

# Enfermedades Infecciosas

## Tema 21. Retrovirus. Infección por VIH

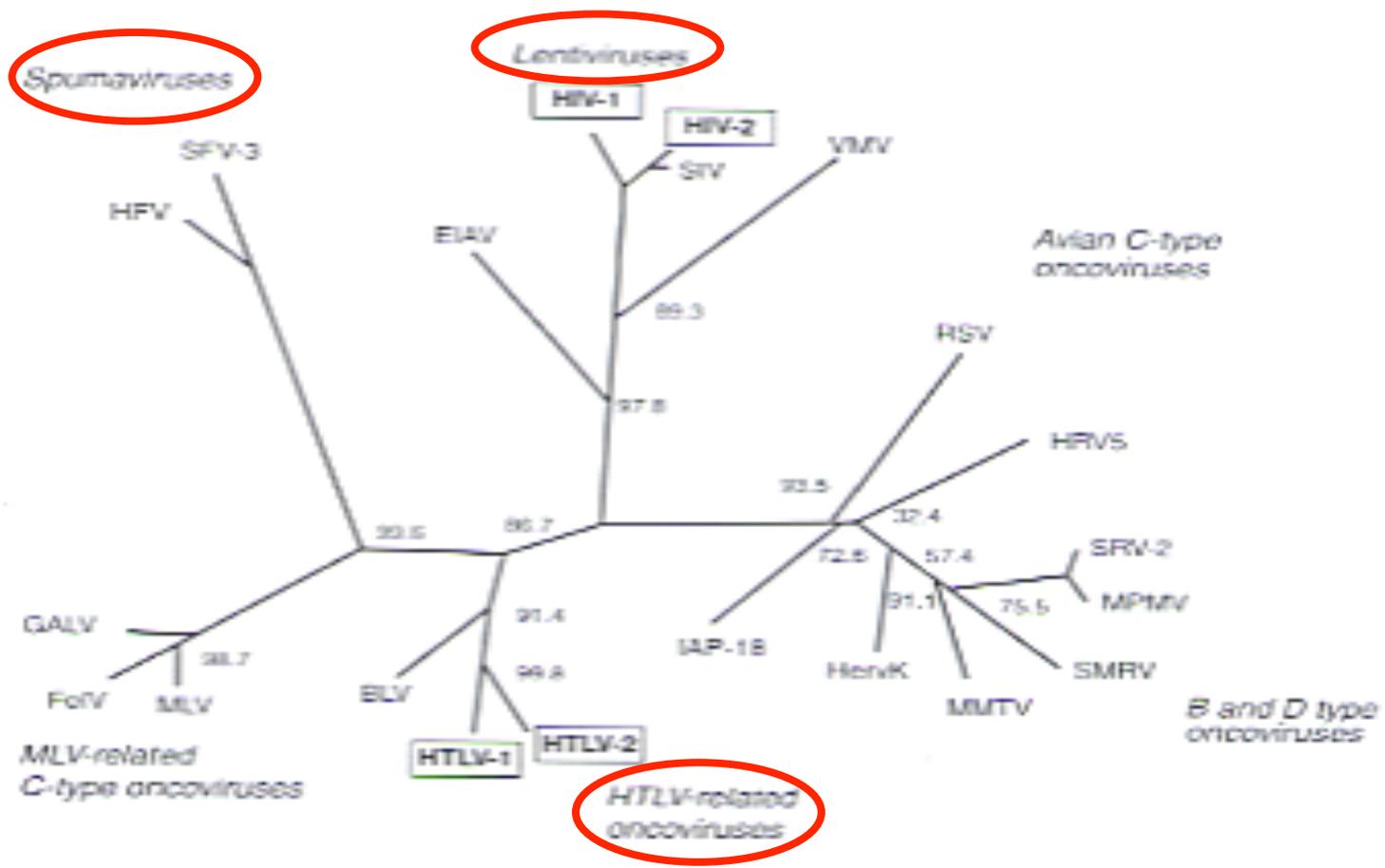


## Retrovirus

### Clasificación y propiedades

	<b>Oncovirus</b>	<b>Lentivirus</b>	<b>Espumavirus</b>
<b><u>Huesped:</u></b>	Hombre: HTLV-I. HTLV-II. Aves y mamíferos.	Hombre: VIH-1. VIH-2. Mamíferos super.	Todas las especies.
<b><u>Propiedades biológicas:</u></b>	Tumorigénesis. Malignización.	Efecto citopático. Virus lentos, latencia.	
<b><u>Efecto patógeno:</u></b>	Transformación tumoral: leucemias cáncer.	Inmunodeficiencia. Cuadros neurológicos. Trast autoinmunes.	NO conocido.

# Árbol filogenético de los retrovirus



Los retrovirus humanos aparecen en un recuadro.

### HTLV-I

#### Patología asociada descrita

- **Hematológicas:**
  - Leucemia de cél. T del adulto (ATL).\*
  - Linfocitosis T. crónica.\*
  - Otras: micosis fungoide, síndrome hipereosinofílico.
- **Inmunológicas:**
  - Paraparesia espástica tropical (TSP).\*
  - Mielopatía asociada a HTLV-I (HAM).\*
  - Uveitis.\*
  - Otras: polimiositis, LES, síndrome seco, artritis subagudas, vasculitis (Enfermedad de Kawasaki, etc.).
- **Infecciosas:**
  - S. Kaposi, lepra, dermatis infecciosa, Strongiloides stercolaris.

\* Relación etiológica demostrada.

### HTLV-II

#### Patología asociada descrita

- Neuropatías periféricas.
- Mielopatías subagudas y procesos neurodegenerativos crónicos.
- Tricoleucemia variedad cél. T y otros linfomas CD8+.
- Leucemia de linfocitos grandes granulares.
- Linfocitosis benigna CD8+.
- Síndrome de dermatopatía, eosinofilia y linfadenopatía.
- Síndrome de fatiga crónica.
- Miopatía.

# **Virus de la inmunodeficiencia humana**

# **VIH**

## Tipos del VIH

**VIH-1:** Descubierta en 1983. Mayor parte de casos en el mundo.

Tres grandes grupos: M (Main = principal). 97% casos.

O (Outlier). África subsahariana.

N (Ni "M" ni "O"). África subsahariana.

Dentro del grupo "M" varios subtipos (A-D, F-H, J, K):

- Subtipo "B" predomina en Europa y EE.UU.
- Subtipos "No-B" en África subsahariana (y 10% nuevas infecciones, en Europa).

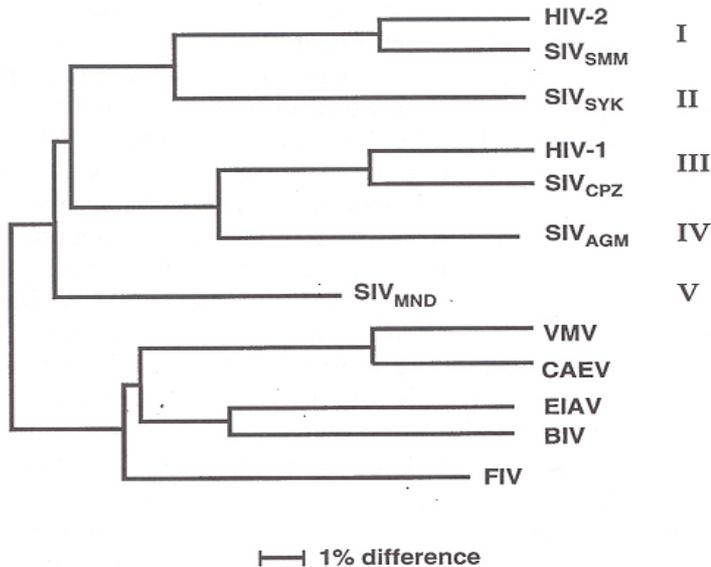
**VIH-2:** Descubierta en 1986.

Más cercano filogenéticamente a SIV.

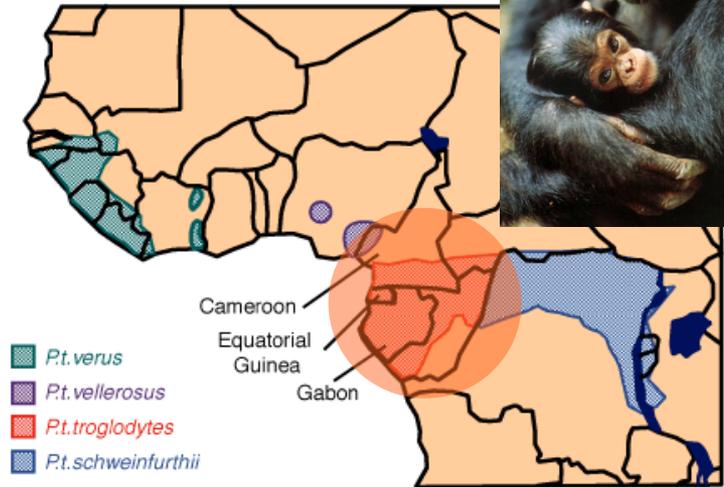
Menos patogénico y transmisible que VIH-1.

Varios subtipos (A-H): "A" > "B" más frecuentes.

## El VIH y sus «orígenes»...



*Gao et al, 1999. Nature 397: 436.*

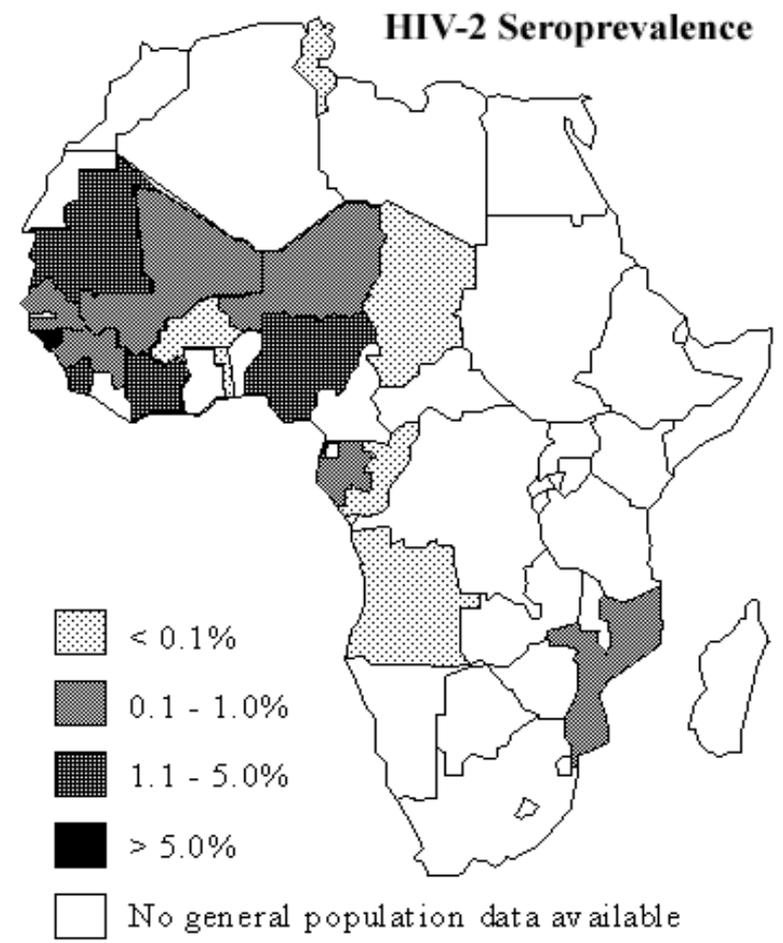


- VIH-1 está muy cercano al virus de la inmunodeficiencia del chimpanzé SIVcpz (~3% diferencias).
- Se estima que estos virus se transmitieron al hombre en la década de 1930s.
- VIH-2 está muy cercano al virus SIV del sooty mangabey, SIVsmm (<3% diferencias).
- Otras enfermedades, causadas por lentivirus, incluyen a los virus bovinos (BIV), felinos (FIV) y equinos (EIAV).

