

Enfermedades Infecciosas

Tema 21. Retrovirus. Infección por VIH

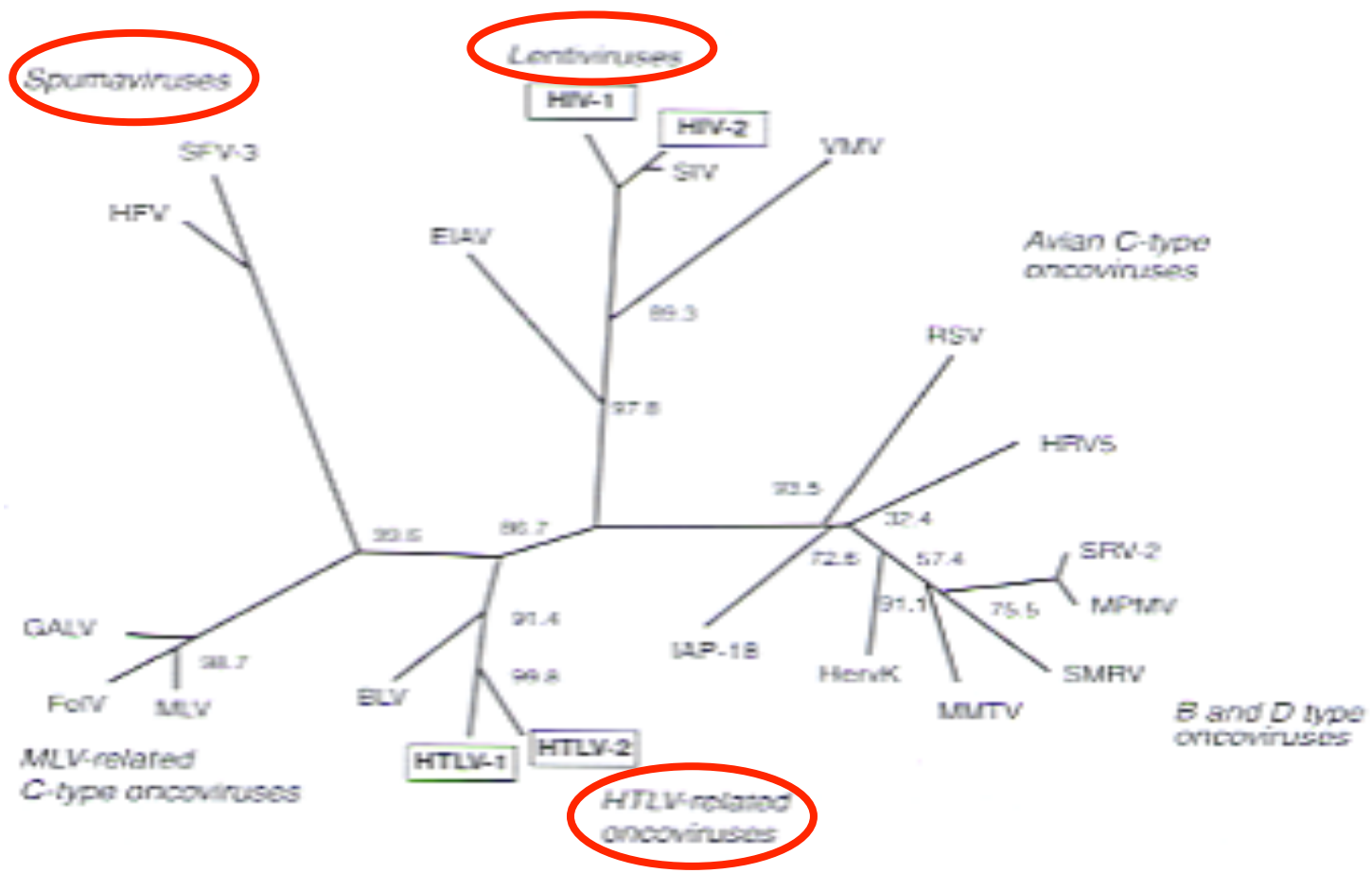


Retrovirus

Clasificación y propiedades

	Oncovirus	Lentivirus	Espumavirus
<u>Huesped:</u>	Hombre: HTLV-I. HTLV-II. Aves y mamíferos.	Hombre: VIH-1. VIH-2. Mamíferos super.	Todas las especies.
<u>Propiedades biológicas:</u>	Tumorigénesis. Malignización.	Efecto citopático. Virus lentos, latencia.	
<u>Efecto patógeno:</u>	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).

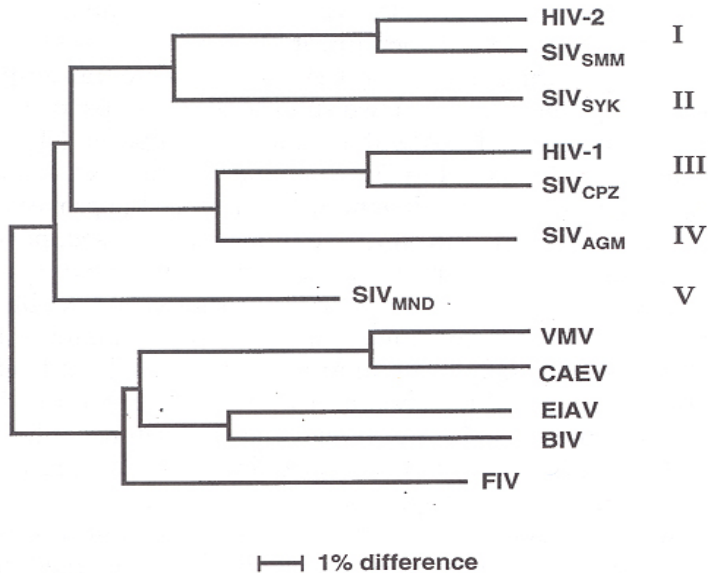
VIH-2: Descubierta en 1986.

Más cercano filogenéticamente a SIV.

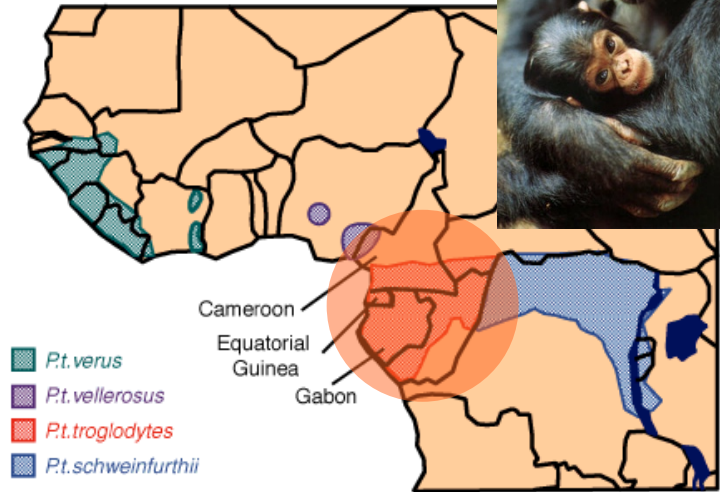
Menos patogénico y transmisible que VIH-1.

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).

