

sadi

Sociedad Argentina  
de Infectología

Comisión de  
VIH e ITS



## **Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH.**

***Coordinación general***  
Anabella Erviti  
Juan Manuel Poggio

Sociedad Argentina de Infectología-SADI

Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH / 1a ed adaptada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Infectología, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-48556-1-9

I.VIH. 2. Infecciones. I.Título.

CDD 616.9792075



# **Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH.**

***Coordinación general***

Anabella Erviti

Juan Manuel Poggio

## PRÓLOGO

---

Las Recomendaciones de Diagnóstico y Tratamiento de Infecciones Oportunistas en población VIH es un documento realizado periódicamente por la comisión de VIH e ITS de la Sociedad Argentina de Infectología y tiene por finalidad brindar información de calidad, en nivel de evidencia y actualización, a todos los médicos del país y Latinoamérica que asisten pacientes VIH positivos.

La presentación de esta nueva edición se vio retrasada por la extenuante participación que los médicos infectólogos tuvimos durante la pandemia Covid.

Es nuestro deseo que esta herramienta sea de utilidad y brinde soluciones concretas a todos los colegas que asisten pacientes VIH. La elaboración fue llevada a cabo por especialistas de gran experiencia en cada capítulo, muchos de ellos integrantes de la Comisión de VIH e ITS, junto con profesionales invitados de reconocida trayectoria en la atención de las personas viviendo con VIH. Cada capítulo fue puesto a discusión por el resto de la Comisión y luego nuevamente revisado por los coordinadores.

El lector podrá encontrar en este documento una pormenorizada revisión de la última información disponible en cada tema, intentando plasmar recomendaciones con alto nivel de evidencia que sean aplicables en todo el territorio nacional. Esta adaptabilidad a nuestro medio determina que en algunos casos nuestra recomendación difiera de las de otras sociedades científicas internacionales, pero constituye la mejor opción disponible para nuestro país.

Estamos convencidos que el resultado de este esfuerzo es un documento de alta calidad científica y esperamos que sea de utilidad en la práctica diaria de nuestros colegas en sus lugares de trabajo a lo largo del país.

Queremos agradecer en primer lugar a nuestras familias por el tiempo resignado, a cada autor por su compromiso permanente y desinteresado, a la Comisión Directiva de la SADI por darnos el espacio y apoyo necesario y finalmente a nuestros pacientes por su confianza.

A todos muchísimas gracias.

**AE**  
**JMP**

## COORDINACIÓN GENERAL Y EDICIÓN

---

### **Erviti, Anabella**

Médica.

Especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica.

Médica del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, CABA.

Médica infectóloga de Helios Salud, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Poggio, Juan Manuel**

Médico.

Especialista Universitario en Enfermedades Infecciosas.

Especialista Jerarquizado en Clínica Médica.

Jefe del Servicio de Infectología del HIGA Dr. Rodolfo Rossi de La Plata.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

## COORDINADORES Y AUTORES DE CAPÍTULOS

---

### **Barletta, José A. E.**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Asesor técnico de la Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.

Médico de planta de la División Infectología del Hospital General de Agudos “Juan A. Fernández”.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Basombrío, Adriana**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta de la Clínica San Jorge.

Coordinadora de Epidemiología de la Municipalidad de Ushuaia, Tierra del Fuego.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Brizuela, Martín**

Médico.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Hospital General de Agudos Vélez Sarsfield- Helios Salud.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS y de la Comisión de Pediatría de la SADI.

Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP.

### **Cagnoni, Adriana**

Médica.

Especialista en Clínica Médica e Infectología.

Médica de Planta de Infectología del Hospital General de Agudos Enrique Tornú, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Camporro, Julieta**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica.

Médica de planta de Infectología y Control de Infecciones en Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Cárdenas, Graciana Lucía**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta del Hospital “Francisco J. Muñoz”, CABA.

Docente Adscripta a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Cesar, Carina**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Fundación Huésped e Instituto Lanari (UBA), Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Copertari, Gastón**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna.

Médico infectólogo del Hospital Bernardo Houssay, Vicente López.

Médico infectólogo de FUNCEI y Helios Salud, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Córdova, Ezequiel**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Farmacología Clínica.

Médico de planta del Hospital “Dr. C. Argerich”, CABA.

Investigador clínico y docente. Fundación IDEAA, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Cuello, Alejandra**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa del Servicio de Infectología del Policlínico Regional Juan D. Perón, Villa Mercedes, San Luis.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

### **Davaro, Mónica**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de Infectología de la Clínica Santa Isabel.

Infectóloga de Planta de la Clínica Bazterrica, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**de Vedia, Lautaro Mariano**

Médico Infectólogo.

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Jefe de la División Terapia Intensiva Respiratoria, Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, CABA.

Ex-presidente de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

**Detarsio, Federico Julián**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y en Clínica Médica.

Instituto CAICI, Rosario, Santa Fe.

Hospital Alonso Criado, Esperanza, Santa Fe.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Díaz, Natalia**

Médica.

Especialista en Infectología.

Médica de planta en Infectología, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas y

Hospital Zonal General Mariano y Luciano de la Vega, Moreno, Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Fernández, Marisa L.**

Médica.

Especialista en Infectología.

Médica de Sala 9 – CEMPra-MT, Hospital F.J. Muñiz, CABA.

Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben, CABA.

ANLIS – Carlos G. Malbrán.

**Fink, Valeria**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Directora de la División de Innovación e Investigación, Dirección de Investigaciones, Fundación Huésped.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Freuler, Cristina**

Doctora en Medicina.

Especialista en Infectología y Clínica Médica.

Ex jefa de Infectología del Hospital Alemán, CABA.

Jefa de Departamento de Medicina Interna del Hospital Alemán.

Profesora Adjunta de la Universidad Católica Argentina y de la Universidad Austral.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Fridman, Vanesa**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Docente Adscripta Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Buenos Aires.

Médica de Planta del Hospital de Clínicas José de San Martín. Facultad de Medicina,

Universidad de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Greco, María Marta**

Médica.

Especialista Consultor en Infectología.

Jefe de Clínica, Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

Directora de Planes y Programas de Salud, Ministerio de Seguridad de la Provincia de Buenos Aires.

Médica de planta del Servicio de Infectología, Hospital Español de La Plata.

Coordinadora de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Hojman, Martín**

Jefe de Unidad de Infectología del Hospital Gral. de Agudos “Bernardino Rivadavia” de CABA.

Coordinador de la Red de Infectología de CABA.

Coordinador de la Comisión de Uso Adecuado de Recursos de SADI.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Asesor infectológico de la Coordinación de Salud Sexual, VIH e Infecciones de Transmisión Sexual de CABA.

**Huberman, Mara**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Asesora médica (Área Infectología) laboratorio GBT.

Miembro de la Comisión VIH e ITS de la SADI.

**Laplumé, Héctor Enrique**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Ex Presidente de la SADI.

Docente asociado de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Levalle, Jorge Oscar**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Hospital Pirovano, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Lloveras, Susana C.**

Médica.

Especialista en Clínica Médica e Infectología.

Jefa de la Sección Zoonosis del Hospital F. J. Muñiz, CABA.

Jefa de Trabajos Prácticos y docente adscripta de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes y de la Comisión de Educación Médica de SADI.

Miembro de Comisión Directiva de SADI.

**Loreti, Carolina**

Médica.

Especialista en Infectología.

Médica del Hospital Nacional Prof. Baldomero Sommer.

Asesora Técnica de la Dirección de VIH, ITS y Hepatitis del Ministerio de Salud de la Pcia. de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Martinez, Jorge**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Servicio de Infectología del Hospital Británico, CABA.

Jefe de trabajos prácticos de Infectología de la facultad de Medicina (UBA).

Docente Hospitalario de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina (UCA).

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Mauas, Romina**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna.

Coordinadora Médica de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Secretaria de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Maydana, Mara**

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta del Servicio de Enfermedades Infecciosas HIAEP Sor Maria Ludovica.

Infectóloga Pediatra de la Dirección de VIH, ITS y Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de La Provincia de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Moyano, Mónica**

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Infectóloga del Hospital Gutiérrez de La Plata.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS y de Infecciones en Pediatría de la SADI.

**Oliva, Stella Maris**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Ex Jefa de Unidad 10 de VIH/Sida.

Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz", CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Orduna, Tomás A.**

Médico.

Infectólogo tropicalista.

Jefe del Servicio de Medicina Tropical y del Viajero (CEMPRA-MT) del Hospital Muñiz, CABA.

Miembro del Programa Nacional de Leishmaniosis. Ministerio de Salud de la Nación.

Subdirector de la Carrera de Médicos Especialistas en Infectología. Facultad de Medicina UBA.

**Palmero, Domingo**

Médico.

Especialista en Neumonología e Infectología (UBA).

Profesor Titular de Neumonología (UBA).

Jefe de División Neumotisiología del Hospital J. F. Muñiz, CABA.

Ex presidente del Comité Luz Verde (GLC, OPS/OMS).

Asesor del Programa Nacional de Tuberculosis.

**Puentes, Teresita**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de la Unidad de Infectología Sanatorio Dr. Julio Méndez, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Repetto, Silvia Analía**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas UBA.

Doctora de la Universidad de Buenos Aires.

Docente de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina (UBA).

Médica de Planta. División Infectología. Sección Parasitología. Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA.

**Ricart, Javier**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Docente Adscripto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires.

Médico de planta del Hospital "F.J. Muñiz", CABA, y del Servicio Penitenciario Federal.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Rodriguez, Alejandra Gabriela**

Médica.

Especialista en Infectología.

Médica Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Médica Especialista en Neumonología.

Jefa de Unidad Terapia Intermedia del Departamento de Atención Intensiva al Paciente Infectado Crítico (DAIPIC) del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, CABA.

**Rolón, María José**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de División Infectología del Hospital de Agudos Juan A. Fernández, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Rotryng, Flavio**

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefe de Infectología y Control de Infecciones del Sanatorio Finochietto, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Sánchez, Marisa**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de la Sección Infectología del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Sciannameo, Sergio**

Farmacéutico.

Medical Affairs Enfermedades Infecciosas MSD Argentina.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Sued, Omar**

Doctor en Medicina.

Máster en Manejo Integral del VIH-Sida (Universidad de Barcelona).

Representante de América Latina en el cuerpo de gobierno de la Sociedad Internacional de Sida.

Asesor Regional para Tratamiento del VIH-Sida para la OPS.

**Taicz, Moira**

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta del Servicio de Epidemiología e Infectología Hospital Garrahan, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

**Tudanca, Valeria**

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica.

Médica de Planta de Infectología del Sanatorio Finochietto, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

## ÍNDICE

---

Abreviaturas .....	13
Capítulo I Bartonelosis (Angiomatosis Bacilar).....	17
Capítulo II Aspergillosis .....	25
Capítulo III Candidiasis .....	33
Capítulo IV Enfermedad de Chagas-Mazza.....	43
Capítulo V Citomegalovirus .....	51
Capítulo VI Coccidioidiomycosis .....	69
Capítulo VII Criptococosis diseminada o extrapulmonar .....	75
Capítulo VIII Herpes simple 1 y 2 (VHS) .....	89
Capítulo IX Herpes varicela-zóster (VVZ) .....	97
Capítulo X Herpes virus humano tipo 8 (VHH-8).....	105
Capítulo XI Histoplasmosis .....	111
Capítulo XII Virus papiloma humano (VPH) .....	117
Capítulo XIII Infecciones bacterianas entéricas .....	127
Capítulo XIV Infecciones bacterianas respiratorias .....	137
Capítulo XV Leishmaniasis.....	147
Capítulo XVI Leucoencefalopatía multifocal progresiva.....	155
Capítulo XVII Micobacteriosis (MAC) .....	163
Capítulo XVIII Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) .....	169
Capítulo XIX Parasitosis intestinales.....	179
Capítulo XX Toxoplasmosis .....	193
Capítulo XXI Tuberculosis (TB) pulmonar y extrapulmonar .....	201
Capítulo XXII Infecciones oportunistas en el embarazo .....	223
Capítulo XXIII Infecciones oportunistas en niños.....	235

## ABREVIATURAS

---

- ADN:** ácido desoxirribonucleico
- Ag:** antígeno
- ALT:** alanina aminotransferasa
- ARN:** ácido ribonucleico
- ARVs:** antirretrovirales
- AST:** aspartato aminotransferasa
- ATB:** antibiótico
- AVM:** asistencia ventilatoria mecánica
- BAAR:** bacilo ácido-alcohol resistente
- BIC:** bictegravir
- CAPA:** aspergillosis pulmonar asociada al COVID
- CD4:** células con receptores CD4
- CMV:** citomegalovirus
- COF:** Candidiasis orofaríngea
- CPAP:** presión respiratoria continua en la vía respiratoria
- CV:** carga viral
- CYP450:** citocromo p450
- dL:** decilitro
- DOR:** doravirina
- DRV:** darunavir
- DRV/r:** darunavir/ritonavir
- DTG:** dolutegravir
- E:** etambutol
- ELISA:** enzimoimmunoanálisis
- EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ETV:** etravirina
- EVG:** elvitegravir
- FIO<sub>2</sub>:** fracción inspirada de oxígeno
- g:** gramo
- GI:** gastrointestinal
- GOT:** aspartato aminotransferasa

**GPT:** alanina aminotransferasa

**H:** isoniácida

**HAI:** hemoaglutinación indirecta

**HSH:** hombre que tiene sexo con hombres

**HTE:** hipertensión endocraneana

**IFI:** inmunofluorescencia indirecta

**IGRAs:** ensayo de liberación de interferón gamma

**IHQ:** inmunohistoquímica

**IO:** infección oportunista

**IP:** inhibidor de proteasa

**IPs:** inhibidores de proteasa

**IRC:** Insuficiencia renal crónica

**IRM:** imágenes por resonancia magnética

**ITL:** infección tuberculosa latente

**IV:** intravenosa

**kg:** kilogramo

**LAM:** lipoarabinomanano

**LBA:** lavado broncoalveolar

**LCR:** **líquido** cefalorraquídeo

**LDH:** lacticodeshidrogenasa

**LFA:** ensayo de flujo lateral

**LiPA:** ensayos de sondas en tiras

**log I 0:** logaritmo en base 10

**LMP:** Leucoencefalopatía multifocal progresiva

**MAC:** *Mycobacterium avium* complex

**mg:** miligramo

**mL:** mililitro

**mm<sup>3</sup>:** milímetro cúbico

**MTD:** monitoreo terapéutico de droga

**MVC:** maraviroc

**NAAT:** prueba de amplificación de ácidos nucleicos

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**PaFi:** cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

**PAS:** ácido paraaminosalicílico

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa

**PdA:** punto de atención

**PET:** tomografía de emisión de positrones

**PJP:** Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

**PL:** punción lumbar

**PPD:** derivado proteico purificado

**PS:** prueba de sensibilidad

**P-gp:** glucoproteína P

**Q-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa

**R:** rifampicina

**RAL:** raltegravir

**RM:** resonancia magnética

**RPV:** rilpivirina

**RT-PCR:** real time PCR

**S:** estreptomicina

**SC:** vía subcutánea

**sc:** superficie corporal

**SGC:** secuenciación genómica completa

**SHF:** síndrome hemofagocítico

**SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida

**SIRI:** síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

**SNC:** sistema nervioso central

**SRI:** síndrome de reconstitución inmune

**TA:** tensión arterial

**TAC:** tomografía axial computada

**TAF:** tenofovir alafenamida

**TARGA:** tratamiento antirretroviral de gran actividad

**TARV:** tratamiento antirretroviral

**TB:** tuberculosis

**TB MDR:** Tuberculosis multirresistente a drogas

**TC:** tomografía computada

**TDF:** tenofovir disoproxil fumarato

**TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoxazol  
**TNF:** factor de necrosis tumoral  
**URI:** uveítis por reconstitución inmune  
**VEB:** virus Epstein Barr  
**VHS:** virus Herpes simple  
**VHH-8:** virus Herpes humano 8  
**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana  
**VNI:** ventilación no invasiva  
**VO:** vía oral  
**VPH:** virus papiloma humano  
**VPH-AR:** virus papiloma humano de alto riesgo  
**VPN:** valor predictivo negativo  
**VPP:** valor predictivo positivo  
**VVZ:** virus varicela-zóster  
**Z:** pirazinamida

# Capítulo I

## BARTONELOSIS

**Coordinadora:**

Adriana Cagnoni

**Autora:**

Adriana Basombrío

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

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

## EPIDEMIOLOGÍA

---

Las especies de *Bartonella* causan infecciones que incluyen la enfermedad por arañazo de gato, retinitis, bacteriemia recurrente, endocarditis, angiomas bacilar y peliosis bacilar hepática.<sup>1</sup> Las dos últimas manifestaciones ocurren en personas que tienen importante inmunocompromiso. La angiomas bacilar está causada por *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae*. Se han reconocido 24 especies y 3 subespecies de *Bartonella* y ocho han sido aisladas en humanos. Sin embargo, sólo *B. henselae* y *B. quintana* han sido identificadas en personas infectadas con VIH.

Con frecuencia ocurren en la infección por VIH avanzada, con una media de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>. En estos pacientes se comporta como una enfermedad crónica, de comienzo lento, entre meses y años, con algunas lesiones de angiomas bacilar y bacteriemia intermitente.

El desarrollo de las lesiones causadas por *B. henselae* está relacionado estadísticamente con la exposición a gatos en personas con VIH.<sup>2,3</sup>

En contraste, la angiomas causada por *B. quintana* está asociada con la infestación del cuerpo por piojos corporales y se ve más frecuentemente en personas sin hogar.<sup>4</sup>

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Las lesiones por angiomas bacilar han sido asociadas con casi la totalidad de los órganos y sistemas, aunque las cutáneas son las que se identifican más rápidamente. Pueden ser clínicamente indistinguibles del Sarcoma de Kaposi, el granuloma piógeno y otras alteraciones de la piel.<sup>5</sup> También puede causar nódulos subcutáneos. La osteomielitis es causada generalmente por *B. quintana* y sólo *B. henselae* puede causar angiomas bacilar y peliosis hepática.<sup>2</sup> Aunque otros órganos pueden aparecer como el principal foco de la enfermedad, la angiomas bacilar representa fundamentalmente una infección hematógena diseminada con síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. La infección por *Bartonella* se debe considerar como diagnóstico diferencial en pacientes con CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

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

Sin embargo, tal como fue mencionado, lo más frecuente en pacientes con infección por VIH son las complicaciones dermatológicas: comienzan como tenues pápulas rojo-purpúreas alargadas, exofíticas, o como nódulos de consistencia gomosa y firme, móviles o fijos en cualquier parte de la piel. Las lesiones son de ta-

maño variable (hasta cm de diámetro), friables, de fácil sangrado, pueden ulcerarse y formar costras. Pueden ser poco numerosas o cubrir todo el cuerpo.

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

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

Otras localizaciones de angiomatosis bacilar son: respiratoria, ganglionar, esplénica o bacteriemia. Puede dar glomerulonefritis por inmunocomplejos.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

### Presuntivo

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

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

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

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

### De certeza

Se basa en el aislamiento en sangre del agente etiológico. El mismo se obtiene después de 5 a 15 días de incubación en cultivos lisados en agar sangre. Es una bacteria fastidiosa, difícil de aislar en sangre. En muestras de sangre se investiga con técnicas de biología molecular PCR.

En cuanto a la histopatología<sup>8</sup>, se observan al microscopio óptico formaciones lobulares dérmicas con hematoxilina-eosina, integradas con capilares, vénulas y células endoteliales, rodeadas por acúmulos de material granular correspondiente a bacilos, los cuales deben ser sometidos a una tinción específica: los bacilos del género *Bartonella* se colorean con la tinción de Warthin Starry (tinción argéntica modificada). Tanto el gram como el Ziehl-Neelsen son negativos.

El CDC ha desarrollado pruebas serológicas, aunque no está bien estudiada la sensibilidad ni la especificidad para personas con VIH y cultivos positivos para *Bartonella*. En pacientes inmunocompetentes, los anticuerpos podrían no ser detectables aún después de 6 semanas de infección aguda. En cambio, en personas con infección por VIH avanzada, los anticuerpos se encuentran durante meses e inclusive más de un año antes, aunque es importante tener en cuenta que un 25% de estos pacientes pueden no desarrollar anticuerpos. Si la serología para *Bartonella* es positiva, es útil para el seguimiento de la enfermedad.<sup>9</sup>

En resumen, el diagnóstico de bartonelosis puede requerir múltiples modalidades de prueba, incluidas pruebas serológicas (que es la más accesible y útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento posterior; cuando es positiva, con las salvedades mencionadas anteriormente), la histopatología y pruebas moleculares para biopsias o tejido extirpado.

## TRATAMIENTO

---

Todos los pacientes con VIH y bartonelosis deben recibir tratamiento antibiótico.<sup>4,5,10</sup>

### De elección<sup>5,7,10</sup>

- En enfermedad por arañazo de gato, angiomas bacilar, bacteriemia y osteomielitis: doxiciclina 100 mg, 2 veces por día VO o Eritromicina 500 mg, 4 veces por día VO durante 3 meses **(AII)**.
- En compromiso del sistema nervioso central: doxiciclina con o sin rifampicina 300 mg cada 12 h **(AIII)**.
- Para endocarditis confirmada: doxiciclina 6 semanas con gentamicina durante las primeras 2 semanas **(BII)** o doxiciclina con rifampicina IV por 6 semanas y luego doxiciclina VO sola durante por lo menos 3 meses **(BII)**.
- En infecciones graves por *Bartonella*, se deben combinar doxiciclina o eritromicina, con rifampicina, que puede ser necesaria en forma IV inicialmente **(AIII)** o eritromicina 500 mg VO o IV c/6h + rifampicina 300 mg VO o IV c/12h **(BIII)**.

### Alternativo

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

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

## CONSIDERACIONES PARA INICIO DE TARV

---

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

## PREVENCIÓN

---

### **Prevención de la exposición**

En base a los conocimientos epidemiológicos, se aconsejan medidas higiénicas en relación a contactos con animales domésticos, especialmente felinos. Si la persona desea tener gatos como mascotas o ya las tiene, se aconseja mantener los animales sanos y con supervisión periódica por un veterinario. Cualquier herida producida por arañazo, debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón.<sup>5</sup>

### **Profilaxis primaria**

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

### **Profilaxis secundaria**

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

## Prevención de recurrencia

El tratamiento primario debe sostenerse por lo menos 3 meses. Si al suspenderlo recurren los síntomas debe indicarse tratamiento supresivo a largo plazo con doxiciclina o macrólido. Debe sostenerse hasta que los recuentos de CD4 sean superiores a 200 cél./mm<sup>3</sup> durante 3 a 6 meses **(CIII)**, con caída en el título de anticuerpos en al menos 4 diluciones **(CIII)** y/o haya estado en tratamiento antirretroviral efectivo por lo menos 6 a 8 meses.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

No hay información sobre bartonelosis en embarazadas VIH positivas. El diagnóstico en el embarazo es igual a la mujer no embarazada. Se recomienda usar eritromicina **(AIII)** en lugar de tetraciclinas por riesgo de hepatotoxicidad y alteraciones en el feto, aunque se deben evitar las sales de estolato (no disponibles en el país) por riesgo de hepatotoxicidad.

El uso de cefalosporinas de tercera generación como ceftizoxima o ceftriaxona <sup>11</sup> puede tener eficacia en las infecciones por Bartonella en mujeres embarazadas VIH reactivas, pero deben ser consideradas tratamiento de segunda línea, después de los macrólidos. Las cefalosporinas de primera y segunda generación no están recomendadas por falta de eficacia **(AII)**.

