTES VIH SITUACIONES ESPECIALES

Las vacunas con virus vivos o bacterias vivas atenuadas están generalmente contraindicadas.

La BCG (bacilo de Calmette-Guérin) no está indicada en ningún caso por su potencial de provocar enfermedad diseminada.

La vacuna atenuada contra el virus varicela Zoster (VZV) ha demostrado ser segura e inmunogénica en niños infectados por VIH mayores de 8 años y con CD4 mayores a 200 células/ml.⁽¹⁴⁾ No ha sido evaluada en adultos, aunque la administración de 2 dosis separadas por 3 meses, puede ser consideradas en pacientes seronegativos para VZV con más de 200 CD4 y bajo TARV. No está recomendada en severamente inmunodeprimidos.

Vacunación recomendada en el viajero con infección VIH

Se deberá valorar el estado inmunitario del paciente y la prevalencia de enfermedades infecciosas de los países de destino.

Fiebre Tifoidea

La vacuna oral está contraindicada. Se recomienda la vacuna parenteral inactivada para los viajeros a zonas de alto riesgo de infección por *Salmonella Typhi* (Asia, África, Centroamérica y algunos países de América del Sur) sumado a extremar los cuidados con los alimentos y el agua dado la menor efectividad de la vacuna.^(15, 16)

Fiebre Amarilla

Es una enfermedad viral transmitida por un mosquito en América del Sur y África, el uso de la vacuna a virus vivos atenuados en pacientes VIH sigue siendo polémico, pero se ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con recuentos de CD4 superiores a 200 células/ml, estando contraindicada con recuentos inferiores a 200 CD4/ml.^(15, 16)

CONCLUSIONES

La administración de vacunas en pacientes infectados VIH representa una parte integral del tratamiento, no siendo la infección por el VIH una contraindicación para la vacunación si bien precisa de consideraciones adicionales.

- La eficacia de la vacunación dependerá del grado de inmunocompromiso del paciente.
- En pacientes con buen estado inmunitario se pueden administrar la mayoría de las vacunas recomendadas en los adultos.
- Cuando el número de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/ml deberá valorarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada vacuna considerando cada caso individual. La respuesta inmunológica a las vacunas mejora sustancialmente si el paciente recibe terapia antiretroviral que ayuda a restaurar el sistema inmunitario.
- Después de la administración de algunas vacunas, por ejemplo Hepatitis B, deberán medirse el título de anticuerpos específicos.
- La estimulación antigénica que producen algunas vacunas puede provocar replicación del VIH en algunos pacientes que se expresa en un aumento de la carga viral. Este aumento de la viremia del VIH suele ser transitorio volviendo a su estado basal en 4 a 6 semanas post-vacunación y no tendría implicancias pronósticas en la progresión del VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faraldo Vallés MJ, Jato Díaz M, Suárez Rodríguez B, et al. Vacunación en

adultos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana. *Vacunas*. 2002; 3: 150-3.

2. Soriano VP, Peters M. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV- hepatitis B. *AIDS* 2008; 22: 1399-1410.
3. Ramírez CA, Fernández DG, Valderrama SL, et al. Vacunación para hepatitis B en pacientes adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2009; 26: 26-33
4. Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of Hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2008; 49: 272-5.
5. Tedaldi EM, Baker MK, Moorman AC, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1478-84.
6. Immunizations in HIV Infection. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu>.
7. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26: 307-15.
8. CDC: Fiore A, Shay D, Heber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on Immunization practices (ACIP) 2007. *MMWR* 2007; 56: 1-54.
9. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 72-80.
10. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 2106-11.
11. Wataha C, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-years follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004; 18: 1210-3.
12. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004; 22: 2006-12.
13. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2633-8.
14. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV infected children with current or past significant depression of CD4 (+) T cells. *J Infect Dis* 2006; 194: 247-55.
15. Louie JK, Lampiris HW. Infection and Travel in Patients with HIV Disease. January 2004. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu>.
16. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-Positive Traveler. *Am J Med* 2007; 120: 574-80.

Enfermedades respiratorias en el paciente VIH-SIDA

Dra. Mariana Guirado

Asistentes de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dra. Ana Laura Quijano

Asistentes Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dr. Julio Medina

Profesor Agregado, Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes VIH-SIDA, representando una de las principales causas de morbi-mortalidad y de ingreso hospitalario^{1,2}. Con frecuencia son el evento clínico que pone de manifiesto el diagnóstico de VIH-SIDA³. Hay que tener en cuenta que las etiologías probables frente a un paciente VIH positivo con síntomas respiratorios son variadas e incluyen etiologías no infecciosas en un porcentaje no despreciable de casos.

El advenimiento del Tratamiento Anti-RetroViral de alta eficacia (TARV) ha cambiado el perfil etiológico de las manifestaciones pulmonares en el VIH-SIDA, disminuyendo la incidencia de las infecciones oportunistas (IO) y aumentando el diagnóstico de otras afecciones como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y neoplasias pulmonares. Recientemente se han descrito manifestaciones respiratorias vinculadas al síndrome de reconstitución inmunológica a consecuencia del TARV⁴⁻⁶.

Sin embargo, en muchos países con escaso acceso al TARV, las infecciones oportunistas y particularmente la tuberculosis, continúan

teniendo consecuencias devastadoras⁴⁻⁶. Por otra parte, la asociación de diferentes agentes etiológicos o la sucesión de los mismos como causantes de la enfermedad respiratoria, es un hecho a considerar siempre en esta población, especialmente en severamente inmuno-deprimidos. Diferentes agentes etiológicos pueden provocar un considerable solapamiento del cuadro clínico con la dificultad diagnóstica y terapéutica que ello determina.

Un estudio realizado en nuestro medio, previo al inicio del TARV, evidenció que la insuficiencia respiratoria era la primer causa de muerte y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* su principal etiología⁷.

La aproximación diagnóstica al paciente VIH infectado con manifestaciones respiratorias requiere de un enfoque integral que considere los aspectos epidemiológicos, la situación inmunológica del paciente, la presentación clínica y el uso o no de profilaxis y/o TARV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Los síntomas respiratorios son muy frecuentes en los pacientes VIH-SIDA. Un estudio realizado en Estados Unidos evidenció que los síntomas respiratorios son una queja común en esta población y se incrementan a medida que los niveles de CD4 descienden por debajo de 200/mm³. Otro estudio demostró que uno de los principales factores determinantes de síntomas respiratorios en pacientes VIH-SIDA es el tabaquismo actual o previo⁸.

La aproximación diagnóstica debe individualizarse teniendo en cuenta: la epidemiología local, el recuento de CD4, el uso de TARV, la historia de infecciones oportunistas previas y/o el uso de profilaxis y la presentación clínico-paraclínica. Figura 1.

- Aspectos epidemiológicos. En lo referente a las consideraciones de la epidemiología quizá el ejemplo más claro sea el de la infección por tuberculosis, variando las tasas de coinfección en forma marcada según la incidencia local de tuberculosis³. Así, en el África Subsahariana la tuberculosis constituye la infección pulmonar más frecuente⁴. En Estados Unidos, sin embargo, las dos principales infecciones respiratorias son la neumonía bacteriana inespecífica y la pneumocitosis pulmonar. En nuestro medio la tuberculosis es la segunda etiología de infección respiratoria siguiendo a la neumonía aguda comunitaria.
- CD4. El número de linfocitos CD4 es un excelente indicador del riesgo de desarrollar Infecciones Oportunistas (IO) o neoplasias⁹. El nivel de CD4, cuando está disponible, resulta crucial a la hora de los planteos diagnósticos en un paciente determinado. Así existen afecciones que se presentan característicamente por debajo de determinado nivel de CD4: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) <200 CD4/mm³, Sarcoma de Kaposi (SK) <100 CD4/mm³, Citomegalovirus (CMV) <50 CD4/mm³. Otras afecciones respiratorias, como la neumonía bacteriana inespecífica y la tuberculosis, se observan con cualquier nivel de CD4; lo que varía es su presentación clínica, siendo más habitual la sepsis bacteriana y la tuberculosis diseminada, a medida que descienden los niveles de CD4.⁷ Hay autores que sugieren el uso de marcadores clínicos de inmunodepresión (muguet oral, repercusión general) cuando no contamos con el valor de CD4^{3,9}. Se puede realizar una estimación de los niveles de CD4 a partir de la linfocitosis absoluta (aproximadamente un tercio de los linfocitos totales suelen ser CD4, sin embargo esta regla no siempre se cumple), que en un paciente con síntomas de inmunodepresión constituye un dato relevante^{10,11}.
- TARV. Existen dos grandes grupos dentro de los pacientes VIH-SIDA: aquellos con acceso a cuidados de salud, con el uso de TARV, profilaxis y controles adecuados; y aquellos que no lo tienen⁵. Esto tiene implicancias diagnósticas y pronósticas ya que el espectro de enfermedades cambia radicalmente en ambos grupos. En los pacientes VIH-SIDA sin acceso a los cuidados sanitarios adecuados se observan con mayor frecuencia enfermedades respiratorias causadas por microorganismos oportunistas³⁻⁶. En el grupo de pacientes con TARV y buena respuesta a la misma se observa un descenso en la incidencia de las IO, aumentando en frecuencia otras enfermedades respiratorias no infecciosas como la EPOC y el Cáncer Bronco-Pulmonar (CBP)^{3,4,6}.
- IO previas y profilaxis. El conocimiento de la "historia pulmonar" previa del paciente resultar útil a la hora de la orientación

diagnóstica, las recaídas son frecuentes en algunas patologías y existen individuos más susceptibles a algunos tipos de infecciones (como aquellas causadas por microorganismos capsulados)³. Los pacientes que sufrieron PCP se encuentran en mayor riesgo de presentar recaídas (más aún si no reciben TARV ni profilaxis secundaria)^{3,8}.

El uso de profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) reduce significativamente el riesgo de nuevos episodios de PCP, teniendo en cuenta que no eliminan dicha posibilidad y las presentaciones atípicas son más frecuentes. Asimismo, el uso de TMP-SMX ha disminuido la incidencia de neumonías bacterianas inespecíficas^{3,6}.



Fig. 1. Síntomas Respiratorios en un paciente VIH positivo. Se puede apreciar en la figura que las etiologías probables frente a un paciente VIH positivo con síntomas respiratorios son variadas e incluyen etiologías no infecciosas en un porcentaje no despreciable de casos.

- Clínica y paraclínica. Muchas de las afecciones respiratorias en los pacientes VIH-SIDA tienen presentaciones clínicas y paraclínicas características. Sin embargo ninguna combinación de signos, síntomas y hallazgos radiológicos y de laboratorio resulta patognomónica ni lo suficientemente específica como para establecer un diagnóstico etiológico².