### VIH-2

- Menor virulencia que el VIH-1.
- Progresión a SIDA es 12 veces menor que el VIH-1.
- Supervivencia más prolongada.
- I.O. predominantes: diarrea crónica por Cryptosporidium o Isospora, TBC, candidiasis esofágica, toxoplasma, salmonella, herpes zoster...

**Epidemiología**  
**AFRICA**  
**VIH-2**

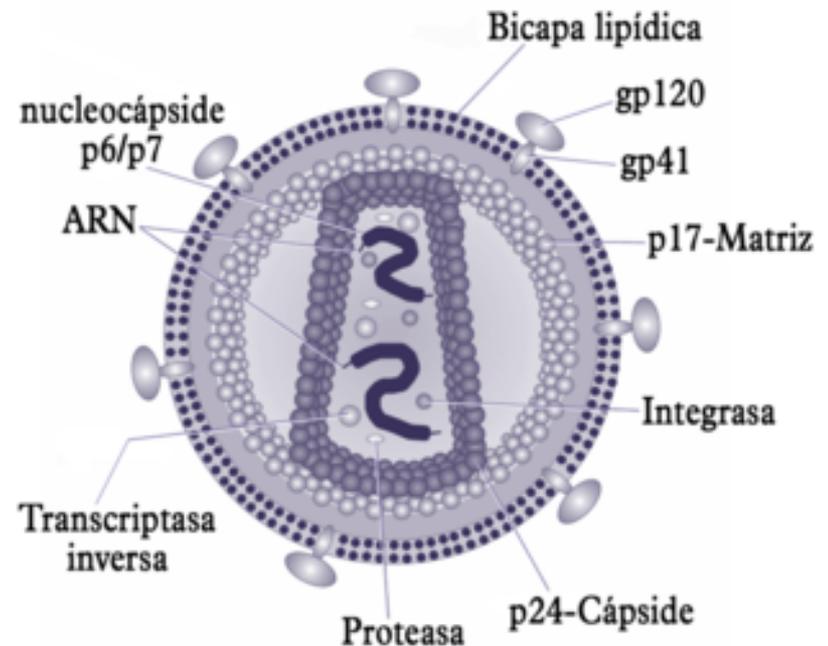


VIH

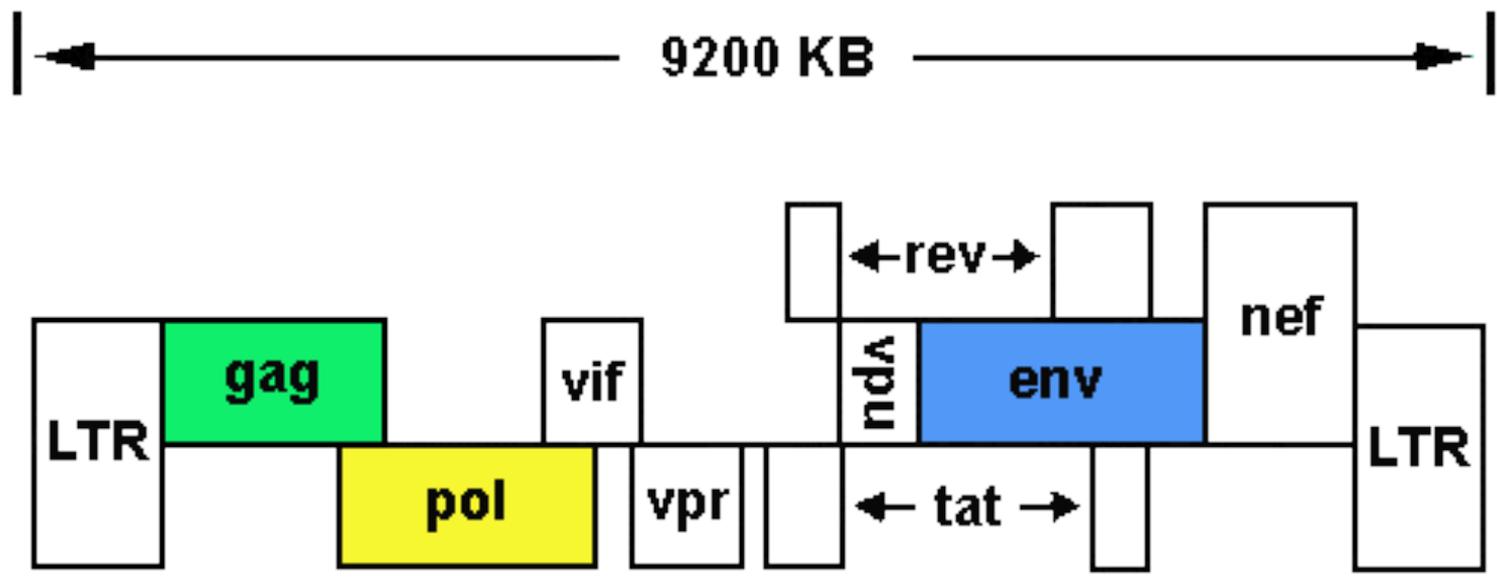
Esquema

**Partícula esférica de 80-110 nm formada por tres capas concéntricas:**

- **Nucleoide** o capa interna, formado por el ARN, nucleoproteínas y enzimas.
- **Nucleocápside** icosaédrica o capa intermedia.
- **Envoltura** o capa externa, derivada de cél. huésped. En ella se insertan las glucoproteínas como proyecciones externas.



# Genoma VIH-1



## HIV-1

**VIH**

**Proteínas estructurales**

<b>Genes</b>	<b>Proteínas</b>	<b>Caract. y/o función</b>
<b>gag</b>	p17	Prot. miristilada de la matriz.
	p24	Prot. de la cápside.
	p9	Prot. unida a ácido nucleico.
	p6	Prot. rica en prolina.
<b>pol</b>	p10	Proteasa.
	p13	Rnasa.
	p66 p51	Transcriptasa inversa.
	p32	Integrasa.
<b>env</b>	gp120	Prot. de superficie.
	gp41	Prot. transmembrana.

## VIH

## Receptores y entrada

Entrada mediante interacción con dos tipos de receptores:

- **CD4**: receptor específico y común a todo subtipo VIH:
  - Presente en linf Th (CD4+) y macrófagos.
  - Necesario pero no suficiente.
- **Correceptor**: distintos receptores de quimocinas:
  - **CCR5** (RANTES, MIP).
  - **CXCR4** (SDF-1).
  - Otros: CCR2, CCR3...

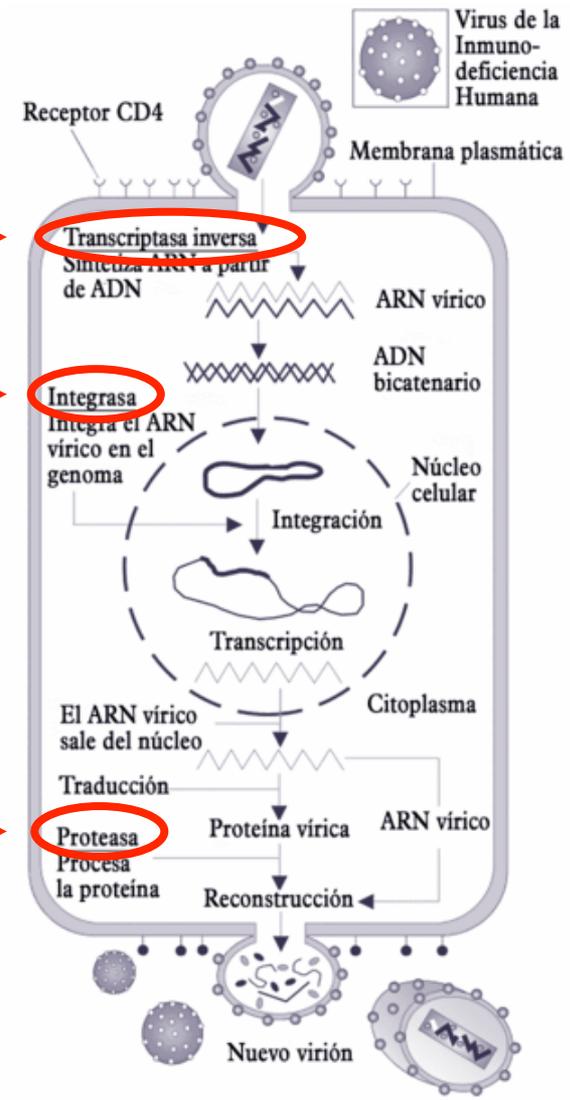
La interacción de ambos correceptores con la gp120 permite que el «péptido de fusión», tras anclarse a la membrana, funda la membrana plasmática y la envoltura viral.