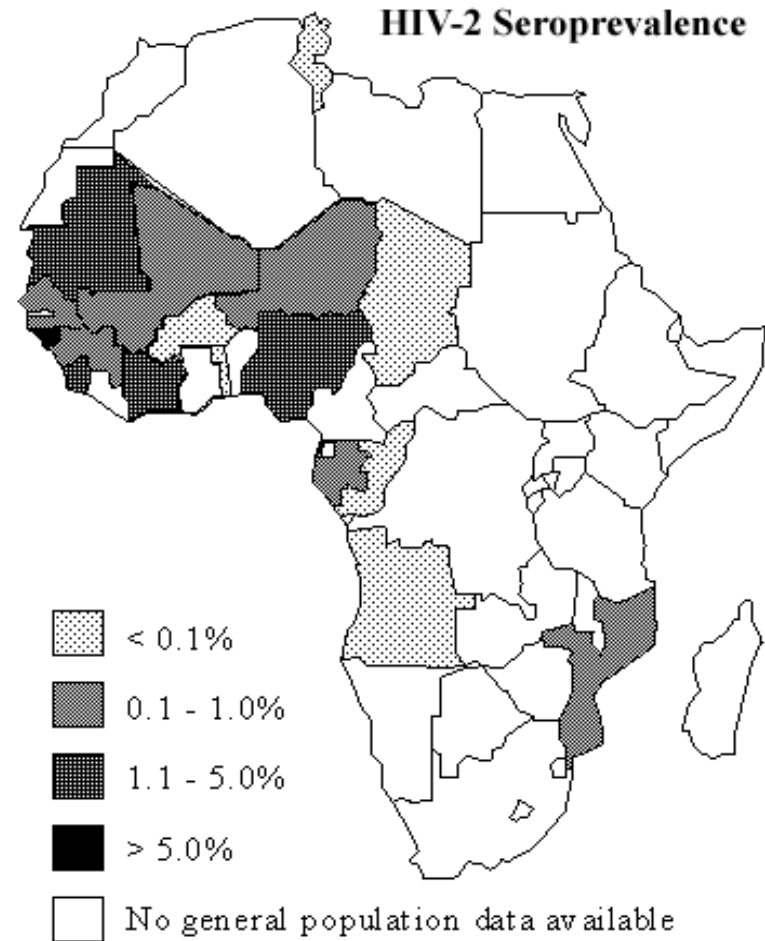
VIH-2

- 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

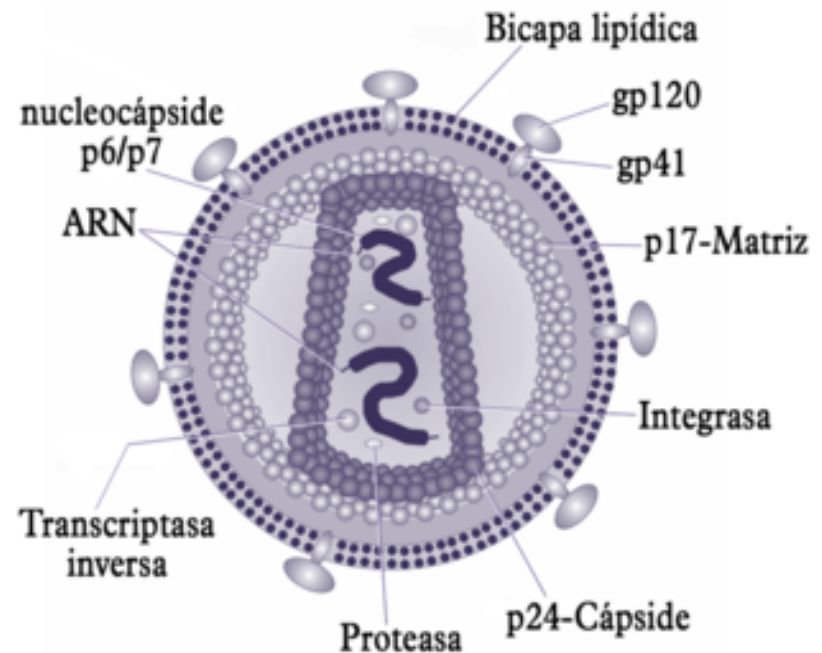


VIH

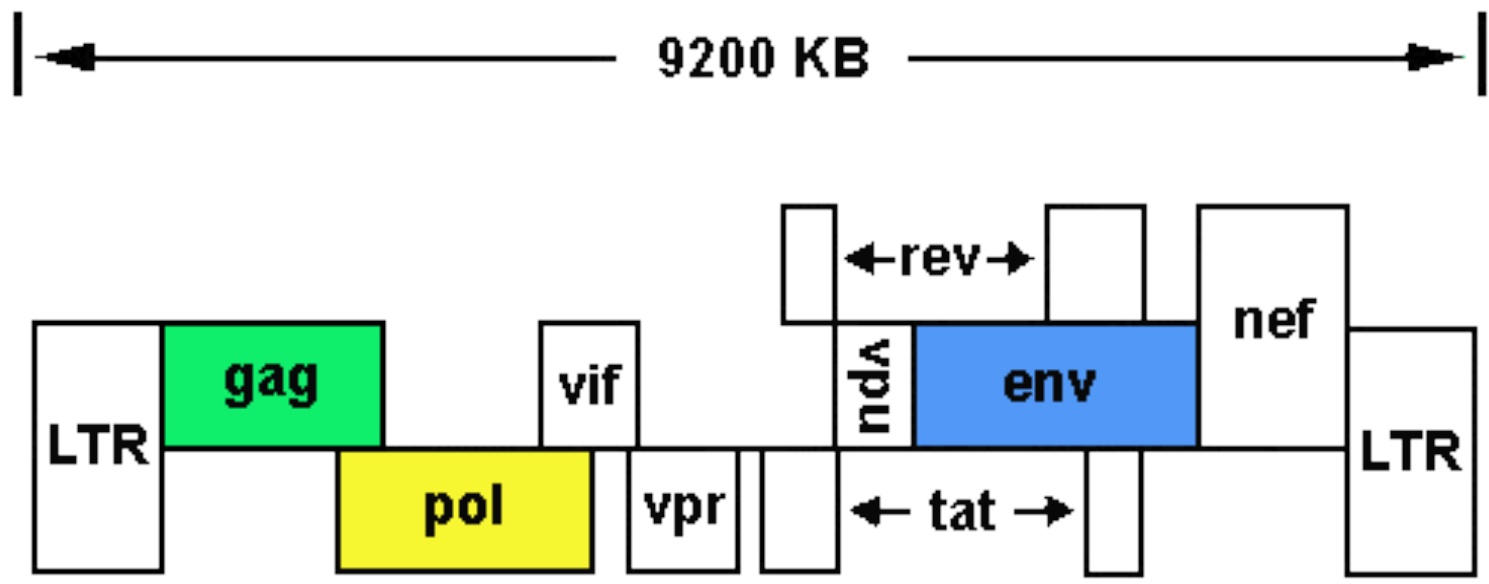
Esquema

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