### Tabla síntesis <sup>10</sup>

Bartonella
<b>Métodos diagnósticos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Examen histopatológico de una biopsia tisular: proliferación vascular, bacilos con tinción de plata modificada.</li><li>• Pruebas serológicas. Pueden no detectarse anticuerpos hasta 6 semanas después de la infección aguda. Los pacientes con VIH avanzado suelen estar infectados desde hace meses o años en el momento de la presentación clínica. El 25% nunca desarrollarán anticuerpos. En pacientes con anticuerpos presentes al diagnóstico, la monitorización es útil en el seguimiento de la evolución de la enfermedad, recomendándose seguimiento serológico cada 6- 8 semanas hasta documentar el descenso de 4 diluciones.</li><li>• Puede aislarse en hemocultivos por el método de lisis-centrifugación e incubación prolongada (≥ 6 semanas), o a partir de muestras tisulares en cultivos en agar sangre, agar chocolate o cultivos celulares.</li><li>• Identificación por métodos de biología molecular. No disponibles de forma generalizada.</li></ul>
<b>Profilaxis primaria/Prevención de la exposición</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con CD4+ menor a 100 cél./mm<sup>3</sup>: Precaución en el contacto con gatos (transmisores de B. henselae). Considerar el riesgo de tener gatos <b>(AIII)</b>. Deben adquirirse animales mayores a 1 año y con buena salud <b>(BII)</b>. Evitar arañazos <b>(AII)</b>. Evitar el contacto con las pulgas de los gatos y lavar rápidamente con agua y jabón cualquier herida en contacto con gatos <b>(BIII)</b>. Control veterinario para evitar pulgas <b>(BIII)</b>.</li><li>• No está descrita la profilaxis primaria para angiomas bacilar <b>(BIII)</b>.</li></ul>

Tratamiento			
Indicación	Primera elección	Segunda elección	Cuándo suspender/ reiniciar
<p>Todos los pacientes con VIH y bartonelosis deben recibir tratamiento antibiótico <b>(AII)</b></p>	<p>AB, peliosis hepática, bacteriemia y osteomielitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxiciclina 100 mg vo o iv c/ 12h <b>(AII)</b>, o</li> <li>• Eritromicina 500 mg vo o iv c/6 h <b>(AII)</b>.</li> </ul> <p>Infecciones del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxiciclina 100 mg vo o iv c/12h +/- rifampicina 300 mg vo o iv c/12h <b>(AIII)</b>.</li> </ul> <p>Endocarditis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxiciclina 100 mg iv c/12h + gentamicina 1 mg/kg iv c/8h durante dos semanas; continuación con doxiciclina 100 mg iv o vo c/12h <b>(BII)</b>, +/- rifampicina 300 mg c/12 h por 6 semanas y luego doxiciclina VO sola por 3 meses.</li> <li>• Pacientes con insuficiencia renal: Doxiciclina 100 mg iv c/12h + rifampicina 300 mg iv o vo c/12h durante dos semanas; continuación con doxiciclina 100 mg iv o vo c/12h <b>(BII)</b>.</li> </ul> <p>Otras infecciones severas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doxiciclina 100 mg vo o iv c/12h + rifampicina 300 mg vo o iv c/12h <b>(BIII)</b>, o</li> <li>• Eritromicina 500 mg vo o iv c/6h + rifampicina 300 mg vo o iv c/12h <b>(BIII)</b>.</li> </ul> <p>Embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromicina 500 mg vo o iv c/6 h <b>(AIII)</b>.</li> </ul>	<p>Excepto endocarditis o infección del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina 500 mg vo c/24h <b>(BIII)</b>, o</li> <li>• Claritromicina 500 mg vo c/12h <b>(BIII)</b>.</li> </ul> <p>Embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromicina <b>(AIII)</b> o Cefalosporinas de tercera generación.</li> </ul>	<p>Duración al menos 3 meses <b>(AII)</b>.</p>
Profilaxis secundaria/Prevención de la recurrencia			
Indicación	Primera elección	Segunda elección	Cuándo suspender/ reiniciar
<p>Terapia supresora crónica indicada si ocurre una recaída tras <math>\geq 3</math> meses de tratamiento <b>(AIII)</b>.</p>	<p>Doxiciclina 100 mg vo c/ 12h <b>(AIII)</b> o Eritromicina 500 mg vo c/6 h <b>(AIII)</b>.</p>	<p>Levofloxacino, azitromicina (alérgicos a penicilina), Cefuroxima, cefixima.</p>	<p>Indicaciones para suspender el tratamiento crónico supresor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe sostenerse hasta contar con CD4+ <math>\geq 200</math> cél./<math>\mu</math>l durante 3 a 6 meses <b>(CIII)</b> y tto. ARV efectivo por lo menos de 6 a 8 meses.</li> <li>• Algunos expertos recomiendan suspender sólo en el caso de que los títulos de anticuerpos hayan descendido al menos 4 diluciones <b>(CIII)</b>.</li> </ul>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rose SR, Koehler JE. Bartonella, including cat-scratch disease. En: Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Elsevier; 2020. p. 2824-2843.
2. Koehler JA, Sanchez MA, Garrido C. Molecular Epidemiology of Bartonella Infections in Patients With Bacillary Angiomatosis-Peliosis S.; 1997.
3. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA. 1994; 271(7):531-535.
4. Blanco JR, Raoult D. Enfermedades producidas por Bartonella spp. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005; 23(5):313-320.
5. Panel on Opportunistic Infections in Adults T. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV Guidelines: Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV; 2022. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Acceso 10 de junio 2022.
6. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis. 2003; 4:559-566.
7. Raybould J, Raybould A, Morales M, et al. Bartonella Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis A Case Report and Review of the Literature. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2016; 4(5):254-260.
8. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, et al. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. Am J Surg Pathol. 1989; 11:909-920.
9. Lee SA, Plett SK, Luetkemeyer AF, et al. Bartonella quintana aortitis in a man with AIDS, diagnosed by needle biopsy and 16S rRNA gene amplification. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53(8):2773-2776.
10. Gesida, grupo de estudio de SIDA - SEIMC. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y Otras Coinfecciones En Pacientes Con Infección Por VIH.; 2022. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA\\_PREVENCION\\_INFECCIONES\\_OPORTUNISTAS.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS.pdf). Acceso 23 de junio 2022.
11. Riley LE TR. Bacillary angiomatosis in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome. Obstet Gynecol. 1992; 79(5):818-819.



# Capítulo II

## ASPERGILOSIS

**Coordinadora:**

Mara Huberman

**Autores:**

Martín Hojman y Mara Huberman

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Esta afección micótica es producida generalmente por *Aspergillus fumigatus*, aunque *Aspergillus flavus*, *A. terreus* y *A. niger* también pueden generar infección. La aparición de esta entidad es poco frecuente desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva; en autopsias ha sido más observado. Sin embargo, la forma invasiva sigue siendo una amenaza importante a nivel mundial con numerosos pacientes VIH sin tratamiento, especialmente en países en desarrollo, y una tasa de mortalidad a los tres meses del 30% reportada en las últimas décadas. Se ha publicado cierta mejoría en la supervivencia relacionada con TARV y voriconazol.<sup>1</sup> Es más probable la presentación en pacientes con depresión inmunológica grave, con recuentos de CD4 <50 cél./mm<sup>3</sup>, neutropenia prolongada o uso de tratamientos inmunosupresores para enfermedades oncológicas u oncohematológicas. Otros factores asociados son el uso de antibioticoterapia reciente, neumonía bacteriana, neumonía por *P. jirovecii* y el uso de drogas mielotóxicas como el ganciclovir.

Recientemente, con la pandemia por SARS-Cov-2 se ha descrito una nueva entidad, la Aspergillosis pulmonar asociada al COVID (CAPA). Esta superinfección, descrita en pacientes críticos, se asocia con un incremento en la morbimortalidad. El diagnóstico de CAPA es difícil, ya que habitualmente los estudios por imágenes no suelen ser específicos, y diferenciar infección de colonización es complejo, por lo que se han establecido diferentes criterios diagnósticos para definirla como posible o confirmada.<sup>2,3</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

---

Diferentes síndromes clínicos se han descrito en pacientes con SIDA: la afectación respiratoria y la que compromete el SNC son las más frecuentes, si embargo desde la llegada del TARV la aspergilosis invasiva pasó a ser un evento infrecuente (<10% en pacientes VIH+).

### Localización pulmonar

Hay varias formas de afectación pulmonar:

**ASPERGILOMA PULMONAR:** Secundario a colonización de una cavidad pulmonar preexistente (residual de TBC o PJP). Forma localizada compuesta por masas de hifas, matriz de biopelícula y restos celulares.

**ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA:** Forma grave y progresiva caracterizada por múltiples cavidades pulmonares y niveles elevados de anticuerpos contra especies de *Aspergillus*, importante como secuela de la TBC.<sup>4</sup>

**ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA:** Se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad a las especies de *Aspergillus* inhaladas, más comúnmente *A. fumigatus*. Típicamente asociada al asma, se presenta con períodos de exacerbaciones y otros de remisión. La colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus* exacerba la lesión subyacente de las vías respiratorias, lo que lleva a una inflamación crónica y fibrosis con destrucción de los elementos bronquiales, bronquiectasias y cicatrización. Muy poco frecuente en pacientes VIH positivos.

**ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (API):** Afecta a pacientes con SIDA avanzado (<50 cél./mm<sup>3</sup>), neutropenia (por mielodisplasia o medicamentos) y uso de corticosteroides. PJP y la infección por CMV pueden predisponer a los pacientes a la API al alterar la función de los macrófagos pulmonares.<sup>5</sup> Los síntomas de presentación son fiebre, tos, dolor torácico, disnea y hemoptisis.<sup>6</sup>

**TRAQUEOBRONQUITIS PSEUDOMEMBRANOSA O ULCERATIVA:** Muy poco frecuente. La fiebre y las molestias respiratorias (tos, disnea, estridor o sibilancias) son los síntomas más comunes. Algunos pacientes desarrollan pseudomembranas extensas, que pueden ocluir por completo la luz de las vías respiratorias grandes.<sup>7</sup>

### Localización en SNC

Generalmente en pacientes con CD4 <50 cél./mm<sup>3</sup> y comúnmente como consecuencia de la diseminación

hematógena desde un foco pulmonar o como una extensión directa de la infección de los senos paranasales o de la órbita. Suele manifestarse como uno o más abscesos cerebrales o aneurismas hemorrágicos o micóticos. Se presenta como síndrome de masa ocupante, cuadro de apoplejía (convulsiones, hemiparesia y trastornos focales) o como una meningoencefalitis. Puede aparecer asociada al síndrome de reconstitución inmune.

### **Sinusitis Invasiva**

Suele tener pobre respuesta al tratamiento, con una tasa de supervivencia después del diagnóstico que suele ser inferior a seis meses. Por lo general, en pacientes con VIH con CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup>. La terapia concomitante con corticosteroides y la neutropenia probablemente son factores contribuyentes.<sup>8</sup>

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

### **Afectación cardíaca**

Es infrecuente, habiéndose comunicado en pacientes con CD4 entre 10 y 100 células/mm<sup>3</sup>.<sup>9</sup> La enfermedad se produce por vía hematológica o por contigüidad.

El endocardio, el miocardio y el pericardio pueden estar involucrados por separado o colectivamente. La presentación clínica puede incluir fiebre, características de disfunción cardíaca o fenómenos embólicos.

Se asocia con frecuencia a enfermedad diseminada. Puede ser una pancarditis o producir únicamente endocarditis, miocarditis o pericarditis. El líquido pericárdico puede ser sanguinolento.<sup>10</sup>

### **Afectación genitourinaria**

Muy rara. Suele ocurrir en estadio SIDA, aunque también se ha descrito en pacientes con VIH bien controlados. La mayoría de los pacientes tienen compromiso renal y unos pocos tienen prostatitis o epididimitis.<sup>11</sup> Con los avances en la terapia antimicótica y el manejo quirúrgico, la supervivencia ha mejorado. Aún no se ha establecido el mecanismo de entrada al riñón, pero la teoría principal es la diseminación hematológica del aspergiloma pulmonar.<sup>12</sup> Los abscesos renales generalmente son únicos. Se manifiestan con síntomas leves, dolor cólico renal, disuria y macrohematuria. La fiebre es poco frecuente. Los filamentos fúngicos en los uréteres pueden causar cólico renal. En el sedimento pueden aparecer piuria y hematuria con cultivos negativos para bacterias y positivos para hongos. Debe plantearse el tratamiento con aspiración y drenaje.

### **Otras formas clínicas**

Se ha descrito endoftalmitis, manifestándose como pérdida de visión progresiva, otomastoiditis<sup>13</sup> y afectación cutánea, que se presenta como eritema con centro necrótico, de aspecto similar al ectima gangrenoso.

## **DIAGNÓSTICO**

---

Puede ser clínico, por imágenes y/o microbiológico.

### **Formas pulmonares:**

**Aspergiloma Pulmonar:** El diagnóstico se establece radiológicamente mediante TAC y se confirma mediante cultivo o identificación histológica de hifas de *Aspergillus* en esputo, BAL o aspirados transtorácicos con aguja o mediante demostración serológica de precipitinas o anticuerpos de *Aspergillus*. **Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API):** La detección de *Aspergillus spp* en esputo es altamente sugestiva, pero no confirmatoria, ya que puede estar colonizando la vía aérea del paciente.

El cultivo de *Aspergillus spp* en combinación con la demostración histopatológica de invasión tisular por hifas proporciona evidencia definitiva de aspergilosis invasiva. Sin embargo, la biopsia con frecuencia no es factible debido a los riesgos de complicaciones (p. ej., riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia). Un primer paso racional para establecer el diagnóstico de aspergilosis invasiva implica el uso de modalidades menos invasivas, como biomarcadores séricos (ensayos de galactomanano, beta-D-glucano y reacción en ca-

dena de la polimerasa [PCR]) y la obtención de esputo y/o lavado broncoalveolar (LBA) para tinción fúngica, cultivo fúngico, LBA galactomanano y/o PCR.

Se define como API confirmada cuando se demuestra histológicamente la invasión del hongo en el tejido pulmonar.<sup>14</sup>

**Galactomananos:** La presencia del antígeno de galactomanano de *Aspergillus* es útil en la detección temprana de la API. En el contexto clínico adecuado, un resultado positivo en líquido de LBA o en suero pueden proporcionar un diagnóstico presuntivo, pero también puede dar resultados falsos positivos (pacientes medicados con piperacilina/tazobactam o amoxicilina/clavulánico, en presencia de otras infecciones fúngicas como *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Penicillium* y otros).

En suero la sensibilidad es aproximadamente del 70% y la especificidad cercana al 90%, excepto en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido en los que la sensibilidad disminuye a cerca del 25%. La terapia antimicótica al momento de la extracción es otra causa de disminución de la sensibilidad. Se recomiendan pruebas en serie al menos dos veces por semana durante los períodos de alto riesgo.<sup>15</sup>

El líquido del LBA tiene un valor predictivo de enfermedad mayor que en suero, no presenta diferencias en pacientes neutropénicos versus no neutropénicos y en pacientes con terapia antimicótica. La sensibilidad general es del 90 % y la especificidad del 94 %.<sup>16</sup>

Aunque está validado solo para uso en suero y líquido de LBA, su detección en plasma y LCR debe apoyar un diagnóstico de API.

**Beta-D-glucanos:** Su determinación en suero tiene una sensibilidad aproximada del 75% y especificidad del 70%, con valores predictivos positivo y negativo del 54% y 92% respectivamente. Presenta falsos positivos en el contexto de otras infecciones fúngicas invasivas, incluida la candidiasis.<sup>17,18</sup>

**PCR:** Revisiones sistemáticas de los métodos de PCR de *Aspergillus* en sangre y líquido del LBA concluyen que proporciona una prueba de diagnóstico sólida para la detección y confirmación de infección. Hay relativamente pocos ensayos de PCR comerciales pero, a pesar de la variabilidad, el rendimiento de la PCR fue comparable con el de detección de galactomananos y Beta-D-glucanos.<sup>19</sup>

**Imágenes:**

Radiografía de tórax con infiltrados inespecíficos son los hallazgos radiográficos más frecuentes seguidos de las cavidades pulmonares (predominantemente en los lóbulos superiores) y las áreas de consolidación. Los signos clásicos de “halo” o “media luna de aire” se observan con mayor frecuencia en pacientes neutropénicos con neoplasias malignas. Otros hallazgos radiológicos pueden ser nódulos, patrón intersticial o derrame pleural.<sup>20</sup>

La tomografía computarizada (TC) tiene una mayor sensibilidad para las complicaciones pulmonares en pacientes con SIDA.

Se recomienda realizar una TC de tórax siempre que haya sospecha clínica de API independientemente de los resultados de la radiografía. Se recomienda el contraste cuando un nódulo o una masa están cerca de un vaso grande.<sup>19</sup>

**Cultivos:**

El cultivo para *Aspergillus* es positivo en LBA en 60% de los casos de aspergilosis invasiva y la biopsia transbronquial con LBA aumenta la sensibilidad diagnóstica.<sup>6</sup>

En lesiones nodulares periféricas, la biopsia pulmonar percutánea o endobronquial debe ser considerada.

### **Afectación del SNC:**

**TAC:** lesiones únicas o múltiples que no refuerzan con contraste, con edema perilesional, con poco o ningún efecto de masa.

La resonancia magnética cerebral muestra una intensidad de señal intermedia rodeada de una señal alta en las imágenes T2.

La mayoría de los pacientes requieren tanto el análisis microscópico del tejido como la identificación del organismo por cultivo para el diagnóstico definitivo, que por lo general se realiza mediante biopsia o autopsia.<sup>19</sup>

### **Senos paranasales:**

La TAC de senos paranasales proporciona datos sobre la gravedad y la extensión de la enfermedad.

La resonancia magnética se utiliza para evaluar la afectación intraorbitaria e intracraneal.

Diagnóstico definitivo a través de cultivos fúngicos de aspirados de senos paranasales y especialmente el examen histológico de muestras quirúrgicas.<sup>13</sup>

El diagnóstico de certeza de toda forma de aspergillosis es a través de:

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

## **TRATAMIENTO**

---

### **De las formas invasoras**

#### De elección

Voriconazol 6 mg/kg cada 12 h IV (día 1) seguido de 4 mg/kg cada 12 h IV.

Voriconazol oral: 200 a 300 mg cada 12 h (o dosis basada según peso) **(AI)**.

Isavuconazol: 200 mg cada 6 h por 48 h, luego 200 mg/día IV o vía oral **(AI)**.

La duración mínima del tratamiento es de 6 a 12 semanas, y se individualiza según localización de la enfermedad, respuesta clínica y estado inmunológico. Se debe mantener el tratamiento hasta alcanzar un recuento de linfocitos CD4 mayor a 200 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>19,21</sup>

Los efectos adversos asociados al voriconazol incluyen hepatotoxicidad (15%), molestias digestivas (náuseas, vómitos o diarrea) y rash. Con el tratamiento prolongado, se han descrito alucinaciones, alteraciones visuales (asociadas con elevados niveles plasmáticos), de carácter transitorio y reversible, y lesiones cutáneas malignas (fluorosis). Se aconseja realizar monitoreo terapéutico de droga (MTD) para asegurar niveles plasmáticos dentro del rango recomendado (1–5.5 mg/mL). El MTD es una herramienta útil dado el metabolismo impredecible del voriconazol, debido a la edad, enfermedad hepática previa y posibles polimorfismos genéticos en el citocromo P450 (CYP) 2C19. La formulación endovenosa del voriconazol contiene ciclo-dextrina, que puede acumularse en pacientes con deterioro de la función renal.<sup>22</sup>

El isavuconazol es un triazol de segunda generación, y presenta un perfil de seguridad favorable, y una farmacocinética predecible. Suele ser bien tolerado y presenta menos interacciones farmacológicas que el voriconazol. Ha demostrado ser no inferior al voriconazol para el tratamiento de la aspergillosis invasiva.<sup>23</sup>

Los efectos adversos del isavuconazol son similares al de los otros imidazoles, y si bien las molestias digestivas se presentan con frecuencia similares, la hepatotoxicidad y las molestias visuales son menos frecuentes.<sup>24</sup>

Isavuconazol presenta una farmacocinética lineal y varios estudios han demostrado que podría ser beneficioso y más seguro, dado que presenta menos interacciones comparado con otros triazoles, sin embargo deben controlarse las medicaciones concomitantes que recibe el paciente ya que en algunos casos se requieren ajustes. A diferencia del voriconazol, isavuconazol no prolonga el QT y puede ser utilizado de manera más segura en pacientes con CAPA.<sup>25</sup>

## Alternativos

Anfotericina liposomal 3 a 5 mg/kg/día IV **(AII)**.

### **Tratamiento de rescate**

Caspofungina: dosis inicial 70 mg/día y luego 50 mg/día **(BIII)**.

Anidulafungina: dosis inicial 200 mg/día y luego 100 mg/día.

Micafungina: 100 a 150 mg/día IV.

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

Posaconazol tabletas 300 mg: 1 cada 12 h (día 1) seguido de 300 mg/día.

Voriconazol: en las dosis antes mencionadas cuando no se utilizó como droga de inicio **(BII)**.

Itraconazol: IV seguido de solución oral en dosis usuales **(CIII)**.

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

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

La aparición de cepas de *Aspergillus* resistentes a los azoles tiene un gran impacto en las decisiones terapéuticas. En el Reino Unido y en Holanda la resistencia in vitro ha aumentado del 1,7% al 6%. Las cifras reportadas en USA son del 4%. La resistencia es causada generalmente por mutaciones en el blanco de acción de los triazoles (CYP51A), y puede desarrollarse en el transcurso de tratamientos prolongados, aunque también se ha descrito la resistencia de novo, sobre todo en regiones que utilizan azoles en productos agroquímicos. El manejo de los pacientes con infecciones causadas por *Aspergillus* resistente a azoles es difícil y suele utilizarse formulaciones lipídicas de Anfotericina B, así como tratamientos combinados (azoles + equinocandinas).<sup>22</sup>

## **PREVENCIÓN**

---

Profilaxis primaria

No hay datos que lo avalen en pacientes con SIDA.

## **TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

---

Dada las múltiples interacciones que se pueden observar entre los triazoles y otras drogas, se sugiere revisar toda la medicación que recibe el paciente y consultar las páginas específicas de interacciones farmacológicas.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

La prescripción de antifúngicos durante el embarazo constituye un desafío debido a la alteración de la farmacocinética de las diferentes drogas en la madre, sumado a los posibles efectos tóxicos y/o teratogénicos sobre el feto.

El tratamiento de elección continúa siendo la anfotericina B (FDA categoría B). Se deben controlar la función renal y el potasio de los recién nacidos de las madres expuestas. Todos los azoles son considerados categoría C y D por la clasificación de la FDA.

Voriconazol: Ha demostrado ser embriotóxico en conejos y fue clasificado como droga D por la FDA debido a la falta de datos en humanos, por lo tanto esta contraindicada en el embarazo. Hasta tanto contemos con nueva evidencia, el voriconazol sigue estando contraindicado y solo debería ser considerado luego del primer trimestre del embarazo en casos de extrema gravedad, en los cuales no hay otras alternativas terapéuticas.<sup>26</sup>

La información para prescribir isavuconazol, proveniente de estudios animales, aclara que puede causar daño fetal y aumentar el riesgo de anomalías esqueléticas y aumento de mortalidad perinatal, además de su excreción por leche materna.<sup>27</sup> Si bien se ha reportado el uso de isavuconazol en una gestante durante el segundo y tercer trimestre del embarazo sin evidencia de daño fetal<sup>28</sup>, esta droga continúa estando contraindicada durante el embarazo.

Las equinocandinas son teratogénicas en animales (categoría C de FDA) y también deben ser evitadas en el primer trimestre. Hay muy poca experiencia en humanos y sólo deberían utilizarse en casos de riesgo de vida materno sin otras alternativas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. Relevance of EORTC Criteria for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in HIV-Infected Patients, and Survival Trends Over a 20-Year Period in France *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 15; 61(8): 1273-80.
2. Koehler F, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: e149-62.
3. Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, et al. Invasive Fungal Infections Complicating COVID-19: A Narrative Review. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(11): 921.
4. Denning D, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 45-68.
5. Mylonakis E, Barlam T, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest*. 1998 Jul; 114(1): 251-62.
6. Libanore M, Prini E, Mazzetti M, et al. Invasive Aspergillosis in Italian AIDS patients. *Infection* 2002 Dec; 30(6): 341-5.
7. Fernández-Ruiz M, Silva J, San-Juan R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 2012 Sep; 91(5): 261-273.
8. Hunt S, Miyamoto R, Cornelius R, et al. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol. Clin North Am*; 33: 335-47.
9. Linjun X, Wondwossen G, Katarina S, et al. Cardiac aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129 (4): 511-515.