Existen aspectos de importancia a considerar que incluyen:

- Antecedentes personales: categoría de transmisión VIH, tabaquismo, uso de drogas intravenosas, reclusión previa, enfermedades pulmonares previas, viajes.
- Duración de los síntomas.
- Combinación de síntomas respiratorios.
- Presencia de signo-sintomatología extrarrespiratoria (lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia, repercusión general).
- Patrón radiológico, y eventualmente tomográfico.
- Test de laboratorio: conteo de glóbulos blancos y fórmula, gases arteriales y nivel de lactatodeshidrogenasa (LDH).

La certeza diagnóstica se establece con la identificación del microorganismo responsable o la anatomía patológica, lo que puede resultar particularmente dificultoso en este grupo de pacientes. Un aspecto adicional a tener en cuenta es el hecho de que con frecuencia los pacientes VIH-SIDA presentan más de una patología, y en ocasiones coexisten 2 o más afecciones respiratorias.

Describiremos brevemente las principales patologías respiratorias que se presentan en los pacientes VIH-SIDA:

I. INFECCIONES

Neumonía bacteriana

La neumonía bacteriana inespecífica de origen comunitario (NAC) es la infección pulmonar más frecuente en los pacientes VIH-SIDA. Es considerada marcadora de estadio SIDA cuando es recurrente (2 o más episodios en 12 meses)¹². Es una causa común de morbi-mortalidad y se presenta con cualquier nivel de linfocitos

CD4. La presentación clínica es en general aguda, febril, con signo-sintomatología similar a la de los pacientes no VIH-SIDA¹³, si bien la presentación clínico radiológica puede variar según el nivel de CD4. Existen factores predisponentes a la neumonía en este grupo de pacientes como el tabaquismo, el uso de drogas intravenosas y el bajo conteo de CD4. Por otro lado hay factores protectores como: el uso de TARV, la profilaxis con TMP-SMX y la inmunización con la vacuna antineumocócica^{3,6,16}.

Otros aspectos a destacar en este grupo de paciente son:

- Los microorganismos capsulados son más frecuentes, destacándose el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.
- Las bacterias atípicas (*Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*) se observan rara vez.
- Son más frecuentes microorganismos como: *Staphylococcus aureus* y Gram negativos (particularmente *Pseudomonas aeruginosa*) en las neumonías adquiridas en la comunidad^{3,14}.
- Las formas bacteriémicas son hasta 100 veces más frecuentes que en la población general, especialmente para el *Streptococcus pneumoniae*, lo que justifica la realización de hemocultivos en forma sistemática¹⁴.
- La valoración diagnóstica no difiere sustancialmente respecto a los pacientes no VIH-SIDA, aunque dada la incidencia de coinfección VIH-tuberculosis se debe tener siempre en cuenta dicha posibilidad.
- La proteína C reactiva resulta de utilidad en la valoración de estos pacientes y sus valores son similares a los hallados en pacientes no-VIH¹³.
- El uso de antígeno neumocócico en orina no presenta diferencias en la sensibilidad y especificidad en los pacientes VIH-SIDA, recomendándose su uso¹³.
- Las guías de manejo de neumonía comunitaria son aplicables a los pacientes con VIH-SIDA, y el tratamiento empírico no difiere¹⁴.
- El conteo de CD4 < 100/mm³, el shock y la extensión radiológica son factores de mal pronóstico, asociados a un incremento en la mortalidad¹².
- La vacunación antineumocócica se recomienda cada 5 años para todos los pacientes con más de 200 CD4/mm³^{6,14}.
- Algunos microorganismos poco habituales en la población general a tener en cuenta en los pacientes VIH-SIDA son la *Nocardia* spp y la neumonía por *Rhodococcus equi*. Ambos pueden provocar cavidades pulmonares y habitualmente se presentan en forma subaguda o crónica, de manera similar a lo observado en la tuberculosis.

Tratamiento

El tratamiento de la neumonía aguda bacteriana sigue los mismos principios que en la población general cubriendo los microorganismos más frecuentes. Se debe incluir siempre un β -lactámico asociado o no a un inhibidor de β -lactamasas (IBL: sulbactam o clavulánico): penicilina, ampicilina o amoxicilina \pm IBL. La asociación de macrólidos está indicada en la neumonía comunitaria aguda grave. A menudo, el cuadro clínico puede ser compatible con el planteo etiológico de varios microorganismos (por ej.: NAC bilateral con insuficiencia respiratoria, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), lo que determina la asociación de antimicrobianos. De obtenerse el agente etiológico debe adecuarse el tratamiento antibiótico al mismo.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Constituye una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos y continúa siendo la principal infección oportunista marcadora de estadio SIDA a nivel mundial. La incidencia ha descendido dramáticamente debido al uso extendido de profilaxis y al uso de TARV¹⁵.

Presentación Clínica

Característicamente se trata de un cuadro de evolución subaguda, febril, con disnea progresiva y tos no productiva. Puede cursar con disconfort torácico. El examen físico puede ser normal o presentar mínimas alteraciones. Las más frecuentes son: polipnea, taquicardia y estertores difusos^{3,13,15}.

La presencia de neumotórax no traumático en un paciente VIH-

SIDA debe hacer sospechar el diagnóstico de PCP^{8,13}.

La radiografía de tórax típicamente muestra un infiltrado intersticial bilateral y difuso a predominio hilar. Sin embargo puede ser normal o presentar nódulos, neumatoceles, cavitación y excepcionalmente derrame pleural^{1-3,14-16}.

La Tomografía de Tórax de Alta Resolución (TACAR) se caracteriza por presentar opacidades en vidrio deslustrado^{8,14,16}. Un estudio realizado en EEUU evidenció que la TACAR tiene un valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de PCP de 100%, por lo que podría ser de utilidad para descartar el diagnóstico⁸. Sin embargo puede suceder que los pacientes con síntomas respiratorios incipientes para PCP tengan una TACAR normal.

El diagnóstico definitivo es microbiológico. El esputo espontáneo tiene baja sensibilidad. La muestra por lo tanto debería obtenerse por la técnica del esputo inducido, con suero salino hipertónico, que tiene una sensibilidad de 50 al 90%, o por fibrobroncoscopia con lavado bronquioloalveolar que la aumenta al 90 a 99%¹⁴. Dado que el hongo no se cultiva, el diagnóstico se basa en su visualización directa, las tinciones clásicas, son la de Metenamina argéntica y los reactivos como Wright-Giemsa¹⁷. Excepcionalmente pueden requerirse técnicas más invasivas como la punción transbrónquica y la biopsia a cielo abierto^{14,17}. Se han intentado varios métodos diagnósticos con técnicas moleculares, pero ninguno demostró utilidad hasta el momento para la práctica clínica¹⁵.

De los exámenes de laboratorio se destacan el recuento de linfocitos CD4, que habitualmente es menor a 200 células/ml (95%), con una media para la PCP primaria de 36 células/ml y de 10 células/ml para la recaída¹.

La hipoxemia se asocia a este cuadro y prácticamente es constante ante el ejercicio^{3,14}. Es un factor que tiene implicancias pronósticas y terapéuticas. Otros hallazgos frecuentes son un aumento en el gradiente Alvéolo-arterial ($\Delta A-a$) de oxígeno y la alcalosis respiratoria^{3,8,17}.

El aumento de la LDH se observa con frecuencia en estos pacientes y se ha sugerido su utilidad para el diagnóstico, sin embargo no es específica. Se incrementa en otras infecciones respiratorias (particularmente tuberculosis diseminada). La elevación de la LDH tiene alta sensibilidad, pero debe ser interpretada con precaución dada la baja especificidad^{8,17-19}.

Tratamiento

La oxigenoterapia debe adecuarse a las necesidades del paciente, sabiendo que no es infrecuente la necesidad de asistencia respiratoria mediante ventilación no invasiva o con requerimiento de intubación orotraqueal, constituyendo la PCP la principal causa de ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (CTI) en pacientes VIH-SIDA^{6,20}.

El tratamiento antibiótico de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), a dosis es 15 a 20 mg/kg/día de TMP y 75 a 100 mg/kg/día de SMX administradas en 4 dosis diarias por vía parenteral o enteral dependiendo de la severidad inicial del cuadro. La duración es de 21 días. El inicio del ATB es empírico, se puede comenzar previo a la extracción de las muestras para estudio microbiológico ya que el hongo persiste varios días luego de iniciado el mismo¹⁴. La dosis debe ajustarse a la función renal.

En el caso de intolerancia o alergia al SMX se debe intentar como primera medida una desensibilización. Hay varios protocolos publicados^{21,22} pero el más aceptado es la desensibilización rápida en 6 hs.²³⁻²⁵ (Tabla I). Esta medida se recomienda dado que es la terapia de elección con mejores resultados. Las alternativas son: Pentamidina, Primaquina más Clindamicina, Atovaquona o Dapsona más TMP^{14,20}.

El uso de corticoides está indicado cuando la PO₂ es menor a 70 mmHg ventilando al aire o $\Delta A-a$ mayor o igual a 35 mmHg. Se sugiere iniciarlos en las primeras 72 horas con prednisona a dosis de 80 mg por 5 días, luego 40 mg por 5 días más y completar 21 días de tratamiento con 20 mg/día. Cada 9 paciente tratados se previene una muerte con el uso adyuvante de corticoides¹⁹.

No se recomienda administrar ácido fólico en el tratamiento agudo (para prevenir la mielotoxicidad generada por TMP-SMX) debido a que su eficacia es cuestionable y puede favorecer el fracaso del tratamiento^{14,26}.

La mortalidad continua siendo elevada y es de aproximadamente 10-20%, la que se incrementa sustancialmente en pacientes que requieren asistencia ventilatoria invasiva, sin embargo la asistencia respiratoria no invasiva ha demostrado un claro beneficio dismi-

nuyendo la mortalidad en el grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria^{16,19}.

El inicio de la TARV se sugiere retrasarlo hasta finalizar el tratamiento, si bien el momento óptimo de su comienzo no está bien definido^{5,14}.

Profilaxis

La profilaxis primaria está indicada en los pacientes VIH-SIDA con CD4<200/mm³ o historia de candidiasis orofaríngea. En los pacientes con menos de 14% de CD4, historia de enfermedades marcadoras de estadio SIDA, y en aquellas con menos de 250 CD4/mm³ en los que no sea posible obtener un nuevo control de los mismos en los siguientes 3 meses, puede considerarse el inicio de profilaxis^{14,26}.