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

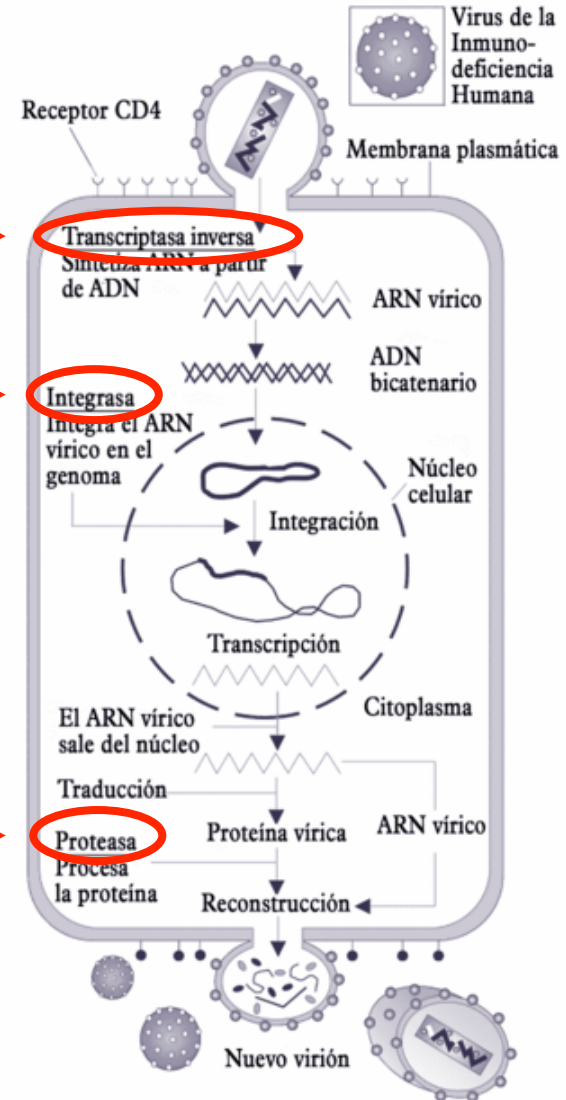
VIH-1

Ciclo viral

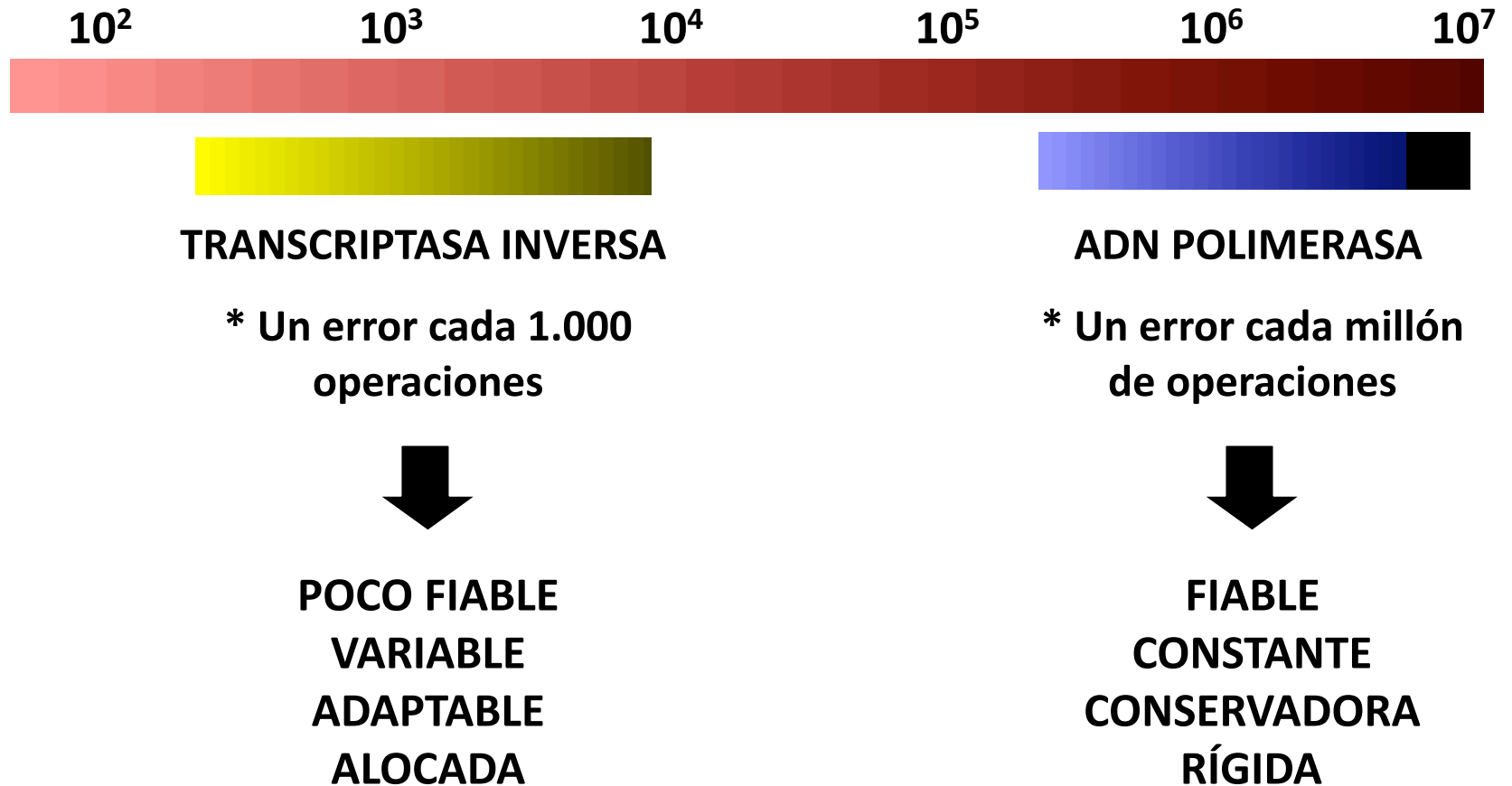
Transcriptasa inversa

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.