10. Minamoto G, Barlam T, Vander E. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992 Jan; 14(1): 66-74.
11. Hood S, Bell D, McVey R, et al. Prostatitis and Epididymo-Orchitis Due to *Aspergillus fumigatus* in a Patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1): 229-231.
12. Bulakçı M, Kartal M, Çelenk E, et al. Multimodality Imaging Findings of a Renal Aspergilloma. *Balkan Med J* 2016; 33: 701-5.
13. Martínez-Berriotxo A, Montejo M, Aguirrebengoa K, et al. Otomastoiditis caused by *Aspergillus* in AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997 Apr; 15(4): 200-2.
14. Donnelly J, Chen S, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1367-1376.
15. M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, *Aspergillus* lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6): 2039-2045.
16. Guo Y, Chen Y, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010 Oct; 138(4): 817-24.
17. De Vlieger G, Lagrou K, Maertens J, et al. Beta-D-glucan detection as a diagnostic test for invasive aspergillosis in immunocompromised critically ill patients with symptoms of respiratory infection: an autopsy-based study. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(11): 3783-3787.
18. Drosos E, Evridiki K, Fotinie N, et al.  $\beta$ -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6): 750-770.
19. Patterson T, Thompson III G, Denning D, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4): e1-e60.
20. Khoo S, Denning D. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1): S41-8
21. Documento de consenso del GEMICOMED perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el tratamiento de las infecciones invasoras producidas por *Aspergillus*. Disponible en: [https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gemicomed/dcscientificos/documentos/gemicomed-dc-2018-Management\\_of\\_aspergillosis.pdf](https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gemicomed/dcscientificos/documentos/gemicomed-dc-2018-Management_of_aspergillosis.pdf). Acceso 20 de julio 2022.
22. Cadena J, Thompson G, Patterson t, et al. Aspergillosis: epidemiology, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2021; 35 (2): 415-434.
23. Maertens J, Raad I, Marr K, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760-769.
24. Misti Ellsworth, Luis Ostrosky-Zeichner. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy and Resistance. *J Fungi* 2020; 6:324.
25. Czyski A, Resztak M, Świdorski P, et al. The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles. *Pharmaceutics* 2021; 13(11): 1961.
26. Benoit P, Jullien V, Sobel J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 14-22.
27. Isavuconazonium package insert Astellas Pharma. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/207500s005,207501s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207500s005,207501s004lbl.pdf). Acceso 20 de julio 2022.
28. Johnson J, Pearson J, Kubiak D, et al. Treatment of Chronic Granulomatous Disease-Related Pulmonary Aspergillus Infection in Late Pregnancy. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(10): ofaa447.

# Capítulo III

## CANDIDIASIS

**Coordinadora:**

Adriana Basombrío

**Autor:**

Héctor Laplumé

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Las candidiasis oral y esofágica son manifestaciones clínicas muy frecuentes en los pacientes VIH positivos. Estudios recientes sugieren una prevalencia de candidiasis orofaríngea (COF) del 27% en Estados Unidos en pacientes con VIH recientemente diagnosticados, y aproximadamente del 10% en personas con VIH en Asia, África y Latinoamérica. El TARV reduce significativamente el riesgo de COF pero el consumo de tabaco aumenta el mismo.<sup>1,2</sup>

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

La resistencia a los azoles (fluconazol) es consecuencia de tratamientos anteriores reiterados o muy prolongados. En ese contexto, la resistencia de *C. albicans* se ha asociado a la emergencia de especies de *Cándida* no *albicans*, sobre todo *C. glabrata*, como causa de candidiasis mucosa refractaria en pacientes con inmunodepresión avanzada.<sup>4-7</sup>

La más frecuente en causar patología es *C. albicans* (90%).<sup>8</sup>

La candidiasis oral y esofágica es un indicador de inmunosupresión y se observa sobre todo en pacientes con CD4 < 200 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>8</sup>

La candidiasis vulvovaginal es frecuente en mujeres adultas sanas y no sugiere infección por VIH.<sup>8</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Las manifestaciones pueden ser localizadas o diseminadas o sistémicas, pudiendo afectar piel, mucosas y órganos internos. Pueden presentarse diferentes formas clínicas.<sup>8,9</sup>

### **Candidiasis orofaríngea (COF)**

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

### **Candidiasis esofágica (CE)**

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

La presencia de COF y disfagia u odinofagia es predictiva de candidiasis esofágica. Un ciclo de tratamiento con fluconazol, cuando se presume candidiasis esofágica, es costo-efectivo respecto a la realización de una endoscopia alta; muchos pacientes tienen una resolución de los síntomas dentro de los siete días de instaurado el tratamiento.<sup>10</sup>

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

## DIAGNÓSTICO

---

### Candidiasis orofaríngea (COF)

El diagnóstico es básicamente clínico. A diferencia de la leucoplasia oral vellosa, las lesiones pueden ser despegadas de la mucosa. Si se requiere una confirmación, el material despegado con un bajalenguas puede ser examinado al microscopio usando una preparación de hidróxido de potasio para identificar hongos o hifas. El cultivo revelará la especie de *Cándida* presente.<sup>9</sup>

### Candidiasis esofágica (CE)

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

#### Presuntivo

Clínico: dolor retroesternal, odinofagia o disfagia.<sup>9</sup>

#### De certeza<sup>9</sup>

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

### Candidiasis vulvovaginal<sup>9</sup>

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

## TRATAMIENTO

---

### Candidiasis oral

La duración del tratamiento es de 7 a 14 días.

- El fluconazol es la droga de elección, 100 a 200 mg/día **(AI)**.<sup>11</sup>
- Formas moderadas: terapias tópicas. Tabletas para disolver de miconazol 50 mg/día **(BI)** o topicales con clotrimazol 10 mg, 5 veces por día **(BI)**. Una alternativa es la suspensión de nistatina a una concentración de 100.000 U/mL (4 a 6 mL, 4 veces por día) ó 1 a 2 comprimidos de 200.000 U, 4 veces al día **(BII)**.
- Itraconazol solución oral 200 mg por 7 a 14 días resulta tan efectivo como fluconazol pero es peor tolerado **(BI)**. Las cápsulas de itraconazol son menos efectivas que fluconazol por su variable absorción.<sup>12,13</sup>

- Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día seguido de 400 mg por día por 28 días, también resulta tan efectivo como fluconazol y mejor tolerado que itraconazol **(BI)**.

Para infecciones refractarias al fluconazol las alternativas pueden ser:

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

### **Candidiasis esofágica** <sup>11-17</sup>

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

#### De elección

- Fluconazol 100 a 400 mg/día VO o IV durante 2 a 3 semanas **(AI)**. Fluconazol es excretado predominantemente sin cambios en orina y por consiguiente es el medicamento de elección en pacientes que requieran tratamiento con medicamentos inductores de enzimas. Se recomienda no utilizar en embarazadas.
- Itraconazol solución 200 mg/día VO **(AI)**. En solución es comparable a fluconazol. Las cápsulas son menos efectivas que el fluconazol por su absorción variable **(CII)**.

#### Alternativos

- Voriconazol 200 mg dos veces al día VO o IV **(BI)**.
- Anfotericina B parenteral desoxicolato 0,6 mg/kg/día **(BI)** o formulaciones lipídicas 3-4 mg/kg/día **(BIII)**.
- Equinocandinas: caspofungina (dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día), micafungina (la dosis varía entre 50-150 mg/día) y anidulafungina (100 mg/día el primer día, seguidos de 50 mg/día). Se han documentado más recaídas con estos tratamientos **(BI)**.
- Isavuconazol: 200 mg VO como dosis de carga seguido de 50 mg/día VO **(BI)** o 400 mg VO como dosis de carga seguido de 100 mg/día VO **(BI)** o isavuconazole 400 mg VO una vez a la semana **(BI)**.<sup>9,29</sup> En el caso de este último fármaco, de aparición más reciente en el mercado, se debe evaluar el costo/ beneficio antes de su prescripción.

### **Fracaso de tratamiento**

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

El fracaso del tratamiento ocurre entre el 4% y el 5% de los pacientes VIH positivos con candidiasis oral o esofágica relacionado con recuentos de CD4 < 50 cél./mm<sup>3</sup> y que han recibido múltiples tratamientos con azoles.

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

- Posaconazol, suspensión oral recién preparada, 400 mg dos veces al día por 28 días **(AI)**.<sup>18</sup>

- Itraconazol, solución oral **(BII)**.
- Anidulafungina **(BII)**, caspofungina **(BII)**, micafungina **(BII)**.
- Voriconazol **(BII)**.
- Anfotericina B, desoxicolato o formulaciones lipídicas IV **(BII)**.
- Anfotericina B suspensión oral (1 mL de la suspensión que contiene 100 mg/mL, 4 veces al día) en pacientes con COF que no respondieron a los azoles **(BII)**.

### Candidiasis vulvovaginal

En la mayoría de las mujeres con VIH la candidiasis vulvovaginal no es complicada y responde a tratamientos cortos por vía oral o a través de topiccaciones con los siguientes fármacos:<sup>11</sup>

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

Los episodios graves o recurrentes deben ser tratados con fluconazol VO o topiccaciones de antifúngicos por un lapso  $\geq 7$  días **(AIII)**.

## PREVENCIÓN

---

### Profilaxis primaria

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

### Prevención de recurrencias<sup>20-25</sup>

Un trabajo randomizado comparó el tratamiento supresivo de las recurrencias con fluconazol tres veces a la semana en pacientes con  $CD4 < 150$  cél./mm<sup>3</sup> y documentó una disminución significativa de las recurrencias en comparación con los tratamientos esporádicos. Sin embargo, no se recomienda dicha conducta **(BIII)** basado en que el tratamiento para el episodio agudo es efectivo, en que la mortalidad asociada a candidiasis mucocutánea es baja, en la posibilidad de interacciones medicamentosas y de aparición de cepas resistentes y en el costo de esta intervención.<sup>20</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabla I.** Recomendaciones para el tratamiento de candidiasis mucosa

<b>Candidiasis orofaríngea: episodios iniciales, duración 7-14 días</b>	
De elección	Alternativas
<p><u>Fluconazol</u> 100 mg/día VO <b>(AI)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Clotrimazol</u> 10 mg 5 topicaciones día <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Miconazol</u> 50 mg una tableta bucal día <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Itraconazol</u> 200 mg/día solución VO <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Posaconazol</u> 400 mg VO suspensión, dos veces por día inicial y continuar con 400 mg/día <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Nistatina</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>√ Suspensión 4-6 mL VO 4 veces al día o</li> <li>√ 1-2 pastillas 4 o 5 veces al día <b>(BII)</b></li> </ul> </li> <li>• <u>Violeta de genciana</u> al 0.00165%, topicaciones 2 veces al día <b>(BI)</b></li> </ul>
<b>Candidiasis esofágica, duración 14-21 días</b>	
De elección	Alternativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fluconazol</u> 100 mg (hasta 400 mg)/día VO o IV <b>(AI)</b></li> <li>• <u>Itraconazol</u> 200 mg/día solución oral <b>(AI)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Voriconazol</u> 200 mg/ 2 veces al día VO o IV <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Isavuconazol</u> (*) <ul style="list-style-type: none"> <li>√ 200 mg VO dosis de carga seguida de 50 mg/día VO <b>(BI)</b></li> <li>√ 400 mg VO dosis de carga seguida de 100 mg/día VO <b>(BI)</b></li> <li>√ 400 mg VO una vez por semana <b>(BI)</b></li> </ul> </li> <li>• <u>Caspofungina</u> 50 mg/día IV <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Micafungina</u> 150 mg/día IV <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Anidulofungina</u> 100 mg IV dosis inicial seguida de 50 mg/día IV <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Anfotericina B deoxicolato</u> 0.6 mg/kg/día IV <b>(BI)</b></li> <li>• <u>Anfotericina B lipídica</u> 3-4 mg/kg/día IV <b>(BIII)</b></li> </ul>

Candidiasis vulvovaginal no complicada	
De elección	Alternativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fluconazol</b> 150 mg VO, una sola dosis (<b>AII</b>)</li> <li>• <b>Topicaciones con azoles 3-7 días</b> (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol o terconazol) (<b>AII</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Itraconazol</b> 200 mg/día solución oral 3-7 días (<b>AII</b>)</li> <li>• Para vaginitis por <i>Cándida glabrata</i> refractaria a azoles <b>ácido bórico</b> supositorios vaginales una vez al día 14 días (<b>BII</b>)</li> </ul>
<p>Nota: la vaginitis severa o recurrente debe ser tratada con fluconazol 100-200 mg VO o con topicaciones con antifúngicos por 7 días o más (<b>AII</b>)</p>	

VO: vía oral - IV: vía intravenosa (\*) Evaluar costo beneficio (Nota de los autores)

Tabla modificada de la publicada en Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recomendaciones del CDC, del Instituto Nacional de la Salud y de la Asociación de Medicina VIH de IDSA, última revisión enero de 2022.

**Tabla 2.** Recomendaciones para el tratamiento de candidiasis mucosa: Terapia supresiva crónica y otras consideraciones.

Terapia crónica supresiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usualmente no está recomendada al menos que los pacientes tengan recurrencias frecuentes o severas (<b>BIII</b>)</li> <li>• Si se iniciara es razonable suspenderla cuando los CD4+ sean &gt; 200 cél./mm<sup>3</sup> (<b>AIII</b>)</li> </ul>
<b>En el caso de decidir la terapia supresiva</b>
<b>Candidiasis orofaríngea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fluconazol</b> 100 mg/día VO tres veces a la semana (<b>BI</b>)</li> </ul>
<b>Candidiasis esofágica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fluconazol</b> 100-200 mg/día (<b>BI</b>)</li> <li>• <b>Posaconazol</b> 400 mg suspensión oral dos veces por día (<b>BII</b>)</li> </ul>
<b>Candidiasis vulvovaginal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fluconazol</b> 150 mg VO una vez por semana (<b>BII</b>)</li> </ul>
<b>Otras consideraciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El uso crónico o prolongado de azoles puede promover desarrollo de resistencia</li> <li>• Los azoles sistémicos tienen significantes interacciones farmacológicas con las drogas antirretrovirales y otras drogas utilizadas para el tratamiento de infecciones oportunistas. Considerar el monitoreo terapéutico de las drogas.</li> </ul>

VO: vía oral - IV: vía intravenosa

Tabla modificada de la publicada en Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recomendaciones del CDC, del Instituto Nacional de la Salud y de la Asociación de Medicina VIH de IDSA, última revisión enero de 2022.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2012; 2012:262471.
2. Armstrong-James D, Meintejes G and Brown G. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends in Microbiology* 2014; 22:120-7.
3. Kwamin F, Nartey N, Codgoe F, et al. Distribution of *Candida* species among HIV positive patients with oropharyngeal candidiasis in Accra, Ghana. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7:41-5.
4. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA, et al. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1-8.
5. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:749-56.
6. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, et al. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24:28-34.
7. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH, et al. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25:843-6.
8. Casone A and Cauda R. *Candida* and candidiasis in HIV-infected patients where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS* 2012; 26: 1457-1472.
9. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Última revisión enero 12, 2022. Disponible en [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.Pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.Pdf). Acceso 21 de marzo 2022.
10. Wilcox CM, Alexandre LN, Clark WS, et al. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996; 110:1803-9.
11. Pappas P, Kauffman C, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:409-417.
12. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, et al. Fluconazole vs itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1996; 111:1169-77.
13. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, et al. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176:227-32.
14. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-35
15. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
16. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-groups, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:842-9.
17. Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg X, et al. A randomized, double-blind trial of anidulofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:842-9.
18. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:607-14.
19. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)* 2010; 2:89-101.
20. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1473-80.

21. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:91-102.
22. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAD AIDS Clinical Trials Group. *N Eng J Med* 1995; 332:700-05.
23. Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Int Med* 1997; 126:689-96.
24. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1369-75.
25. Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, et al. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trial* 2007; 8:86-97.
26. Molgard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Eng J Med* 2013; 369:830-9.
27. De Santis M, Di Giannantonio E, Cesari E, et al. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information service in Italy. *Drug Saf.* 2009; 32: 239-44.
28. Pappas P, Kauffman C, Cesari E, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 409-17.
29. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann AH, et al. A phase 2, randomized, double blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of three dosing regimens of isavuconazole compared with fluconazole in patients with uncomplicated esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(3): 1671-9.



# Capítulo IV

## ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

**Coordinador:**

Ezequiel Córdova

**Autores:**

Ezequiel Córdova, Marisa Fernández,  
Susana Lloveras, Tomás Orduna.

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

La enfermedad de Chagas-Mazza o tripanosomiasis americana es una zoonosis causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* que es transmitido a los seres humanos, y a más de 150 especies de mamíferos domésticos y salvajes, por insectos hematófagos de la familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*, conocidos como vinchuca, chinche, chupo o con otros nombres, según la zona geográfica. Se han identificado 140 especies de triatominos, pero sólo unos pocos son vectores competentes para *T. cruzi*. Los más importantes son: *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Pastrongylus megistus* y *Rhodnius pallescens*.<sup>1</sup> La vía clásica de transmisión es por contacto con las heces de los triatominos contaminadas con el parásito en el momento de la picadura, y la puerta de entrada habitual es cutánea o mucosa. Existen otras formas no vectoriales de adquisición de la infección tales como: transmisión vertical, transfusión de sangre y hemoderivados, consumo de drogas por vía intravenosa, trasplante de órganos, menos frecuentemente, por accidentes de laboratorio en las personas que trabajan con parásitos vivos y por vía oral, por la ingestión de alimentos o líquidos (en general jugos de fruta) contaminados.

Se estima que, en América Latina, cerca de 70 millones de personas están en riesgo de infectarse. Existen aproximadamente 7 millones de infectados, con 30.000 nuevos casos anuales por todas las formas de transmisión, lo que motiva 12.000 muertes anuales. Las migraciones de personas infectadas pueden llevar la enfermedad a países y regiones no endémicos (vectoriales) de América y el mundo.<sup>2,3</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

La enfermedad de Chagas-Mazza tiene dos etapas o fases clínicas: una fase aguda y una crónica. La fase aguda, cuando es sintomática, dura pocas semanas y se caracteriza por parasitemias elevadas. Aproximadamente entre el 70% y el 80 % de los infectados son asintomáticos durante toda su vida, pero en el 20% al 30 % de los afectados, evoluciona a cuadros crónicos asociados a daño cardíaco (trastornos del ritmo y conducción, aneurisma apical, dilatación de cavidades, tromboembolismo) y/o compromiso del tubo digestivo (trastornos de la motilidad y dilatación del esófago o colon, etc.).<sup>4</sup>

La inmunosupresión puede modificar la historia natural de la infección por *T. cruzi*. La reactivación de la enfermedad crónica se produce en aproximadamente el 10 al 25% de los individuos coinfectados con VIH/SIDA y se caracteriza por parasitemias elevadas, tal cual ocurre en la etapa aguda de la enfermedad. Incluso en ausencia de síntomas, los pacientes con enfermedad de Chagas-Mazza crónica que están coinfectados con VIH, principalmente aquellos sin tratamiento antirretroviral, tienen niveles significativamente más altos de parasitemia por *T. cruzi* en comparación a los pacientes inmunocompetentes.<sup>5</sup> La mayoría de las reactivaciones se presenta en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup>, especialmente en aquellos con CD4 <100 cél./mm<sup>3</sup> y/o antecedentes de infecciones oportunistas previas.<sup>4,6-11</sup>

La forma más frecuente y grave de presentación es la meningoencefalitis aguda difusa multifocal con necrosis y hemorragia, o lesiones tipo masa ocupante cerebral (chagomas). Los hallazgos clínicos más frecuentes son: déficit motor focal (60%-75%), cefalea (50%-73%), fiebre (25%-60%), meningismo (47%), convulsiones (25%-47%) y deterioro del sensorio (31%-33%). Las masas cerebrales constituyen diagnóstico diferencial de otras infecciones oportunistas o neoplasias que comprometen el SNC en pacientes con VIH/SIDA (Ej.: toxoplasmosis, linfoma, etc.).<sup>7,10,11,12</sup>

Otras formas menos frecuentes de reactivación son la miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva y la peritonitis aguda espontánea. También se han reportado reactivaciones con localización en piel, tracto gastrointestinal, cervicitis y pericardio.<sup>13,14,15</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

La detección serológica de anticuerpos IgG (HAI-IFI-ELISA) es útil para el diagnóstico de infección en pacientes crónicos. El diagnóstico se realiza con dos métodos de anticuerpos positivos incluyendo al menos una prueba de mayor sensibilidad como ELISA o IFI. En caso de discordancia (una prueba reactiva y otra no reactiva) se debería realizar una tercera prueba.<sup>16</sup> La ausencia de serología positiva aleja el diagnóstico de reactivación de *T. cruzi* pero no lo descarta, especialmente en pacientes con inmunosupresión grave y/o adictos a drogas endovenosas.<sup>7,10,11</sup> En pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo epidemiológicos para la enfermedad de Chagas-Mazza, la coinfección por *T. cruzi* y la reactivación de la infección deben considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones ocupantes de espacio del SNC, meningoencefalitis, arritmias o insuficiencia cardíaca.<sup>7,10,12</sup>

En pacientes con masa ocupante cerebral las imágenes en RM presentan lesiones hipodensas con refuerzo de gadolinio, similares a las de toxoplasmosis. Los chagomas suelen ser lesiones más grandes y hasta en la mitad de los casos pueden ser únicas, comprometiendo principalmente la sustancia blanca.<sup>7,17,18</sup>

Siempre que sea posible se debe realizar una punción lumbar. El LCR generalmente muestra pleocitosis leve a predominio linfocitario y aumento de proteínas. La identificación del *T. cruzi* en muestra de LCR puede alcanzar hasta un 70%-85% de los casos.<sup>7,17</sup> El mayor rédito se obtiene realizando un examen directo del poscentrifugado de muestra fresca de LCR. También se pueden detectar los tripomastigotes mediante la coloración de Giemsa.

La identificación del parásito en tejidos, LCR o sangre confirma el diagnóstico de reactivación. Las técnicas de gota gruesa, gota fina, o métodos de concentración como el Strout raramente detectan parasitemias en pacientes inmunocompetentes o VIH positivos en ausencia de reactivación, por lo que su hallazgo establece el diagnóstico. Dada la baja sensibilidad, en caso de sospecha clínica de reactivación se recomienda realizarlas en forma seriada (al menos 3 determinaciones). Por el contrario, el xenodiagnóstico y el hemocultivo, debido a mayor sensibilidad, pueden ser positivos en la fase crónica de la enfermedad por lo que no deben considerarse como evidencia de reactivación (hoy en desuso).<sup>1,7,16,17</sup>

Si bien la PCR tiene una alta sensibilidad, esta puede ser detectable en 50-60 % de las personas con infección crónica en ausencia de reactivación; podría ser una herramienta de aproximación diagnóstica y para seguimiento de respuesta al tratamiento con qPCR cuantitativas, aunque hasta hoy no existen puntos de corte para diferenciar infección crónica de reactivación. Existen pocos datos publicados sobre el uso de la qPCR en LCR, pero teóricamente debería tener alta sensibilidad para el diagnóstico de reactivación en SNC.<sup>16,19</sup> También se está ensayando la utilidad de métodos parasitológicos moleculares isotérmicos (LAMP), pero al día de la fecha estos no cuantifican carga parasitaria, por lo que podrían ser utilizados para evaluar la respuesta terapéutica.<sup>20</sup>

Como en toda lesión ocupante de encéfalo en paciente con inmunocompromiso grave, con sospecha de reactivación por enfermedad de Chagas-Mazza, en caso de imposibilidad de realizar diagnóstico mediante el estudio parasitológico de LCR o sangre, está indicado realizar una biopsia de lesiones cerebrales focales para establecer un diagnóstico definitivo.<sup>7</sup>

Todos los pacientes deben ser evaluados sistemáticamente para descartar compromiso cardíaco mediante un electrocardiograma y/o ecocardiograma.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

---

### Tratamiento de la reactivación de la infección

El tratamiento específico debe indicarse ante el hallazgo de parasitemia o parasitorraquia positivas y debe considerarse en aquellos pacientes con serología reactiva en estado crítico y exámenes parasitológicos negativos o contraindicación para realizar una punción lumbar. Aún con tratamiento específico, la mortalidad es elevada, especialmente cuando el mismo no se inicia en forma temprana.<sup>7,10,12,13,17</sup>

### De elección

- Benznidazol: 5 a 10 mg/kg/día administrados en dos tomas (cada 12 h) VO por 60 días (dosis máxima 300 mg/día) **(AIII)**.
- Nifurtimox: 8-10 mg/kg/día administrados en tres tomas (cada 8 h) VO por 60 días (dosis máxima 720 mg/día) **(BIII)**.

En un limitado estudio donde se evaluó la concentración de benznidazol en LCR de pacientes VIH+ durante el tratamiento por reactivación de la enfermedad no se pudo demostrar buenas concentraciones de la droga en el mismo. Por lo cual, ante una falta de respuesta terapéutica (sin mejoría clínica, o persistencia de la parasitemia, parasitorraquia o de la cuantificación de ADN en muestras clínicas) una opción a considerar podría ser aumentar la dosis de tripanocida.<sup>21</sup>

### **Tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas-Mazza crónica**

Para el tratamiento tripanocida de los pacientes con enfermedad de Chagas-Mazza crónica coinfectados con VIH se recomiendan los mismos esquemas que en pacientes sin infección por VIH.

Se recomienda indicar tratamiento en las siguientes situaciones:<sup>16</sup>

- Fase aguda
- Fase crónica en niños y adolescentes menores a 19 años
- Fase crónica de mujeres en edad fértil no embarazadas
- Accidente de laboratorio o quirúrgico de alto riesgo con material contaminado con *T. cruzi*

Se recomienda considerar tratamiento en:<sup>16</sup>

- Pacientes no incluidos en la clasificación de “Indicar tratamiento”, entre 19 y 55 años de edad sin cardiopatía avanzada.