La profilaxis se realiza con TMP-SMX a dosis simple (TMP 80 mg y SMX 400 mg) o doble (TMP 160 mg y SMX 800 mg) en forma diaria, o dosis doble 3 veces a la semana.

La profilaxis secundaria debe administrarse a todo paciente que haya presentado PCP.

La profilaxis puede discontinuarse si como resultado de la TARV el paciente presenta un conteo de CD4 >200/mm³ durante más de 3 meses. Una excepción la constituyen aquellos pacientes que presentaron previamente PCP con CD4 >200/mm³, en los que la profilaxis puede ser necesaria de por vida (los datos en este grupo de pacientes son limitados)²⁶.

Tuberculosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 13% de las muertes en pacientes con SIDA son debidas a tuberculosis¹⁴.

En nuestro país la coinfección TBC-VIH es elevada y la tuberculosis es una de las principales infecciones respiratorias en estos pacientes, notificándose en el año 2004, 93 casos de tuberculosis en pacientes VIH-SIDA (13% de la incidencia de tuberculosis a nivel nacional)⁹. En algunos centros de reclusión en nuestro país la tasa de incidencia de tuberculosis es de 600 casos/100.000 habitantes/año, lo que genera una población de altísimo riesgo para contraer la enfermedad⁹.

Si bien las formas pulmonares continúan siendo dominantes, la presentación clínica y radiológica es variable pudiendo presentarse con ensanchamiento mediastinal a consecuencia de agrandamientos ganglionares. En este estadio frecuentemente se presentan formas extrapulmonares solas o acompañando el compromiso pulmonar.

- CD4 < 200 células/mm³: se consideran pacientes severamente inmunodeprimidos, en ellos las presentaciones diseminadas y atípicas son frecuentes. El diagnóstico puede resultar particularmente dificultoso en este grupo de pacientes y existe un predominio de las formas extrapulmonares. En cuanto a los síntomas son habituales las presentaciones oligosintomáticas con: fiebre, disnea, adelgazamiento aislado, síndrome poliadenomegálico. La radiografía de tórax puede ser normal en una significativa proporción de pacientes. Los hallazgos cuando la misma es patológica incluyen: infiltrados difusos, focos de condensación, adenomegalias, siembras miliare, etc.⁹. Están descritos presentaciones con cuadros agudos, febriles y con rápida progresión hacia la muerte^{14,29}.

Las formas clínicas descritas en los pacientes severamente inmunodeprimidos se correlacionan con una significativa dificultad en obtener una confirmación microbiológica del diagnóstico. Mientras que en pacientes con presentaciones pulmonares típicas la obtención de baciloscopías positivas es similar a la población no-VIH, en pacientes con formas de presentación atípicas o diseminadas resulta extremadamente dificultoso arribar al diagnóstico de TB³⁰. Dado que existe una correlación bien establecida entre el retardo de inicio del tratamiento debido a retardo diagnóstico y la mortalidad, se recomienda en pacientes con severa inmunodepresión y fuerte sospecha de TB una encuesta diagnóstica agresiva desde el inicio. Por lo que a las muestras habituales de esputo (la fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar mejora sensiblemente el rendimiento), deben sumarse obtención de muestras para examen microbiológico, citológico y/o histopatológico de ganglios u otras lesiones, y cultivos para micobacterias en sangre, médula ósea e hígado.

Los pacientes que reciben TARV y que han logrado una recuperación inmune, presentan con mayor frecuencia patrones radiológicos como consolidación parenquimatosa en los lóbulos superiores, con o sin cavitación, similar al paciente levemente o no inmunodeprimido³¹.

En pacientes con pleuresía tuberculosa la determinación de actividad Adenosin-D-Aminasa (ADA) y los valores de corte son similares a los de la población general³².

Con respecto a la intradermorreacción de Mantoux (PPD) debemos tener presente que su positividad es marcadora de infección por Bacilo de Koch, no de enfermedad o la posibilidad de reacción cruzada en pacientes vacunados por BCG. En pacientes VIH-SIDA es frecuente la anergia frente a la prueba. Frente a una prueba positiva (en VIH PPD > 5 mm), esto obliga a descartar infección activa antes de considerar la terapia preventiva²⁹.

Tratamiento

En nuestro país nos basamos en las pautas de la Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes (CHLA-EP). El tratamiento de la tuberculosis pulmonar, se divide en dos fases. La primera de 2 meses de duración y administración diaria es igual al del paciente no VIH y se realiza con: Isoniacida (H) 5 mg/kg dosis máxima de 300 mg, Rifampicina (R) 600 mg si el peso del paciente es mayor a 50 kg o 450 mg si es menor y Pirazinamida 2 g si pesa más de 60 kg o 1,5 g si el peso es menor (Z); todos en una sola toma, una hora antes del desayuno. La diferencia con el tratamiento

Presentación de la tuberculosis en función de la inmunidad

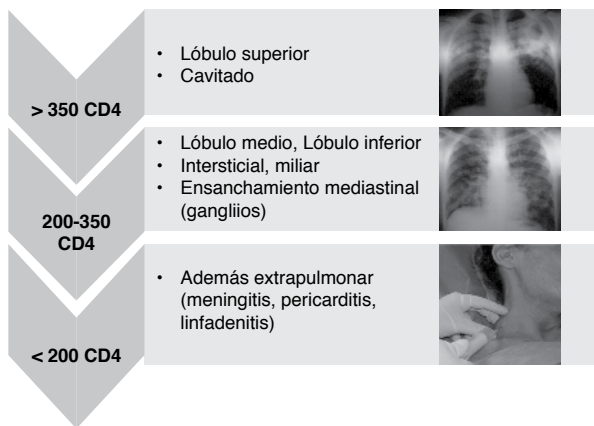


Fig. 2. Presentación de la Tuberculosis en el paciente VIH positivo en función de su inmunidad. Se debe tener en cuenta que la TB en pacientes VIH positivos puede manifestarse con cualquier nivel inmunitario y que su expresión clínica-radiológica es muy variada.

Clínica, radiología y laboratorio

La TB tiene mayor incidencia en pacientes VIH infectados respecto a población general, tanto por reactivación de una infección previa como por progresión rápida de una nueva infección recientemente adquirida. La presentación clínica variará con nivel inmunitario del paciente:

- CD4 >350/ml: se consideran paciente con leve a mediana inmunodepresión. Son mas frecuentes las formas pulmonares típicas de reactivación^{9,27}.
- CD4 entre 200 y 350/ml: moderadamente inmunodeprimidos.

Tabla 1. Protocolo de desensibilización rápida para TMP-SMX

Tiempo (horas)	Dosis (MP/SMX)	Dilución
0	0.004/0.02 mg	1:10.000 (5 ml)
1	0.04/0.2 mg	1:1.000(5 ml)
2	0.4/2.0 mg	1:100 (5 ml)
3	4/20 mg	1:10 (5 ml)
4	40/200 mg	5 ml
5	160/800 mg	tableta

convencional es en la segunda fase, ya que la administración de los fármacos es 3 veces por semana y la duración es de 7 meses. Los fármacos que se utilizan son la Isoniacida 15 mg/kg sin pasar de 900 mg y la Rifampicina siempre 600 mg.

En el caso que el recuento de CD4 supere los 100/mm³ se puede administrar 2 veces por semana. Se debe tener en cuenta que las interacciones farmacológicas con antirretrovirales son muy frecuentes y además se observa intolerancia en mayor número de casos⁹.

Profilaxis

De acuerdo a las pautas de la CHLA se sugiere realizar una prueba tuberculínica (PPD) a todos los pacientes VIH positivos. Se considera positiva si es \geq a 5mm y es indicación de quimioprofilaxis. Así mismo se sugiere realizar la misma a aquellos pacientes VIH-SIDA que hayan estado en contacto reciente con un caso de tuberculosis contagiante o ante un riesgo inevitable de exposición (Cárcel). El régimen sugerido es Isoniacida 300 mg/día 6 días a la semana por 6 meses o 900 mg tres veces a la semana. Previamente a iniciar este plan se debe descartar tuberculosis activa. Los controles se realizan periódicamente cada mes.⁹

Histoplasmosis

Es una micosis profunda endémica en nuestro país, ocasionada por *Histoplasma Capsulatum*. La vía de entrada del hongo es inhalatoria, pudiendo afectar cualquier órgano siendo característico el compromiso pulmonar, el cual es sintomático en el 52 al 70% de los pacientes²⁸⁻³⁰.

Existen varias formas de presentación de la enfermedad que incluyen:

1. Infección primaria aguda. La gran mayoría no tienen manifestaciones clínicas, o pueden presentarse como un cuadro de impregnación viral. En los pacientes inmunocomprometidos es habitual que desarrollen la enfermedad. En estos casos se puede ver: fiebre, dolor torácico y tos no productiva. El examen físico suele ser normal o mínimamente alterado y en la Radiografía de tórax es característico encontrar una neumonitis parcheada y una linfadenopatía hiliar³⁵.
2. Reinfección pulmonar aguda. Es una forma poco común. La clínica es similar a la antes descrita.
3. Histoplasmosis. Es una forma muy infrecuente; de presentarse lo habitual es que sea a nivel pulmonar. La imagen característica es una masa pulmonar con calcificaciones centrales.
4. Histoplasmosis pulmonar cavitaria. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, tos productiva, disnea y adelgazamiento. Habitualmente afecta los lóbulos superiores, presentándose como lesiones cavitadas unilaterales en dicha topografía. En la etapa de curación se caracteriza por fibrosis y retracción.
5. Histoplasmosis diseminada progresiva. Esta es la forma habitual de presentación clínica en el paciente VIH-SIDA. Aparece con un número de CD4 menor a 200 células/mm³. La fiebre y la pérdida de peso se observan en más del 90% de los pacientes y en general se caracterizan por ser un cuadro de evolución subaguda (varios días o semanas). En algunos pacientes se puede presentar como shock séptico requiriendo tratamiento intensivo^{14,37,38}. En el examen físico son frecuentes las lesiones cutáneas, la hepatoesplenomegalia y los estertores húmedos³¹⁻³³. Es habitual la pancitopenia, así como las alteraciones del funcional y enzimograma hepático inespecíficas.

La identificación del hongo se realiza a través del estudio directo, cultivo, estudios serológicos (anticuerpos) y detección de antígenos.

Los pacientes que presentan formas diseminadas moderadas a severas deben ser tratados con Anfotericina B i/v por 2 o más semanas a dosis de 0,7 mg/kg/día, continuando con Itraconazol v/o por al menos un año. En las formas menos severas el Itraconazol puede ser la terapéutica apropiada¹⁴.