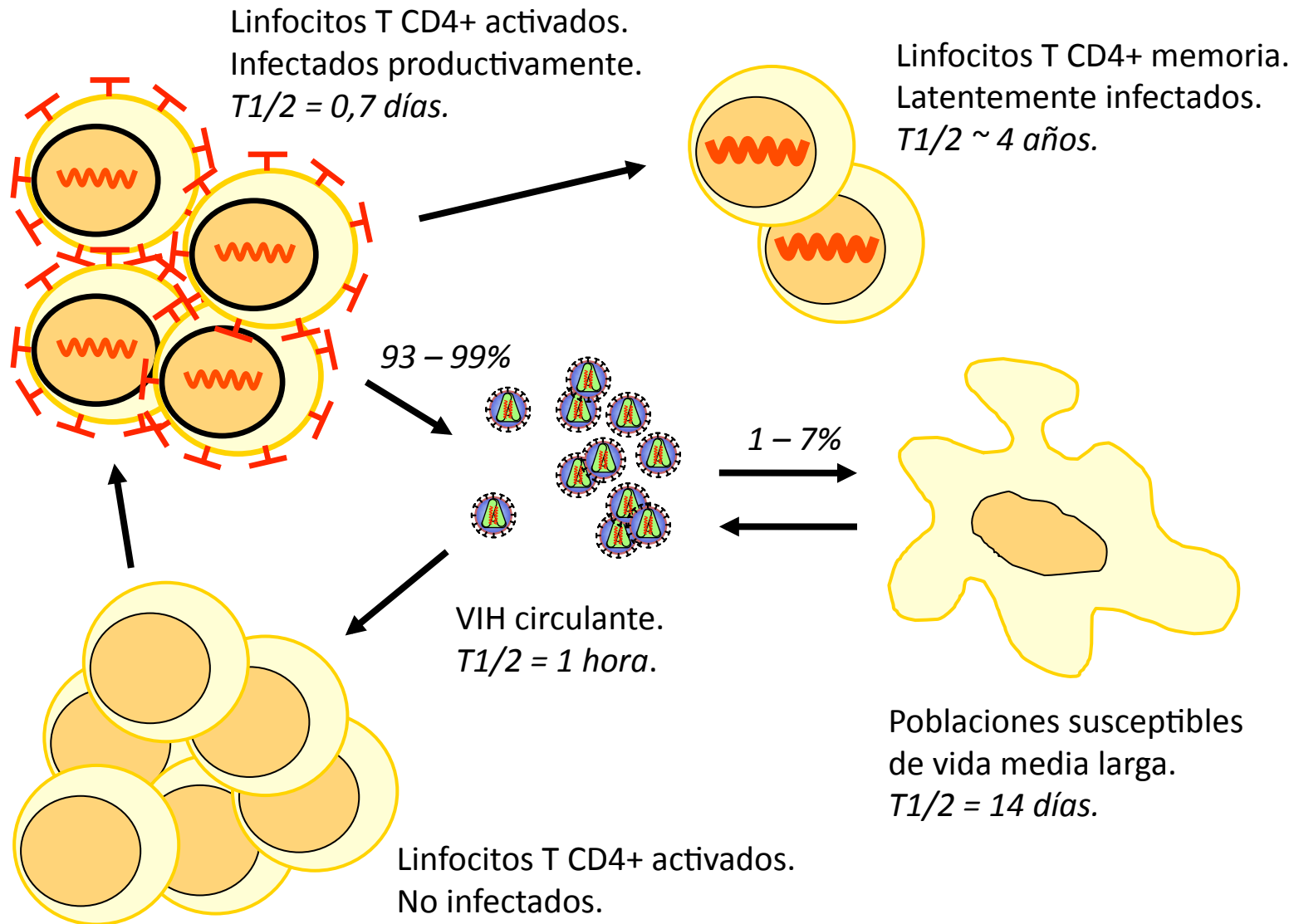
Claro incremento de la transmisión heterosexual en últimos años.

Datos de la OMS del 2009

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

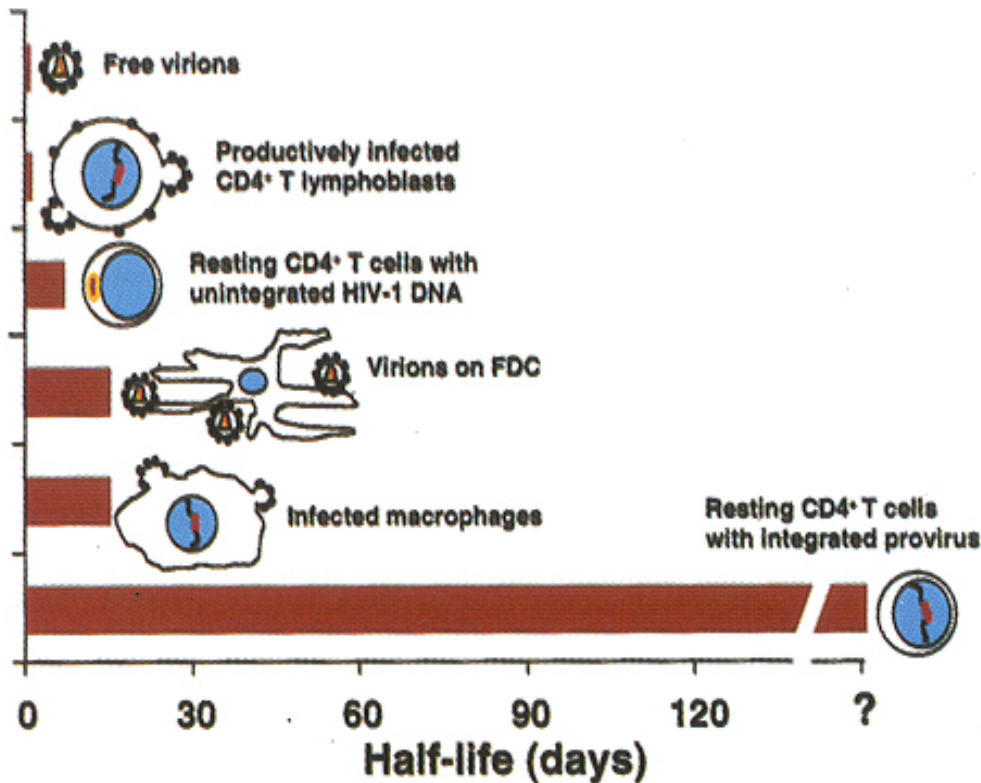
Linfocitos CD4 son las «dianas» del VIH

- 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.