**VIH-1**  
**Ciclo viral**

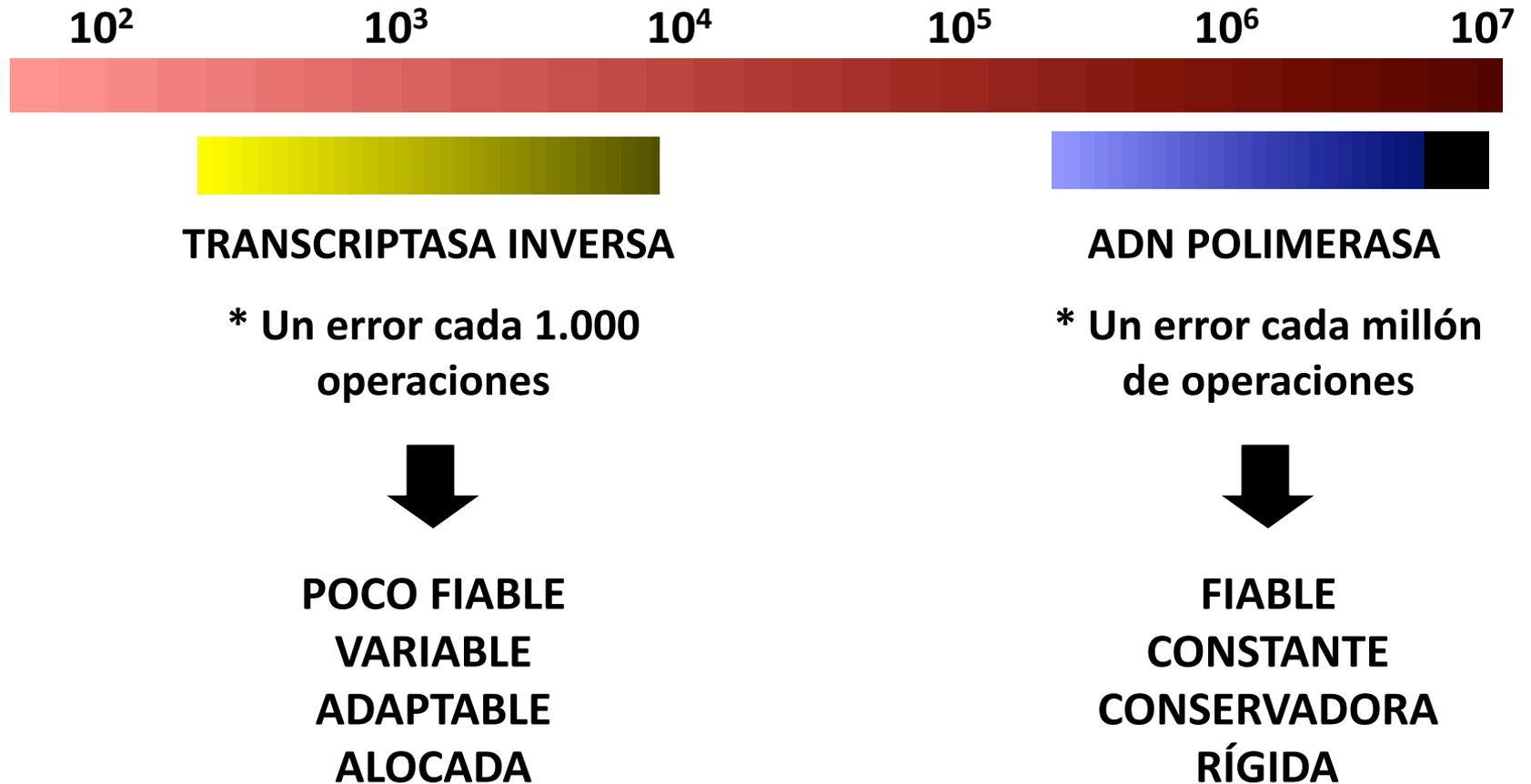
Transcriptasa inversa

Integrasa

Proteasa



## Fidelidad enzimática de la transcriptasa inversa



## VIH

## Mutación y cuasiespecies

- La T.I. del VIH-1 in vitro (como la de otros virus ARN por la ausencia de exonucleasas) tiene una tasa de error de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  sustituciones por nucleótido y ronda.
- Esto significa que para un virus VIH-1 (10.000 nucleótidos), en **cada replicación aparecen 0,1-10 mutaciones.**
- **Cada día se pueden producir hasta 1.010 nuevas partículas virales.**
- **Cuasiespecies: distribuciones dinámicas de genomas víricos no idénticos pero genéticamente muy cercanos, que se hallan sometidos a un continuo proceso de variación, competición y selección.**

**VIH-1**

**Transmisión**

- **El virus se ha aislado en los siguientes líquidos biológicos:**
  - Lágrimas, secreción auditiva, saliva, orina, semen, secreciones cérvico-vaginales, leche, LCR, secreción bronquial, sudor...
- **Pero sólo se ha podido comprobar transmisión a partir de:**
  - **Sangre:** ADVP, transfusión, pinchazo accidental...
  - **Relaciones sexuales:** homo y hetero.
  - **Transmisión vertical:** comparte ambas.
  - **Lactancia materna.**

## Eficacia de la Transmisión de VIH

MODO DE TRANSMISIÓN	INFECCIONES POR 100 EXPOSICIONES
Transfusión de sangre	90
Transmisión perinatal (sin TAR)	30 (13 – 48)
Compartir jeringuillas (ADVP)	0,5 - 1
Pinchazo accidental	< 0,5
Relación sexual (Global)	0,1 – 1
H → M Sexo vaginal no protegido	0,1 – 0,2
M → H Sexo vaginal no protegido	0,03 – 0,1
Sexo anal no protegido	0,5 – 3

## Conductas sexuales según el riesgo de transmisión

### ALTO RIESGO

- Coito anal receptivo sin protección.
- Coito vaginal receptivo sin protección.
- Coito vaginal insertivo sin protección.
- Coito anal insertivo sin protección.
- *Fellatio* con ingestión de semen.
- *Cunnilingus* (> menstruación).
- Compartir «juguetes» sexuales.
- Coito anal con preservativo.
- Coito vaginal con preservativo.
- *Fellatio* sin ingestión de semen.
- Besos «húmedos» (intercambio saliva).

### BAJO RIESGO

## Factores que Modifican el Riesgo de Transmisión Sexual del VIH

- **Aumentan la infectividad:**
  - Infección primaria.
  - Estadio avanzado.
  - Inflamación o úlcera en el tracto genital, rectal u oral.
  - Presencia del prepucio.
  - Menstruación.
  - Traumatismo en tracto genital.
  - Activación inmune (infecciones concurrentes...).
- **Disminuyen la infectividad:**
  - Uso del preservativo.
  - Tratamiento antirretroviral.
  - Mutacion gen correceptor.
  - Circuncisión.

## VIH-1

### Transmisión

- **España:**
  - 64 – 70% ADVP.
  - 15 – 20% relación heterosexual.
  - 10 – 15% relación homosexual.
- **EE.UU. y Europa:**
  - 40 – 50% relación homosexual.
  - 30 – 35% ADVP.
  - 15 – 20% relación heterosexual.
- **África:**
  - 75 – 80% relación heterosexual.

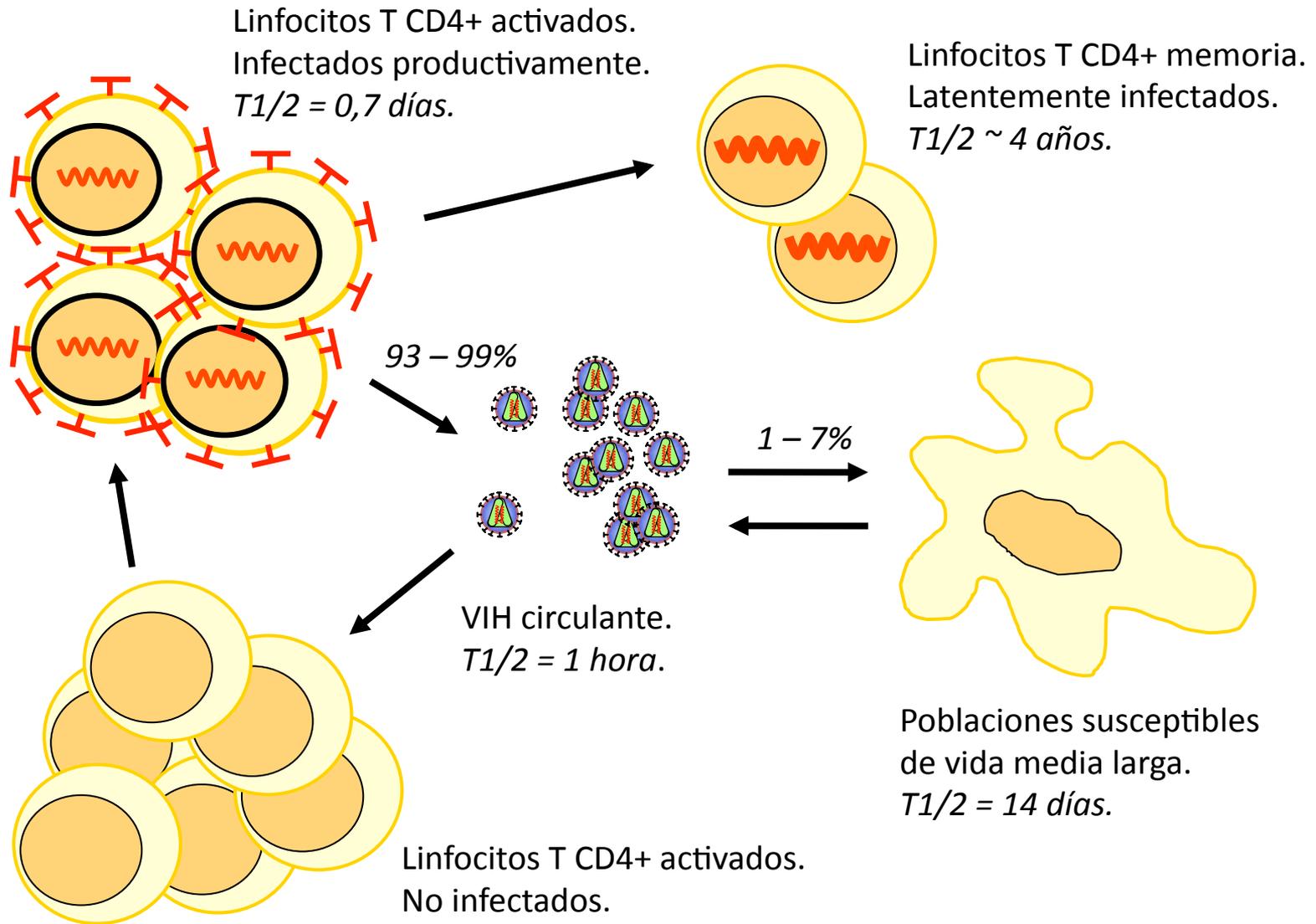
Claro incremento de la transmisión heterosexual en últimos años.