Se recomienda considerar el uso de profilaxis con Itraconazol 200 mg/día en los pacientes que tengan menos de 150 CD4/mm³ y riesgo de contacto. La misma se puede discontinuar si los niveles de CD4 son mayores y se mantienen por más de 6 meses como resultado de la TARV¹⁴.

Criptococosis

Cryptococcus neoformans es un hongo levaduriforme que se adquiere por vía inhalatoria. La infección pulmonar suele ser asintomática. Se disemina por vía hematogena afectando otros órganos y sistemas, principalmente el Sistema nervioso central.

De presentar síntomas respiratorios los más frecuentes son: dolor torácico, tos, disnea, hemoptisis. Pueden presentar fiebre y lesiones cutáneas (similares a la del molusco contagioso). En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados densos, difusos o focales, en ocasiones pueden existir nódulos, adenopatías y cavidades. No es habitual la calcificación ni la fibrosis^{3,39}.

La neumonía o neumonitis se observa con CD4 menores a 200/mm³, a medida que desciende el número de CD4 son más frecuentes las formas diseminadas⁴.

El diagnóstico habitualmente surge de la detección del hongo a través del lavado bronquioloalveolar. El antígeno capsular del criptococo suele ser positivo. Pueden obtenerse hemocultivos positivos³⁹.

Aunque no presente síntomas neurológicos ante la criptococosis pulmonar debe realizarse el estudio del líquido cefalorraquídeo³.

El tratamiento en el paciente VIH-SIDA se realiza con Anfotericina B 0,7 mg/kg/día más flucitosisina 100 mg/kg/día por 2 semanas o más. En caso de no contar con flucitosisina se recomienda administrar sólo Anfotericina B a las dosis mencionadas. Si el tratamiento de inducción es exitoso (mejoría clínica y LCR negativo) se recomienda suspender la Anfotericina y administrar Fluconazol 400 mg vo/día por 8 semanas. La profilaxis secundaria se realiza con Fluconazol 200 mg/día de por vida. Algunos estudios sugieren discontinuarlo si tiene más de 400 CD4/mm³ por más de 6 meses, si bien los datos son limitados¹⁴.

Otras infecciones

- La aspergilosis invasora no es una enfermedad marcadora de estadio SIDA. Es infrecuente en este grupo de pacientes a excepción que presente neutropenia o reciban corticoides^{1,3}.
- Coccidioidis immitis puede presentarse con fiebre tos e infiltrados pulmonares y habitualmente los niveles de CD4 son menores a 250 células/mm³^{1,3}.
- Si bien el tracto respiratorio puede ser la puerta de entrada para *Mycobacterium avium complex* rara vez es la causa de los síntomas pulmonares³.
- *Mycobacterium Kansaii* puede observarse en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, presentándose con tos y Síndrome constitucional de curso subagudo o crónico. Los hallazgos radiográficos pueden ser variados³.

II. NEOPLASIAS

Las neoplasias vinculadas al VIH-SIDA más frecuentes son el Sarcoma de Kaposi (SK) y el Linfoma no Hodgkin (LNH).

EL carcinoma broncopulmonar (CBP) es la tercera neoplasia en frecuencia y estudios realizados en pacientes VIH encontraron un incremento del CBP independientemente del tabaquismo³⁵. El CBP puede presentarse con cualquier valor de linfocitos CD4⁸. Es esperable que en los próximos años la incidencia de CBP aumente en este grupo de pacientes dado el incremento en la sobrevida con el uso de TARV^{36,37}.

Sarcoma de Kaposi

El SK es la complicación neoplásica más frecuente en los pacientes con VIH/SIDA, predominando en hombres homosexuales (5 a 10 veces en relación a las otras formas de transmisión) probablemente en relación a otros factores ambientales a los que se encuentran expuestos^{42,44}. Se ha observado una disminución de la incidencia del SK como enfermedad marcadora de estadio SIDA manteniéndose su prevalencia global. Desde la introducción del TARV se ha producido un descenso marcado en su incidencia.

El SK se asocia con la coinfección del herpes virus tipo 8 (HV-8)⁴¹⁻⁴⁵. Se puede presentar con cualquier nivel de linfocitos CD4, aunque su incidencia se incrementa a medida que éstos descienden^{1,42}.

El compromiso pulmonar se asocia en 80% de los casos al cutáneo-mucoso¹. La afectación pulmonar es habitualmente sintomática. Los síntomas respiratorios más frecuentes son: "tos perruna", disnea y dolor torácico. En la radiografía de tórax son habituales: infiltrados intersticiales bilaterales, micro-nódulos, opacidades nodulares, líneas

B de Kerley, adenopatías mediastinales y derrame pleural (53-70%)^{1,8,41,44}.

El diagnóstico no genera mayores dificultades al observar lesiones cutáneo-mucosas características junto a la presentación clínico-radiológica y los hallazgos de la fibrobroncoscopia. Habitualmente no es necesario recurrir al diagnóstico anatómico-patológico⁹.

El TARV está indicada en todos los pacientes con SK independientemente del recuento de linfocitos CD4, y de por sí logra la remisión de ésta neoplasia en un gran número de pacientes^{1,42}. La presencia de lesiones mucosas o un extenso compromiso cutáneo siempre obliga a estudiar la extensión lesional buscando los compromisos viscerales mas frecuentes: pulmón y tubo digestivo.

El tratamiento quimioterápico está indicado siempre que existe compromiso pulmonar (u otros compromisos viscerales) y se basa en la administración de interferón o agentes antineoplásicos^{1,42,44}.

La mortalidad por el SK es relativamente baja, sin embargo el compromiso pulmonar resulta ominoso. La muerte en pacientes VIH-SIDA por SK se debe fundamentalmente al compromiso pulmonar parenquimatoso difuso^{1,42}. Se debe tener en cuenta además que el SK se puede manifestar en el contexto de una reconstitución inmune con severo compromiso pulmonar.⁴⁵

Linfoma no Hodgkin

Es una neoplasia que se asocia con inmunodepresión y se puede presentar con cualquier nivel de CD4, aunque la media de los mismos previo al TARV era de 100-180/mm^{44,46}.

Suelen ser de estirpe B, con frecuente compromiso extraganglionar y de mal pronóstico. Los de grado intermedio y alto son marcadores de estadio SIDA; excepcionalmente se observan LNH de bajo grado^{42,45}.

Si bien es habitual la afectación extranodal, el compromiso pulmonar es relativamente raro.

Los síntomas B son frecuentes; cuando hay afectación pulmonar se asocia con compromiso nodal o a nivel de otras áreas extranodales (médula ósea, gastrointestinal y sistema nervioso central).

Los hallazgos radiológicos son diversos y pueden incluir: nódulos, masas y derrame pleural. El diagnóstico requiere el estudio anatómico-patológico^{3,8,45}.

La respuesta al tratamiento quimioterápico habitual es menor a la observada en los pacientes VIH negativos³⁷.

Neumonía intersticial idiopática

En los pacientes VIH se describen la neumonía intersticial idiopática que puede ser: la linfática (rara en adultos) y la neumonitis intersticial inespecífica. Esta última no suele generar un problema clínico dado que es un cuadro autolimitado y su tratamiento no es distinto que el manejo habitual del paciente VIH-SIDA. Se presenta hasta en un 50% de los pacientes con VIH no tratado. Clínicamente se presenta con fiebre y tos y en la radiografía de tórax es habitual encontrar un patrón intersticial difuso¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Fauci A, Lane C. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. In: Harrison's Principios de Medicina Interna. 16º edición. México; McGraw-Hill Interamericana, 2006: 1194-1265.
- Cordero E, Rodríguez MJ, Pachón J. Neumonías en pacientes con infección por el VIH. In: La infección por el VIH: Guía práctica. Segunda edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. España; Gráficas Monterreina. 2003:145-154.
- Sax P. Pulmonary Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone. Elsevier. 2005:1567-1575.
- Hull M, Phillips P, Montaner J. Changing Global Epidemiology of Pulmonary Manifestations of HIV/AIDS. CHEST 2008; 134:1287-1298.
- Grubb J, Moorman A, Baker R, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. AIDS 2006;20:1095-1107.
- David L, Fei M, Huang L. Respiratory Infection Complicating HIV Infection. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(2):184-190.
- Mansilla M, Purtscher H, Mirazo I, Lima E, Cardozo A, Braselli A. Evolución de 172 pacientes VIH + fallecidos en Uruguay. Rev Med Uruguay 1996; 12: 123-134
- Huang L. Pulmonary Manifestations of HIV. Obtenido de: <http://hivinsite.ucsf.edu/> (Consultado: 10/4/2009)
- Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Publicación de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, Montevideo, 2006.
- Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-SIDA). Guías para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización adultos y embarazadas Uruguay 2006. Obtenido de: http://www.msp.gub.uy/uc_432_1.html (Consultado 10/4/2009)
- Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. 2003 Revision. Obtenido de: <http://www.who.int/hiv/en/> (Consultado 10/4/2009).
- Cordero E, Pachon J, Rivero J, Girón J, Gómez-Mateos J, Merino M, Torres-Tolosa M, González-Serrano M, Aliaga L, Hernández-Quero J, Barrera A, Nuño E. Community-Acquired Bacterial Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Validation of Severity Criteria. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2000;162:2063-2068.
- Boulware D, Daley C, Merrifield C, Hopewell P, Janoff E. Rapid Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia among HIV-Infected Adults with Urine Antigen Detection. J Infect 2007; 55(4):300-309.
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2008. Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (IHVMA/IDSA). Obtenido de: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI000999.pdf (Consultado 10/2/2009)
- Huang L, Morris A, Limper A, Beck J. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP). American Thoracic Society Documents. Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3:655-664.
- Thomas C, Limper A. Pneumocystis Pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-2498.
- Walzer P. Infección por Pneumocistis. In: Harrison's Principios de Medicina Interna. 16º edición. México; McGraw-Hill Interamericana, 2006:1324-1327.
- Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia, tuberculosis and bacterial pneumonia. Chest 1995;108:415-418
- Briel M, Bruchel HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV-infection. Cochrane Database Syst Rev 2006;19; 3: CD006150.
- Buroni M. Pacientes con VIH/SIDA en unidad de cuidados intensivos. Sepsis. Tratamiento intensivo de las infecciones graves. Segunda edición. Montevideo, Oficina del Libro FEFMUR, 2004:425-437.
- Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:337-43.
- Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct challenge for Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001;184:992-7.
- Cluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole: use in prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMX. Clin Infect Dis 1995;20:849-853
- Pérez G, Medina J, Savio E. Neumonías en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. In: Eduardo Savio. Las Neumonías. Ed Arena Montevideo Junio 2005. pp: 89-102
- Pérez G y Medina J. Neumonía por Pneumocystis jirovecii. In: Dres G, Garcés, E, Varela y col (Org.). Autoevaluación. Internado Obligatorio. Historias Clínicas. Ed. 1ª, Montevideo, Oficina del Libro FEMFUR, 2007, p. 235-246.
- Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Enferm Infect Microbiol Clin 2008;26(6):356-379.
- Rivero A, de la Torre J, Martínez F. Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. In: La infección por el VIH: Guía práctica. Segunda edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. España; Gráficas Monterreina. 2003:335-351.
- Kindelán JM, Vidal E, Natera C. Tuberculosis e infección VIH. In: La infección por el VIH: Guía práctica. Segunda edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. España; Gráficas Monterreina. 2003:155-166.
- Palmero D. Tuberculosis and HIV/AIDS. In: Tuberculosis 2007:559-591. Obtenido de: www.tuberculosisTextbook.com (Consultado 10/4/2009)
- Cabrera S, Medina J, Salaberryborda A, et al. Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y variables que determinan el inicio de un tratamiento empírico antituberculoso. Rev Med Urug 2007; 23: 164-72.
- Busi Rizzi E, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Radiological Patterns in HIV-associated Pulmonary Tuberculosis: Comparison Between HAART-treated and Non-HAART-treated Patients. Clinical Radiology 2003;58:469-473.