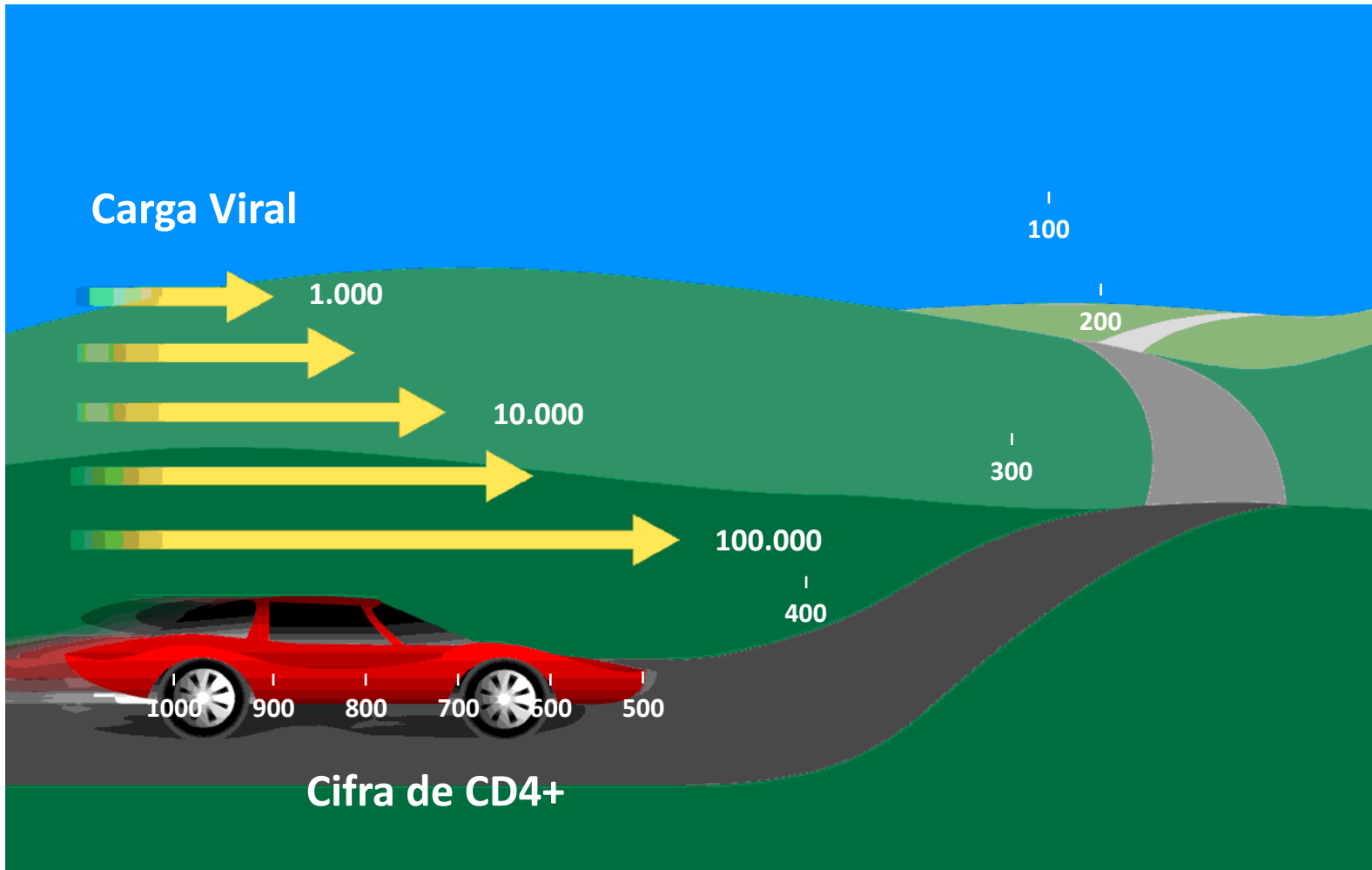
VIH

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, neopterinina...