Para más información al respecto se recomienda consultar la Guía del Ministerio de Salud de la Nación sobre Atención del paciente infectado por *Trypanosoma cruzi*, 3era edición. 2018. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>

### **CONSIDERACIONES PARA INICIO DE TARV**

---

No hay datos específicos sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con reactivación de enfermedad de Chagas-Mazza. No obstante, el inicio de TARV debería ser considerado en todos los pacientes con reactivación en forma temprana (<14 días) **(AIII)**.

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

## PREVENCIÓN

---

### Primaria

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

Toda persona infectada por VIH debe realizarse dupla serológica para infección por *T. cruzi*

Todos los pacientes VIH positivos con serología reactiva para Chagas requieren control clínico cardiológico.

### Profilaxis primaria con tripanocidas

Por el momento no existe una recomendación al respecto.

### Profilaxis secundaria con tripanocidas

La profilaxis secundaria a largo plazo con benznidazol o nifurtimox debe implementarse en pacientes con SIDA que superan un episodio agudo de reactivación. La dosis recomendada es la misma dosis diaria que para el tratamiento pero 3 veces por semana, hasta que el paciente alcance un recuento de linfocitos T CD4 > 200 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>16</sup>

## TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

La mayoría de estos eventos son de leves a moderados, sin embargo, algunos eventos adversos pueden ser graves. La mayoría de los eventos adversos se presentan dentro del primer mes de iniciado el tratamiento.<sup>16</sup> Se han descrito eventos secundarios adversos hasta en el 50% de pacientes con reactivación de enfermedad de Chagas-Mazza, principalmente trastornos hematológicos y rash.<sup>7</sup>

Los eventos adversos más frecuentemente asociados con el uso de benznidazol son la erupción cutánea (leve a grave como síndrome de Steven Johnson), hepatotoxicidad, intolerancia digestiva, neuropatía periférica y toxicidad medular. Tanto la intolerancia digestiva como la erupción cutánea suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento.

Con la utilización de nifurtimox los pacientes han presentado hiporexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, hepatotoxicidad, convulsiones, y alteraciones psiquiátricas como labilidad emocional e irritabilidad.

Los datos específicos acerca de las posibles interacciones medicamentosas entre las drogas tripanocidas y las drogas antirretrovirales son limitados. Benznidazol probablemente presente un metabolismo principalmente no mediado por citocromo 450 (CYP450) y en menor medida mediado por CYP450. Por su parte, nifurtimox parece biotransformarse parcialmente a nivel de citocromo P450, principalmente por la NADPH P450 reductasa. En ambos casos hay baja probabilidad de interacciones medicamentosas con las drogas antirretrovirales principalmente aquellas que no inducen ni inhiben el CYP450 (Ej. RAL, DTG, BIC, DOR).<sup>22-24</sup>

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

Benznidazol y nifurtimox están contraindicados en el embarazo. Sin embargo, dada la alta mortalidad de la reactivación por *T. cruzi*, especialmente con compromiso del SNC, se deberá valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento. Casos anecdóticos han reportado el beneficio del tratamiento y la ausencia de malformaciones congénitas.<sup>25,26</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375(9723):1388-1402.
2. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas. 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas> (Acceso: 30 de mayo 2022).
3. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States, and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010; 115(1-2): 22-7.
4. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018; 391(10115): 82-94.
5. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis*. 2002; 186(6): 872-5.
6. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, D.C.: PAHO; 2019. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439\\_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Acceso 5 de junio 2022.
7. Cordova E, Maiolo E, Corti M, Orduna T. Neurological manifestations of Chagas disease. *Neurol Res* 2010; 32(3): 238-44.
8. Corti M. AIDS and Chagas' disease. *AIDS patient care and STDs* 2000; 14: 581-8.
9. Auger S, Storino R, de Rosa M, et al. Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. *Rev Arg Cardiol*. 2005; 73: 439-45.
10. Shikanai-Yasuda MA, Mediano MFF, Novaes CTG, et al. Clinical profile and mortality in patients with T. cruzi/HIV co-infection from the multicenter data base of the "Network for healthcare and study of Trypanosoma cruzi/HIV co-infection and other immunosuppression conditions". *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(9): e0009809.
11. Benchetrit AG, Fernández M, Bava AJ, et al. Clinical and epidemiological features of chronic Trypanosoma cruzi infection in patients with HIV/AIDS in Buenos Aires, Argentina. *Int J Infect Dis*. 2018; 67: 118-21.
12. Cecchini D, Lespada, MI, Riarte A. Reactivación de la enfermedad de Chagas en el sistema nervioso central de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actualizaciones en SIDA* 2009; 64: 52-9.
13. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007; 101(1): 31-50.
14. Ferreira MS, Nishioka S de A, Silvestre MT, et al. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(6): 1397-1400.
15. Concetti H, Retegui M, Pérez G, et al. Chagas disease of the cervix uteri in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*. 2000; 31(1): 120-2.
16. Ministerio de Salud (Argentina). Atención del paciente infectado por Trypanosoma cruzi. Guía para el equipo de salud. 3era edición. 2018. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>. Acceso 30 de mayo 2022.
17. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, et al. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis*. 2008; 12: 587-92.
18. Pagano MA, Segura MJ, Di Lorenzo GA, et al. Cerebral tumor-like American trypanosomiasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*. 1999; 45(3): 403-6.
19. López-Albizu C, Bravo MP, Pico M, Fernandez ML. Case report of Chagas disease reactivation: new diagnosis tool by direct microscopic observation of biopsy specimen and its preservation fluid. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 54: e20200326.
20. Besuschio SA, Picado A, Muñoz-Calderón A, et al. Trypanosoma cruzi loop-mediated isothermal amplification (Trypanosoma cruzi Loopamp) kit for detection of congenital, acute and Chagas disease reactivation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(8): e0008402.

21. Fernández ML, Marson ME, Mastrantonio GE, et al. Benznidazole in cerebrospinal fluid: a case series of chagas disease meningoencephalitis in HIV-positive patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(3): e01922-20.
22. Seden K, Khoo S, Back D, et al. Drug-drug interactions between antiretrovirals and drugs used in the management of neglected tropical diseases: important considerations in the WHO 2020 Roadmap and London Declaration on Neglected Tropical Diseases. *AIDS.* 2013; 27(5): 675-86.
23. Lascano F, García Bournissen F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88(2): 383-402.
24. University of London. HIV Drug-drug interactions. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Acceso 5 de junio 2022.
25. Correa VR, Barbosa FG, Melo Junior CA, et al. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47: 397-400.
26. Bisio M, Altcheh J, Lattner J, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 1490-2.



# Capítulo V

## CITOMEGALOVIRUS

**Coordinadora:**

María Marta Greco

**Autoras:**

Mónica Davaro, María Marta Greco

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

El citomegalovirus (CMV) es un virus con genoma de ADN de doble cadena perteneciente a la subfamilia  $\beta$ -herpesvirus de la familia *Herpesviridae*. Al igual que otros herpesvirus, CMV se replica en el núcleo del huésped y tiene la capacidad de producir infección latente. Se estima que 50%-80% de la población mundial es seropositiva para CMV. Los dos picos de infección primaria por CMV ocurren en niños en edad preescolar y en adultos jóvenes. Es el agente que más frecuentemente causa infección viral en el paciente VIH/sida como expresión de reactivación de la infección latente asociada a marcado compromiso de la inmunidad con bajo recuento de linfocitos T CD4+ (especialmente  $<50$  cél./mm<sup>3</sup>); menos frecuentemente puede producir enfermedad como resultado de una nueva infección por CMV (infección primaria).

El tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARV) mediante la restauración inmunológica, reduce la replicación y reactivación del CMV. Desde la introducción del TARV se ha producido una disminución en la incidencia de la enfermedad por CMV del 95%; previamente a su implementación, más del 30% de los pacientes con sida presentaban alguna forma clínica.<sup>1</sup> Actualmente, la prevalencia persiste elevada en pacientes con enfermedad avanzada, sin TARV o con pobre adherencia al mismo, en casos de fallo y/o en presencia de alta carga viral de VIH ( $>100.000$  copias/mL).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Puede presentarse con diferentes formas clínicas:

1. Retinitis.
2. Compromiso del sistema digestivo: esofagitis, enteritis, colitis.
3. Compromiso del sistema respiratorio: neumonitis.
4. Compromiso del sistema nervioso central (SNC): encefalitis, encéfalo-ventriculitis.
5. Compromiso del sistema nervioso periférico (SNP): mielitis, polirradiculopatía, mononeuritis múltiple.

### I. Retinitis

Es la forma clínica más frecuente y causa principal de pérdida parcial o total de la visión en pacientes con VIH/sida.<sup>2</sup> Constituye una manifestación de infección sistémica y se asocia a aumento de mortalidad.<sup>3</sup> Puede ser la primera manifestación en un paciente sin diagnóstico previo de infección por VIH.<sup>4</sup> Si bien su incidencia ha disminuido desde la instauración del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, sigue siendo una importante amenaza cuando existe compromiso marcado de la inmunidad celular, especialmente con recuentos de CD4+  $<50$  cél./mm<sup>3</sup>.<sup>5</sup> Factores genéticos del huésped podrían jugar un rol en la predisposición a desarrollar la enfermedad.<sup>6</sup>

CMV alcanza la retina por vía hematogena e infecta el endotelio vascular propagándose luego a las células de la retina. Allí produce retinitis necrotizante por efecto citopático directo que involucra todo el espesor de la retina. Las células infectadas muestran inclusiones patognomónicas con grandes cuerpos intracelulares eosinofílicos. La histopatología muestra necrosis retiniana que finalmente se reemplaza por tejido cicatricial atrófico, vasculitis y coroiditis.

La afectación macular se presenta como lesiones retinianas granulares blanco-amarillentas adyacentes a un vaso retiniano que afectan con mayor frecuencia a las arcadas temporales. Las lesiones granulares corresponden a áreas de necrosis en forma de "llamarada", de bordes irregulares, que se asocian y entremezclan progresivamente con hemorragias. Cada lesión tiene mayor actividad en los bordes. Origina disminución de la agudeza visual que en su forma más avanzada puede llevar al desprendimiento de retina, a la atrofia

óptica y/o a la pérdida total de la visión.<sup>2</sup> Las lesiones perivasculares se presentan con el signo de la “rama escarchada” que muestra lesiones blancas que rodean los vasos retinianos.

Las lesiones periféricas pueden ser asintomáticas o cursar con disminución del campo visual periférico y/o escotomas. Generalmente se presentan con un patrón granular (necrosis) en el que están ausentes las hemorragias.

El compromiso es unilateral en dos tercios de los casos, pero finalmente se afectarán ambos ojos de no mediar tratamiento.<sup>7</sup>

La terapia antirretroviral disminuye la probabilidad de compromiso del ojo contralateral y de complicaciones, así como la progresión a la amaurosis. La terapia específica revierte o, al menos, estabiliza las lesiones y reduce la mortalidad. Sin embargo, a pesar del TARV y del tratamiento específico, los pacientes persisten con un mayor riesgo de progresión de la retinitis, de complicaciones, de pérdida visual y de muerte durante un período de al menos 5 años.<sup>8</sup>

Se recomienda el tamizaje cada 3 meses en busca de lesiones asintomáticas en pacientes con CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup> (CIII).<sup>9</sup>

## 2. Compromiso del sistema digestivo

El compromiso del sistema digestivo es poco frecuente. Antes de la instauración del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, su incidencia ascendía al 5% en pacientes con sida, pero su frecuencia ha disminuido sustancialmente con los tratamientos antirretrovirales actualmente disponibles.

### 2.1. Esofagitis

CMV es la tercera causa de esofagitis en el paciente con VIH luego de la infección por *Cándida* sp y virus *Herpes simple*. Es la segunda manifestación de infección CMV en el tracto gastrointestinal en frecuencia (5% al 10%) luego de la colitis. También se asocia a profunda inmunodeficiencia y conlleva un mal pronóstico, riesgo de recurrencia y alta tasa de morbilidad y mortalidad al año.<sup>10</sup> Puede presentarse con disfagia, odinofagia y/o epigastralgia que pueden dificultar la nutrición del paciente, asociadas o no a dolor retroesternal urente.<sup>11</sup> También pueden presentarse síntomas menos específicos tales como náuseas, vómitos, fiebre, diarrea y pérdida de peso.<sup>10,11</sup>

Al examen físico se puede observar eritema de fauces y/o la presencia de lesiones ulceradas persistentes.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con: acalasia, esófago de Barrett, infección por *Cándida* sp, criptococosis, cáncer, infección por *Herpes simple* (presentación más aguda), histoplasmosis y tuberculosis. Algunas condiciones pueden coexistir.

Las posibles complicaciones de la esofagitis por CMV incluyen las siguientes:

- Estenosis secundaria<sup>12,13</sup>
- Perforación<sup>10</sup>
- Malnutrición<sup>11</sup>
- Sangrado<sup>14,15</sup>

### 2.2. Enteritis

Es la afectación por CMV con menor prevalencia respecto de otras porciones del tubo digestivo, pero con mayor mortalidad, hecho probablemente asociado a una detección tardía en relación con una mayor dificultad diagnóstica.<sup>16</sup> También se asocia a profundo inmunocompromiso. Se presenta clínicamente como fiebre de origen desconocido, dolor abdominal y, en ocasiones, hemorragia digestiva.

### 2.3. Colitis

La colitis es la forma de compromiso extraocular más frecuente.<sup>16,17</sup> Constituye un 5 a 10% de las infecciones por CMV en personas con VIH, y se asocia a deterioro marcado de la inmunidad, aunque se ha descrito en pacientes con deterioro moderado o hasta con recuento de linfocitos T CD4+ normales.<sup>18,19</sup> Se mani-

fiesta clínicamente con pérdida de peso, fiebre, hipo o anorexia, dolor abdominal y diarrea de características e intensidad variables (puede ser sanguinolenta, persistente o intermitente). Incluso, en ocasiones, el cuadro clínico puede ser similar al de la colitis pseudomembranosa.<sup>20</sup> También puede presentarse como abdomen agudo a causa de perforaciones, especialmente a nivel del ciego, o hemorragia digestiva.

### **3. Compromiso del sistema respiratorio**

#### **Neumonitis**

Las infecciones pulmonares continúan teniendo alta morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH aun en la era de los tratamientos antirretrovirales altamente eficaces.<sup>21-23</sup>

La infección pulmonar por CMV puede presentarse en etapas avanzadas de la infección por VIH. Los pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ < 50 cél./mm<sup>3</sup> tienen mayor riesgo de infección o reactivación por CMV.<sup>24</sup> La neumonía por CMV no es frecuente; se presenta en 5-8 % de los pacientes con VIH.<sup>21</sup> En un trabajo que analizó la presentación de infecciones oportunistas en 18.733 pacientes infectados con VIH entre 1993 y 2008, solamente el 0,6 % presentaron infección por CMV como enfermedad marcador y no hubo reportes de neumonía.<sup>25</sup>

El diagnóstico es difícil debido a que se presenta con signos y síntomas inespecíficos. Generalmente el paciente presenta disnea, tos seca no productiva y febrícula.<sup>21,24,26,27</sup>

La coinfección CMV con *P. jirovecii* ha sido reportada entre 28 a 69%.<sup>28-30</sup> La relevancia de esta coinfección debe ser interpretada en el contexto clínico del paciente, ya que CMV puede ser detectado en secreciones del tracto respiratorio sin signos de neumonía.<sup>31</sup>

### **4. Compromiso del sistema nervioso**

El compromiso por CMV en el sistema nervioso central es poco frecuente y su morbilidad y mortalidad en pacientes con retrovirus ha disminuido en la era de los nuevos tratamientos antirretrovirales. Las complicaciones neurológicas por CMV usualmente ocurren en pacientes con muy bajo nivel de linfocitos T CD4+ (<50 cél./mm<sup>3</sup>) y pueden presentarse en forma simultánea en otros sitios (retina, tracto gastrointestinal).<sup>32</sup> Puede presentarse clínicamente como encefalitis, ventriculoencefalitis, mielitis y polirradiculomielitis.<sup>33,34</sup>

#### **4.1. Central**

##### **4.1.1. Encefalitis**

Se manifiesta clínicamente con fiebre confusión y letargo.<sup>33</sup> El LCR generalmente presenta pleocitosis a predominio linfocítico (aunque puede ser mixto con aumento de linfocitos y monocitos), niveles de glucosa normales o bajos y proteínas con valores normales a elevados.

##### **4.1.2. Ventriculoencefalitis**

Tiene un curso más agudo, con signos neurológicos focales, que incluyen parálisis de nervios craneales o nistagmus y rápida progresión a la muerte.<sup>33</sup>

#### **4.2. Periférico**

##### **4.2.1. Mielitis**

La mielitis está caracterizada por debilidad en miembros inferiores e hiperreflexia, sin cambios en el líquido cefalorraquídeo.<sup>33</sup>

##### **4.2.2. Polirradiculomielitis**

Se presenta con dolor lumbar, en ocasiones con irradiación a territorio del nervio ciático, parestesias, disfunción de esfínteres y pérdida sensorial distal. Puede causar un síndrome similar al Guillain-Barré con retención urinaria y debilidad progresiva bilateral de miembros inferiores. La sintomatología habitualmente progresa en semanas produciendo pérdida del control de esfínteres y paraplejía flácida.<sup>35</sup> Se ha reportado también una mielopatía espática y parestesia sacra. El LCR habitualmente tiene pleocitosis neutrofilica (usualmente de 100-200 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y pocos eritrocitos) con hipogluorraquia y niveles altos de proteínas.

### 4.2.3. Mononeuritis múltiple

Se presenta con déficit sensorial y motor multifocal, especialmente en nervios craneales.<sup>36</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

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

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

La serología en general no tiene utilidad ya que existe una alta prevalencia de infección pasada en la población; si bien una IgG negativa desalienta la posibilidad de una infección por CMV (dado que raramente una infección aguda por CMV provoca lesión de órgano siendo la mayoría reactivaciones) se ha observado que la inmunosupresión avanzada puede generar serorreversión, siendo IgG negativa en infección activa.

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

### I. Retinitis

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

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

El diagnóstico podría confirmarse por determinación de PCR ADN CMV en humor vítreo o acuoso con sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (mayor sensibilidad en humor acuoso). La determinación cuantitativa en cualquiera de estos líquidos podría correlacionarse con el grado de actividad de la retinitis.<sup>8</sup>

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

## 2. Compromiso sistema digestivo

### 2.1. Esofagitis

La endoscopia digestiva alta es el método de imagen de elección que permite la visualización directa de las lesiones. En ella se pueden observar una o varias erosiones y úlceras grandes y profundas predominantemente en región media o distal.<sup>10</sup> Se recomienda la biopsia de la base o los bordes de las úlceras y se deben obtener al menos 10 muestras para lograr un resultado significativo.

El diagnóstico es principalmente histopatológico.<sup>16</sup>

- Hallazgos histopatológicos: se evidencia inflamación aguda y crónica asociada generalmente a vasculitis. Con tinciones específicas (hematoxilina/eosina) pueden observarse las típicas células gigantes con cuerpos de inclusión intranuclear rodeados de un halo claro (en “ojos de búho”), hallazgo muy sugestivo de la infección por CMV. La utilización de técnicas de detección de antígenos virales por inmunohistoquímica (IHQ) aumenta la sensibilidad y especificidad y se considera “*gold standard*”.<sup>16</sup> Las inclusiones en IHQ tienden a ser nucleares, ocasionalmente citoplasmáticas, principalmente dentro de las células endoteliales.<sup>20</sup>
- Otros métodos de detección viral directa en tejido:
  - Detección de antígenos por inmunofluorescencia
  - Detección de ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su sigla en inglés *-polymerasa chain reaction-*): puede detectar microorganismos residentes que pueden ser o no responsables de los hallazgos clínicos, lo que dificulta la interpretación de los resultados.<sup>37,38</sup> Sin embargo, estudios más recientes mostraron que PCR-CMV puede presentar mayor sensibilidad y similar especificidad que el diagnóstico histopatológico con IHQ.<sup>20,39,40</sup> De cualquier manera, una PCR positiva debe ser interpretada en el contexto clínico y anatomopatológico.
  - Cultivo (*Shell vial*): los antígenos tempranos se detectan mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Esto reduce el tiempo de positividad a 24-72 horas.

### 2.2 y 2.3. Enteritis y colitis

La asociación de fiebre y diarrea, en ocasiones, sanguinolenta debe sugerir el diagnóstico, como así también el dolor abdominal intenso o abdomen agudo secundario a perforación intestinal en un paciente seropositivo para VIH.

Los hallazgos endoscópicos suelen ser inespecíficos. En la endoscopia digestiva baja se observan ulceraciones profundas de la mucosa, lesiones en “sacabocados” y la presencia de hemorragias submucosas difusas.<sup>41</sup> 10% de pacientes tienen mucosa normal. La enfermedad predomina en el colon derecho por lo que se requiere colonoscopia para el diagnóstico.<sup>20</sup>

La tomografía computada puede evidenciar engrosamiento de la pared colónica.

El diagnóstico de certeza es histopatológico. Es característico el infiltrado inflamatorio crónico asociado a inclusiones intracelulares correspondientes al virus. Se observa vasculitis que afecta principalmente capilares y arteriolas de la submucosa, afectación que puede llevar a la necrosis isquémica y perforación. También se han descrito procesos pseudomembranosos como causa de hemorragia intestinal.<sup>20</sup> Pueden aplicarse técnicas de inmunohistoquímica, PCR o cultivo en las mencionadas muestras.

- La utilización de técnicas de detección de antígenos virales por IHQ tiene alta sensibilidad y especificidad y se considera “*gold standard*”.<sup>16</sup>
- La PCR podría presentar similar sensibilidad y especificidad que el diagnóstico histopatológico con IHQ.<sup>39,40</sup> La PCR para CMV en heces podría convertirse en una herramienta no invasiva de gran valor diagnóstico.<sup>42</sup> De cualquier manera, una PCR positiva debe ser interpretada en el contexto clínico y anatomopatológico.
- Cultivo (*Shell vial*): los antígenos tempranos se detectan mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Esto reduce el tiempo de positividad a 24-72 horas.

### 3. Neumonitis

El diagnóstico de neumonitis requiere de la evaluación clínica, de las manifestaciones radiográficas y de hallazgos microbiológicos e histológicos.<sup>24</sup>

En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados difusos intersticiales o alveolares bilaterales.<sup>21,26,27,43</sup>

En la tomografía de tórax se evidencian consolidaciones peribroncovasculares que generalmente afectan los lóbulos inferiores, opacidades dispersas en vidrio esmerilado y nódulos pulmonares centrolobulillares.<sup>24</sup> También pueden observarse pequeños nódulos, patrón de “árbol en brote” y signo del halo.<sup>44</sup>

El lavado bronquioalveolar tiene utilidad y relevancia clínica para ayudar en el diagnóstico microbiológico de infecciones pulmonares en pacientes con VIH.<sup>45,46</sup> Como resultado de la diseminación viral es común el hallazgo microbiológico del CMV en el LBA de los pacientes con VIH por lo cual su presencia es insuficiente para el diagnóstico de neumonitis por CMV. Una PCR CMV positiva en el LBA se considera sugestiva pero no diagnóstica de neumonía por CMV. Aproximadamente el 20 al 50 % de los LBA de pacientes con VIH pueden tener positiva la PCR para CMV.<sup>47,48</sup>

El diagnóstico se confirma cuando la citología del LBA o de la biopsia pulmonar demuestra células con cuerpos de inclusión.<sup>21,26,27</sup> Se requiere evidencia citológica o histológica de CMV dentro de las células pulmonares y del tejido.<sup>49</sup>

### 4. Compromiso del sistema nervioso

La enfermedad neurológica por CMV se diagnostica en base de un síndrome clínico compatible, métodos complementarios de imágenes y la presencia de CMV en el LCR o tejido cerebral detectado a través de PCR.<sup>50,54</sup>

#### 4.1. Central

##### 4.1.1. Encefalitis

Los pacientes se presentan con alteración del estado mental que a veces es difícil de distinguir de la encefalitis por VIH. Generalmente tiene un inicio más brusco (menos de 4 semanas) y se asocia a alteración de la personalidad, incapacidad de concentración, cefalea, delirio, somnolencia, confusión y apatía. También se presentan olvidos, empeoramiento de la memoria y enlentecimiento motor.<sup>53,54</sup> Progresa hacia coma y muerte de no mediar tratamiento.

Su inicio agudo ayuda al diagnóstico diferencial con encefalitis por VIH y con leucoencefalopatía multifocal progresiva.