32. Gopi A, Madhavan S, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. *CHEST* 2007;131:880-889.
33. Lowinger M, Mirazo I, Corradi H. Histoplasmosis diseminada en pacientes inmunodeprimidos por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Revista Médica del Uruguay*. 1990;6:197-202.
34. Pietrobon D, Negro-Marquez L, Kilstein J. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2004;22(3):156-159.
35. Antinori S, Magni C, Nebuloni M. Histoplasmosis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected People In Europe Report Of 4 Cases And Review Of The Literature. *Medicine*. 2006;85:22-36.
36. Deepe G. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone. Elsevier. 2005:3013-3036.
37. Braselli A. Histoplasmosis. Obtenido de: www.infec.to.edu.uy/revisiontemas/tema4/histotema.htm (Consultado 30/9/2008).
38. Pérez G. Histoplasmosis diseminada. *Carta infectológica*. 2006;6(2):39-40.
39. Bennett J. Criptococosis. In: Harrison's Principios de Medicina Interna. 16ª edición. México; McGraw-Hill Interamericana, 2006:1313-1315.
40. Kirk G, Merto C, Driscoll P, Mehta S, Galai N, Vlahov D, Samet J, Engels E. HIV Infection Is Associated with an Increased Risk for Lung Cancer, Independent of Smoking. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:103-110.
41. Mitsuyasu Geffen D. Perspective: Non-AIDs-Defining Malignancies in HIV. *Topics in HIV Medicine*. 2008;16(4):117-121.
42. Gates A, Trubowitz P, Volberding P. Enfermedades neoplásicas en VIH. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone. Elsevier. 2005:1601-1614.
43. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J. Neoplasias malignas asociadas al VIH. En: *Oncología clínica 3ª edición* (18): 2467 – 2652.
44. Rimar D, Rimar Y, and Keynan Y. Human Herpesvirus-8: Beyond Kaposi's. *IMAJ* 2006;8:489-493.
45. E Savio, G Perez, S Cabrera, Medina J. Reconstitution Inflammatory Syndrome associated with Kaposi's Sarcoma. A case report. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2-16 November 2006, Scottish Exhibition and Conference Centre, Glasgow, UK (8 September 2006, accepted for poster presentation)
46. Santos J, Palacios R, Ruiz J. Neoplasias asociadas a la infección por VIH. In: *La infección por el VIH: Guía práctica*. Segunda edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. España; Gráficas Monterreina. 2003:145-154.

Interacción entre el virus de la inmunodeficiencia humana y tuberculosis

Dra. Djalma Oper

Residente de Clínica Médica Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Mariela Téliz

Residente de Clínica Médica Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Susana Cabrera

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

IMPORTANCIA

La concomitancia de la tuberculosis (TB) con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) dificulta el diagnóstico de la primera, complica su manejo, expone al paciente a toxicidades e interacciones medicamentosas durante el tratamiento e incrementa la tasa de recurrencias y la mortalidad en unas 5 veces. La infección VIH aumenta varias veces la probabilidad de reactivación de una TB latente y la reinfección con progresión a TB activa, constituyendo el principal factor de riesgo para la incidencia de nuevos casos de enfermedad tuberculosa⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó para el año 2007, en 9.27 millones de nuevos casos (139 por 100.000 habitantes) de TB y aproximadamente 1.37 millones de éstos se habrían presentado en pacientes VIH infectados (15%). En este período se produjo un estimado de 1.3 millones de muertes en nuevos casos de TB en VIH negativos y 456.000 muertes en nuevos casos de TB en población VIH positiva⁽²⁾.

Las metas para el control mundial de la TB se han fijado en el

marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y a partir del año 2006 se implementa la estrategia Alto a la Tuberculosis (*The Global Plan to Stop TB, 2006-2015*), que provee guías para lograr expandir las actividades de control de la TB. Esta estrategia consta de 6 grandes componentes: 1) expandir y mejorar el DOTS (*Directly Observed Therapy, short courses*); 2) hacer frente a la co-infección TB-VIH, así como a la TB multirresistente; 3) contribuir al fortalecimiento de los sistemas de salud; 4) involucrar a todo el personal de salud; 5) dar mayor capacidad de acción a los pacientes y las comunidades; 6) favorecer y promover las investigaciones.

Los objetivos de impacto propuestos para el 2005 eran: detectar al menos el 70% de los nuevos casos con baciloscopías positivas en esputo y alcanzar el éxito terapéutico en el 85% de los casos detectados; para el 2015 se propone disminuir a la mitad la prevalencia (respecto a 1990); para el 2050, eliminar la TB como un problema de salud pública (1 caso/1.000.000 habitantes)^(3, 4). Si este plan fuera plenamente implementado se estima que en los próximos 10 años, 50 millones de pacientes podrían ser tratados incluyendo 800.000 con TB multirresistente. Unas 14 millones de vidas serían salvadas entre el 2006 y 2015. La implementación de las estrategias propuestas en este plan significan un gran costo económico mayormente financiado por organismos internacionales y requiere el compromiso de los gobiernos y autoridades sanitarias⁽⁵⁾.

En nuestro país en el año 1946 se creó la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa que se encarga del Programa Nacional de TB. Desde 1987 la CHLA-EP (Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes), se encarga además de los aspectos operativos del Programa Nacional de Inmunizaciones. El diagnóstico bacteriológico de TB está centrado en el Laboratorio Bacteriológico Central (LBC) dependiente de la CHLA-EP, esta última además se encarga de la elaboración de pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención de la TB, es responsable del tratamiento supervisado de los pacientes así como adquisición y distribución de la medicación, y, finalmente de la recolección y análisis de la información epidemiológica.

Desde 1976 se aplica en nuestro país la estrategia de Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado (TAES). En 1993 la OMS declara a la TB una emergencia mundial y establece la estrategia DOTS, que en parte coincide con la estrategia TAES implementada desde muchos años antes en nuestro país. La estrategia DOTS es mas amplia que el concepto de tratamiento supervisado y comprende: compromiso de los gobiernos en la lucha antituberculosa, detección de casos tempranos por baciloscopías en pacientes que consultan espontáneamente por síntomas sugestivos, pauta terapéutica acortada y bajo supervisión directa, suministro regular e ininterrumpido de fármacos antituberculosos, sistema de registro y notificación que permita medir resultados individuales y poblacionales.

La incidencia de TB cayó desde 60/100.000 habitantes en la década del 70 a menos de 25/100.000 habitantes en los últimos años. Este descenso fue sostenido hasta principios de los 90, desde allí se estabiliza coincidiendo con la aparición de la infección VIH, siendo desde entonces las tasas de co-infección crecientes, afectando negativamente el control de la TB. Asociada a la infección VIH también se observa en los últimos años una incidencia creciente de TB en población entre 25 y 34 años y un aumento en la mortalidad y letalidad desde 1995, mientras que en población no-VIH la tasa de letalidad es de alrededor de un 5%, en VIH es de un 37%⁽⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es generalmente adquirida por vía inhalatoria desde gotitas aerosolizadas por la tos menores de 5µ de diámetro conteniendo el bacilo de Koch (BK). Una respuesta inmune mediada por células se desencadena entre las 6 y 10 semanas posteriores a la infección primaria y está caracterizada por la formación de granulomas. La activación de linfocitos CD4+ y CD8+ determina producción de interferón gamma que resulta en la activación de macrófagos y finalmente en la limitación y control de la replicación bacilar.

En la mayoría de los individuos esta infección es contenida manteniéndose en un estado de latencia, sin embargo los bacilos permanecen viables por años (TB latente). La reactivación y desarrollo de TB activa puede producirse frente a alguna condición de huésped que provoque un quiebre en la inmunidad. La infección por el VIH

conduce a una progresiva destrucción de linfocitos T CD4+, los que son esenciales en la respuesta inmune celular a *M. tuberculosis*.

La enfermedad por *M. tuberculosis* es resultado generalmente de una reactivación de una infección latente o más raramente por progresión de una infección reciente. En individuos VIH negativos la TB se desarrolla en solo un 10% de los infectados a lo largo de toda la vida, mientras que en VIH positivos entre un 5% y 10% de las infecciones se reactivan anualmente así como el riesgo de TB por adquisición de una nueva infección es varias veces mayor⁽⁷⁻⁹⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La infección y la enfermedad tuberculosa se producen en cualquier estadio de la infección VIH, sin embargo las características clínicas están influenciadas y varían con el grado de inmunosupresión. Los pacientes con recuento de CD4 relativamente preservados (>350 CD4/ml) se presentan en forma similar a los VIH negativos, predominando las formas de presentación respiratorias con radiología característica (infiltrados fibronodulares de lóbulos superiores con o sin cavidades). Sin embargo, la presentación extrapulmonar es más común en pacientes VIH respecto a VIH negativos, independientemente del *estatus* de inmunidad. En la medida que el recuento celular decae los síntomas y signos son más atípicos. En severamente inmunodeprimidos (<200 CD4/ml) predominan las presentaciones pulmonares atípicas con compromiso intersticial o micronodular de lóbulos inferiores y medio con menor tendencia a la cavitación, así como las formas extrapulmonares y diseminadas. Las formas extrapulmonares predominantes son la linfadenitis, pleuresía, pericarditis y meningitis, con o sin compromiso pulmonar. En individuos extremadamente inmunodeprimidos (CD4<50/ml) la enfermedad puede presentarse como una enfermedad multisistémica con síndrome de sepsis, fiebre y rápida progresión fatal. Estas formas son más difíciles de diagnosticar y su presentación clínica exhibe un considerable solapamiento con otras infecciones oportunistas⁽¹⁰⁾. Finalmente la TB en pacientes VIH es la principal causa de fiebre de origen desconocido en dicha población en nuestro medio.