**Datos de la OMS del 2009**

<p><b><u>Personas con VIH+</u></b> <b><u>en 2009</u></b></p>	<p><b>Total</b> <b>Adultos</b> <b>Mujeres</b> <b>Niños &lt; 15 años</b></p>	<p><b>33,3 millones</b> <b>30,8 millones</b> <b>15,9 millones</b> <b>2,5 millones</b></p>
<p><b><u>Personas infectadas</u></b> <b><u>con el VIH en el 2009</u></b></p>	<p><b>Total</b> <b>Adultos</b> <b>Niños &lt; 15 años</b></p>	<p><b>2,6 millones</b> <b>2,2 millones</b> <b>370.000</b></p>
<p><b><u>Muerte por SIDA</u></b> <b><u>en el 2009</u></b></p>	<p><b>Total</b> <b>Adultos</b> <b>Niños &lt; 15 años</b></p>	<p><b>1,8 millones</b> <b>1,6 millones</b> <b>260.000</b></p>

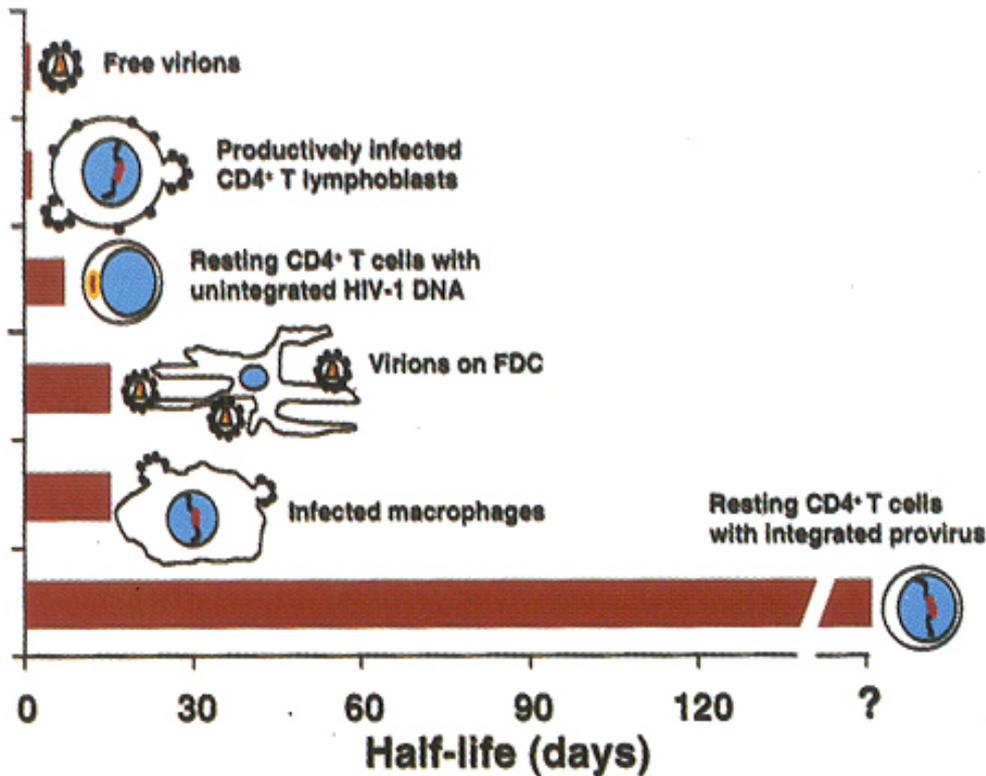
## Linfocitos CD4 son las «dianas» del VIH

- La sangre periférica sólo contiene 1% de los linfocitos totales.
- Los órganos linfoides son el gran reservorio donde se producen los fenómenos de infección y propagación del VIH.
- Sólo 1% de linfocitos infectados replican activamente. El resto, alberga un genoma proviral latente (reservorio viral).
- Son los CD4 «activados» los responsables de producir viriones (población minoritaria de vida media < 24 horas).
- Diariamente se producen  $10^9 - 10^{11}$  partículas virales (vida media < 0,3 días).
- Diariamente se destruyen  $10^8$  linfocitos CD4.



## Reservorios celulares del VIH

El mayor reservorio de células infectadas por VIH incluye a los linfocitos T activados y en reposo, así como los macrófagos.



- Virus libre en plasma tiene vida media de 6 horas.
- Virus en células dendríticas tienen vida media de 6 – 12 horas.
- Células T infectadas productoras de viriones tienen vida media de 1 día.
- Macrófagos infectados con vida media de 2 semanas.
- Células T memoria latentemente infectadas (virus integrado) tienen vida media de meses/años.

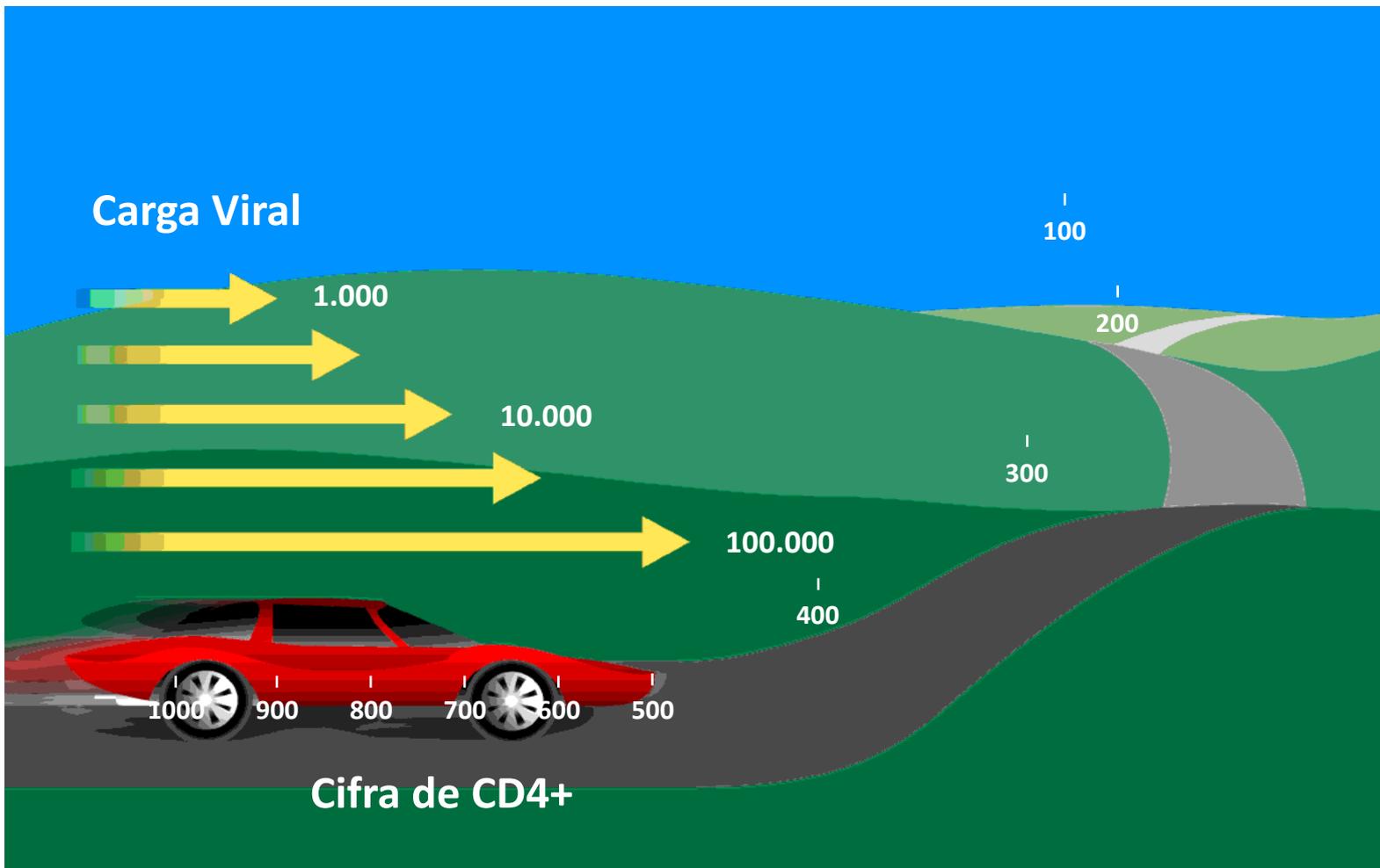
## VIH

### Marcadores biológicos usados en clínica

- N° de linfocitos totales.
- Pruebas de hipersensibilidad retardada.
- **CD4 (n° ó %).**
- CD4/CD8.
- **Carga viral** (copias ARN/ml).
- Ag p24.
- Otros: beta-microglobulina, neopterina...

- **Carga viral:**
  - Magnitud de la replicación del VIH y velocidad de destrucción de los CD4.
- **Número CD4:**
  - Expresión del daño inmune realizado por el virus VIH.

# Relación entre Carga Viral y cifra de CD4 en la progresión de la infección VIH



## Historia natural



**INFECCIÓN AGUDA**

Días Seroconversión



**FASE ASINTOMÁTICA**

10 años



**FASE SINTOMÁTICA**

¿3 – 4 años?