##### 4.1.2. Ventriculoencefalitis

Se presenta con confusión rápidamente progresiva y letargo que se asocia con radiculopatía y déficit de pares craneales.<sup>53,54</sup>

En ambas formas la RM puede mostrar hiperintensidad en T2 y FLAIR en regiones frontales, periventriculares o en la sustancia blanca adyacente acompañada de refuerzo meníngeo con la administración de gadolinio.<sup>55</sup> El realce periventricular orienta fuertemente la sospecha.

El examen del líquido cefalorraquídeo no es específico debido a que es variable. Puede mostrar pleocitosis linfocítica (aunque a veces presenta valores similares de neutrófilos y linfocitos), glucosa normal o levemente disminuida y proteínas normales o elevadas.<sup>56</sup>

La realización de PCR para CMV en LCR permite arribar al diagnóstico. Tiene una sensibilidad del 62-100 % y una especificidad del 89 -100%, con un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo que varía entre el 86-95% y 95-98 % respectivamente.<sup>57,58</sup>

#### 4.2. Periférico

##### 4.2.1. Mielitis

Se presenta con comienzo subagudo con debilidad progresiva en miembros inferiores, dolor radicular, disfunción de esfínteres y pérdida variable de sensibilidad; el dolor se irradia a región perianal. También puede presentarse arreflexia y espasticidad.<sup>35</sup> El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis linfocítica, glucosa normal o disminuida y proteínas normales o elevadas.

En la RM se puede observar un engrosamiento de la cola de caballo que refuerza luego del contraste.<sup>59</sup>

#### 4.2.2. Polirradiculomielitis

La RM puede mostrar realce de la cola de caballo o las meninges.

PCR positiva para CMV en LCR.

#### 4.2.3. Mononeuritis múltiple

La mononeuritis causada por CMV puede ser extensa comprometiendo varias extremidades y pares craneales. Puede presentarse con dolor y déficits multifocales progresivos o con un síndrome rápidamente progresivo que afecta múltiples distribuciones nerviosas.<sup>56</sup> El electromiograma es clave en la confirmación de hallazgos clínicos, mostrando neuropatía con desmielinización multifocal y pérdida axonal.<sup>50,60,61</sup> La detección de PCR en el LCR ha demostrado correlación con la enfermedad neurológica, con sensibilidad y especificidad mayor al 90 % aun en casos de neuropatía periférica aislada.<sup>62,63</sup>

La biopsia del nervio puede ayudar al diagnóstico ya que en la misma se pueden detectar las inclusiones por CMV en fibroblastos, macrófagos y células endoneurales.<sup>64</sup>

La retinitis CMV puede coexistir con cualquiera de las formas de compromiso neurológico por lo que se recomienda examen oftalmológico en estos pacientes.

**Tabla I. Diagnóstico de infección de órgano por CMV**

DIAGNÓSTICO INFECCIÓN CMV	
Retinitis	Observación de las lesiones retinales típicas en examen oftalmológico + respuesta al tratamiento Opcional: PCR CMV en humor acuoso o vítreo.
Esofagitis Enteritis Colitis	Hallazgos endoscópicos + anatomía patológica +/- IHQ o PCR CMV
Neumonitis	Manifestaciones clínicas + imágenes (Rx - TC) + evidencia citológica o histológica de CMV en tejido pulmonar
Encefalitis Ventriculoencefalitis Polirradiculomielitis Mielitis	Manifestaciones clínicas + imágenes (RNM) + PCR CMV en LCR

## TRATAMIENTO

### I. Retinitis

La elección de la terapia inicial se debe individualizar en base a la localización y gravedad de las lesiones, el nivel de inmunosupresión y otros factores tales como la medicación concomitante y la adherencia del paciente al tratamiento **(AIII)**.<sup>26</sup>

El tratamiento específico sistémico debe indicarse **siempre**, ya que disminuye la mortalidad, el compromiso visceral y la probabilidad de afectación del ojo contralateral<sup>65</sup>; idealmente debe estar asociado al TARV +/- tratamiento local.<sup>66</sup>

Las drogas utilizadas para la terapia sistémica tienen poca penetración en el humor acuoso, por lo que se recomienda la inyección intravítrea asociada al tratamiento sistémico para formas graves.<sup>26</sup> Esta recomendación se basa en consideraciones farmacocinéticas, pero el beneficio clínico de dicha complementación no ha

sido confirmado en ensayos clínicos. Se dispone de ganciclovir, foscarnet y cidofovir. El dispositivo intraocular de ganciclovir y el fomivirsén han sido discontinuados.

La terapia combinada tendría indicación en las lesiones que ponen en riesgo la visión (lesiones ubicadas a <1500 micras de la fovea o adyacentes al nervio óptico). El tratamiento sistémico solo, oral o parenteral, sería adecuado en las formas menos graves o cuando se espera recuperación inmune a corto plazo.<sup>26,67</sup>

Los fármacos con actividad para CMV son viroestáticos por lo que se requiere tratamiento de inducción seguido de terapia de mantenimiento para prevenir recaídas hasta que la inmunidad tenga una restitución, al menos parcial, mediante el TARV.<sup>68,69</sup>

Valganciclovir es una prodroga de ganciclovir. Tiene mayor biodisponibilidad (60%) que ganciclovir oral por lo que no requiere administración IV. En inducción ha demostrado ser tan eficaz como ganciclovir IV<sup>70</sup>; en un trabajo incluso demostró menor porcentaje de progresión e igual tasa de supresión CMV sistémica.<sup>71</sup>

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

**Tabla 2. Lesiones graves. Tratamiento local**

TRATAMIENTO LOCAL Inyecciones intravítreas	DOSIS	INTERVALO/DURACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS
Ganciclovir	2 mg	1 a 4 dosis semanalmente hasta remisión	Riesgo de endoftalmitis, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea
Foscarnet	2,4 mg	1 a 4 dosis semanalmente hasta remisión	

**Tabla 3. Lesiones graves. Tratamiento sistémico**

TRATAMIENTO SISTÉMICO	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO Discontinuar con > 3 - 6 meses de tratamiento CMV + lesiones inactivas + CV VIH indetectable y CD4+ > 100 cél./mm <sup>3</sup> por 3 a 6 meses	EFFECTOS ADVERSOS
De elección			
Ganciclovir (AI)	5 mg/kg IV cada 12 hs. por 3 semanas	Valganciclovir 900 mg cada 24 hs. VO Ganciclovir 5 mg/kg cada 24 hs. IV	Mielosupresión Potencialmente embriotóxico
Valganciclovir (AI)	900 mg cada 12 hs. por 3 semanas VO	Valganciclovir 900 mg cada 24 hs. VO	Mielosupresión Potencialmente embriotóxico
Alternativos			
Foscarnet	90 mg/kg cada 12 hs. por 3 semanas IV	Foscarnet 90–120 mg/kg cada 24 hs. IV	Disfunción renal con anomalías electrolíticas. Mayor riesgo de convulsiones. Anemia.
Cidofovir	5 mg/kg por semana por 2 semanas IV	Cidofovir 5 mg/kg cada 2 semanas IV	50% de los pacientes pueden experimentar hipotonía ocular y uveítis anterior. Disfunción renal. Requiere hidratación salina antes y después de cada dosis y probenecid 2 g VO 3 hs. antes + 1 g VO después de cada dosis (evitar en alergia a sulfas)

Leflunomida y letermovir podrían ser efectivas en pacientes que no toleran otras opciones o en casos de resistencia, aunque aun no cuentan con suficiente evidencia científica para su recomendación en estos pacientes.

## **I.b. Lesiones periféricas: tratamiento de inducción sistémico con valganciclovir vía oral seguido de tratamiento de mantenimiento.**

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

### **Manejo de la uveítis y vitritis por reconstitución inmune**

La uveítis por reconstitución inmune (URI) puede presentarse en pacientes con retinitis activa o en personas con lesiones inactivas por enfermedad pasada. Es más frecuente cuando el inicio del TARV en relación al tratamiento antiviral para CMV es inmediato que cuando es diferido (71% vs 31%).<sup>72</sup> La tasa de URI clínicamente significativa después del inicio de tratamiento parece ser baja (aproximadamente 0,02 por persona-año).<sup>26</sup> Por ello el retraso del inicio de TARV debe ser evaluado cuidadosamente; numerosos trabajos han demostrado los beneficios del inicio temprano a pesar del riesgo de URI.<sup>73</sup>

En la reconstitución inmune se pueden presentar, además de uveítis, vitritis de diferente intensidad, papilitis, edema macular y formación de membranas epirretinianas incluso en pacientes con retinitis inactiva. Habría predisposición genética a la respuesta inflamatoria al TARV. La incidencia varía según las series con máxima incidencia entre las semanas 4 y 12 desde el inicio de TARV, por lo que se recomienda el monitoreo oftalmológico seriado en pacientes que inician TARV. La incidencia es mayor a menor recuento de linfocitos T CD4+ de inicio (<50 cél./mm<sup>3</sup>), a mayor extensión de la lesión inactiva (25% a 30% de la retina o mayor) y es proporcional a la carga viral ADN CMV en humor acuoso.

Se comunican diferentes terapias para tratar la URI, incluyendo prednisona sistémica, inyecciones perioculares o intravítreas de prednisona y metilprednisolona oral en cursos cortos.<sup>26</sup>

### **Manejo de la progresión o la reactivación durante el tratamiento**

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

- Falta de reconstitución inmune con el TARV (CD4 < 100 cél./mm<sup>3</sup>).
- Mala concentración del fármaco a nivel ocular: recaídas tempranas.
- Resistencia a los fármacos.

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

Un 3% puede presentar reactivación luego de suspender el tratamiento. Por ello se recomienda evaluación oftalmológica periódica cada 3 meses al inicio y luego con menor frecuencia.

La combinación de ganciclovir y foscarnet podría ser considerada ante la falta de respuesta a los regímenes de una sola droga o en pacientes con múltiples recaídas<sup>74</sup>; la combinación puede producir efectos adversos. Siempre evaluar posibilidad de resistencia. La resistencia al tratamiento se asoció a mayor mortalidad.<sup>75</sup>

### **Esofagitis y colitis**

#### De elección

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h IV por 3 a 6 semanas. Podría realizarse el cambio a valganciclovir 900 mg VO cada 12 h cuando el paciente establezca síntomas, tolere la medicación vía oral y siempre que no tenga comprometida la absorción para completar tratamiento.<sup>26</sup>

#### Alternativos

- Foscarnet 60 mg/kg IV cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h IV o

- Valganciclovir 900 mg VO cada 12 h siempre que el paciente tolere la vía oral y no tenga comprometida la absorción

Duración: 3 a 6 semanas o hasta resolución de las lesiones.<sup>26</sup>

Se ha documentado aumento de la resistencia a foscarnet.<sup>76</sup>

La terapia de mantenimiento posterior no sería necesaria de rutina. Considerar luego de más de un episodio. En ese caso, se podría discontinuar cuando los linfocitos T CD4+ son > 100 cél./mm<sup>3</sup>.

## **Neumonía**

La experiencia en el tratamiento de la neumonía por CMV confirmada en pacientes con infección por VIH es limitada.<sup>26</sup> El tratamiento debe ser similar a otras enfermedades causadas por CMV con invasión tisular con dosis plenas.

### De elección

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h IV

### Alternativo

- Foscarnet 60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h IV

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, así como de la respuesta clínica y virológica siendo de 14 a 28 días o incluso más prolongado.<sup>21,26</sup>

Algunos autores recomiendan continuar tratamiento VO con valganciclovir cuando el paciente ha mejorado clínicamente.<sup>24</sup> Sin embargo la duración óptima del tratamiento no está establecida como tampoco el rol de valganciclovir.<sup>26</sup>

## **Compromiso del sistema nervioso central y periférico**

Existe escasa evidencia con respecto al tratamiento para la enfermedad neurológica. Se recomienda iniciar el tratamiento con ganciclovir + foscarnet endovenosos a pesar de las toxicidades asociadas a estas drogas.<sup>26,54</sup> Un ensayo abierto previo a la era de tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, mostró una mediana de supervivencia de 94 días frente a 42 días usando los dos fármacos vs monoterapia.<sup>77</sup> El uso combinado de ambas drogas aumentaría la penetración en LCR debido a los niveles variables alcanzados por cada fármaco. Los niveles de foscarnet en LCR varían alcanzando valores medios del 23 % de la concentración plasmática.<sup>52</sup> A pesar de ser un régimen bien tolerado, su utilización puede estar limitada por el incremento de los efectos adversos.<sup>52,78</sup> No está establecida la duración óptima del tratamiento.<sup>47,48</sup>

Algunas guías recomiendan realizar al menos 2 semanas de inducción o hasta la resolución de los síntomas neurológicos y al alcanzar la estabilización de los síntomas neurológicos, simplificar a monoterapia.<sup>79</sup> La optimización del tratamiento antirretroviral es fundamental.

### De elección

### Inducción

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h IV + foscarnet 90 mg/kg cada 12 h IV hasta estabilización clínica +/- PCR CMV negativa en LCR (de estar disponible).<sup>80</sup>

## Mantenimiento

- Valganciclovir 900 mg cada 12 h VO. Duración habitual de la terapia: 3-6 semanas si se produce la reconstitución inmunitaria. De lo contrario, se recomienda una terapia de mantenimiento a largo plazo.
- Como alternativa, de no estar disponible valganciclovir podría continuar mantenimiento con ganciclovir IV diario o 3 veces por semana.

## PREVENCIÓN

---

### Primaria

La medida más importante es el inicio temprano de tratamiento antirretroviral para evitar el deterioro de la inmunidad o para su recuperación.

Se puede realizar dosaje de IgG CMV a pacientes VIH positivos. Los pacientes seronegativos deben ser advertidos acerca la posibilidad de infección a través de relaciones sexuales (especialmente hombres que tienen sexo con hombres), uso de drogas intravenosas o cuidado de niños pequeños. Las medidas incluyen el uso de métodos de barrera tales como preservativos, guantes de látex e higiene de manos según corresponda. Si requirieran transfusiones, deberán ser seronegativas para CMV o con filtros de leucocitos, de no disponer de las primeras.

### Secundaria

La prevención de las formas graves de retinitis puede realizarse con la educación de los pacientes acerca de la detección de manifestaciones tempranas de la enfermedad. Algunos especialistas recomiendan el tamizaje anual en pacientes con  $CD4 < 50 \text{ cél./mm}^3$ .<sup>81</sup>

Los pacientes VIH seropositivos para CMV, deben mantener sus  $CD4$  por encima de  $100 \text{ cél./mm}^3$  para disminuir la probabilidad de reactivación.<sup>82</sup> El TARV es la mejor manera de prevenir la enfermedad por CMV. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas reportadas hasta en 0,02 personas/año con recuentos de linfocitos T  $CD4+$  incluso por encima de  $200 \text{ cél./mm}^3$ .<sup>83</sup> Por lo expuesto, se recomienda realizar controles oftalmológicos periódicos a pesar de la restauración inmunológica.

### Profilaxis primaria

La profilaxis primaria y el tratamiento preventivo no han demostrado beneficio en el contexto de la infección VIH, por lo que no están indicados.

### Profilaxis secundaria

#### Retinitis y enfermedad SNC/SNP

Se podría suspender la profilaxis secundaria con recuentos de linfocitos T  $CD4+$  por encima de  $100 \text{ cél./mm}^3$  por 3 a 6 meses, CVVIH indetectable y lesiones sin actividad luego de al menos 3 a 6 meses de tratamiento para CMV. Luego de suspendida la terapia, se recomienda monitoreo de recuento de  $CD4$ , CVVIH y examen oftalmológico en casos de retinitis cada tres meses.<sup>26</sup>

Se debe reiniciar profilaxis en caso que los  $CD4$  desciendan a  $< 100 \text{ cél./mm}^3$ , ya que el riesgo de recurrencia es cercano al 30%.

## Enfermedad gastrointestinal y neumonía.

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

## CONTROL DURANTE EL TRATAMIENTO

---

En retinitis, se recomienda monitoreo oftalmológico (oftalmoscopia indirecta) antes de iniciar el tratamiento, a las 2 semanas después del inicio, y mensualmente a partir de entonces mientras el paciente esté en tratamiento con el fin de evaluar la eficacia del mismo y detectar tempranamente la afectación del segundo ojo en casos de enfermedad unilateral y de URI o complicaciones tales como desprendimiento de retina.<sup>26</sup> Cuando se ha alcanzado la recuperación inmune, los controles podrían realizarse cada tres meses.

Además, durante la terapia de la infección de cualquier localización con ganciclovir o foscarnet, se deben realizar: hemograma completo, ionograma y pruebas de función renal dos veces por semana durante la inducción y luego una vez por semana. La eventual neutropenia puede revertirse con factores estimulantes de colonias.<sup>26,84</sup>

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

## CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

---

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

## TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

**Ganciclovir/valganciclovir:** afecta el sistema hematopoyético. Anemia 25%, leucopenia 40%, neutropenia reversible. Suspender con menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> o rotar a foscarnet. Trombocitopenia 6%.

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

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

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

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

Tanto la infección primaria como la reactivación pueden causar CMV congénito, aunque en la reactivación la probabilidad es muy baja. Las consideraciones diagnósticas y terapéuticas son las mismas que en la mujer no embarazada. En el primer trimestre, para el tratamiento de la retinitis, se recomienda elegir las inyecciones intravítreas para evitar la administración sistémica de fármacos y limitar la exposición fetal.<sup>26</sup> El tratamiento sistémico debería iniciarse luego del primer trimestre, siempre que no haya compromiso de vida. En el tercer trimestre se requiere monitoreo fetal ecográfico para detectar posibles efectos adversos como *hidrops fetalis* asociado a anemia. El tratamiento con foscarnet requiere control para descartar oligoamnios.

- Valganciclovir es el fármaco de elección para la gestante.
- Ganciclovir es embriotóxico en conejos y ratones, y teratogénico en conejos; sin embargo, se ha reportado uso en pacientes embarazadas sin complicaciones luego de un trasplante, por lo que podría usarse luego del primer trimestre, siempre que el beneficio supere los riesgos.<sup>85</sup>
- Foscarnet se ha asociado a alteraciones esqueléticas en animales.
- Cidofovir es embriotóxico y teratogénico en animales. No se recomienda en embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, et al. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. 2013; 27(4): 597-605.
2. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2006; 113(8): 1432-40.
3. Jabs DA, Holbrook J, Van Natta ML, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2005; 112: 771-9.
4. Tsen CL, Chen SC, Chen YS, et al. Uveitis as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS*. 2017; 28(12): 1224-8.
5. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153: 1016-24.
6. Sezgin E, Jabs DA, Hendrickson SL. Effect of host genetics on the development of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2010; 202(4): 606-13.
7. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2232-9.
8. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010; 117(11): 2152-61.
9. Larochelle M, Ballard B, Kim L. American Academy of Ophthalmology. EyeWiki. CMV Retinitis. Update 30 may 2022. Disponible en: [https://eyewiki.aaao.org/CMV\\_Retinitis](https://eyewiki.aaao.org/CMV_Retinitis). Acceso 5 de junio 2022.
10. Marques S, Carmo J, Pinto D, et al. Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. *GE Port J Gastroenterol*. 2017; 24(6): 262-8.
11. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016; 29(4): 392-9.
12. Mansfield BS, Savage-Reid MJ, Moyo J, Menezesa CN. Cytomegalovirus-associated esophageal stricture as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *IDCases*. 2020; 21: e00795.

13. Li L, Chakinala R. Cytomegalovirus esophagitis. StatPearls (Internet) 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556110/>. Acceso 12 de junio 2022.
14. Yamamoto S, Iwamuro M, Miyake M, et al. Severe bleeding due to Cytomegalovirus esophagitis in a patient with diabetes after interbody fusion surgery. *Intern Med.* 2019; 58(20): 2949-55.
15. Kanda K, Kume K, Yoshikawa I, et al. Cytomegalovirus esophagitis with massive upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(6): 741-3.
16. Yeh PJ, Wu RC, Chiu CT, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Viruses.* 2022; 14(2): 352.
17. Liao X, Reed SL, Lin GY. Immunostaining Detection of Cytomegalovirus in Gastrointestinal Biopsies: Clinicopathological Correlation at a Large Academic Health System. *Gastroenterol Res.* 2016; 9(6): 92-8.
18. Paparone P, Paparone P. Cytomegalovirus colitis in a human immunodeficiency virus-positive patient with a normal CD4 count. *Am J Med Sci* 2012; 344(6): 508-10.
19. Johnstone J, Boyington CR, Miedzinski LJ, et al. Cytomegalovirus colitis in an HIV-positive woman with a relatively preserved CD4 count. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009; 20: e112.
20. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and management of CMV colitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019; 21: 5.
21. Skalski JH, Limper AH. Fungal, viral and parasitic pneumonias associated with human immunodeficiency virus. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(2): 257-66.
22. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2001; 120: 1888-93.
23. Crothers K, Thompson BW, Burkhardt K, et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8: 275-81.
24. Poh KC, Zheng S. A rare case of CMV pneumonia in HIV infection. *Resp Med Case Rep* 2019; 28: 100945.
25. Xiao J, Gao G, Li Y, et al. Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV infected patients in tertiary care hospital, China. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75915.
26. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/cytomegalovirus>. Acceso 26 de junio 2022.
27. Huang L, Crothers K. HIV associated opportunistic pneumonias. *Respirology* 2009; 14: 474-85.
28. Korkmaz Ekren P, Toreyin ZN, Nahid P, et al. The association between Cytomegalovirus coinfection with pneumocystis pneumonia and mortality in immunocompromised non HIV patients. *Clin Respir J.* 2018; 12: 2590-7.
29. Jacobson MA, Mills J, Rush J, et al. Morbidity and mortality of patients with AIDS and first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia unaffected by concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144 (1): 6-9.
30. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short term mortality in AIDS associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 2001; 119(3): 844-51.
31. Angelici E, Contini C, Sebastiani G, et al. Cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage specimens from patients with AIDS: Comparison with antigenemia and viremia. *J Med Microbiol.* 1996; 45(2): 149-52.
32. Manzardo C, Ortega M, Sued O, et al. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005; 11 (Suppl.3): 72-82.
33. Thongpooswan S, Chyn E, Alfishawy M, et al. Polyradiculopathy and Gastroparesis due to Cytomegalovirus Infection in AIDS: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep.* 2015; 16: 801-4.
34. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, et al. Level of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995; 172(2): 527-31.
35. Kim YS, Hollander H: Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement

- occurred after prolonged therapy and review of the literatura. *Clin Infect Dis* 1993;17 (1)32-7.
36. Small PM, Mc Phaul LW, Sooy CD et al. Cytomegalovirus infection of the laryngeal nerve presenting as hoarseness in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86(1): 108-10.
  37. Carvalho Borges M, Baima Colares JK, Lima DM, et al. Advantages and pitfalls of the polymerase chain reaction in the diagnosis of esophageal ulcers in AIDS patients. *Clinical Trial Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1933-9.
  38. Bernard S, Germi R, Lupo J, et al. Symptomatic cytomegalovirus gastrointestinal infection with positive quantitative real-time PCR findings in apparently immunocompetent patients: a case series. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(12): 1121.e1-7.
  39. Peter A, Telkes G, Varga M, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant*. 2004; 18(5): 580-4.
  40. Suárez-Lledó M, Marcos M, Cuatrecasas M, et al. Quantitative PCR is faster, more objective, and more reliable than immunohistochemistry for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal disease in allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 2281-6.
  41. Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2016; 8(6): 301-9.
  42. Goodman AL, Murray CD, Watkins J, et al. CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(1): 13-8.
  43. Salomon N, Perlman DC. Cytomegalovirus pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 353-8.
  44. Kunihiko Y, Tanaka N, Matsumoto T, et al. The usefulness of a diagnostic method combining high-resolution CT and serum markers for cytomegalovirus pneumonia and pneumocystis pneumonia in non AIDS patients. *Acta Radiol*. 2015; 56(7): 806-13.
  45. Baugman RP, Dohn MN, Frame PT, et al. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med*. 1994; 97(6): 515-22.
  46. Choo R, Naser NS, Nadkarni NV, et al. Utility of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patient presenting with lung infiltrates. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 51.
  47. Miles PR, Baugman RP, Linnemann CC. Cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with AIDS. *Chest*. 1990; 97(5): 1072-6.
  48. Joos L, Chhajed PN, Wallner J et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12 year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med*. 2007; 101(1): 93-7.
  49. Drew WL. Diagnosis of Cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 1988; 10(3): S468-76.
  50. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med*. 1996; 125(7): 577-87.
  51. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS*. 1997; 11(3): F21-28.
  52. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992; 166(6): 1412-5.
  53. McCutchan JA. Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 747-54.
  54. Masche M, Kastrup O, Diener H-C. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2002; 16: 303-15.
  55. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol*. 2006; 61: 393-401.
  56. Maschke M, Kastrup O, Esser S, et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 376-80.
  57. Cinque P, Vago L, Terreni MR, et al. Diagnosis of Cytomegalovirus infection of the nervous system in AIDS by polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis*. 1995; 99(Suppl 1): 92-4.

58. Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus en AIDS patients. *J Neurovirol.* 1998; 4: 120-32.
59. Chitean ML, Dandapani BK, Shebert RT, et al. MRI of AIDS related poyradiculomyelitis. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18(1): 7-11.
60. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV -I Infection. *Muscle Nerve.* 2009; 40: 1043-53.
61. Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; 9: 521-6.
62. Bestetti A, Pierotti C, Terreni M, et al. Comparison of three nucleic acid amplification assays of cerebrospinal fluid for diagnosis of cytomegalovirus encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 1148-51.
63. Gozlan J, el Amrani M, Baudrimont M, et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polimerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus related neurological diseases during AIDS. *AIDS.* 1995; 9: 253-60.
64. Said G, Lacroix C, Chemouili P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired inmunodeficiency síndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol.* 1991; 29: 139-46.
65. Jabs D, Ahuja A, Van Natta M, et al. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2013; 120(6): 1262–70.
66. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, et al. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(10): 1365-73.
67. Radwan AE, Amin RM. Retinitis: Evidence-based Treatment. *Retinal Physician.* 2017; 14: 54-7.
68. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011; 11(5): 475-503.
69. Krishna BA, Wills MR, Sinclair JH. Advances in the treatment of citomegalovirus. *Br Med Bull.* 2019; 131(1): 5–17.
60. Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs.* 2005; 65: 859-78.
71. Martin D, Sierra-Madero J, Walmsley S et al Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1119-26.
72. Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005; 19(7): 735-8.
73. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(5): 634-9.
74. European AIDS Clinical Society. 10 Guidelines vesion 10.0 november 2019. Disponible en: [https://www.eacsociety.org/media/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf). Acceso 12 de junio 2022.
75. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Research Group. Mortality associated with resistant citomegalovirus among patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Ophthalmology.* 2010; 117: 128–32.
76. Gaduputi V, Patel H, Vootla V, et al. Foscarnet-resistant citomegalovirus esophagitis with stricturing. *Case Rep Gastroenterol.* 2013; 7(1): 25-9.
77. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS.* 2000; 14(5): 517-24.
78. Tan BH. Cytomegalovirus treatment. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014; 6(3): 256-70.
79. Auwaerter PG. CMV, neurologic. *Johns Hopkins HIV Guide.* Disponible en: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_HIV\\_Guide/545043/all/CMV\\_\\_neurologic#ref10780714](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_HIV_Guide/545043/all/CMV__neurologic#ref10780714). Acceso 29 de junio 2022.
80. European AIDS Clinical Society Guidelines. 11.0Version. Octubre 2021. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>. Acceso 29 de junio 2022.

81. Ociecek P, Barnacle JR, Gumulira J, et al. Cytomegalovirus Retinitis Screening and Treatment in Human Immunodeficiency Virus Patients in Malawi: A Feasibility Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(11): ofz439.
82. Holbrook JT, Colvin R, Van Natta ML, et al. Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuing anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152: 628–37.
83. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: I. Retinitis progression. *Ophthalmology.* 2004; 111(12): 2224-31.
84. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. *AIDS.* 1998; 12(1): 65-74.
85. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation.* 1999; 67(5): 758-9.

# Capítulo VI

## COCCIDIOIDOMICOSIS

**Coordinadora:**

Graciana Cárdenas

**Autor:**

Javier José Ricart

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Es una micosis endémica profunda y granulomatosa que afecta al hombre, producida por un hongo geófilo del género *Coccidioides*.<sup>1,2</sup>

### Agente etiológico

Se han descrito dos especies: *Coccidioides immitis* (restringido a California, EE.UU.) y *Coccidioides posadasii* para el resto de las áreas endémicas. Estos hongos viven en la tierra y la infección se produce por vía inhalatoria.<sup>3,4</sup>

### Área endémica

Su distribución es exclusiva del continente americano. Abarca la región sudoeste de EE.UU., México, Guatemala, Honduras, Colombia, Venezuela, Paraguay, Bolivia y noroeste de Brasil (estados de Piauí, Ceará, Bahía y Maranhao). En nuestro país el área endémica corresponde a la región precordillerana desde el paralelo 27 al norte al 42 al sur, e incluye las provincias de Jujuy, Salta, Catamarca, La Rioja, norte de Córdoba, San Luis, San Juan, Mendoza, oeste de Santiago del Estero, Neuquén y noroeste de La Pampa.<sup>4,5</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

En pacientes sin comorbilidades, la mayoría de los casos son presentaciones benignas que curan espontáneamente. En pacientes portadores de VIH, el riesgo de desarrollar coccidioidomicosis es mayor si el recuento de CD4 es menor a 250 cél./mm<sup>3</sup>. El recuento de CD4 está directamente relacionado a la gravedad de la coccidioidomicosis.

La neumonía focal se presenta más frecuentemente en pacientes con CD4 >250 cél./mm<sup>3</sup>. Los síntomas incluyen tos, fiebre y dolor pleurítico.<sup>6</sup> Muchas veces esta presentación clínica es similar a la neumonía adquirida en la comunidad pero puede cursar con eosinofilia y adenopatías mediastinales.

Existen otras formas clínicas que se presentan en pacientes con enfermedad por VIH/SIDA, generalmente como un cuadro infeccioso grave con pérdida de peso, anemia y fiebre prolongada; entre ellas encontramos:

- Enfermedad pulmonar difusa, fiebre y disnea (a veces indistinguible de la neumonía por *P. jirovecii*).
- Formas extrapulmonares con compromiso meníngeo manifestadas por cefalea y trastornos del sensorio progresivos (LCR con pleocitosis mononuclear, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia).
- Otros órganos afectados: hepatomegalia, adenopatías y compromiso cutáneo.

## DIAGNÓSTICO

---

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

El diagnóstico se confirma con el cultivo a 28 °C y 37 °C de la fase filamentosa o la observación de las esferas características en el examen histopatológico. Los hemocultivos son positivos en la minoría de los pacientes. La serología puede realizarse en suero y LCR con técnicas de ELISA, inmunodifusión o fijación de complemento. La sensibilidad es menor en pacientes con bajos recuentos de CD4. Se encuentra disponible también test de antígeno para ser realizado en suero u orina.<sup>7,8</sup>

## TRATAMIENTO

---

El inicio de tratamiento antirretroviral no debe ser diferido, en especial en pacientes con CD4 menores a 200 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>6,9</sup>

### **-Enfermedad leve a moderada (neumonía focal o en pacientes asintomáticos con serología positiva y CD4 menores a 250 cél./mm<sup>3</sup>)**

#### De elección

- Fluconazol 400 mg/día **(AII)**.
- Itraconazol 200 mg 3 veces por día por 3 días y luego cada 12 h **(AII)**.
- Alternativos
  - Posaconazol suspensión oral 400 mg cada 12 h **(BIII)** - Posaconazol tableta de liberación prolongada 300 mg por día **(BIII)**.
  - Voriconazol 200 mg cada 12 h (dosis de ataque el primer día de 400mg cada 12 h) **(BIII)**.

Ambos pueden utilizarse en caso de fallo al tratamiento habitual. La duración del tratamiento depende de la mejoría clínica, de los estudios por imágenes y la negativización de los cultivos de muestras respiratorias.

### **-Enfermedad grave, formas clínicas diseminadas o neumonía difusa**

#### De elección

- Anfotericina B: anfotericina desoxicolato 0,7-1 mg/kg/día IV **(AII)** o anfotericina liposomal 3 a 5 mg/kg/día IV **(AII)**.

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

### **-Meningitis**

#### De elección

- Fluconazol 400 a 800 mg/día IV o VO **(AII)**. Algunos expertos recomiendan dosis de 1.000 mg/día **(BII)**.

Si la evolución es desfavorable puede administrarse anfotericina B intratecal **(AIII)**. Algunos pacientes evolucionan con hidrocefalia y requieren derivación del LCR.

#### Alternativos

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

La recaída es frecuente en la infección del SNC, por lo que los pacientes que responden al tratamiento con azólicos deben continuarlo de por vida **(AII)**.

## Monitoreo de respuesta al tratamiento

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

## Fallo al tratamiento

Los pacientes con coccidioidomicosis grave que fallan al tratamiento con fluconazol o itraconazol deben recibir anfotericina B **(AIII)**. Para pacientes con enfermedad leve a moderada tanto el voriconazol como el posaconazol pueden utilizarse en dosis de 200 mg cada 12 h **(BII)**. Evaluar en todos los casos las interacciones medicamentosas de los fármacos que recibe el paciente.

## PREVENCIÓN

---

### Prevenir la exposición

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

### Profilaxis primaria

No está recomendada **(AIII)**. Se recomienda tamizaje anual serológico sólo para pacientes que viven en área endémica.

Un resultado positivo nuevo se interpreta como enfermedad activa inminente y en pacientes con  $CD4 < 250$  cél./mm<sup>3</sup> se recomienda el tratamiento anticipado con fluconazol 400 mg/día hasta que los  $CD4$  sean  $\geq 250$  cél./mm<sup>3</sup> con carga viral suprimida **(BIII)**. Fuera de las áreas endémicas, no se recomienda tamizaje **(AIII)**.

### Profilaxis secundaria

De elección

Fluconazol 400 mg/día **(AII)** o Itraconazol 200 mg cada 12 h **(AII)**.

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

Posaconazol 200 mg cada 12 h **(BII)** o Voriconazol 200 mg cada 12 h **(BII)**.

Cuándo suspender la profilaxis: en los casos de neumonía focal, en pacientes con  $CD4 > 250$  cél./mm<sup>3</sup> que están recibiendo tratamiento antirretroviral, se sugiere suspender la profilaxis secundaria luego de 12 meses de tratamiento **(AII)**. Se realiza el monitoreo con radiografía y serología. En las formas pulmonares difusas o extrapulmonares las recaídas se presentan en el 25% a 33% de los pacientes no VIH. Asimismo, la coccidioidomicosis diseminada puede presentarse en pacientes con  $CD4 > 250$  cél./mm<sup>3</sup>; en esta situación algunos especialistas continúan la profilaxis indefinidamente **(BIII)**. En casos de meningitis las recaídas llegan al 80% por lo que se recomienda realizar tratamiento supresivo de por vida **(AII)**.

## CONSIDERACIONES DE INICIO DE TARV

---

El inicio de TARV es de vital importancia en los pacientes que cursan coccidioidomicosis. Se debe iniciar tratamiento antirretroviral luego de comenzado el antifúngico, sin necesidad de demorarlo **(AIII)**. La presentación de Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI) asociado a esta enfermedad es infrecuente.<sup>10</sup>

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de coccidioidomicosis diseminada, en especial en segundo y tercer trimestres. El tratamiento de elección es la anfotericina B **(AIII)**.<sup>6,11</sup> Se recomienda evitar los azólicos durante el primer trimestre **(BIII)**. En los casos de compromiso meníngeo, es la única alternativa. Se debe consultar con el especialista en esa situación para evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento. Voriconazol y posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales y deben ser evitados en particular en el primer trimestre **(AIII)**.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Negroni R. Coccidioidomicosis, Cap 55. En: Palmieri O. Compendio de Infectología. I era Edición, Buenos Aires, Ediciones Atlante, año 2014.
2. Negroni R. Coccidioidomicosis, Cap 67.4. En: Cecchini E, González Ayala S. Infectología y Enfermedades infecciosas. I era Edición, Buenos Aires, Ediciones Journal, año 2008, p 467-469.
3. Galgiani J. Especies de Coccidioides, Cap 264. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. Edición 9na, Editorial Elsevier, año 2020.
4. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V et al. Re-drawing the map for endemic mycoses. Mycopathologia. 2020; 185 (5): 843-865.
5. Litvintseva AP, Marsden-Haug N, Hurst S et al. Valley fever: finding new places for an old disease: Coccidioides immitis found in Washington State soil associated with recent human infection. Clin Infect Dis. 2015; 60(1): e1-3.
6. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2021
7. Masannat F, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2010; 50(1): 1-7.
8. Nguyen C, Barker BM, Hoover S. et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 2013; 26(3): 505-25.
9. Ampel NM. The treatment of Coccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2015; 57(Suppl 19): 51-6.
10. Mu A, Shein TT, Jayachandran P, Paul S. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS and disseminated coccidioidomycosis: a case series and review of the literature. J Int Assoc Provid AIDS care. 2017; 16(6): 540-5.
11. Crum NF. Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. Infect Dis Ther. 2022; 11(2): 713-42.



# Capítulo VII

## CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA O EXTRAPULMONAR

**Coordinadora:**

Romina Mauas

**Autores:**

José Barletta, Gastón Copertari

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

A pesar de la expansión del acceso al diagnóstico y al TARV, la criptococosis asociada al VIH continúa siendo un problema serio tanto a escala individual como poblacional: la mortalidad asociada al año se estima entre el 20% - 30% en países de altos ingresos y asciende hasta el 70% en países de bajos ingresos. Así, la criptococosis provoca alrededor del 15% de las muertes vinculadas al SIDA a nivel global, el 75% de ellas en África subsahariana.<sup>1</sup>

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en forma de criptococosis meníngea (CM) es la presentación clínica más frecuente y ocurre generalmente en pacientes con inmunosupresión profunda (recuento de CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup>).<sup>1,2</sup> En Argentina, se estima una prevalencia de criptococosis diseminada del 8% en pacientes con enfermedad avanzada por VIH.<sup>3</sup>

## AGENTE ETIOLÓGICO

---

*Cryptococcus neoformans*

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

Con menor frecuencia, *Cryptococcus gattii* puede aislarse como patógeno oportunista causante de enfermedad diseminada.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

La afectación del SNC en forma de meningitis o meningoencefalitis de evolución subaguda es la forma de presentación más frecuente de la criptococosis asociada al VIH.<sup>2,4"</sup>

### **Criptococosis meníngea (CM)**

Las manifestaciones más frecuentes son cefalea de evolución subaguda y confusión o deterioro del sensorio. La presión intracraneana (PIC) está usualmente elevada y puede ocasionar parálisis de nervios craneales o convulsiones. Los clásicos signos meníngeos están presentes en menos del 20-30% de los pacientes. La alteración del sensorio está asociada con mayor mortalidad, dado que es el resultado de la invasión del microorganismo al SNC y una absorción disminuida del LCR.

Se consideran factores de mal pronóstico en la evaluación inicial de la CM: sensorio alterado, un título de antígeno > 1/1024 por técnica de aglutinación de látex o > 4000 por LFA (mayor carga fúngica), celularidad en LCR < 20 cél./mm<sup>3</sup> (dificultad en montar una respuesta inmune celular CD4 Th1 apropiada) y presión de apertura del LCR > 22 cm de agua. La falta de respuesta inflamatoria inicial en el LCR (< 5 cél./mm<sup>3</sup>) también

se asocia con mayor riesgo de desarrollar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) frente al inicio del TARV.

En pacientes en quienes la CM se presenta poco tiempo después del inicio del TARV (SIRI por desenmascaramiento), es frecuente que la clínica sea más aguda.

Frecuencia de los signos/síntomas:

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

### **Criptococosis pulmonar y otras formas menos frecuentes de criptococosis diseminada**

Con menor frecuencia que la meningitis, la criptococosis puede presentarse con compromiso cutáneo (lesiones de tipo moluscoide) o pulmonar exclusivo. En el caso de la afectación pulmonar, los síntomas son habitualmente de evolución subaguda (tos, fiebre, disnea) con radiografía o tomografía de tórax patológica, que en nuestro medio obliga a descartar tuberculosis entre otros diagnósticos diferenciales.

Como regla general, por su frecuencia y por sus implicancias pronósticas y terapéuticas, es necesario descartar el compromiso del SNC en todo paciente inmunocomprometido con diagnóstico de criptococosis de cualquier localización, incluyendo el hallazgo incidental de una antigenemia positiva en un paciente asintomático o de hemocultivos positivos para *C. neoformans* en contexto del estudio de un síndrome febril (ver sección Diagnóstico). La descripción de la metodología específica requerida para el diagnóstico de las formas pulmonares excede los objetivos de este capítulo.

## **DIAGNÓSTICO**

---

Para hacer el diagnóstico de CM se requiere de una punción lumbar (PL) con el fin de obtener LCR para las pruebas de confirmación. El análisis fisicoquímico del LCR habitualmente muestra moderado aumento de proteínas, glucorraquia normal o baja y pleocitosis moderada a predominio linfocitario. Aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes con CM comprobada por cultivo tienen un perfil de LCR normal.<sup>5,6</sup> La presión de apertura del LCR puede estar elevada, con valores  $\geq 25$  cm de agua en el 60% a 80% de los pacientes.

La CM se puede diagnosticar mediante microscopía directa del LCR, cultivo, detección del antígeno criptocócico o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR.

**Directo y cultivos:** aproximadamente el 50% de los hemocultivos pueden ser positivos y alrededor del 90% de los cultivos de LCR serán positivos en pacientes con CM. Las colonias visibles de *Cryptococcus sp.* en una placa de agar dextrosa Sabouraud generalmente se pueden detectar dentro de los siete días. La tinción con tinta china del LCR demuestra levaduras capsuladas en el 60% a 80% de los casos, aunque puede pasar por alto en infecciones con baja carga fúngica y tiene menor sensibilidad al comienzo de la enfermedad.<sup>7</sup>

**Antígeno criptocócico (AgCr):** se puede detectar en suero y LCR mediante tres técnicas: aglutinación de látex, ELISA y ensayo de flujo lateral (LFA, por sus siglas en inglés).

El LFA es una prueba con tira reactiva, simple y económica de realizar y puede usarse en el punto de atención en muestras de sangre, suero, plasma o LCR. El LFA se compara favorablemente con la aglutinación de látex y ELISA y se usa tanto en áreas con recursos limitados como disponibles. En áreas con recursos

limitados, el LFA mejora el acceso y el tiempo de diagnóstico y se ha convertido en el enfoque principal para detectar AgCr en todo el mundo. Es más fácil de usar y menos costoso que la aglutinación de látex. Además, el LFA parece funcionar igual o mejor que otras pruebas, con una sensibilidad y especificidad del 99% en LCR.<sup>7</sup>

Los títulos del AgCr se pueden relacionar con enfermedad diseminada, compromiso del SNC y pronóstico. Títulos plasmáticos por LFA de 1:80 tienen una probabilidad extremadamente baja de meningitis mientras que títulos mayores de 1:160 aumentan la posibilidad de compromiso del SNC, y títulos mayores o iguales a 640 prácticamente implican compromiso del SNC pese a la ausencia de síntomas. Los títulos de antígenos por LFA son aproximadamente cuatro veces más altos que aquellos con aglutinación de látex o ELISA, por lo tanto, un título de 1:640 por LFA es aproximadamente igual a un título de 1:160 por ELISA o aglutinación de látex.

El AgCr en suero o plasma (antigenemia) en pacientes con sospecha clínica de CM no debe reemplazar la necesidad de realizar una PL con examen del LCR y su importante beneficio adicional al facilitar el control de la PIC.<sup>8,9</sup> Sin embargo, en entornos donde el acceso a la PL es limitado o esté clínicamente contraindicada, una prueba de AgCr en suero o plasma podría ser una alternativa para descartar el diagnóstico y la necesidad de iniciar una terapia antifúngica **(AII)**.

Otra herramienta diagnóstica disponible en países de altos ingresos incluye la PCR en LCR. Se trata de un ensayo de PCR múltiple que detecta 14 patógenos causantes de meningitis (bacterias, virus, y hongos), incluyendo *Cryptococcus spp.* En un estudio llevado a cabo en África, esta prueba detectó *Cryptococcus spp.* en LCR de pacientes diagnosticados con un primer episodio de infección criptocócica con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100% (aunque la sensibilidad fue del 50% en aquellos con bajas cargas fúngicas). La PCR fue particularmente útil para distinguir la recaída con cultivo positivo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) paradójico.<sup>10</sup> La sensibilidad de la PCR hasta el momento parece estar en el rango del 60% en el mejor de los casos. Los pacientes con una baja carga fúngica o que ya están bajo tratamiento dirigido tienen más probabilidades de tener un falso negativo. Por tratarse de una prueba costosa, no se usa comúnmente en países de bajos y medianos ingresos. Aun se necesitan más estudios para comprender mejor la sensibilidad y especificidad de esta prueba en infecciones criptocócicas.<sup>11</sup>

### **Tamizaje de infección por *Cryptococcus spp.* previo al inicio del TARV en pacientes con enfermedad avanzada**

El AgCr es detectable en sangre semanas a meses antes del inicio de los síntomas de CM. El tratamiento preventivo con fluconazol en las personas con VIH avanzado y antigenemia positiva es seguro, previene el desarrollo de meningoencefalitis y reduce la mortalidad, especialmente en aquellos individuos con recuento de CD4  $\leq 100$  células/mm<sup>3</sup>. Por ello, **se recomienda que a todas las personas con VIH y recuento de CD4  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup> o signos clínicos de enfermedad avanzada se les solicite una antigenemia para criptococo antes del inicio o reinicio del TARV (AII)**. En escenarios de recursos limitados, priorizar dicho tamizaje (o su uso) en individuos con recuento CD4  $< 100$  células/mm<sup>3</sup> puede ser razonable **(BIII)**.<sup>12</sup> En todos los casos en que el resultado de la antigenemia sea positivo (incluso en ausencia de síntomas) se debe realizar cuanto antes una PL para descartar compromiso del SNC junto con hemocultivos micológicos. Estas recomendaciones se refieren al tamizaje de infección criptocócica en pacientes con enfermedad avanzada por VIH sin síntomas neurológicos, en pacientes con sospecha clínica de criptococosis meníngea la PL está indicada en todos los casos.

De haber compromiso del SNC (antigenorraquia, examen directo o cultivo positivo) se tratará como enfermedad diseminada. De lo contrario, se recomienda tratamiento preventivo con fluconazol (ver más adelante).<sup>2,3</sup>

Cuando el resultado de la antigenemia de screening no esté disponible dentro de las 48 horas, se recomienda la profilaxis primaria con fluconazol y no demorar el inicio del TARV, ya que la enfermedad criptocócica y la mortalidad alcanzan su punto máximo en las primeras cuatro semanas entre personas que presentan un recuento de CD4  $< 100$  cél./mm<sup>3</sup>.<sup>2</sup>

Siempre que se inicie el TARV sin el resultado de la antigenemia de tamizaje en pacientes con enfermedad avanzada (por ejemplo, porque el resultado demora más de 48 horas o porque en escenarios de recursos

muy limitados la antigenemia no está disponible), es especialmente importante el seguimiento clínico estrecho para detectar precozmente la posible aparición de SIRS por desenmascaramiento luego del inicio del TARV (**AIII**).

## TRATAMIENTO

---

### I. Terapia antifúngica de la criptococosis meníngea y diseminada

El tratamiento de la criptococosis meníngea y de la criptococosis diseminada sin compromiso del SNC se divide en tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento o profilaxis secundaria.

El objetivo del tratamiento antifúngico en la criptococosis meníngea es reducir la carga fúngica en el SNC. Cuando está disponible, y en el contexto de mejoría clínica objetiva, el cultivo de LCR control a las 2 semanas puede considerarse un indicador de éxito terapéutico.