En pacientes severamente inmunodeprimidos con elevada carga micobacteriana la enfermedad puede ser subclínica u oligosintomática. Con la recuperación de la inmunidad secundaria al tratamiento antirretroviral (TARV) se puede producir una respuesta inflamatoria exacerbada conocida como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). Este se caracteriza por aparecer poco tiempo después del inicio del TARV con signos y síntomas que incluyen fiebre, adelgazamiento y signos focales inflamatorios como linfadenitis, consolidación pulmonar, derrames, etc. Histológicamente hay una reacción granulomatosa con o sin *caseum*, con necrosis y presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Los cultivos son casi siempre positivos^(11, 12).

Cuadro 1. Aspectos clínicos de la TB en pacientes con infección VIH.

- La infección por el VIH es el principal factor de riesgo de TB.
- La presentación clínica depende del estado inmunitario (CD4) del paciente.
- En pacientes severamente inmunodeprimidos las formas clínicas más frecuentes son las extrapulmonares y diseminadas.

DIAGNÓSTICO

Clásicamente el diagnóstico de TB se basa en 5 pilares: **clínico, epidemiológico, radiológico, bacteriológico e inmunológico**. La interacción entre TB y VIH resulta en una serie de modificaciones de estos pilares diagnósticos. La presencia de una infección VIH caracterizada por el deterioro del sistema inmune, determina cambios en la forma de presentación de la TB lo que altera el rendimiento de las pruebas diagnósticas. En efecto, como ya fue mencionado, la presentación **clínica** de la TB en pacientes con infección VIH es muy polimorfa, dependiendo del nivel de inmunodepresión y requiere de un alto índice de sospecha y un conocimiento del amplio espectro de presentaciones clínicas. En un estudio realizado en nuestro medio, el menor nivel de recuento de CD4 estuvo significativamente asociado

a una imposibilidad de obtener la confirmación diagnóstica por cultivo de *M. tuberculosis*, respecto a aquellos pacientes con mejores niveles de CD4, (94±72 versus 234 ± 120; p=0.0007)⁽¹³⁾.

Desde el punto de vista **epidemiológico**, el VIH se ha constituido en el principal factor predisponente a la infección y enfermedad TB, esto ha cambiado la edad de los afectados, constituyendo los adultos jóvenes el grupo de edad donde predomina la enfermedad.

La presentación **radiológica** también varía en función del estado inmunitario del paciente, con formas típicas de las tuberculosis de reactivación del adulto en pacientes con inmunidad indemne, a formas diseminadas, miliare e inclusive radiologías de aspecto normal en pacientes severamente inmunodeprimidos. El compromiso ganglionar traducido en un ensanchamiento mediastinal y/o hilar es muy frecuente en estos pacientes⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El patrón radiológico en pacientes severamente inmunodeprimidos suele ser en forma de infiltrados difusos, ocasionalmente miliare, con ensanchamiento mediastinal secundario a agrandamiento ganglionar. La tomografía permite mejorar la sensibilidad de las imágenes describiéndose la imagen en "árbol brotado" y las adenomegalias con centro hipodenso como características de la TB, sin embargo estos hallazgos no son específicos ni permiten confirmar el diagnóstico⁽¹⁷⁾.

El patrón oro del diagnóstico de TB es el cultivo de *M. tuberculosis*, este es el pilar **bacteriológico**. En la TB pulmonar la detección de BAAR por tinción de Ziehl-Neelsen requiere de la presencia entre 5.000 a 10.000 bacilos/ml de esputo. La carga de BAAR en muestras respiratorias es significativamente mayor en lesiones cavitadas, forma de presentación menos frecuente en esta población y excepcional en aquellos severamente inmunodeprimidos. Esto da como resultado, un menor rendimiento de las baciloscopías a medida que progresa la inmunodepresión dificultando la obtención del diagnóstico. Es por ello que la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar está indicada precozmente ya que la obtención de muestras del árbol respiratorio inferior mejora el rendimiento significativamente^(18, 19). Por otro lado, la normalidad radiológica no es infrecuente, lo cual no excluye el diagnóstico. Se ha descrito hasta un 14% baciloscopías positivas en esputo en pacientes VIH con radiología normal. La utilización de técnicas aplicando microscopia fluorescente aumentan significativamente la sensibilidad de la detección de BAAR en esputo⁽²⁰⁾.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR), realizadas en diferentes especímenes, pueden ser útiles en el diagnóstico. Los test de amplificación de ácidos nucleicos para micobacterias comercialmente disponibles han acortado el tiempo para llegar a un diagnóstico definitivo en la TB pulmonar con esputo positivo con elevada sensibilidad y especificidad. Recientemente se han aprobado test comerciales para ser utilizados en muestras de esputo negativas para BAAR por las tinciones clásicas. La sensibilidad y especificidad es variable, dependiendo en gran medida, del grado de sospecha clínica de TB⁽²¹⁾. La aplicación de estas técnicas en fluido de lavado broncoalveolar han demostrado muy buenos resultados tanto en población general como en pacientes VIH infectados (sensibilidad: 85.7%, especificidad: 90.9%)⁽²²⁾. Se debe tener en cuenta que mediante esta técnica se identifica la micobacteria, pero no permite establecer la viabilidad de la misma ni realizar estudios de sensibilidad, por lo que nunca sustituye a los cultivos. En países de limitados recursos la falta de infraestructura adecuada y los costos limitan su disponibilidad.

El cultivo, realizado habitualmente en medio de Löwenstein-Jensen, constituye el "patrón oro" del diagnóstico, dado que permite identificar la cepa y realizar los test de sensibilidad antibiótica. Su sensibilidad es superior al 80% y especificidad cercana al 100%, requiriendo tan sólo la presencia entre 10 y 100 BAAR/ml; sin embargo se requiere de un tiempo prolongado para la obtención de los resultados (entre 6 y 8 semanas). No obstante, métodos de cultivos en sistemas líquidos han sido desarrollados y validados en los últimos años, pudiendo proporcionar el diagnóstico en 2 a 3 semanas⁽²³⁾.

El rendimiento de las técnicas de tinción y cultivos en muestras extrapulmonares es elevado en pacientes VIH infectados. Los hallazgos histopatológicos de muestras biópsicas están afectados por el grado de inmunodepresión. Los pacientes con inmunidad relativamente conservada tendrán los característicos granulomas descritos en esta enfermedad, mientras que con la progresión de la inmunodepresión estos granulomas son malformados e incluso pueden estar ausentes. Frente a la presencia de adenomegalias accesibles se recomienda la realización de punción aspiración con aguja fina la que ha mostrado un elevado rendimiento diagnóstico para TB en series internacionales

y en nuestro medio, con mínima invasividad^(24, 25). En pacientes que cursan con hepatomegalia y elevación de fosfatasa alcalina donde el diagnóstico de TB no es accesible por otros procedimientos diagnósticos se recomienda la punción biopsia hepática dada su elevada rentabilidad diagnóstica en VIH⁽²⁶⁾.

La utilidad de la aspiración y biopsia de medula ósea (cultivo y/o estudio histopatológico) ha sido informado en diferentes series con sensibilidad variable. Están especialmente indicados en paciente cuyo diagnóstico no puede alcanzarse por otros métodos⁽²⁷⁾. También están indicados hemocultivos cuya sensibilidad para aislar micobacterias es de alrededor de un 40% en pacientes VIH positivos⁽²⁸⁾.

En la TB pleural en VIH el rendimiento de las baciloscopías del líquido, cultivos y biopsia es sensiblemente mayor comparado al resto de la población⁽²⁹⁾. La determinación de la actividad de adenosin deaminasa (ADA) ha demostrado elevado rendimiento diagnóstico en infectados VIH independientemente del valor de CD4⁽³⁰⁾.

La meningoencefalitis tuberculosa es una de las formas de presentación extrapulmonar de la TB en pacientes VIH, generalmente en el contexto de una enfermedad diseminada. La presentación clínica raramente comprende el síndrome meníngeo completo y frente a la presencia de síntomas sugestivos es necesaria la realización previa de tomografía axial computada (TAC) para descartar lesiones ocupantes de espacio que pueden corresponder a tuberculomas u otro tipo de lesiones oportunistas concomitantes. El hallazgo imagenológico típico es la presencia de exudados meníngeos basales y en la cisterna lateral. La exploración del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis a predominio mononuclear, hiperproteinorraquia y glucosa disminuida; aunque estos hallazgos pueden estar ausentes o ser poco evidentes en pacientes severamente inmunodeprimidos con escasa respuesta inflamatoria. Las baciloscopías tienen escaso rendimiento (<10%), la positividad del cultivo puede alcanzar el 50% mejorando con 1 o 2 punciones sucesivas. En un meta-análisis de 49 estudios donde se incluyeron pacientes VIH positivos y negativos, la sensibilidad y especificidad de la amplificación de ácidos nucleicos por técnica de PCR (incluyendo test comerciales y artesanales) para el diagnóstico de meningitis TB fue de un 56% y 98%, respectivamente⁽³¹⁾. La determinación de ADA ha demostrado utilidad en el diagnóstico, sin embargo la sensibilidad y especificidad parecen ser menores en pacientes VIH respecto a no VIH⁽³²⁾. Se han ensayado métodos para detección de antígenos y anticuerpos con rentabilidad variable, sin embargo no están disponibles en nuestro medio ni han sido validados para pacientes VIH infectados. Por lo tanto, frente a sospecha de meningoencefalitis TB se recomienda extraer un volumen de LCR suficiente para la realización de todas las técnicas disponibles en nuestro medio (baciloscopías, cultivo, PCR y ADA), además de las técnicas para descartar otra infección oportunista concomitante, todo lo que aumenta la probabilidad de confirmar el diagnóstico.

El pilar **inmunológico**, tiene limitada utilidad para diagnóstico de TB activa, ya que un resultado positivo indica infección pero no necesariamente enfermedad. La mayor utilidad de una prueba inmunológica en el diagnóstico de TB activa radica en un resultado positivo (en VIH induración ≥ 5 mm) en un contexto clínico sugerente de TB activa. La prueba de la tuberculina o derivado proteico purificado tuberculinico (PPD), suele ser negativa en pacientes VIH, sobre todo en severamente inmunodeprimidos donde se informan más de 65% de falsos negativos. Existen nuevos métodos en investigación, basados en el conocimiento del rol de los linfocitos T y la producción de interferón gamma (IF- γ) frente a antígenos micobacterianos que han mostrado elevada sensibilidad y especificidad en no-VIH para diferenciar entre infección tuberculosa y vacunación previa.