S. menores

**SIDA**

**Historia natural de la infección por VIH**

**INFECCIÓN PRIMARIA**

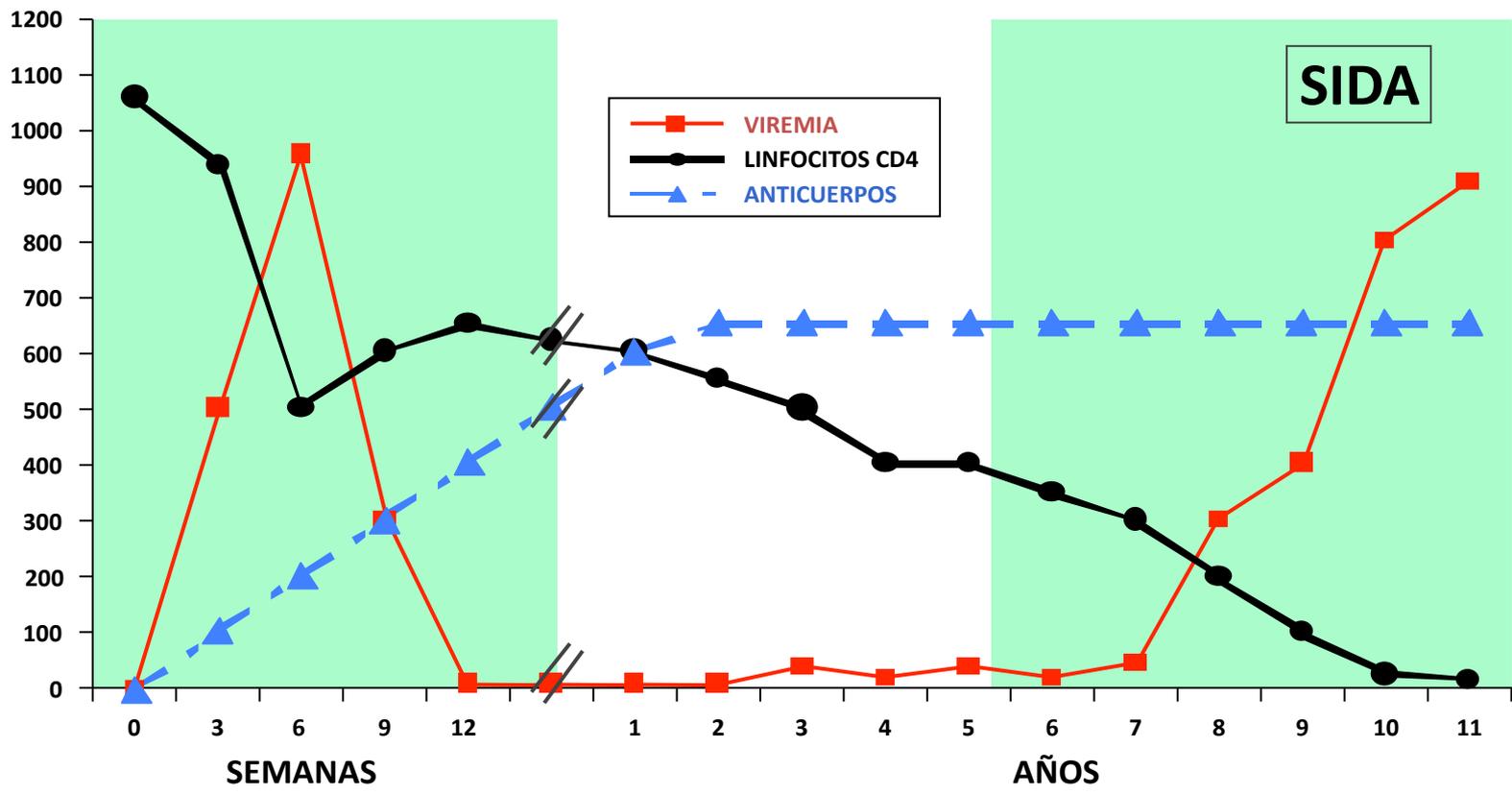
Síndrome retroviral agudo

**LATENCIA CLÍNICA**

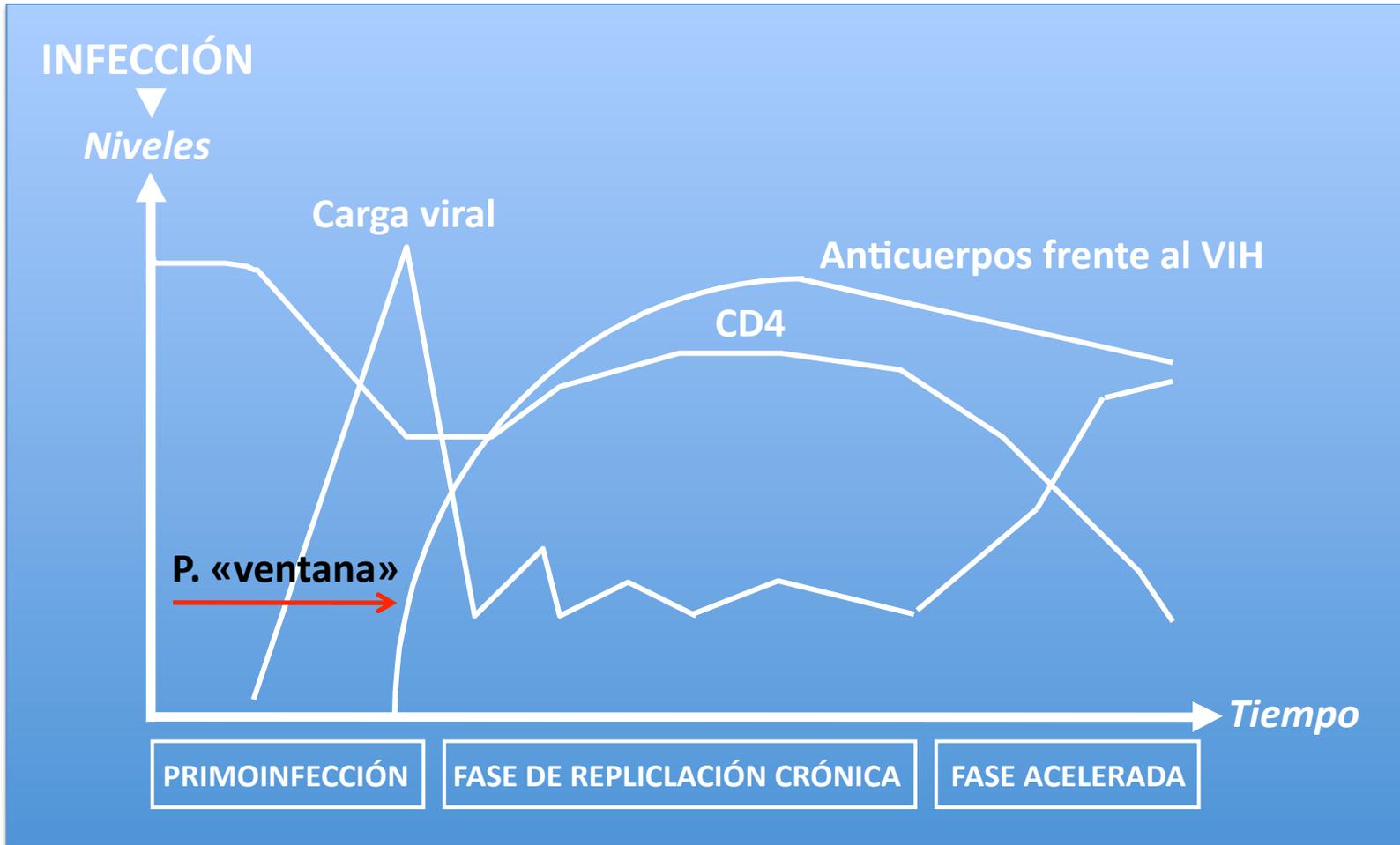
Asintomático

**FASE SINTOMÁTICA**

Infecciones oportunistas



# Evolución de los parámetros inmunológicos y virológicos en la infección por el VIH



## Infección aguda

- No siempre reconocible.
- Aparición de amigdalitis + adenopatías, cuadro de meningitis aséptica, etc.
- Coincide aproximadamente con seroconversión.
- Dificultad de diagnóstico si no se sospecha.
- Importancia de su diagnóstico.

## VIH

## Infección primaria

- **Incidencia:** 53 – 93% (no ADVP). Con frecuencia asintomática en ADVP.
- **Incubación:** 2 – 4 semanas (amplia variación).
- **Duración:** 1 – 2 semanas.

# Infección primaria

## Clínica

- Síndrome mononucleosis-like (30 – 70%).
- Fiebre, cefalea, dolor retroocular.
- Meningoencefalitis.
- Linfadenopatías.
- Otras (amplia variabilidad).

# Manifestaciones clínicas

## Infección aguda

<b>Duración (5 – 14 días)</b>	<b>97%</b>
<b>Fiebre</b>	<b>97%</b>
<b>Linfadenopatías</b>	<b>77%</b>
<b>Odinofagia</b>	<b>73%</b>
<b>Erupción cutánea</b>	<b>70%</b>
<b>Artromialgias</b>	<b>58%</b>
<b>Trombopenia</b>	<b>51%</b>
<b>Leucopenia</b>	<b>38%</b>
<b>Diarrea</b>	<b>33%</b>
<b>Cefalea</b>	<b>30%</b>
<b>Elevación GOT-GPT</b>	<b>23%</b>
<b>Anorexia, nauseas, vómitos</b>	<b>20%</b>
<b>Hepato o esplenomegalia</b>	<b>17%</b>
<b>Candidiasis oral o esofágica</b>	<b>10%</b>
<b>Meningoencefalitis aguda</b>	<b>8%</b>
<b>Mielopatía aguda</b>	<b>8%</b>

### Fase asintomática

- Ni se siente ni se sabe enfermo sin un diagnóstico.
- Importancia conocimiento por posibles transmisiones.
- Control médico necesario para decidir el comienzo del tratamiento.
- Inmunidad bastante conservada.

## Fase asintomática

- Indica afectación marcada de la inmunidad.
- División en **Precoz** y **Avanzada**.
  - **Precoz**: síntomas inespecíficos (estadío B)
  - **Avanzada**: aparición de procesos oportunistas (estadío C) –SIDA–.
- Los criterios de SIDA son variables.

## Categoría clínica B (VIH)

Lista no exhaustiva de procesos relacionados con VIH o cuyo manejo o tratamiento pueda verse complicado por la infección VIH.

- Angiomatosis bacilar.
- Candidiasis vulvovaginal u oral persistente o rebelde a tratamiento.
- Displasia cervical (moderada – severa) o ca.in situ.
- Fiebre (< 38,5°) o diarrea de más de un mes.
- Herpes zóster (2 episodios ó 1 con más de un dermatoma).
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Leucoplasia oral vellosa.
- Pùrpura trombocitopénica idiopática.
- Neuropatía periférica.

## Categoría clínica C (VIH)

### Clasificación 1993

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
- Candidiasis esofágica.
- Carcinoma cérvix invasivo.
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea > 1 mes.
- CMV (no hígado, bazo o ganglio) edad > 1 mes.
- Retinitis por CMV.
- Encefalopatía por VIH.
- Tuberculosis pulmonar.
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
- Otras micobacteria extrapulmonar o diseminada.
- Neumonía por *P. Carinii*.
- Neumonía recurrente.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis recurrente por *Salmonella* (no tify).
- Toxoplasmosis cerebral (edad > 1 mes).
- Wasting syndrome.>
- Úlcera mucocutánea > 1 mes por VHS o bronquitis, neumonía o esofagitis por VHS.
- Histoplasmosis diseminada.
- Isosporidiasis crónica (> 1 mes).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt o equivalente.
- Linfoma inmunoblástico o equivalente.
- Linfoma cerebral primario.
- Infección por MAI o *M.kansasii* diseminada.

# Infección por VIH. Procesos definitorios de SIDA

## Categoría C

- Infecciones oportunistas: 19 procesos.
- Tumores: S. Kaposi, LNH, Ca. cervix invasivo.
- «Wasting syndrome».
- Encefalopatía por VIH.