- **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

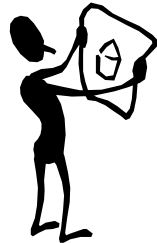


Historia natural



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

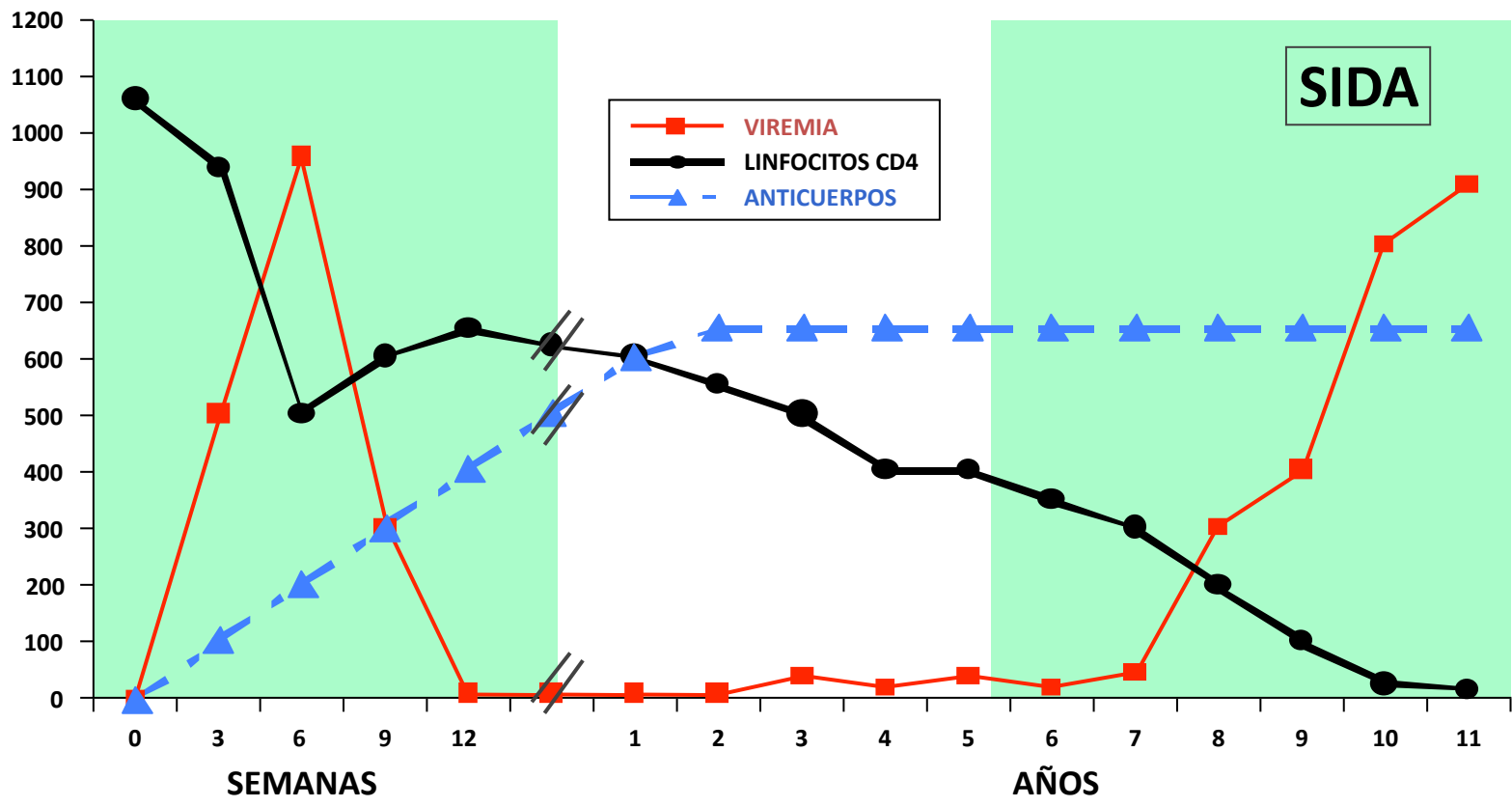
Síndrome retroviral agudo

LATENCIA CLÍNICA

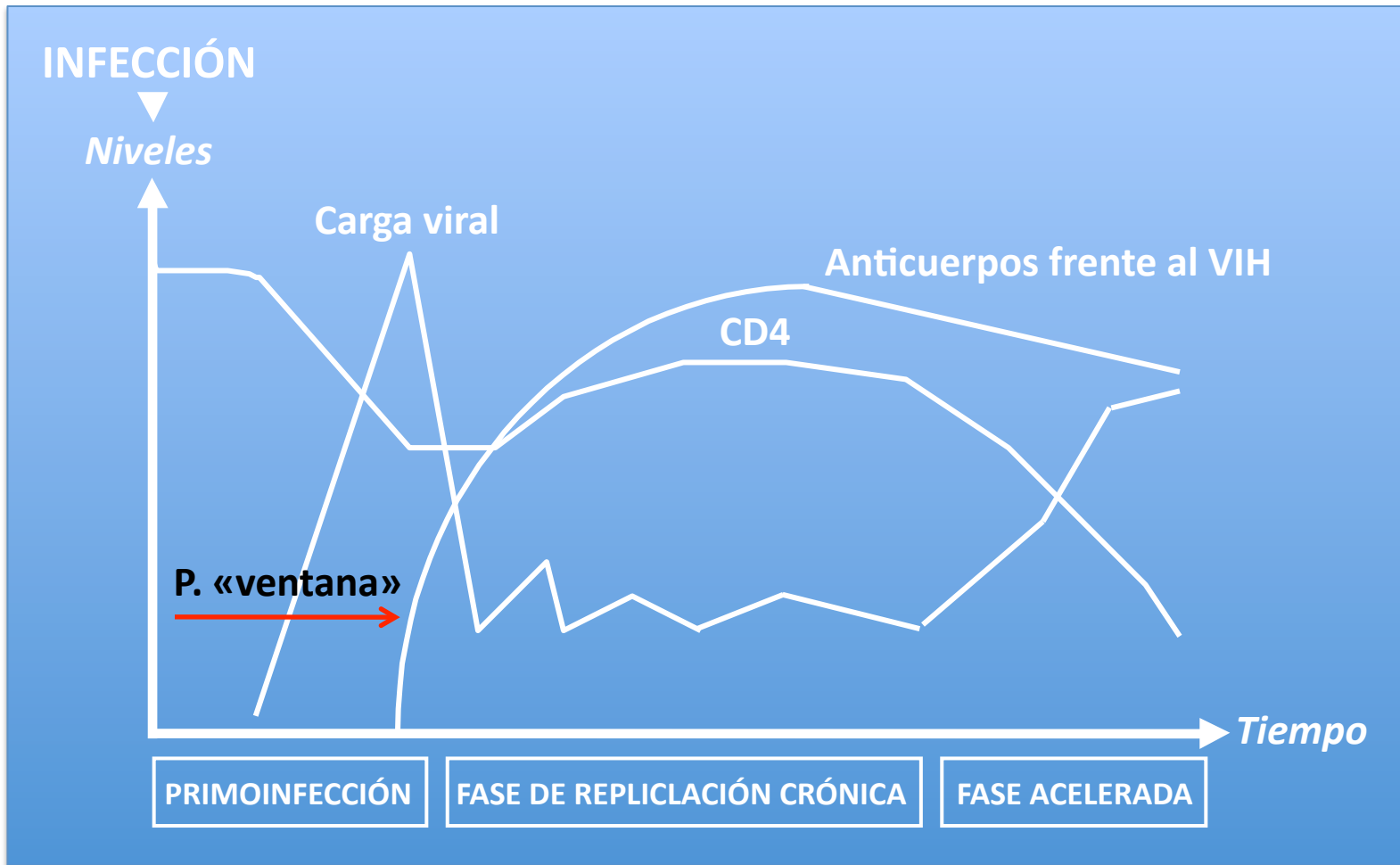
Asintomático

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

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

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 tiphy).
- 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.

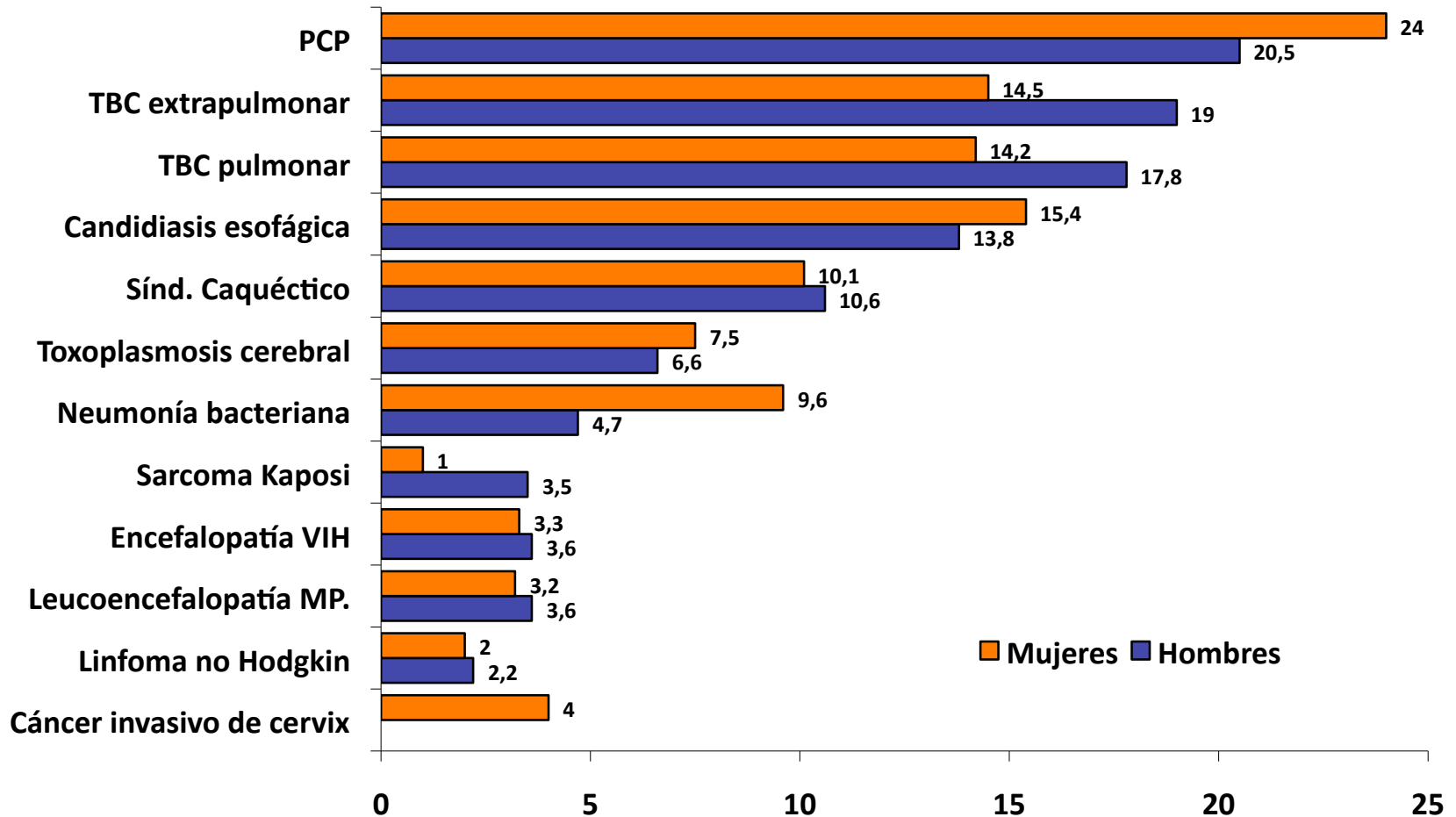
Clasificación de la infección por VIH

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:**

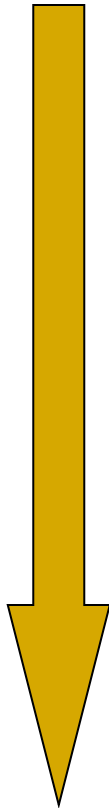
- Herpes zoster.
- Candidiasis recurrente oral o vagin.
- Leucoplasia oral vellosa.
- TBC.