Se han investigado métodos serológicos para diagnóstico con bajos rendimientos en su sensibilidad y especificidad, que se acentúan en pacientes inmunodeprimidos. Un inmunoensayo rápido para derivado de proteína purificada de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB PPD) sobre esputo de TB con esputo negativo o sin producción de esputo, reportó una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TB de un 89% y 80%, respectivamente. La utilidad del ensayo no se vio afectada por el status de infección VIH⁽³³⁾.

Finalmente se denomina TB con baciloscopías negativas a la enfermedad sintomática en un paciente con al menos 2 exámenes de esputo negativos para BAAR de ocasiones diferentes, con alteraciones radiológicas sugestivas, sin respuesta a un tratamiento antibiótico inespecífico en quienes la tuberculosis pulmonar es posteriormente confirmada por cultivos, biopsias u otros métodos diagnósticos⁽³⁴⁾.

Esta situación es de gran importancia epidemiológica, dado que se ha descrito una tasa de transmisión de la infección de 13% desde pacientes con baciloscopías negativas en esputo⁽³⁵⁾.

Cuadro 2. Aspectos diagnósticos en pacientes VIH con TB

- Los pilares diagnósticos clásicos para TB adquieren características diferentes en pacientes con infección VIH.
- El rendimiento de las pruebas diagnósticas no varía en pacientes con inmunidad relativamente conservada (CD4 >350/ml).
- La inmunodepresión severa se asocia a una mayor dificultad en acceder al diagnóstico de TB, especialmente en la TB pulmonar.
- En pacientes severamente inmunodeprimidos con sospecha de TB, es necesario realizar una encuesta etiológica exhaustiva incluyendo procedimientos invasivos, no utilizados habitualmente en población inmunocompetente, y la combinación de varios métodos diagnósticos.

TUBERCULOSIS LATENTE

La TB latente es definida por la ausencia de síntomas y signos consistentes con TB activa y un test positivo para infección por *M. tuberculosis*. El riesgo de reactivación de una TB latente es mayor en VIH positivos respecto a no infectados VIH lo que justifica intentar identificar a aquellos pacientes con esta condición ya que se beneficiarán de una terapia antituberculosa preventiva. La mayor prevalencia de TB subclínica, especialmente en países de elevada carga de la infección, determina la necesidad de métodos efectivos de screening de TB activa antes de prescribir terapia preventiva.

El test cutáneo de tuberculina o intradermorreacción con inyección cutánea de 0.1 ml de derivado purificado de proteína (PPD) no es específico para infección por *M. tuberculosis*; en previamente vacunados por BCG puede ser falsamente positivo mientras que en pacientes severamente inmunodeprimidos puede ser falsamente negativo. Este test es aceptado como el estándar para el diagnóstico de TB latente a pesar de una menor sensibilidad en pacientes VIH y su reactividad cruzada con la vacuna BCG y micobacterias no tuberculosas.

Todo paciente recientemente diagnosticado de una infección VIH debería ser testeado para TB latente con test cutáneo de tuberculina (PPD). En individuos negativos para este test con CD4 menor a 200 células/ml, deben ser retesteados cuando su inmunidad mejore (ascenso de CD4 a mas de 200 células/ml) bajo TARV y luego anualmente. El test es considerado positivo en VIH positivos con induración ≥ 5 mm, a las 48 horas. En este caso se debe descartar TB activa con radiología de tórax y baciloscopías. Recientemente se han introducido ensayos que detectan la liberación de interferón-gamma en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* para diagnosticar la presencia de esta infección. Este método tiene la ventaja de no tener reactividad cruzada con la cepa inoculada en la vacunación (BCG), su eficacia ha sido demostrada en población general. Existen menos datos en pacientes VIH, aunque parecen tener un rendimiento aceptable aunque su sensibilidad se ve afectada en severamente inmunodeprimidos⁽³⁶⁾. Se ha descrito una baja concordancia entre PPD y la detección de interferón-gamma, por lo que de estar disponible, se recomienda realizar ambos ensayos para mejorar la sensibilidad diagnóstica. A continuación se detalla un algoritmo de actuación según el resultado de la prueba para TB latente⁽³⁷⁾.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la TB activa

Dado las dificultades antes analizadas en obtener un diagnóstico de TB en pacientes VIH y la elevada letalidad de la TB en esta población, muchas veces el inicio del tratamiento debe ser empírico, especialmente en pacientes con elevada sospecha clínica y severamente inmunodeprimidos, con exámenes directos negativos. Se considerará su suspensión frente a la confirmación de un diagnóstico alternativo. En nuestro medio la presencia de fiebre, cuadro clínico y radiología compatibles, se asocian a una elevada tasa de confirmación del diagnóstico de TB en VIH⁽¹³⁾. El retardo en el tratamiento de la TB es uno de los factores que se ha asociado con pobres resultados y un aumento de la mortalidad en pacientes VIH⁽³⁸⁾.

El tratamiento de la TB activa en paciente VIH sigue los mismos principios que en la población general: combinado (para actuar sobre

mutantes espontáneos), continuado (sin interrupciones), prolongado y supervisado. En las lesiones tuberculosas se diferencian varias poblaciones bacilares según las condiciones locales como la presencia de oxígeno y el pH del medio, que determinan el comportamiento metabólico, la velocidad de replicación bacteriana y la susceptibilidad a fármacos antituberculosos.

El tipo de tratamiento y el tiempo, dependerán de la localización de la infección, del huésped y de la prevalencia de resistencia a antituberculosos. En países como el nuestro, donde la prevalencia de resistencia primaria a isoniacida (INH) es menor a 4%, se realizan esquemas en base a 3 fármacos. El tratamiento con 4 drogas antituberculosas se recomienda en la enfermedad que se presenta en determinadas localizaciones como se detallará a continuación.

El siguiente esquema es el pautado por la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), en pacientes VIH infectados.

La administración de la medicación 2 veces a la semana en la segunda fase ha sido asociada a mayor tasa de recaídas, especialmente en pacientes severamente inmunodeprimidos (≤ 100 CD4/ml), por lo que se recomienda que en esta población la administración sea trisemanal o diaria. El tratamiento de la fase inicial en otras formas de TB (meningitis, renal, diseminada, etc.) se realizará en base a 4 fármacos. Al esquema básico de tratamiento se agregará etambutol (ETB) 25 mg/kg/día o como alternativa en meningoencefalitis estreptocócica (<60 años de edad: 1 g intramuscular día; >60 años de edad: 750 mg/día). Algunos expertos recomiendan extender el tratamiento a 12 meses en las formas de enfermedad antes mencionadas.

Tabla I. Pauta de tratamiento de TB pulmonar, pleural y ganglionar.

Fases	Fármacos	Dosis	Tiempo
1ª Fase	INH	5 mg/kg/día (mínimo 300 mg)	2 meses
	RFP	> 50 kg: 600 mg/día; < 50 kg: 450 mg/día	
	PZM	> 60 kg: 2 g/día; < 60 kg: 1,5 g/día	
2ª Fase	INH	15 mg/kg/día (bi o trisemanal)	7 meses
	RFP	600 mg/día (bi o trisemanal)	

Aclaraciones. INH: Isoniacida. RFP: Rifampicina. PZM: Pirazinamida.

La terapia adyuvante con corticoides se recomienda en la meningoencefalitis donde se ha demostrado un beneficio en términos de mejoría de la sobrevida y disminución de secuelas en pacientes no VIH. Sí bien los datos son limitados para población de infectados VIH, también en ellos se recomienda su uso (39). El uso de corticoides también se recomienda como adyuvante en la pericarditis en base a escasa evidencia que muestra una tendencia a disminución de la mortalidad en pacientes no-VIH (40). La evidencia disponible al momento no sustenta el uso de corticoides en la pleuresía TB (41, 42).

Adquiere gran jerarquía un adecuado manejo en control de infecciones en pacientes institucionalizados con TB con estricto cumplimiento de precauciones para evitar la transmisión. Este aspecto adquiere gran relevancia en pacientes TB/VIH, dado que existen reportes de mayor riesgo de infección por TB multiresistente en estos pacientes y se han informado brotes intrahospitalarios por este tipo de microorganismos (43).

Tratamiento preventivo en TB Latente

Todo paciente VIH infectado debe ser tratado en forma preventiva, luego de descartar la TB activa en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico positivo para TB latente.
- Test negativo pero contacto cercano con paciente con TB activa.
- Lesiones fibróticas en Rx de tórax sugestivas de TB pasada y no tratada.

Sí bien se ha propuesto realizar terapia preventiva a todos los pacientes VIH independientemente del resultado de la reacción a la tuberculina, esta recomendación es controvertida. Una revisión sis-

temática de 11 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 8130 participantes VIH positivos, encontró que el tratamiento preventivo de la TB versus placebo redujo la incidencia de TB en aproximadamente un 30% (RR0.64, 95%IC 0.51-0.81). Sin embargo, cuando se compararon pacientes con PPD positivo versus pacientes con PPD negativo o desconocido, la reducción fue solo significativa en los primeros, 62% (RR0.38, 95%IC 0.25-0.57) versus un 17% en los últimos (RR0.83, 95%IC 0.58-1.18). Tampoco se encontró una reducción de la mortalidad, aunque hubo una tendencia favorable en los pacientes con PPD positivo (RR0.80, 95%IC 0.63-1.02) (44).

Por otra parte un revisión sistemática publicada en el año 2006, encontró una tendencia a un mayor riesgo de resistencia a INH, en pacientes que habían recibido terapia preventiva con dicho fármaco (RR1.45, 95%IC 0.85-2.47) (45). Un estudio caso-control recientemente publicado, que incluyó 137 pacientes con tuberculosis resistente a INH y 274 pacientes con TB sensible, encontró, por el análisis multivariante, que el tratamiento previo de TB latente (OR3.1, 95%IC 1.5-6.4) o para TB activa (OR2.7, 95%IC 1.4-5.0) estuvieron significativamente asociados a TB resistente a INH (46). Finalmente en pacientes severamente inmunodeprimidos por VIH, existe el riesgo de TB subclínica difícil de descartar para indicar un tratamiento preventivo de forma segura; luego de iniciado el TARV, esta infección puede hacerse evidente (SIRI) y en un paciente con exposición previa a INH existe el riesgo potencial que esta TB activa sea resistente a dicho fármaco.