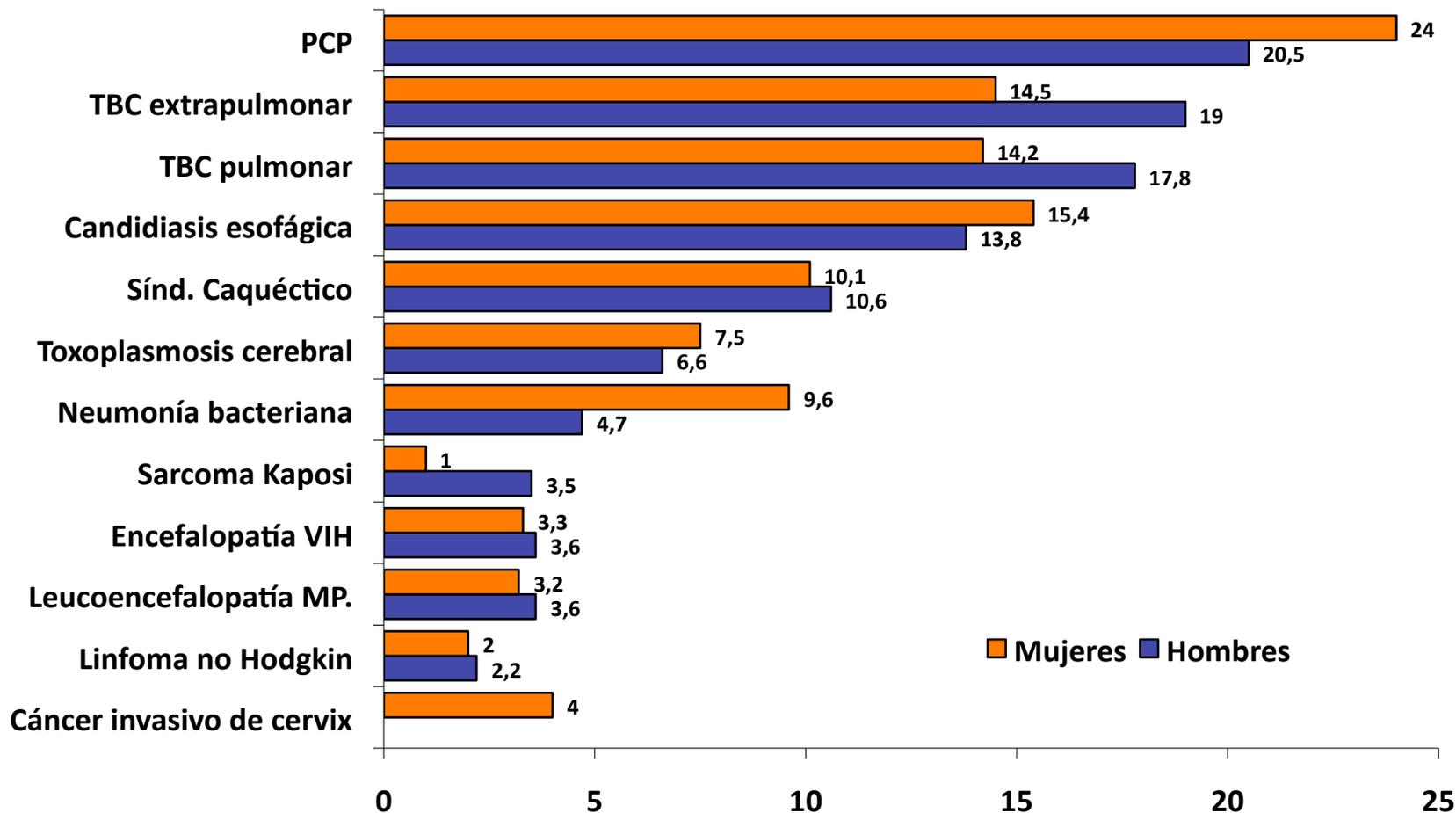
**Clasificación de la infección por VIH**

**CDC 1992**

Categoría según CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C (SIDA)
1. > 500/ml > 29%	A1	B1	C1
2. 200 – 499/ml 14 – 28%	A2	B2	C2
3. < 199/ml < 14% (SIDA)	A3	B3	C3

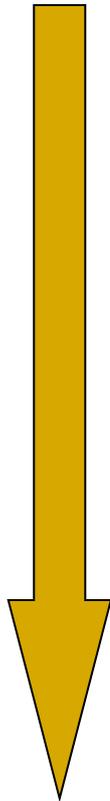
# Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en adultos

**España, 1998 – junio 2000**



**VIH -1**

**Aparición de I.O.**



**\* < 400 CD4:**

- Herpes zoster.
- Candidiasis recurrente oral o vagin.
- Leucoplasia oral vellosa.
- TBC.

**\* < 200 CD4:**

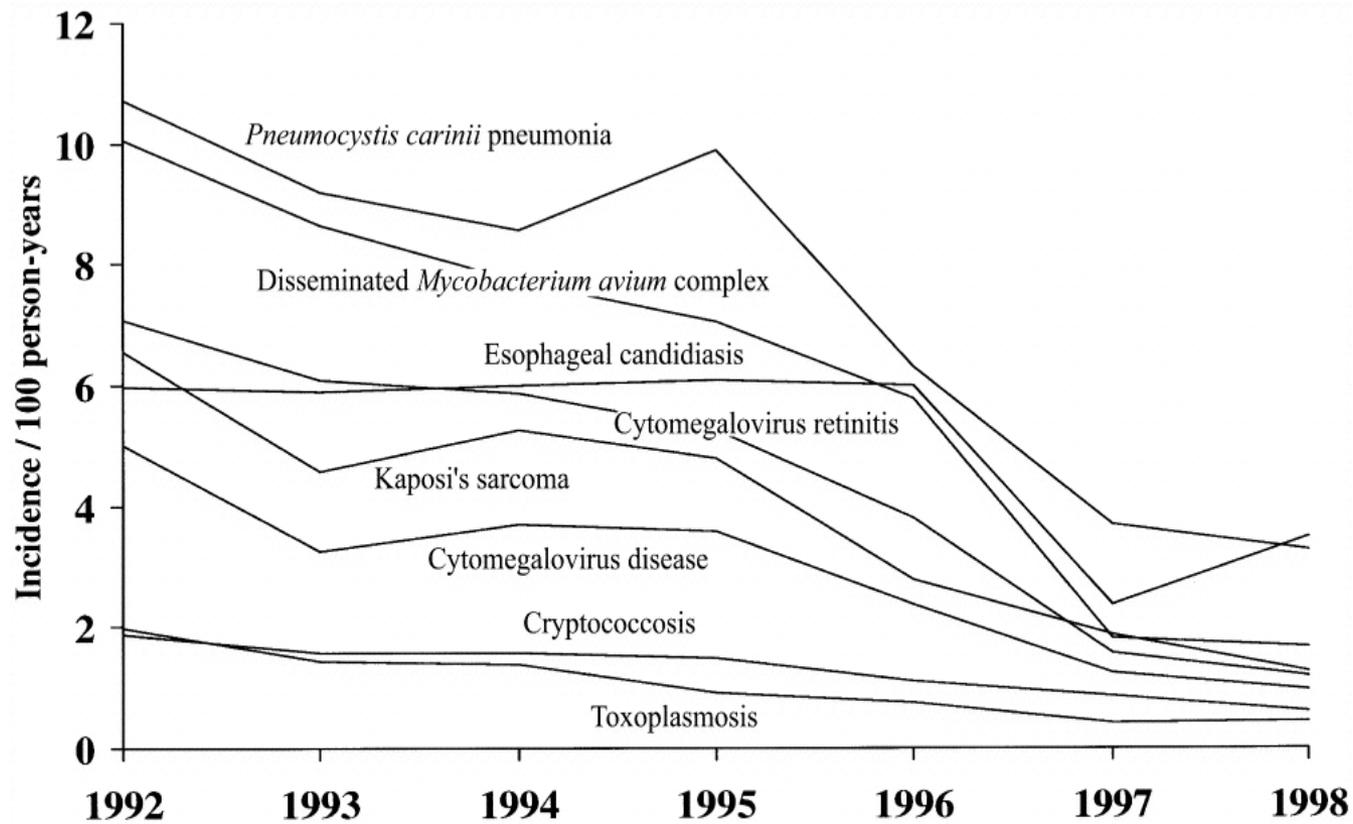
- PCP.
- Meningitis criptocócica.
- Toxoplasmosis.
- Criptosporidium.
- VHS, enf. SNC...

**\* < 50 CD4:**

- CMV.
- MAI.

## Incidencia de Infecciones

### Oportunistas en Pacientes Infeccionados por VIH



*Kaplan JE et al (ASD Project). Clin. Infect. Dis., 2000.*

## Neoplasias

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfomas.
- Ca. cervix invasivo.

**SIDA. Tumores****Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA**

- Neoplasia más frecuente en pacientes VIH+.
- Aparece como 1ª manifestación de la infección por el VIH, pero también en fases avanzadas de la infección.
- HHV-8 relacionado con su etiopatogenia.
- Afecta fundamentalmente a pacientes homosexuales.
- Pronóstico depende en gran parte de la infección por VIH.
- Disminución de frecuencia con el uso de TARGA.

## Manifestaciones clínicas del Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

- Lesiones cutáneas diseminadas en la mayoría de los casos.
- Mayor frecuencia de localización en la parte superior del cuerpo que en Sarcoma de Kaposi Clásico.
- Obstrucción linfática frecuente con aparición de edema en extremidades, cara o genitales.
- Afectación oral hasta en el 50% de los casos.
- Afectación visceral (gastrointestinal, pulmonar) con frecuencia variable según las series clínicas o necropsias (6 – 50% pulmonar, 3 – 80% gastrointestinal).
- Puede haber Sarcoma de Kaposi Visceral sin lesiones cutáneas.

### **SIDA. Tumores**

#### **Linfoma no Hodgkin**

- Estirpe B, alto grado de malignidad.
- Rápida progresión.
- Afectación extranodal frecuente.
- Muy frecuente en SNC.

# Linfomas en pacientes infectados por el VIH

TIPO DE LINFOMA	RR	CD4	COMENTARIO
LNH primario del SNC	1.000	24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de sida desde 1985 (CDC).</li> <li>• Estadios avanzados de la infección por VIH.</li> <li>• Responde mal al tratamiento.</li> </ul>
LNH B de célula grande	60 – 100	61	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de sida desde 1985 (CDC).</li> <li>• Estadios avanzados de la infección por VIH.</li> <li>• Estadios III o IV, síntomas B.</li> <li>• Puede responder a la quimioterapia.</li> </ul>
Linfoma de Burkitt	60 – 100	177	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de sida desde 1985 (CDC).</li> <li>• Estadios intermedios/avanzados infección por VIH.</li> <li>• Estadios III o IV, síntomas B.</li> <li>• Mala respuesta a la quimioterapia.</li> </ul>
Linfoma de cavidades			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de sida.</li> <li>• Estadios muy avanzados de la infección por VIH.</li> <li>• Afecta a la pleura, peritoneo o pericardio.</li> <li>• Muy mala respuesta al tratamiento.</li> </ul>
Linfoma de Hodgkin	8	141	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No es criterio de sida.</li> <li>• Cualquier estadio de la infección por VIH.</li> <li>• Estadios III o IV, síntomas B.</li> <li>• Puede responder a la quimioterapia.</li> </ul>

## Infecciones por Hongos

- *Pneumocystis Jirovecii*.
- Candidiasis.
- Criptococosis.
- Histoplasmosis.
- Coccidioidomicosis.

# Infecciones oportunistas

## *Pneumocystis Jiroveci*

- 60% como I.O. inicial.
- Neumonía.
- Fiebre + disnea.
- RX: poco específica.

## Profilaxis y tratamiento de la neumonía por *P. Jiroveci*

- **Profilaxis primaria (CD4 < 200) y secundaria (episodio previo PCP):**
  - **1ª elección:** Cotrimoxazol 960 mg, 3 días/semana.
  - **Alternativas:** Dapsona/Pirimetamina, Pentamidina Aerosol.
- **Tratamiento episodio agudo:**
  - **1ª elección:** Cotrimoxazol (20 mg/kg/día Trimetoprima) I.V. o V.O. 21 días (repartido en 3 – 4 tomas).
  - **Alternativas:** Pentamidina IV.  
Casos leves/moderados: Pentamidina Aerosol, Clindamicina/Primaquina, Atovacuna.