*** < 200 CD4:**

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

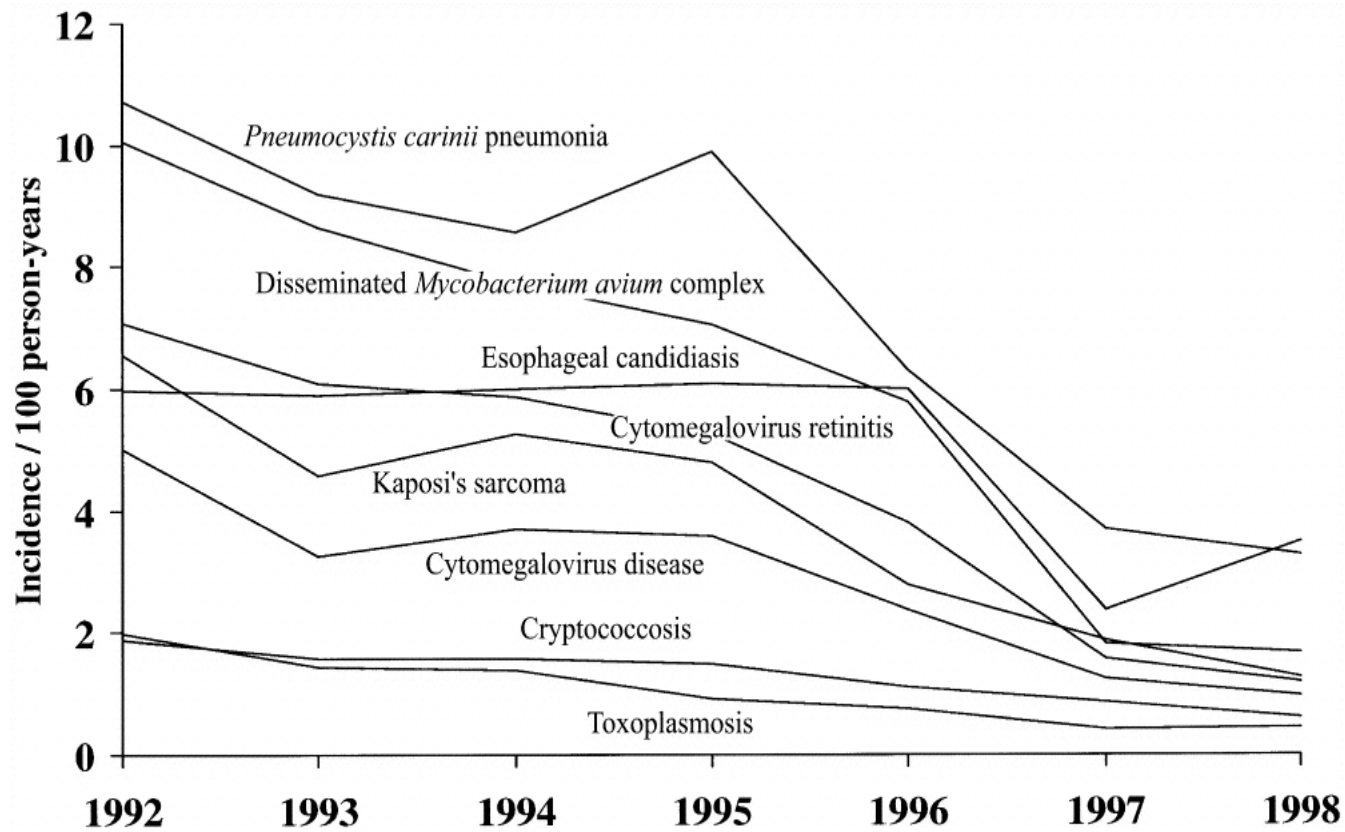
*** < 50 CD4:**

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

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 definitiva 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.

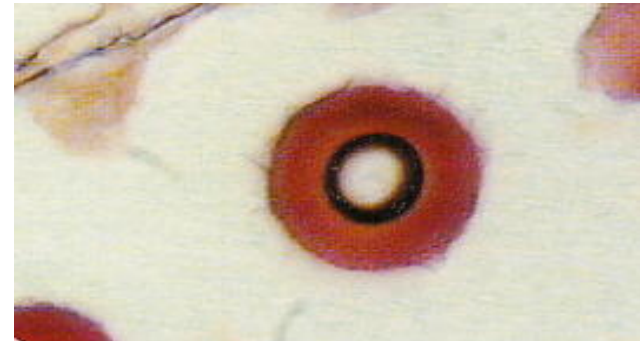
Infecciones oportunistas

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%).



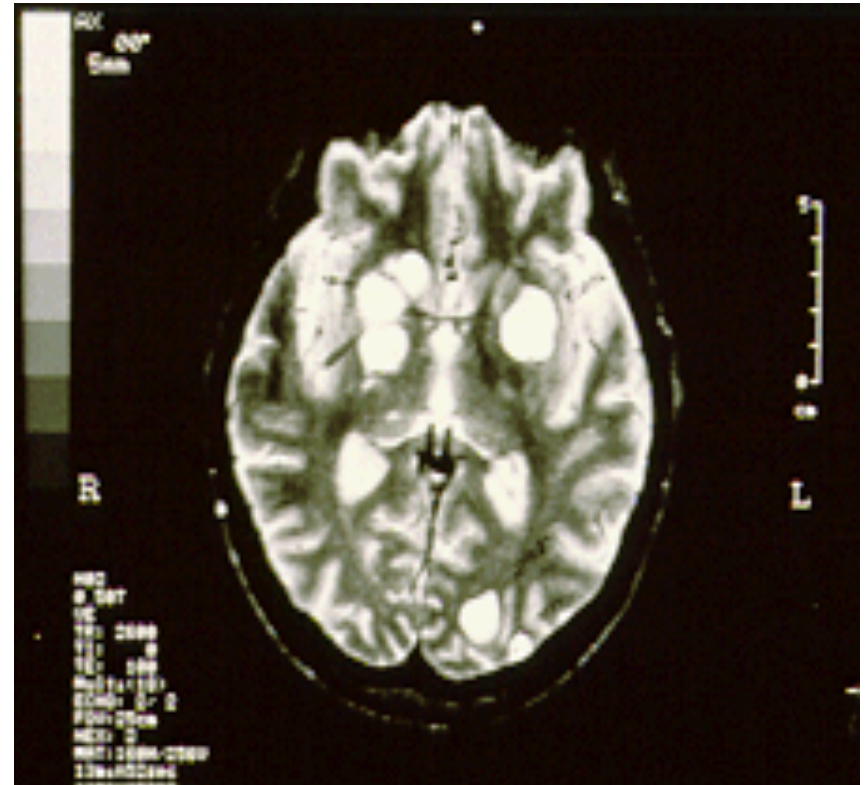
Tinción tinta china



Tinción mucicarmín

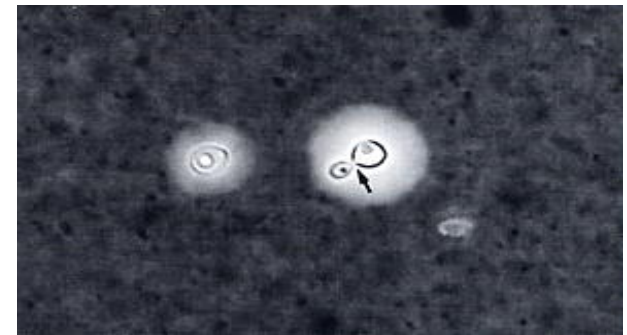
Cryptococcus Neoformans

- Levadura encapsulada.
- Se conocen 2 variedades:
 - C. neoformans var. neoformans.
 - C. neoformans var. gattii.
- Incidencia ↑ con SIDA, ↓ HAART.
- Puerta de entrada respiratoria.
- Manifestaciones clínicas.
- Meningitis.
- Funguemia.
- Otras.