La pauta de elección para el tratamiento de la TB latente en VIH es con INH 300 mg/día o bisemanal durante 9 meses; la alternativa es la asociación de INH a igual dosis mas RFP 300 mg/día por 3 meses.

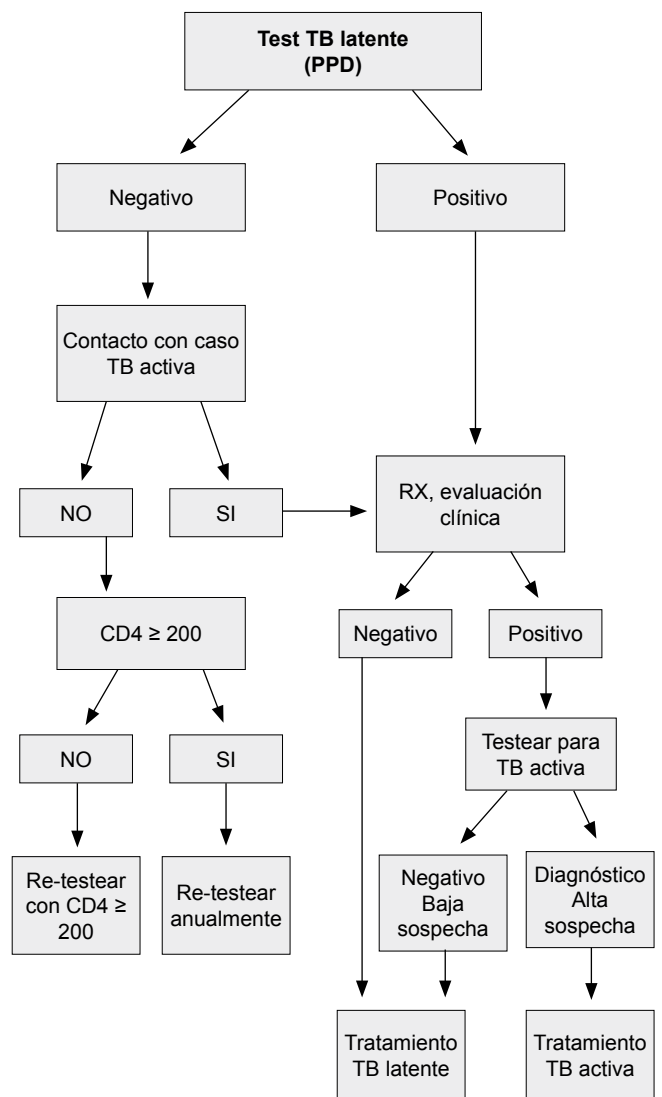


Fig. 1. Algoritmo de actuación según el resultado de PPD.

Se prefiere la primera por su eficacia y menor incidencia de efectos adversos respecto al uso de RFP (47).

Cuadro 3. Consideraciones terapéuticas de la TB en pacientes VIH infectados.

- Las dificultades y retardo en obtener un diagnóstico certero de TB activa y la mayor mortalidad de esta enfermedad en pacientes VIH, justifica el inicio de un tratamiento empírico anti-TB frente a elevada sospecha clínica.
- El tratamiento anti-TB en VIH debe ser: continuado, combinado, prolongado y supervisado.
- El tratamiento anti-TB en VIH se basa en la asociación de fármacos, similar al de la TB en población general, pero por períodos mas prolongados.
- Ante todo paciente VIH infectado se debe investigar exhaustivamente la presencia de TB latente e indicar terapia preventiva excluyendo siempre la posibilidad de una TB activa.

Tratamiento antirretroviral del paciente co-infectado TB/VIH

El tratamiento de la TB en pacientes con infección VIH determina una serie de consideraciones, como la elección y oportunidad de iniciar el TARV, la interacción entre las drogas antituberculosas y antirretrovirales (ARV) que contribuyen a una incidencia aumentada de toxicidades y la probabilidad de ocurrencia de SIRI.

En cuanto a la oportunidad de inicio del TARV en un paciente *naive* (nunca antes tratado) en el contexto de una TB activa, cada vez existe mayor evidencia que sustenta un inicio precoz, especialmente en poblaciones con menos de 200 CD4/ml. Recientemente se ha comunicado un beneficio en la sobrevida sin aumentar el riesgo de SIRI con esta conducta (48, 49). Por lo tanto, ante un paciente co-infectado con TB/VIH se recomienda la derivación temprana al infectólogo quien considerará la oportunidad y el tipo de TARV a iniciar.

La RFP, utilizada invariablemente en el esquema antituberculoso, es un potente inductor de la isoenzima CYP3A que también interviene en la metabolización de la mayoría de los ARV, mientras que el ARV ritonavir es un inhibidor potente de dicha isoenzima. Esta interacción provoca una incidencia aumentada de efectos adversos y toxicidades, así como el riesgo de exposición a concentraciones subterapéuticas a determinados ARV, que limita las opciones terapéuticas para el VIH. Por otra parte, la carga de comprimidos que significa la sumatoria de ambos tratamientos atenta contra una adecuada adherencia a los mismos. Este aspecto debe ser investigado con la finalidad de prevenir subdosificaciones o abandonos que impactarán en la progresión de la enfermedad, aparición de resistencia (tanto a ARV como a antituberculosos) y mayores tasas de recurrencia de la TB.

El empeoramiento paradójico de la TB luego del inicio del tratamiento ha sido frecuentemente descrito (SIRI). En pacientes VIH positivos este empeoramiento es mucho más frecuente consecuencia de la notable recuperación inmunológica cuando se inicia el TARV (20%-30%). La distinción entre SIRI y falla al tratamiento puede ser difícil de realizar y faltan estudios con suficiente poder de evidencia para definir cual es el manejo mas apropiado de esta situación.

Monitoreo del tratamiento

El control del paciente con tratamiento anti-TB comprende el monitoreo de la respuesta terapéutica y las toxicidades medicamentosas.

El paciente debe permanecer internado en condiciones de aislamiento respiratorio hasta tener al menos 3 baciloscopias negativas de esputo de 3 muestras matinales consecutivas, haber cumplido al menos 2 semanas de tratamiento ininterrumpido y objetivarse una mejoría clínica evidente.

El monitoreo de la respuesta en pacientes con TB pulmonar con baciloscopias positivas, debe continuarse por obtención de muestras de esputo cada 2 semanas. En aquellos que permanecen positivos a los 2 meses se deben evaluar los resultados de susceptibilidad a las drogas que generalmente estarán disponibles en este plazo. De demostrarse sensibilidad, se recomienda realizar nuevos cultivos para re-evaluar y descartar la resistencia adquirida a alguno de los componentes del régimen. El manejo terapéutico, las fallas, recurrencias o resistencia, siempre será supervisado por expertos, en nuestro país

por la CHLA-EP.

El efecto adverso mas frecuente de los fármacos anti-TB es la intolerancia gastrointestinal. Ante la persistencia o agravación de estos síntomas o la aparición de ictericia, debe investigarse si corresponde a una hepatitis tóxica, la que puede ser desencadenada por cualquiera de las 3 drogas básicas, aunque generalmente es causada por la asociación de INH/RFP. Si en el estudio funcional y de las enzimas hepáticas, existe elevación de las mismas menor a 3 veces por encima del límite superior del valor normal, se recomienda no interrumpir el tratamiento y modificar la forma de administración de la medicación (por ej. con comidas). Frente a elevaciones mayores deberá internarse el paciente y suspenderse el tratamiento hasta la normalización de las enzimas. Luego de estos es posible reiniciar el tratamiento con el mismo esquema sin superar 8 mg/kg/día de RFP y 5 mg/kg/día de INH. De reaparecer la toxicidad este tratamiento será cambiado por uno de segunda línea.

La INH puede provocar polineuritis, más frecuente en pacientes VIH, diabéticos y alcoholistas respecto a población general, por lo que se recomienda siempre asociar piridoxina desde el inicio del tratamiento en estas poblaciones.

La RFP provoca coloración rojiza de la orina, saliva, lágrimas. Este es un efecto menor que no requiere de medida alguna.

La PZM puede desencadenar artralgias que generalmente son de leve intensidad y son consecuencia de elevaciones del ácido úrico.

Raramente se pueden producir reacciones graves de hipersensibilidad las que se presentan bruscamente con fiebre, erupción cutánea generalizada, cefaleas y síntomas gastrointestinales. Puede ser desencadenada por cualquiera de los anti-TB. Debe suspenderse completamente el tratamiento. Cuando el paciente se encuentra asintomático se recomienda reiniciar los fármacos de a uno a dosis crecientes, cuando se completa la introducción de uno se inicia el siguiente y así sucesivamente. De esta manera se identificará el fármaco causal el que probablemente deberá interrumpirse de manera definitiva y sustituirse por otro.

La RFP y estreptomycin pueden desencadenar púrpura trombocitopénico y anemia hemolítica y excepcionalmente nefritis túbulointersticial con insuficiencia renal aguda. Debe suspenderse y no reintroducir la droga causal.

El EMB puede determinar neuritis retrobulbar, por lo que se recomienda un examen oftalmológico basal y luego cada 15 a 30 días o frente a la aparición de síntomas (disminución de agudeza visual o trastornos en la visión de colores). En este caso debe suspenderse inmediatamente el fármaco y no reintroducirse.

Como fue anteriormente mencionado las evidencias apoyan iniciar precozmente el TARV en pacientes con TB/VIH. Dado las interacciones medicamentosas y la superposición de toxicidades es conveniente esperar al menos 2 semanas de tratamiento anti-TB para luego introducir el TARV con la finalidad de facilitar la identificación del fármaco causante de toxicidad en caso de que esta ocurra.

Cuadro 4. Principios para el seguimiento de pacientes VIH que inician tratamiento anti TB.

- El control del paciente en tratamiento anti-TB requiere del monitoreo de la respuesta terapéutica y de las toxicidades medicamentosas.
- La superposición de fármacos en pacientes VIH en tratamiento anti-TB, TARV y bajo otros fármacos profilácticos predisponen a una mayor incidencia de toxicidades farmacológicas.
- Los pacientes VIH severamente inmunodeprimidos que reciben un tratamiento anti-TB e inician un TARV tienen un riesgo aumentado de SIRI y requieren una estrecha supervisión por expertos.

En un paciente en tratamiento por TB, las reacciones inflamatorias características del SIRI aparecen entre 1 y 3 meses luego del inicio del TARV. El riesgo es mayor en pacientes que inician con recuentos de CD4 menores a 100 células/ml. Generalmente el cuadro se resuelve espontáneamente. En reacciones poco severas se recomienda tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos, sin suspender los tratamientos. Si bien no existen evidencias fuertes,