## Infecciones oportunistas

### Candidiasis

- 100% infectados.
- Iniciales: vaginal, oral.
- Progresión: esofágica (disfagia).
- Ráramente otros cuadros.

**I.O.: Candidiasis Mucosa****Magnitud del problema antes del TARGA**

- **Candidiasis orofaríngea:**
  - I.O. más frecuente en pacientes VIH+ (80 – 90%).
  - Importancia pronóstica (progresión y mortalidad).
  - Indicación de profilaxis frente a *P. Jirovecii*.
- **Candidiasis vulvovaginal:**
  - Problema importante en mujeres VIH+ (recidivante).
- **Candidiasis esofágica:**
  - Enfermedad definitoria de SIDA.

## Candidiasis Esofágica

- Infección diagnóstica de SIDA.
- Extensión directa desde la bucofaringe.
- **Síntomas:**
  - Disfagia (dificultad para tragar).
  - Odinofagia (dolor al tragar).
- Dudar de la etiología fúngica si hay odinofagia intensa.
- Casi todos los pacientes sufren una recaída al 2º o 3º mes.



## Factores que han modificado la epidemiología de la Candidiasis en los pacientes infectados por el VIH

### 1. El amplio uso de los derivados azólicos:

- Descenso en la prevalencia de la candidiasis mucosa.
- Emergencia de infecciones refractarias.

### 2. La introducción del TARGA:

- Descenso significativo en la incidencia de infecciones oportunistas incluida la Candidiasis.

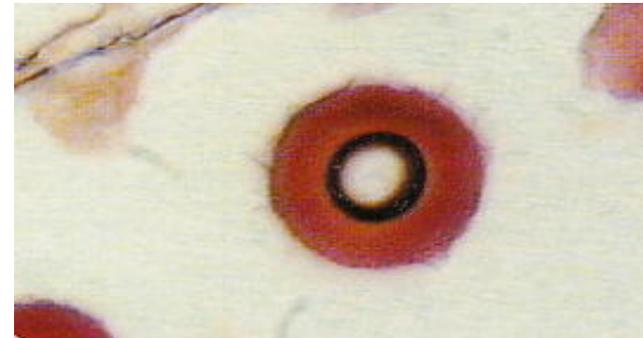
## Infecciones oportunistas

### Criptococosis

- Fiebre y cefalea.
- Raros signos meníngeos.
- **LCR:** pocos linfocitos, glucosa normal 70%, proteínas altas.
- **LCR:** tinta china +, Ag criptococo +, cultivo +.
- Ag criptococo + en sangre (99%).



Tinción tinta china

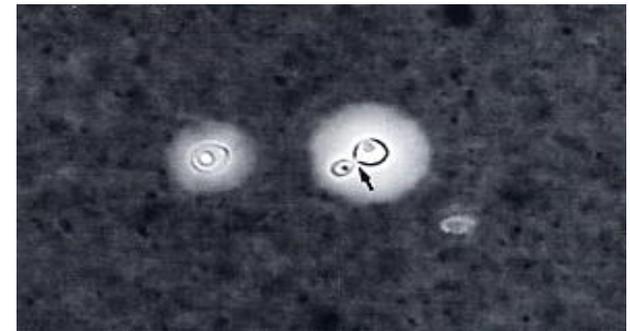


Tinción mucicarmín



## Clínica de la Criptococosis en el SIDA

- Fiebre (60% – 80%).
- Cefalea (> 70%).
- Náuseas y vómitos (40% – 70%).
- Rigidez de nuca (20% – 30%).
- Fotofobia (20%).
- Alteración del sensorio (19% – 28%).
- Convulsiones (4% – 8%).



## Tratamiento de la Criptococosis asociada al SIDA

<b>INDUCCIÓN</b>		
Anfotericina B	0,7 mg/Kg/día	2 semanas
Fluorocitosina (opcional)	25 mg/Kg/6 horas	2 semanas
<b>CONSOLIDACIÓN</b>		
Fluconazol	400 mg/día	8 semanas
<b>MANTENIMIENTO</b>		
Fluconazol	200 mg/día	Indefinidamente

## Infecciones por Parásitos

- Toxoplasmosis.
- Parásitos intestinales.
- Leishmaniasis.

# Infecciones oportunistas

## Toxoplasma Gondii

- 3 – 40% pacientes SIDA.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Focalidad neurológica.
- TAC sugestivo.

## Profilaxis y Tratamiento de la Encefalitis Toxoplásmica

- **Profilaxis primaria** (CD4 < 200; serología T. Gondii +):
  - **1ª elección:** cotrimoxazol 960 mg 3 días/semana.
  - **Alternativas:** dapsona/pirimetamina.
- **Tratamiento episodio agudo:**
  - **1ª elección:** sulfadiacina 1 g/6 horas + pirimetamina 50 mg/día (más ác. folínico).
  - **Alternativas:** clindamicina + pirimetamina; atovacuona, macrólidos.
- **Profilaxis secundaria:**
  - **1ª alternativa:** sulfadiacina 1 g/12 horas + pirimetamina 25 mg/día, (más ác. folínico) o sulfadiacina 1 g/12 horas + pirimetamina 50 mg/día, 3 días/semana.
  - **Alternativas:** igual que en episodio agudo pero menor dosis.

## Parásitos causantes de Infecciones Intestinales

- *Cryptosporidium parvum*.\*
- *Isospora Belli* .
- *Microsporidia* (*E. Bieneusi*, *E. Cuniculi*).\*
- *Cyclospora*.

(\*) Con cierta frecuencia también localización extraintestinal (vía biliar, etc.).

## Tratamiento de Infecciones Intestinales causadas por Parásitos

Parásito	Tratamiento
<b>Cryptosporidium Parvum</b>	<b>Tratamiento antirretroviral</b>
<b>Isospora Belli</b>	<b>Cotrimoxazol/Metronidazol</b>
<b>Microsporidia</b>	<b>Albendazol</b>
<b>Cyclospora</b>	<b>Cotrimoxazol</b>
<b>Giardia</b>	<b>Metronidazol</b>

## Leishmaniasis

- Frecuente en zonas endémicas.
- Aparición en pacientes inmunodeprimidos (CD4 < 200).
- Clínica similar a personas VIH negativas, aunque con cierta frecuencia localizaciones atípicas.
- **Tratamiento:**
  - Antimoniales pentavalentes.
  - Anfotericina B.
  - Anfotericina liposomal.
- Recaídas frecuentes tras suspensión del tratamiento.

## Infecciones por Virus

- Infección por CMV.
- Infección por VHS.
- LMP.

## Epidemiología de la Retinitis por CMV

- **Antes del TARGA:**

- 45% pacientes CMV+ → enfermedad CMV.
- 22% pacientes CD4 < 100 → R-CMV en 2 años.
- Complicaciones a largo plazo:
  - Amaurosis (50% ojos > 15 meses).
  - Desprendimiento de retina (33%).
  - Papilitis/Neuritis óptica (32%).

- **Después del TARGA:**

- ↓ dramática en el nº de casos.
- ↑ supervivencia y ↓ recaídas.
- Posibilidad de retirada profilaxis 2ª.
- Nuevos síndromes por recuperación inmune.

## Infecciones por Micobacterias

- Tuberculosis.
- Enfermedad por MAC.

## Infecciones por Micobacterias

- En España mayor frecuencia: M. Tuberculosis.  
En USA mayor frecuencia: M. Avium Complex.
- Tipo de micobacteria según CD4:
  - > 100/ $\mu$ L M. Tuberculosis.
  - < 100/ $\mu$ L M. Tuberculosis.  
M. Avium.  
M. Kansasii.  
Otras.
- Mayor peligro salud pública: TBC multiresistente.

## Tuberculosis-VIH

- 30% población española infectada.
- 50 – 100.000 coinfectados (VIH + Tuberculosis).
- Desarrollo Tuberculosis en VIH (8 – 10% anual).
- Repercusión sobre población general.
- Valor de quimioprofilaxis.
  - Formas extrapulmonares (tardías).
  - Formas pulmonares (precoces).
  - PPD escaso valor.
  - Muy frecuentes.

## Manifestaciones clínico-radiológicas de Tuberculosis

- **> 200 CD4**

Tuberculosis pulmonar (a  $>$  CD4 formas Rx más «típicas»).

PPD + con cierta frecuencia.
- **< 200 CD4**

Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar

Formas diseminadas.

(Rx: miliar, infiltrados intersticiales, normal).

PPD muchas veces negativo.
- **Formas extrapulmonares**

Ganglionar, meníngea, digestiva.

## Profilaxis y Tratamiento de la Tuberculosis

- **Profilaxis (PPD +; contacto reciente BK +):**
  - **1ª elección:** INH 300 mg/día, 9 meses (o 900 mg, 2 días x semana).
  - **Alternativas:** RMP 600 mg/día (o RFB) + PZM 20 mg/kg/día, 2 meses.
  
- **Tratamiento (Tuberculosis activa):**
  - INH 300 mg/día, 6 – 9 meses + RMP 10 mg/kg/día (máx. 600 mg), 6 – 9 meses + PZM 30 mg/kg/día, 2 meses ± EMB 15 – 25 mg/kg/día, 2 meses (o RFB en lugar de RMP).

INH = Isoniacida; RMP = Rifampicina; RFB = Rifabutina; PZM = Pirazinamida; EMB = Etambutol.

RMP se puede asociar con Ritonavir o Efavirenz.

RFB se puede asociar con Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Efavirenz o Nevirapina.

## Manifestaciones Clínicas de *M. Avium* Complex o *M. Kansasii*

- ***M. Avium***      Formas diseminadas con anemia, hepatoesplenomegalia y diarrea.  
  
En primeros meses de TARGA descritas formas localizadas con afectación ganglionar y fiebre.
- ***M. Kansasii***      Formas pulmonares (cavitadas en pacientes inmunodeprimidos).  
  
Formas diseminadas similares a MAC.

## Profilaxis y Tratamiento de Micobacteriosis

- **Profilaxis MAC (en USA, no rutinaria en España):**
  - Azitromicina 1.200 mg/semana.
  - **Alternativas:** claritromicina, rifabutina.
  
- **Tratamiento:**
  - MAC: CLA/EMB/± RFB.
  - M. Kansasii: INH/RMP o RFB/EMB  
± 2 meses estreptomycinina.

CLA = claritromicina 500 mg/12 horas; EMB 15 mg/kg/día (MAC) o 25 mg/kg/día (MK).

RMP = rifampicina 600 mg/día; RFB = rifabutina 150 mg/día si IDV o NFV; 450/600 mg si EFV.

## **Infecciones Bacterianas**

### **Criterios diagnósticos:**

- Neumonías recurrentes.
- Bacteriemia por Salmonella.

### **Otras infecciones bacterianas:**

- Infecciones respiratorias.
- Infecciones intestinales.
- Sífilis.