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

INDUCCIÓN		
Anfotericina B	0,7 mg/Kg/día	2 semanas
Fluorcitosina (opcional)	25 mg/Kg/6 horas	2 semanas
CONSOLIDACIÓN		
Fluconazol	400 mg/día	8 semanas
MANTENIMIENTO		
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
Cryptosporidium Parvum	Tratamiento antirretroviral
Isospora Belli	Cotrimoxazol/Metronidazol
Microsporidia	Albendazol
Cyclospora	Cotrimoxazol
Giardia	Metronidazol

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 n° 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/ μ L M. Tuberculosis.
 - < 100/ μ 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
• Streptococcus Pneumoniae	Neumonía, bacteriemia.
• Haemophilus Influenzae	Neumonía.
• Pseudomonas Aeruginosa	Neumonía, traqueobronquitis bacteriemia.
• Nocardia Asteroides	Neumonía, abscesos.
• Rhodococcus Equi	Neumonía, abscesos.
• Staphylococcus Aureus	Bacteriemia por catéteres endocarditis (ADVP).

Infecciones Bacterianas

Bacteria	Enfermedad más frecuente
• Salmonella Sp.	Gastroenteritis, bacteriemia.
• Shigella Sp.	Colitis, bacteriemia.
• Campylobacter Sp.	Enterocolitis, bacteriemia.
• Clostridium Difficile	Colitis pseudomembranosa, diarrea asociada a antibióticos.
• Listeria Monocytogenes	Meningitis, bacteriemia.
• Treponema Pallidum	Lúes.
• Bartonella Sp.	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"> • <u>Alt. cognitivas:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Deficit memoria - Deficit concentración 	Deterioro mental global. Sin lenguaje espontáneo.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Alt. conductuales:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio personalidad - Apatía 	Conducta inapropiada. Indiferencia.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Alt. motoras:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bradicinesia - Hiperreflexia - Trast. coordinación 	Ataxia global. Alt. grave marcha. Paraparesia espástica.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Otras:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones, mioclonías, temblor 	Incontinencia.

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

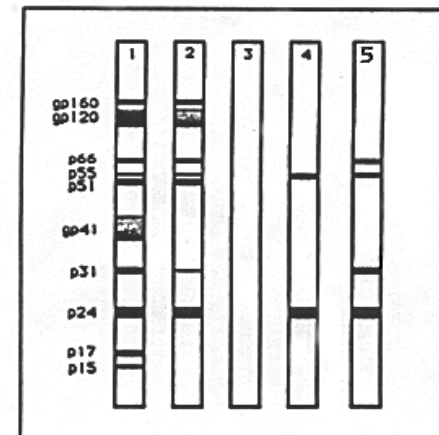
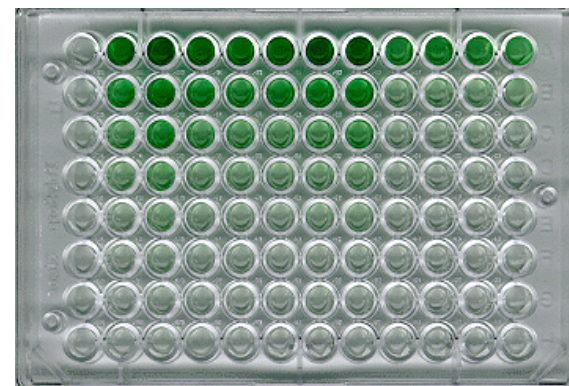
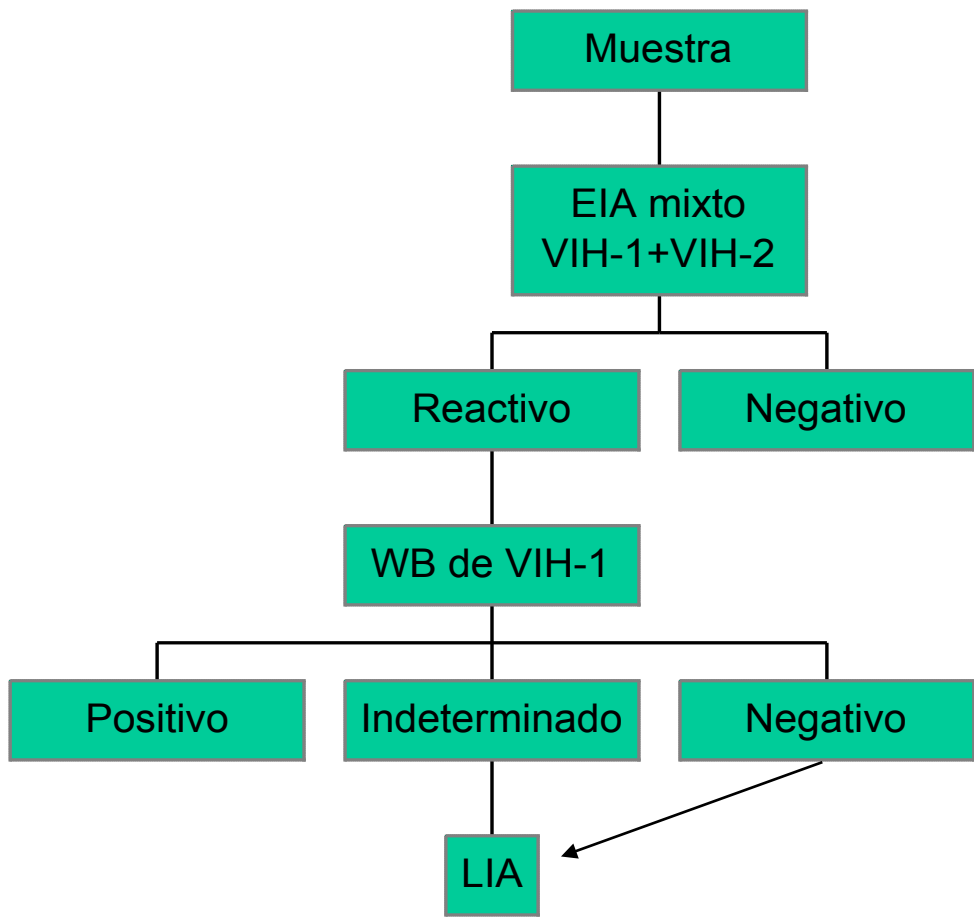


Figure:

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**.