#### a) Inducción

En nuestro medio, la anfotericina B es considerada el pilar fundamental para el tratamiento de inducción de la criptococosis meníngea y otras formas de criptococosis diseminada. Por su equivalencia en términos de eficacia y su mejor perfil de toxicidad, la anfotericina B liposomal se considera de elección; y hay menos evidencia disponible que respalde el uso de otras formulaciones lipídicas (ej: complejo lipídico).<sup>12,13</sup> En escenarios de recursos limitados, el uso de anfotericina B desoxicolato puede considerarse una alternativa aceptable.<sup>2</sup>

Es importante tener en cuenta que las distintas formulaciones de anfotericina B (liposomal, desoxicolato) no son intercambiables y que su dosificación y perfil de seguridad difiere en forma significativa. Desde una perspectiva de seguridad del paciente es fundamental que los efectores de salud que dispongan de más de una formulación de anfotericina B maximicen los esfuerzos para evitar confusiones.<sup>2</sup>

La mayoría de los esquemas preferidos para la inducción incluyen flucitosina, que no está disponible en Argentina al momento de la redacción de estas recomendaciones.<sup>2,4</sup>

La duración óptima del tratamiento parenteral con anfotericina B ha sido objeto de debate. Un metaanálisis de estudios randomizados realizados en países de medianos y bajos ingresos (principalmente África subsahariana) mostró que la combinación de una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguida de fluconazol se asoció a menor mortalidad que el resto de las combinaciones evaluadas,<sup>14</sup> por lo que fue considerado el esquema de elección para la inducción por las guías de la OMS en 2018.<sup>2</sup> Recientemente, los resultados del estudio AMBITION mostraron que un esquema de inducción con una dosis única de anfotericina B liposomal asociada a flucitosina y fluconazol por 14 días fue no inferior al esquema propuesto por OMS en 2018 y mostró menor frecuencia de eventos adversos grado 3 y 4; en función de estos datos este régimen fue incluido como primera elección en la edición 2022 de las guías de OMS.<sup>2,15</sup>

De elección (**CON** disponibilidad de flucitosina, en orden de preferencia por toxicidad)

- Anfotericina B liposomal 10 mg/kg (única dosis) IV + flucitosina 100 mg/kg/d VO (dividida en 4 dosis) por 14 días + fluconazol 1200 mg/d VO por 14 días. Duración total de la inducción: 14 días (**AI**).<sup>2,15</sup>
- Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día IV + flucitosina 100 mg/kg/día VO (dividida en 4 dosis) por 7 días, luego fluconazol 1200 mg/d VO por 7 días. Duración total de la inducción: 14 días (**AI**).<sup>2,4,14</sup>
- Anfotericina B complejo lipídico (ABLC) 5 mg/kg/d IV + flucitosina 100 mg/kg/d VO (dividida en 4 dosis) por 7 días, luego fluconazol 1200 mg/d VO por 7 días. Duración total de la inducción: 14 días (**AI**).<sup>2,4,14</sup>
- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/d IV + flucitosina 100 mg/kg/d VO (dividida en 4 dosis) por 7 días, luego fluconazol 1200 mg/d VO por 7 días. Duración total de la inducción: 14 días (**AI**).<sup>2,4,14</sup>

Alternativos (SIN disponibilidad de flucitosina y/o Fluconazol o no tolerado/s, en orden de preferencia por toxicidad)

- Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día IV + fluconazol 800-1200 mg/d VO por 14 días. Duración total de la inducción: 14 días **(BII)**.<sup>2,4</sup> **De acuerdo a disponibilidad, este es por el momento el esquema recomendado por esta guía para Argentina.**
- Anfotericina B complejo lipídico (ABLC) 5 mg/kg/d IV + fluconazol 800-1200 mg/d VO por 14 días. Duración total de la inducción: 14 días **(BII)**.<sup>2,4</sup>
- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/d IV + fluconazol 800-1200 mg/d VO por 14 días. Duración total de la inducción: 14 días **(BIII)**.<sup>2,4</sup>
- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día IV o Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/d IV por 14 días **(CI)**.<sup>4</sup>

\*El fluconazol puede administrarse tanto VO como IV; dada su excelente biodisponibilidad ambas formas de administración son equivalentes. Se recomienda reservar la vía IV para casos en los que no sea posible la administración VO (por ej.: deterioro del estado de conciencia, intolerancia gastrointestinal), evaluando luego el switch a VO cuando sea posible.

#### Alternativos sin anfotericina B

Los regímenes sin anfotericina B deberían reservarse como un recurso de última instancia para pacientes que no toleren los tratamientos que la incluyan o para escenarios con recursos muy limitados donde la terapia parenteral no esté disponible.

- Fluconazol 1200 mg/día VO + flucitosina 100 mg/kg/día VO (dividida en 4 dosis) por 14 días. Duración total de la inducción: 14 días **(BIII)**.<sup>4</sup>
- Fluconazol 1200 mg/día VO o IV. Duración total de la inducción: 14 días **(CI)**.<sup>4</sup>

**Se recomienda NO emplear corticoides de rutina en pacientes con criptococosis meníngea:** el uso de dexametasona junto con la terapia antifúngica no mostró beneficio en términos de reducción de la mortalidad y, por el contrario, se asocia a mayor frecuencia de secuelas, mayor incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 y menor velocidad de aclaramiento fúngico en el LCR.<sup>17,18</sup> El uso de corticoides en el contexto de la CM debería reservarse exclusivamente a pacientes con SIRI severo (ver sección correspondiente).<sup>4</sup>

#### **b) Consolidación**

El paso a la fase de consolidación debe realizarse una vez completada la inducción en forma exitosa. **El principal indicador del éxito terapéutico para guiar el paso a la fase de consolidación es la mejoría clínica.** Dado que pueden permanecer positivos durante meses, el directo (tinta china) y el AgCr en LCR o suero no son indicadores fiables para definir fallo en el tratamiento de inducción.<sup>4</sup>

Aunque el cultivo de control a las 2 semanas es utilizado con frecuencia en nuestro medio como indicador de éxito terapéutico, su rol para guiar el paso a la fase de consolidación es controvertido: no hay evidencia sólida que respalde su uso en forma rutinaria y su disponibilidad en escenarios de bajos recursos es limitada.<sup>17,18</sup> Adicionalmente, el resultado del cultivo control con frecuencia está disponible varios días después de finalizada la inducción. En escenarios de recursos limitados, es razonable reservar el cultivo de control a las 2 semanas para aquellos pacientes sin mejoría clínica objetiva o con factores iniciales de mal pronóstico (por ejemplo recaídas, dificultad para el control de la PIC, presentación inicial con deterioro del sensorio, baja o nula respuesta inflamatoria en el LCR o títulos de AgCr en LCR elevados) **(CIII)**.

Cuando el cultivo de control a las 2 semanas esté disponible y se realice, pueden diferenciarse dos escenarios: en pacientes que no tuvieron mejoría clínica objetiva o que presentaron alguno de los factores iniciales

de mal pronóstico mencionados previamente, se recomienda continuar el tratamiento de inducción hasta confirmar que el cultivo de LCR de control sea negativo **(BIII)**. En pacientes que tuvieron mejoría clínica significativa y sin factores iniciales de mal pronóstico, es razonable iniciar la fase de consolidación a la espera del resultado del cultivo control y re-evaluar en caso de positividad del cultivo **(BIII)**.<sup>4</sup>

#### De elección

- Fluconazol 800 mg/día VO por 8 semanas **(AI)**.<sup>2,4</sup>

#### Alternativos (en orden de preferencia)

- Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día IV por 8 semanas **(BII)**
- ABLC 5 mg/kg/día IV por 8 semanas **(BII)**.
- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día IV por 8 semanas **(BII)**.

### **c) Mantenimiento o profilaxis secundaria**

En pacientes que completaron al menos 10 semanas de tratamiento de inducción y consolidación (habitualmente 2 + 8 semanas), deberá iniciarse el tratamiento de mantenimiento o profilaxis secundaria hasta completar 12 meses de tratamiento antifúngico total. Es importante tener en cuenta que una interrupción antes de los 12 meses se asocia con mayor riesgo de recaídas.<sup>4</sup>

La profilaxis secundaria puede interrumpirse una vez cumplido al menos un año de tratamiento antifúngico total, siempre que el paciente esté asintomático, tenga carga viral para VIH indetectable y un recuento de CD4 >100 células/mm<sup>3</sup> por al menos 3 meses.

El reinicio de la profilaxis secundaria está indicado en todos los pacientes con antecedente de criptococosis de cualquier localización en quienes el recuento de CD4 caiga por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup>. En este escenario, es importante descartar razonablemente (al menos hemocultivos micológicos, AgCr en suero y PL si este fuera positivo) la presencia de una recaída de criptococosis meníngea o diseminada antes de reiniciar la profilaxis secundaria.

#### De elección

- Fluconazol 200 mg/día VO **(AI)**.

#### Alternativos

Las opciones alternativas son menos efectivas, más costosas y con mayor frecuencia de efectos adversos que el fluconazol, por lo que deberían reservarse exclusivamente a casos de contraindicación formal al fluconazol.

- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/semana IV o ABLC 5 mg/kg/semana IV **(CI)**.
- Anfotericina B 1 mg/kg/semana IV **(CI)**.

### **Consideraciones especiales durante el tratamiento: criptocomas del SNC y manejo de la hipertensión endocraneana (HTE)**

- **Criptocomas:** están asociados a elevada morbilidad, son de difícil diagnóstico y tratamiento y requieren terapia antifúngica prolongada. En algunos casos se debe considerar la biopsia cerebral para diferenciarlos de otro patógeno oportunista o tumor. Habitualmente se los reconoce como pequeños y múltiples pseudoquistes (< 3 cm) que no refuerzan con contraste.

El tratamiento es similar al de la meningitis, pero se recomienda extender la inducción por al menos 6 semanas (**BIII**); dependerá de la evolución clínica, imágenes y respuesta microbiológica. La consolidación y mantenimiento con fluconazol (400-800 mg) debe continuarse por al menos 12-18 meses (**BIII**).

- **Manejo de la HTE:** la medición y control de la PIC es una parte fundamental del tratamiento de la criptococosis meníngea y tiene implicancias pronósticas: hasta el 80% de los pacientes con CM tienen HTE, incluso en ausencia de síntomas<sup>19</sup> y el control de la HTE se asocia a una reducción de la mortalidad.

La PL con medición de la PIC está indicada en todos los pacientes con sospecha clínica de CM o con antigenemia positiva (aun en asintomáticos). En pacientes con presión de apertura (PA) inicial elevada ( $\geq 20$  cm de agua) se recomiendan maniobras agresivas de descompresión (ej: reducir la PA en un 50% y/o drenar aproximadamente 20-30 mL de LCR en cada PL) y repetir la PL al menos en forma diaria hasta normalizar la PA (**AII**).<sup>2,4,11,18,19</sup>

Se recomienda realizar estudios de neuroimágenes y repetir la PL en forma urgente en todos los pacientes que presenten clínica sugestiva de HTE (ej: deterioro del sensorio, cefalea, convulsiones, déficit de pares craneales, entre otros) (**AII**).<sup>2,4,11,18,19</sup>

Dado que se asocia a reducción de la mortalidad, se recomienda repetir la PL dentro de las 72 h de la inicial incluso en pacientes con PA basal  $< 20$  cm de agua y en quienes no tengan síntomas de HTE (**BII**).<sup>20</sup>

No hay evidencia que avale el manejo farmacológico de la HTE en la CM, por lo que no se recomienda el uso de drogas como los corticoides (**AI**), manitol (**AIII**) o diuréticos (**AI**). La acetazolamida está especialmente contraindicada dado que aumenta el riesgo de trastornos electrolíticos asociados al uso de anfotericina (**AI**); y el uso de corticoides se asocia a mayor riesgo de secuelas sin reducción de la PIC ni la mortalidad.<sup>4,16</sup>

Las maniobras quirúrgicas para manejo de la HTE (derivaciones ventrículo-peritoneales o lumboperitoneales, drenaje lumbar externo) deben considerarse en pacientes en quienes no es factible realizar PL seriada y en casos de HTE refractaria (**BIII**).

## 2. Terapia antifúngica de la criptococosis localizada (extra-meníngea)

La criptococosis extrapulmonar y la criptococosis pulmonar con compromiso extenso debe tratarse siguiendo los mismos principios (inducción, consolidación, mantenimiento) y esquemas recomendados para la enfermedad del sistema nervioso central (**BIII**).

En pacientes con compromiso pulmonar focal (cultivos de LCR y hemocultivos negativos) y síntomas leves (sin hipoxemia), se recomienda el tratamiento con fluconazol 800 mg/día por 2 semanas seguido de fluconazol 400 mg/día por 8 semanas, y luego mantenimiento con fluconazol 200 mg/día durante al menos 6 meses y hasta alcanzar la supresión virológica y un recuento de CD4  $> 100$  células/mm<sup>3</sup> (**BIII**).

## 3. Terapia antifúngica de la antigenemia positiva aislada en pacientes asintomáticos (pre-emptive therapy)

En pacientes con enfermedad avanzada por VIH y antigenemia positiva, la terapia antifúngica preventiva reduce el riesgo de progresión a enfermedad diseminada y meningoencefalitis.<sup>3,18,21-23</sup> Dado que hasta el 50% de los pacientes con antigenemia positiva tienen compromiso del SNC sin síntomas neurológicos,<sup>3</sup> la PL y los hemocultivos están indicados en todos los pacientes con antigenemia positiva, incluso en ausencia de síntomas. Dado el riesgo de SIRS potencialmente fatal asociado a la criptococosis meníngea, el estudio urgente del LCR es especialmente importante en pacientes donde el resultado de la antigenemia positiva se recibe luego de iniciar el TARV.

Si se descarta el compromiso del SNC y la enfermedad diseminada, en pacientes con antigenemia positiva aislada se recomienda tratamiento con fluconazol 800 mg/día por 2 semanas seguido de fluconazol 400 mg/día por 8 semanas y luego mantenimiento con fluconazol 200 mg/día por al menos 6 meses y hasta alcanzar

la supresión virológica y un recuento de CD4 >100 células/mm<sup>3</sup> **(BIII)**.

Si no es posible descartar el compromiso meníngeo o diseminado (ej: sin disponibilidad de PL o cultivos o personas que no consienten el procedimiento), los pacientes con antigenemia positiva deben tratarse asumiendo enfermedad del SNC según lo detallado previamente **(AII)**.<sup>4</sup>

### **Control de la respuesta al tratamiento y fallo terapéutico**

**La respuesta clínica (mejoría de los síntomas, de la fiebre y la HTE) debe ser el principal indicador de respuesta al tratamiento antifúngico** y debe ser evaluada al menos en forma diaria durante las primeras dos semanas de inducción.

No hay evidencia sólida que respalde el uso de los títulos de AgCr en suero o LCR como indicadores de éxito terapéutico en pacientes con evolución clínica favorable. Como se comentó previamente, aunque la persistencia del LCR positivo a las 2 semanas de iniciado el tratamiento antifúngico (habitualmente finalizada la inducción) se asocia con mayor frecuencia de recaída, no hay evidencia sólida que respalde su uso rutinario en individuos con evolución clínica favorable (ver tratamiento de consolidación). La recomendación de algunas guías de prolongar la terapia de inducción en estos casos se basa en opinión de expertos **(BIII)**<sup>4</sup> y no hay evidencia sólida del beneficio de esta intervención.<sup>2,18</sup>

La presencia de **síntomas persistentes** (que no resuelven luego de 2 semanas de inducción) o **recurrentes** (que reaparecen luego de mejorar) es frecuente en los pacientes con CM. En quienes completaron apropiadamente la fase de inducción, el aumento de la PIC (con o sin cultivo positivo), la mala adherencia a la consolidación/mantenimiento con fluconazol, el SIRS y la coexistencia de otra infección oportunista son las causas más frecuentes de recaída de los síntomas. En pacientes **con síntomas recurrentes o persistentes** luego de las 2 semanas de inducción se recomienda:

- Repetir la PL con medición de la PA, enviar LCR a cultivo micológico (y medición de susceptibilidad a antifúngicos cuando esté disponible) y reiniciar la inducción si el cultivo es positivo **(AIII)**.
- Considerar otras infecciones oportunistas del SNC (p. ej: toxoplasmosis cerebral, tuberculosis meníngea, etc.) **(AIII)**.
- Optimizar el manejo de la HTE cuando corresponda, teniendo en cuenta que la misma no necesariamente es sinónimo de fallo microbiológico ni requiere en forma rutinaria el reinicio o extensión de la inducción **(BIII)**.

## **CONSIDERACIONES PARA INICIO Y REINICIO DEL TARV**

Como regla general, se recomienda el inicio y reinicio rápido del TARV (dentro de los 7 días e idealmente en el mismo día del diagnóstico de VIH o de la revinculación) para todas las personas con VIH, especialmente en quienes se presentan con enfermedad avanzada.<sup>24,25</sup> Esta intervención, sin embargo, está contraindicada en pacientes con CM: hay evidencia sólida de que el inicio precoz (dentro de las 1-2 semanas del diagnóstico de CM) se asocia a mayor mortalidad versus el inicio diferido (luego de las 5 semanas); se presume que este exceso de mortalidad está vinculado al desarrollo de SIRS en el SNC.<sup>2,4,18,25-27</sup>

En pacientes con CM, se recomienda diferir el inicio y reinicio del TARV al menos 4 semanas si el esquema de inducción incluyó anfotericina B y flucitosina; y al menos 4-6 semanas si se empleó cualquier otro esquema de inducción **(AI)**.<sup>2,4</sup>

Excepto en situaciones excepcionales, se recomienda NO diferir el inicio o reinicio del TARV más allá de las 6 semanas en pacientes con CM **(BIII)**.<sup>2,4,18</sup>

En pacientes con CM en quienes por algún motivo en particular se plantee la necesidad de inicio rápido del TARV (antes de las 4-6 semanas), se recomienda un balance cuidadoso del riesgo/beneficio que incluya el consentimiento informado expreso del/la paciente y monitorear estrictamente el desarrollo de SIRS **(BIII)**.<sup>4</sup>

Hay menos evidencia para guiar el inicio del TARV en pacientes con formas extrameningeas de criptococosis (ej.: formas pulmonares localizadas) y en pacientes con antigenemia positiva aislada. En este contexto y siempre que no existan otras indicaciones que requieran el inicio urgente del TARV, diferirlo hasta completar 2 semanas de tratamiento antifúngico es una opción razonable **(CIII)**.<sup>2,4</sup>

## SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SIRI)

---

En pacientes con CM, el SIRI paradójico (recurrencia o empeoramiento de la clínica luego del inicio o reinicio del TARV) tiene una incidencia descrita de hasta el 50% y se ha asociado a mayor mortalidad.<sup>2,4,28</sup> Se presenta habitualmente varias semanas después del inicio del TARV y es más frecuente en los pacientes previamente *naïve* de TARV y en quienes tienen carga viral basal elevada con rápido descenso en respuesta al TARV, bajo nadir de CD4, poca respuesta inflamatoria en el LCR basal (recuento celular menor a 5 células/mm<sup>3</sup>) y alta carga fúngica inicial (títulos altos de AgCr en LCR, hemocultivos positivos o persistencia del LCR positivo a las 2 semanas).

El SIRI asociado a la CM se presenta habitualmente como empeoramiento de los síntomas neurológicos, habitualmente con aumento de la PIC y típicamente con cultivos negativos en LCR. La PL con medición de la PIC y cultivo del LCR está indicada en forma urgente en todos los pacientes en quienes se sospeche SIRI **(AIII)**.

El diagnóstico diferencial entre el SIRI paradójico y una recaída microbiológica con cultivos positivos representa habitualmente un desafío: el AgCR en LCR y el examen directo (tinta china) pueden permanecer positivos durante semanas/meses en ausencia de levaduras viables y el cultivo puede demorar días/semanas en desarrollar. Aunque una PCR negativa en LCR tiene un alto valor predictivo para descartar recaída, su disponibilidad en nuestro medio es limitada.<sup>10</sup>

La detección precoz y el manejo de la HTE (habitualmente mediante drenaje del LCR) son un pilar esencial del manejo del SIRI asociado a CM **(AII)**. Adicionalmente, se recomienda:

- Considerar diagnóstico diferencial de otras infecciones oportunistas del SNC **(AIII)**.
- Continuar el TARV **(AII)**.
- Continuar la terapia antifúngica **(AII)**. En pacientes con síntomas leves, aumentar la dosis de consolidación de fluconazol a 1200 mg/día hasta la espera del cultivo **(BIII)**; si el cultivo resulta positivo reiniciar la inducción y si es negativo descalar nuevamente la dosis de fluconazol. En pacientes con síntomas graves o deterioro clínico progresivo (Ej.: HTE que requiere PL seriada), reiniciar la inducción (ver: inducción) y reevaluar con el resultado del cultivo.

En pacientes que no responden adecuadamente a las intervenciones mencionadas previamente, considerar el inicio de un curso corto de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día o equivalente) hasta 2 semanas según mejoría clínica, con descenso paulatino de las dosis durante otras 2-6 semanas. Aunque idealmente debería descartarse previamente una recaída microbiológica (LCR con cultivo positivo para *Cryptococcus spp.*) y otras infecciones oportunistas del SNC (p. ej. tuberculosis), el inicio empírico de corticoides no debe demorarse en pacientes con deterioro neurológico rápidamente progresivo **(BIII)**.

## TOXICIDADES

---

### Anfotericina B

Nefrotoxicidad, hipokalemia, anorexia, náuseas, vómitos, flebitis, anemia, leucopenia leve, trombocitopenia, arritmias, coagulopatía, enteritis hemorrágica, tinitus, vértigo, encefalopatía, convulsiones, hemólisis, dises-

tesias. Reacciones agudas: se producen dentro de la hora del comienzo de la infusión (escalofríos, fiebre, taquipnea e hipoxemia en pacientes con enfermedad cardiopulmonar).

Los pacientes tratados con formulaciones de anfotericina B deben ser monitoreados para detectar nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas. Previa a la infusión de anfotericina, la administración de 1.000 mL de solución fisiológica reduce el riesgo de nefrotoxicidad. Para las personas con reacciones adversas graves relacionadas con la infusión, el paracetamol (650 mg) y la difenhidramina (25-50 mg) o la hidrocortisona (50-100 mg) pueden administrarse 30 minutos antes de la infusión para reducir las manifestaciones, aunque existen pocos datos que respalden estas prácticas **(CIII)**. La meperidina (25-50 mg titulados durante la infusión) es eficaz para prevenir y tratar los escalofríos asociados a la infusión **(BII)**. El uso rutinario de cloruro de potasio, 40 mEq por día y magnesio 8 mEq por día, se debe considerar como suplemento, ya que el riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia se vuelve casi universal después de 1 semana de terapia, independientemente de la formulación de anfotericina B utilizada **(AII)**.<sup>29</sup>

### **Fluconazol**

Los efectos secundarios más comunes de la terapia con fluconazol en dosis altas pueden incluir piel seca (17% de los pacientes) y alopecia (16% de los pacientes).<sup>30</sup> El aumento de las transaminasas hepáticas o la fosfatasa alcalina son relativamente raros con el uso de fluconazol de 400 a 800 mg, con solo 1 a 2% de los individuos con valores >5 veces el límite superior de lo normal.<sup>26</sup> Para las personas que tienen dificultades para tolerar dosis más altas de fluconazol, parece seguro reducir la dosis de fluconazol de la terapia de consolidación a 400 mg por día después del inicio del TARV **(BII)**.<sup>31</sup>

### **Flucitosina (5-Fluorocitosina)**

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

## **CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO**

---

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

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(8):873-881.
2. World Health Organization. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living With HIV. Published online 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/357088/9789240052178-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso 26 de junio de 2022.
3. Frola C, Guelfand L, Blugerman G, et al. Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0178721.
4. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>. Acceso 20 de Marzo de 2022.
5. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, et al. Cryptococcus neoformans infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):369-376.
6. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(6):323-325.
7. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite Validation of Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay and Quantification by Laser Thermal Contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(1):45-53.
8. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, et al. Inadequacy of High-Dose Fluconazole Monotherapy Among Cerebrospinal Fluid Cryptococcal Antigen (CrAg)-Positive Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in an Ethiopian CrAg Screening Program. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2126-2129.
9. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57(1):e01238-18.
10. Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(3):268-273.
11. O'Halloran JA, Franklin A, Lainhart W, Burnham CA, Powderly W, Dubberke E. Pitfalls Associated With the Use of Molecular Diagnostic Panels in the Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx242.
12. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997;11(12):1463-1471.
13. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):225-232.
14. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD005647.
15. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1109-1120.
16. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(6):542-554.
17. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Published online 2018. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1097422/retrieve>
18. Govender NP, Meintjes G, Mangena P, et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the preven-

- tion, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. *South Afr J HIV Med.* 2019;20(1):1030.
19. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):47-54.
  20. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(11):1607-1614.
  21. Borges MASB, de Araújo Filho JA, Oliveira B de JS, et al. Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenaemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219928.
  22. Ferreira M de F, Brito-Santos F, Trilles L, et al. Cryptococcal antigenemia prevalence and clinical data in HIV-infected patients from the reference centre at INI-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Southeast of Brazil. *Mycoses.* 2020;63(2):145-150.
  23. Li Y, Huang X, Chen H, et al. The prevalence of cryptococcal antigen (CrAg) and benefits of pre-emptive antifungal treatment among HIV-infected persons with CD4+ T-cell counts <200 cells/ $\mu$ L: evidence based on a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):410.
  24. World Health Organization. Recommendation for Rapid Initiation of ART. World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475972/>. Acceso 17 de febrero de 2019.
  25. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Resumen para equipos de salud. Published online 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendaciones-para-el-inicio-del-tratamiento-antirretroviral-en-adultos-con-infeccion-por-VIH-1.pdf>. Acceso 17 de febrero de 2022.
  26. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2487-2498.
  27. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD009012.
  28. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):791-802.
  29. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu070.
  30. Davis MR, Nguyen MVH, Donnelley MA, Thompson lii GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):768-771.
  31. Rolfes MA, Rhein J, Schutz C, et al. Cerebrospinal Fluid Culture Positivity and Clinical Outcomes After Amphotericin-Based Induction Therapy for Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):ofv157.