## Infecciones Bacterianas

Bacteria	Enfermedad más frecuente
• <b>Streptococcus Pneumoniae</b>	Neumonía, bacteriemia.
• <b>Haemophilus Influenzae</b>	Neumonía.
• <b>Pseudomonas Aeruginosa</b>	Neumonía, traqueobronquitis bacteriemia.
• <b>Nocardia Asteroides</b>	Neumonía, abscesos.
• <b>Rhodococcus Equi</b>	Neumonía, abscesos.
• <b>Staphylococcus Aureus</b>	Bacteriemia por catéteres endocarditis (ADVP).

## Infecciones Bacterianas

Bacteria	Enfermedad más frecuente
• <b>Salmonella Sp.</b>	Gastroenteritis, bacteriemia.
• <b>Shigella Sp.</b>	Colitis, bacteriemia.
• <b>Campylobacter Sp.</b>	Enterocolitis, bacteriemia.
• <b>Clostridium Difficile</b>	Colitis pseudomembranosa, diarrea asociada a antibióticos.
• <b>Listeria Monocytogenes</b>	Meningitis, bacteriemia.
• <b>Treponema Pallidum</b>	Lúes.
• <b>Bartonella Sp.</b>	Angiomatosis bacilar.

## Infecciones por *Salmonella Sp.*

- Más frecuentes que en la población general.
- Menor frecuencia desde que se instauró profilaxis con cotrimoxazol y TARGA.
- Formas clínicas: Gastroenteritis.  
**Bacteriemia.**  
Infiltrados pulmonares.  
Metástasis óseas, etc.
- **Tratamiento:** ciprofloxacino 750 mg/12 horas, 2 – 3 semanas.

## Wasting Syndrome

### Síndrome tóxico asociado al VIH-1

Pérdida importante e involuntaria de peso, **por encima del 10% del peso habitual**, junto con **diarrea crónica** (al menos dos deps/día, durante 30 días) o **debilidad crónica y fiebre documentada** (más de 30 días intermitente o constante) en ausencia de un proceso que lo justifique.

## Encefalitis VIH

### Complejo demencia-SIDA

Iniciales	Tardías
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Alt. cognitivas:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit memoria</li> <li>- Deficit concentración</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Alt. conductuales:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio personalidad</li> <li>- Apatía</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Alt. motoras:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicinesia</li> <li>- Hiperreflexia</li> <li>- Trast. coordinación</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Otras:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsiones, mioclonías, temblor</li> </ul> </li> </ul>	<p>Deterioro mental global. Sin lenguaje espontáneo.</p> <p>Conducta inapropiada. Indiferencia.</p> <p>Ataxia global. Alt. grave marcha. Paraparesia espástica.</p> <p>Incontinencia.</p>

**VIH-1****Diagnóstico: métodos de laboratorio****• Métodos directos:**

- Cultivo vírico.
- Detección de ácidos nucleicos: PCR, bDNA, NASBA...
- Antigenemia (p24).

**• Métodos indirectos:**

- Detección de Ac específicos.
- Pruebas de screening: EIA, aglutinación.
- Pruebas de confirmación y suplementarias: Western-blot, RIPA, LIA, IFI...

### Algoritmo diagnóstico

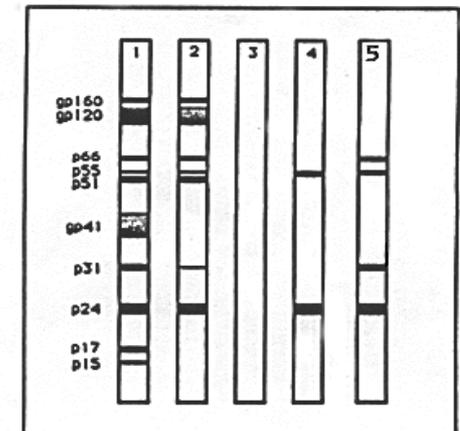
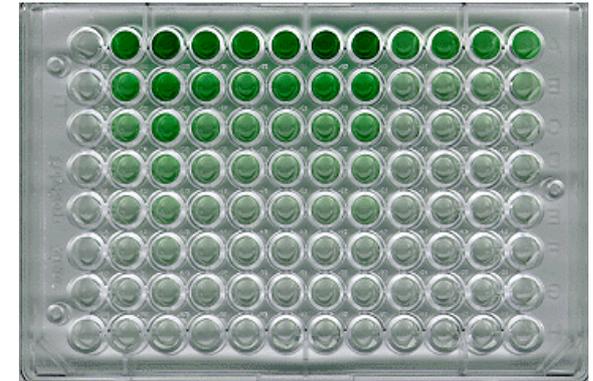
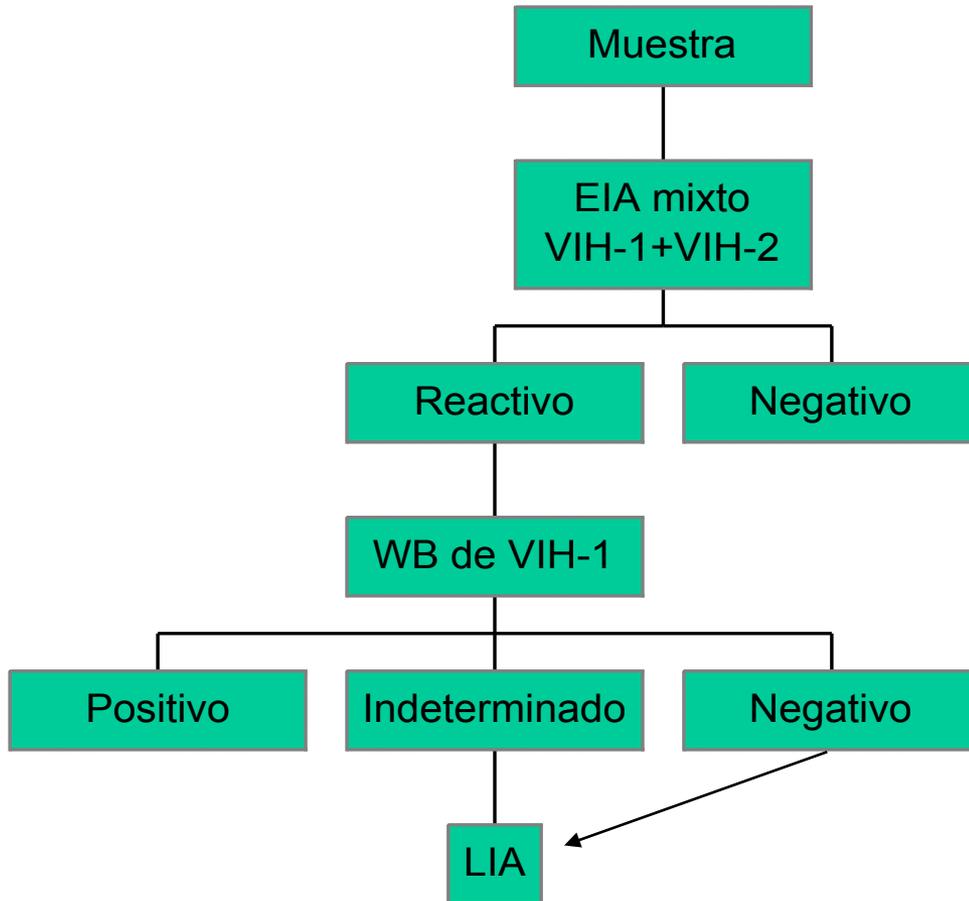


Figure:

Examples of reactions by an HIV-1 Western blot:

1. Positive control (strong)
2. Positive control (weak)
3. Negative control
4. Indeterminate profile
5. Indeterminate profile (highly suggestive)

## Infección por VIH-1

### Bases del tratamiento

- Profilaxis de infecciones oportunistas.
- Tratamiento eficaz de infecciones oportunistas.
- Tratamiento de soporte (nutrición...).
- Tratamiento antirretroviral.
- Tratamiento inmunomodulador («vacunas»).

## Infección por VIH-1

### Profilaxis de I.O.

- **Profilaxis primaria** (antes de que aparezcan):
  - P. Carinii: < 200 CD4 (Cotrimoxazol, Pentamidina...).
  - Toxoplasmosis: < 200 CD4 (Cotrimoxazol, Pirimetamina...).
  - CMV: < 50 CD4 (Ganciclovir Po).
  - MAI: < 50 CD4 (a veces).
  
- **Profilaxis secundaria** (tras aparición para evitar recidivas):
  - P. Carinii (Cotrimoxazol, Pentamidina...).
  - Toxoplasma (Sulfadiazina + Pirimetamina...).
  - Criptococo (Fluconazol...).
  - CMV (Ganciclovir...).
  - Otros: MAI, Isospora...

### Inicio de tratamiento

- Clínica.
- Número CD4 (< 350?,...).
- Carga viral.

## Fármacos antirretrovirales (2011)

### A. Familias clásicas:

	<u>Inhib. transcriptasa</u>	<u>Inhib. proteasa</u>
<u>Análogos nucleósidos</u>	<u>No análogos</u>	
Zidovudina	Nevirapina	Saquinavir
Didanosina	Efavirenz	Ritonavir
Estavudina	Delaverdina	Indinavir
Lamivudina	Etravirina	Nelfinavir
Emtricitabina		Fosamprenavir
Abacavir		Lopinavir
		Atazanavir
Tenofovir		Tipranavir
		Darunavir

### B. Nuevas familias:

	<u>Inhib. entrada</u>	<u>Inhib. integrasa</u>
<u>Inhib. fusión</u>	<u>Inhib. CCR5</u>	
Enfuvirtide (T-20)	Maraviroc	Raltegravir
	Vicriviroc	

### Posibilidades de Tratamiento

- **Finalidad**: conseguir una carga viral indetectable.
- **En general se comienza con 3 fármacos**:
  - No análogo + 2 análogos.
  - IP + 2 análogos.
  - RAL + 2 análogos.
- Importancia de la **adherencia** (¡resistencias!).
- **Posibilidad de «simplificaciones»...**
- Si fracasan, cambiar por otros fármacos activos (estudio de resistencias...).

## Hallazgos de laboratorio en S. de redistribución grasa

- **Hiperlipemia:**
  - Aumento triglicéridos.
  - Aumento colesterol total.
  - Aumento lípidos baja densidad.
  - Disminución lípidos alta densidad.
- **Resistencia a insulina.**
- **Glucemia normal o aumentada:**
  - Aumento insulinemia.
  - Aumento péptido C.
  - Disminución tolerancia a glucosa.
- **Hiperuricemia.**
- **Cortisol sérico normal** (supresión dexametasona normal).

## VIH-1

## Prevención

- **Transmisión sexual**: «sexo seguro».
- **Transmisión ADVP**: programas de intercambio de jeringas y agujas...
- **Transmisión vertical**: tratamiento ZDV, nevirapina... cesárea electiva...
- **Transmisión accidente sanitario**: efectividad no comprobada.
- **Información**.