# Capítulo VIII

## HERPES SIMPLE 1 y 2 (VHS)

***Coordinadora y autora:***

Teresita Puentes

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

La importancia de la infección por el virus herpes simple (VHS) crece paulatinamente con un marcado aumento en la prevalencia de VHS-1 y VHS-2 a nivel mundial. Aproximadamente el 70% de las personas con VIH son seropositivas para VHS-2 y el 95% son seropositivas para VHS-1 o VHS-2.<sup>1</sup> La morbilidad, la naturaleza crónica de la infección con episodios de reactivación recurrente y las posibles complicaciones, lo han convertido en una gran preocupación para los pacientes y la salud pública. La mayoría de los casos de herpes genital recurrente son causados por VHS-2. Sin embargo, una proporción cada vez mayor de infecciones herpéticas anogenitales se ha atribuido al VHS-1, que es especialmente predominante entre mujeres jóvenes y hombres que tienen sexo con hombres (HSH).<sup>2,3</sup> A muchas de las personas infectadas con VHS-2 no se les ha diagnosticado la infección porque tienen manifestaciones leves o no reconocidas, pero excretan el virus de manera intermitente en el área anogenital. En consecuencia, un gran porcentaje de estas infecciones son transmitidas por personas que no saben que tienen la infección, o que son asintomáticas cuando ocurre la transmisión. El manejo del VHS genital debe abordar la naturaleza crónica de la infección en lugar de centrarse únicamente en el tratamiento de episodios agudos. Si hay lesiones genitales, el diagnóstico clínico de herpes debe confirmarse mediante pruebas virológicas específicas. La infección por VHS-2 aumenta 2 a 3 veces el riesgo de adquisición del virus del VIH y en pacientes coinfectados la reactivación del VHS-2 puede aumentar los valores de la carga viral VIH tanto en sangre como en secreciones genitales.

### Agente etiológico

Herpes simple 1 y 2.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

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

La localización oral es la que presenta más frecuentemente el VHS-1. Las manifestaciones clásicas incluyen un pródromo sensorial en el área afectada, seguido rápidamente por lesiones en los labios y la mucosa oral que evolucionan de pápula a vesícula, úlcera y costra con una disposición característica de las lesiones agrupadas en ramillete. El curso de la enfermedad sin tratamiento suele ser de 7 a 10 días y las lesiones pueden recurrir de 1 a 12 veces al año.

El VHS-2 tiene localización preferente genital y perineal. La infección genital puede ser sintomática o asintomática. Se debe tener presente que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas clásicos. Hasta un 10% de los pacientes diagnosticados como infección primaria por clínica ya tenían serología positiva para VHS-2, lo cual indica que serían episodios no primarios y que la adquisición del virus fue asintomática. La mitad de los pacientes reconocen síntomas prodrómicos. Las lesiones ulcerosas suelen ser la única manifestación que se observa en las superficies mucosas y pueden acompañarse de disuria, secreción vaginal o uretral y linfadenopatía inguinal. Al año del diagnóstico, el 90% de los pacientes con infección primaria de VHS-2 tendrán una recurrencia. Las recurrencias y la excreción viral subclínica son mucho más frecuentes para la infección por VHS-2 que para la infección por VHS-1.<sup>4,5</sup> Las personas con menos de 200 CD4/mL presentan mayor eliminación viral. Independientemente del tipo viral, las recurrencias disminuyen al cabo de un año. En los HSH el VHS es una causa frecuente de proctitis que puede manifestarse sin las lesiones características, los pacientes con menos de 100 CD4 pueden tener lesiones extensas, profundas y que no cicatrizan.

Otra forma clínica es el herpes genital hipertrófico, se suele manifestar en forma de lesiones tumorales exofíticas y dolorosas, que pueden presentar de forma ocasional ulceración en su superficie, planteando el diagnóstico diferencial con lesiones por virus del papiloma humano, sífilis secundaria o lesiones tumorales (carcinoma epidermoide o linfoma). La biopsia suele mostrar un denso infiltrado inflamatorio de células

plasmáticas, linfocitos y eosinófilos, asociado a un grado variable de hiperplasia epidérmica, con células gigantes multinucleadas mostrando los efectos citopáticos de la infección por VHS.<sup>6,7</sup>

Otras localizaciones: esófago, pulmón, sistema nervioso central (encefalitis), ojos (queratitis, retinopatía), páncreas, hígado. Las manifestaciones clínicas de estas localizaciones son similares a las observadas en individuos sin infección por VIH. La infección diseminada por VHS es rara, incluso en pacientes profundamente inmunodeprimidos. La retinitis puede manifestarse como una necrosis retiniana aguda, que puede conducir rápidamente a la pérdida de la visión.

## DIAGNÓSTICO

---

Podrá realizarse el diagnóstico clínico solo en los casos que se presenten las lesiones típicas en piel. Las infecciones de las mucosas no pueden diagnosticarse con precisión mediante un examen clínico, se debe realizar de ser posible un diagnóstico de laboratorio.<sup>8</sup>

Es importante mejorar el diagnóstico de la infección por herpes con la utilización de ensayos de gran sensibilidad y especificidad. La detección de VHS por el laboratorio involucra métodos directos que detectan el virus, ácido nucleico (DNA) o un antígeno viral y métodos indirectos que detectan anticuerpos de naturaleza Ig G o Ig M. Los hisopados de lesiones ulcerativas o las biopsias son las muestras con mayor rendimiento en el diagnóstico de infecciones herpéticas de origen genital.

### Antígeno Viral

Inmunofluorescencia directa (IFD): es una prueba de diagnóstico rápido operador dependiente con una sensibilidad variable de 41%-70% y una especificidad mayor del 95%.

Inmunoensayo: es un ensayo comercial rápido que no requiere la integridad de la muestra, pero con una sensibilidad variable entre 41%-80% y una especificidad de 80%, menor que la IFD. Permite identificar el tipo viral.

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

### DNA VHS

\*Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): en su formato clásico o en tiempo real (Real Time PCR – RT PCR) permite la detección y tipificación de la cepa de herpes. La sensibilidad es de 97%-98% con una especificidad de aproximadamente 100%. La metodología en sistema de Real Time permite diferenciar los tipos 1 y 2 en un mismo tubo de reacción, evita la contaminación y los resultados se obtienen en aproximadamente 3 horas.<sup>9</sup> La PCR es la prueba preferida para diagnosticar infecciones por VHS que afectan el sistema nervioso central (SNC) e infecciones sistémicas (p. ej., meningitis, encefalitis y herpes neonatal). No se debe realizar una PCR de VHS en sangre para diagnosticar una infección por herpes genital, excepto en los casos en los que exista preocupación por una infección diseminada (ej.: hepatitis).

\*Prueba de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAATs).<sup>10</sup> Las pruebas NAAT comerciales para VHS son pruebas extremadamente sensibles y específicas, detectan el VHS en úlceras genitales u otras lesiones mucocutáneas; estas pruebas están cada vez más disponibles.<sup>11,12</sup> Su sensibilidad varía del 90,9 % al 100%, se consideran altamente específicas.<sup>13,14</sup>

### Ensayos serológicos

Las pruebas serológicas específicas del tipo se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico de la infección por VHS en ausencia de lesiones genitales.

Los anticuerpos se forman durante las primeras semanas de infección y permanecen indefinidamente. Durante la infección primaria por VHS, el primer anticuerpo que se produce pertenece a la clase IgM. Esta respuesta IgM temprana es transitoria, en cambio, los anticuerpos IgG persisten en sangre de por vida y la mayoría de las pruebas serológicas se basan en su detección. Entre 50%-90% de los adultos tienen anti-

cuerpos contra herpes. Los ensayos serológicos pueden utilizarse para confirmar la infección por herpes en personas con historia conocida de infección herpética o en aquéllos que tienen infecciones subclínicas o no distinguibles. Las pruebas pueden realizarse por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o por inmunoensayos (IE). Están disponibles ensayos comerciales que permiten tipificar. Sin embargo estos ensayos tienen un bajo valor predictivo positivo.

### Cultivos virales

El aislamiento viral en cultivo de células permite recuperar el 90% de las cepas provenientes de lesiones herpéticas; dependiendo del tipo de muestra utilizada, puede variar la tasa de recuperación viral. De lesiones ulcerativas solamente se recupera un 70%; la demora en el transporte al laboratorio y la falta de refrigeración de las muestras afecta significativamente la recuperación viral. El cultivo rápido (“*Shell Vial*”) identifica dentro de las 24-48 h la presencia de virus. El cultivo clásico identifica la cepa viral entre los 5-7 días. Éste es el “*Gold Standard*” y su sensibilidad está directamente relacionada con la calidad y tipo de muestra, el transporte y las condiciones del mismo. El hisopado de lesión ulcerativa es la mejor muestra para el aislamiento viral. Las células que se utilizan para el aislamiento de herpes son MRC5, Vero o cultivo primario de fibroblastos de pecuio humano (células PH).

Son candidatos a realizar las pruebas de diagnóstico: pacientes con lesiones anogenitales, pacientes con síntomas compatibles con VHS, pacientes con pareja sexual con herpes genital, pacientes con serología positiva VIH y en el embarazo para prevenir el herpes neonatal. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes sin historia de herpes genital pero con serología positiva para VHS-2, tienen excreción viral.

La falta de detección de VHS por biología molecular o cultivo, especialmente en presencia de lesiones más antiguas o ausencia de lesiones activas, no indica que no haya infección, porque la excreción viral es intermitente. Del mismo modo, los hisopados genitales aleatorios en ausencia de lesiones no deben usarse para diagnosticar la infección genital por VHS porque la sensibilidad es baja y un resultado negativo no excluye la presencia de infección.

## TRATAMIENTO

---

En comparación con el aciclovir, el valaciclovir tiene una biodisponibilidad mejorada y requiere una dosificación menos frecuente. No disponemos de famciclovir.<sup>15</sup>

**-Lesiones orolabiales.** Duración: 5–10 días

Valaciclovir 1 g VO, 2 veces por día **(AIII)**, o

Famciclovir 500 mg VO, 2 veces por día **(AIII)**, o

Aciclovir 400 mg VO, 3 veces por día **(AIII)**

**-Herpes genital.** Infección primaria: Duración: 7–10 días. Recurrencias: Duración: 5–10 días

Valaciclovir 1 g VO, 2 veces por día **(AI)**, o

Famciclovir 500 mg VO 2 veces por día **(AI)**, o

Aciclovir 400 mg VO 3 veces por día **(AI)**

**-Herpes mucocutáneo grave.** Duración: Hasta que las lesiones hayan cicatrizado por completo.

Aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas, IV. **(AIII)**. Se puede pasar a la vía oral cuando haya regresión de las lesiones.

**-Encefalitis herpética y localizaciones viscerales graves.** Duración 14 a 21 días

Aciclovir 10 mg/kg cada 8 h, IV. **(AII)**

**-Tratamiento alternativo o virus resistentes al Aciclovir**

Se debe sospechar resistencia al aciclovir si las lesiones no comienzan a resolverse dentro de los 7 a 10 días posteriores al inicio de la terapia anti-VHS.

Foscarnet 40 mg/kg cada 8 h, IV ó 60 mg/kg cada 12 h IV **(AI)**

Duración: hasta respuesta clínica.<sup>15</sup>

## PROFILAXIS

---

### Primaria

No está indicada.

### Secundaria

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

Las personas que comienzan tratamiento antirretroviral con recuentos de CD4 <250 células/mm<sup>3</sup> tienen un mayor riesgo de presentar úlceras genitales por VHS-2 en los primeros meses de tratamiento por el fenómeno de reconstitución inmune. El tratamiento supresivo con aciclovir reduce el riesgo de úlceras genitales y podría indicarse en estos casos.<sup>16,17</sup>

## TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

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

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

La infección por VHS durante el embarazo puede ser transmitida al feto o al neonato y la coinfección VIH - VHS aumenta el riesgo de transmisión de VIH.

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

Las infecciones viscerales y mucocutáneas por el VHS requieren tratamiento supresivo **(AIII)**. El aciclovir oral está indicado tanto para episodios agudos como para profilaxis **(AIII)**. El uso de valaciclovir

en el embarazo parecería seguro y podría usarse también para tratamiento y terapia supresiva.<sup>18,19</sup>

En aquellas mujeres que presentan pródromos o lesiones genitales visibles en el momento del parto se recomienda realizar cesárea **(BII)**, especialmente si el diagnóstico se realiza en el último trimestre, principalmente en las últimas 4-6 semanas. El tratamiento con aciclovir o valaciclovir en forma oportuna puede disminuir la necesidad de cesárea. En las pacientes con recurrencias se recomienda tratamiento supresivo desde la semana 36 de gestación **(BII)**.<sup>15</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006; 296(8):964-973.
2. Ryder N, Jin F, McNulty AM, et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. *Sex Transm Infect* 2009; 85:416–9.
3. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003; 30:797–800.
4. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121:847–54.
5. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30:174–7.
6. Deza G, Martin-Ezquerro G, Curto-Barredo L, et al. Successful treatment of hypertrophic herpes simplex genitalis in HIV-infected patient with topical imiquimod. *J Dermatol* 2015; 42: 1176-1178.
7. Mosunjac M, Park J, Wang W, et al. Genital and perianal herpes simplex simulating neoplasia in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 153-158.
8. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-12):1-110.
9. Wald A, Huang ML, Carrel D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003; 188:1345-51.
10. Nikolic D, Kohn D, Yen-Lieberman B, et al. Detection of Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus by Traditional and Multiplex Molecular Methods. *Am Journal Clin Pathol* 2019; 151(1):122-126.
11. Sam SS, Caliendo AM, Ingersoll J, et al. Performance evaluation of the Aptima HSV-1 and 2 assay for the detection of HSV in cutaneous and mucocutaneous lesion specimens. *J Clin Virol* 2018; 99-100:1–4.
12. Van Der Pol B, Warren T, Taylor SN, et al. Type-specific identification of anogenital herpes simplex virus infections by use of a commercially available nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3466–71.
13. Binnicker MJ, Espy MJ, Duresko B, et al. Automated processing, extraction and detection of herpes simplex virus types 1 and 2: a comparative evaluation of three commercial platforms using clinical specimens. *J Clin Virol* 2017; 89:30–3.
14. Teo JW, Chiang D, Jureen R, et al. Clinical evaluation of a helicase - dependant amplification (HDA)-based commercial assay for the simultaneous detection of HSV-1 and HSV-2. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83:261–2.
15. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Herpes Simplex Virus Disease (Last updated May 26, 2020). Acceso Mayo de 2021.

16. Graham SM, Masese L, Gitau R, et al. Increased risk of genital ulcer disease in women during the first month after initiating antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(5):600-603.
17. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2013;208(5):839-846.
18. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelliet M et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal* 2009;6:40.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Acyclovir versus Valacyclovir for Herpes Virus in Children and Pregnant Women: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines, CADTH Rapid Response Reports 2014.



# Capítulo IX

## HERPES VARICELA-ZÓSTER

**Coordinador:**

Sergio Sciannameo

**Autora:**

Carolina Loreti

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Más del 95% de la población adulta tiene serología positiva para el virus varicela-zóster (VVZ).<sup>1,2</sup> La enfermedad recurrente en la forma de herpes zóster ocurre en el 3% al 5% de los adultos con mayor prevalencia en los ancianos y en los huéspedes inmunocomprometidos.

El herpes zóster puede ocurrir en adultos con VIH en cualquier recuento de linfocitos T CD4, aunque la incidencia de herpes zóster aumenta con la disminución de los recuentos de células CD4+ y la reactividad de las células T.<sup>3</sup> Además, la viremia del VIH se asocia con un mayor riesgo de herpes zóster incidente.<sup>4</sup>

Los cuadros por VVZ en adultos sin causas de inmunodepresión conocidas obligan a descartar infección por VIH.

Posiblemente debido a un mecanismo relacionado con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), el riesgo de herpes zóster en adultos con VIH aumenta en el período de 6 meses inmediatamente después del inicio del TARV.<sup>5,6</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

### Varicela

La erupción por varicela se caracteriza por una rápida evolución de lesiones durante las primeras 8 a 12 horas después del inicio, el rash tiende a una distribución central, con lesiones que aparecen primero en la cabeza, luego en el tronco y finalmente en las extremidades, evolucionando a través de etapas de máculas a pápulas y luego a vesículas, pústulas y costras. La formación de vesículas nuevas continúa durante 2 a 4 días, acompañada de prurito, fiebre, dolor de cabeza, malestar general y anorexia.<sup>7</sup> La varicela primaria puede causar una morbilidad importante en adolescentes y adultos con VIH.

### Herpes zóster

La infección se presenta de la siguiente manera dependiendo del sitio:

**Manifestaciones cutáneas:** dolor, disestesias, pápulas, vesículas y costras en el trayecto de un dermatoma; un número importante de pacientes presenta compromiso de más de un dermatoma. La enfermedad suele ser más frecuente, grave y prolongada que en los pacientes inmunocompetentes. Se han descrito recurrencias y formas crónicas en estos pacientes y hay mayor tendencia a la presentación de formas diseminadas. Otras manifestaciones atípicas son las formas hiperqueratósicas y necróticas. Los sitios más comunes para el herpes zóster son los dermatomas torácicos (40% a 50% de los casos), seguidos por el nervio craneal (20% a 25%), cervical (15% a 20%), lumbar (15%) y sacro (5%).<sup>8-10</sup> Aproximadamente del 10 % al 15 % de las personas con VIH informan neuralgia posherpética como una complicación después del herpes zóster.<sup>11</sup>

**Manifestaciones oculares:** queratitis, uveítis, necrosis aguda de la retina con desprendimiento (asociada frecuentemente con pérdida de visión) y neuritis óptica.<sup>12</sup> Una vez que ocurre, la uveítis anterior asociada con VVZ también tiende a ser crónica y puede provocar un aumento de la presión intraocular o glaucoma, cicatrización de los tejidos intraoculares y cataratas.

**Manifestaciones neurológicas:** mielitis, meningoencefalitis, síndrome de Ramsay-Hunt. Varios síndromes neurológicos relacionados con VVZ ocurren en personas con VIH, incluyendo vasculitis del SNC, leucoencefalitis multifocal, ventriculitis, mielitis y mielorradiculitis, neuritis óptica, parálisis de nervios craneales, lesiones focales del tronco encefálico y meningitis aséptica.<sup>13</sup>

**Manifestaciones pulmonares:** neumonías en las formas diseminadas.

Las personas con VIH que tienen recuentos de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> corren el mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con el herpes zóster, incluido el herpes zóster diseminado.<sup>14</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

El diagnóstico de varicela y herpes zóster es generalmente clínico, a través de los antecedentes personales y el examen físico.

### Presuntivo

- Clínico.
- Citodiagnóstico de Tzanck mostrando células gigantes multinucleadas (sensibilidad alrededor del 60% y no distingue VVZ de VHS).

### De certeza

- Inmunofluorescencia.
- Biopsia y anatomía patológica.
- PCR aplicada a muestras de lesiones es el procedimiento de elección por su elevada sensibilidad y especificidad. Puede usarse en líquido cefalorraquídeo particularmente cuando las lesiones cutáneas típicas de VVZ no están presentes.
- Cultivo viral (menos sensible que PCR).

## TRATAMIENTO

---

### Varicela

#### De elección

- Valaciclovir 1 g cada 8 h VO Duración: de 5 a 7 días **(AII)**.
- Famciclovir 500 mg cada 8 h VO Duración: de 5 a 7 días **(AII)**.

#### Alternativa

- Aciclovir 800 mg, 5 veces por día VO o aciclovir 10 mg/kg/día IV (control del filtrado glomerular y ajustar de acuerdo a función renal). Duración: de 5 a 7 días **(BII)**.

El aciclovir intravenoso (IV) 10 mg/kg cada 8 horas durante 7 a 10 días es el tratamiento inicial recomendado para personas con VIH con varicela grave o complicada.<sup>15</sup>

### Herpes zóster cutáneo localizado

#### De elección

- Valaciclovir 1 g cada 8 h VO **(AII)** o famciclovir 500 mg cada 8 h VO **(AII)**.
- Duración: mínimo 7 días. Se prefieren el valaciclovir o el famciclovir debido a sus propiedades farmacocinéticas mejoradas y su esquema de dosificación simplificado.

### Alternativa

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

Si las lesiones cutáneas son extensas o si se sospecha compromiso visceral, se debe iniciar aciclovir IV y continuar hasta que la mejoría clínica sea evidente **(AII)**.<sup>15</sup>

## **Herpes zóster diseminado, oftálmico o formas viscerales**

### De elección

- Aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas IV por 10 a 14 días **(AII)**.

### Alternativa

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

## **Cepas resistentes al aciclovir**

- Foscarnet 60 mg/kg cada 8 h IV.

## **PROFILAXIS**

---

Indicaciones: adultos o adolescentes susceptibles con  $CD4 \leq 200$  cél./mm<sup>3</sup>, sin antecedentes de vacunación, diagnóstico de infección por VVZ o confirmación de laboratorio **(BIII)**.

Los adultos VIH susceptibles expuestos al virus deberían recibir inmunoglobulina específica dentro de las 96 h posteriores al contacto **(AII)**. En este caso la vacunación contra VVZ deberá posponerse hasta pasados 5 meses desde la administración de inmunoglobulina **(CIII)**. El riesgo de transmisión es mayor para casos de varicela que para herpes zóster localizado. Se recomiendan 5 a 7 días de aciclovir o valaciclovir dentro de los 7 a 10 días desde la exposición para adultos VIH susceptibles para prevenir la varicela **(BIII)**.<sup>15</sup>

### **Profilaxis primaria**

No está indicada.

### **Profilaxis secundaria**

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

## **TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

---

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

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

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

La paciente embarazada VIH positiva susceptible a VVZ debe recibir inmunoglobulina en caso de contacto cercano a casos de varicela o herpes zóster, idealmente dentro de las 96 horas y hasta los 10 días tras la exposición **(AIII)**. En los casos en que esté disponible, solicitar anticuerpos para VVZ previamente a la indicación de inmunoglobulina.

La mujer embarazada deberá ser monitoreada por la posibilidad de neumonitis u otras manifestaciones sistémicas que pueden requerir internación y potencialmente la administración de aciclovir parenteral.

Las mujeres embarazadas no deben recibir la vacuna contra el herpes zóster **(AIII)**.

La inmunoglobulina debe administrarse a los bebés nacidos de mujeres que tienen varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después del parto para reducir la gravedad y la mortalidad de la varicela neonatal adquirida por exposición a la viremia materna **(AIII)**.

## VACUNA VVZ:

---

La infección por virus Varicela zóster (VVZ) tiene elevada prevalencia en la población y la incidencia de reactivaciones como herpes zóster aumenta en mayores de 50 años y en inmunocomprometidos. La protección está mediada fundamentalmente por la inmunidad celular, motivo por el cual es más frecuente en pacientes trasplantados, con enfermedades oncohematológicas, con tratamiento inmunosupresor y en población VIH. En estos casos la incidencia puede ser 20 a 100 veces superior a la observada en inmunocompetentes, con mayor riesgo de diseminación y compromiso visceral (hepatitis, neumonía, meningoencefalitis, entre otros).

En Argentina, desde el año 2014 se contó con la vacuna a virus vivos atenuados (no disponible actualmente en nuestro país) y recientemente se licenció la vacuna inactivada de subunidades, recombinante, que contiene la glicoproteína E del virus de Varicela zóster junto con el sistema adyuvante AS01.

Las personas con VIH con niveles más altos de linfocitos T CD4+ y carga viral (CV) indetectable tendrán una mejor respuesta inmune a las vacunas en general. Se recomienda idealmente la vacunación con CD4  $\geq 200/\text{mm}^3$  y CV no detectable. Por otro lado, los pacientes con deterioro del estado inmunitario tienen un mayor riesgo presentar reactivaciones. En estos casos, corresponde al médico evaluar el mejor momento para la vacunación.

La vacuna recombinante se administra por vía IM en dos dosis separadas por 2 a 6 meses. En caso de personas inmunocomprometidas, pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante, se puede acelerar el esquema y aplicar la 2° dosis al mes de la primera. Si el esquema no se completa en el tiempo indicado no debe reiniciarse, sino completarse. Hasta el momento, se estima una duración de la protección de 9-11 años. No está recomendada, con la evidencia actual, la revacunación.

La vacuna contra el herpes zóster puede ser administrada antes, simultáneamente o posteriormente a las vacunas contra influenza no adyuvantadas, neumococo conjugada y polisacárida, dT, dTpa y contra la COVID-19. No se recomienda el uso concomitante con otras vacunas debido a la ausencia de datos.

Para más información sobre la nueva vacuna recombinante para herpes zóster el lector puede consultar el documento específico en la página de la SADI (disponible en: <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1613-recomendaciones-2023-de-vacunacion-contr-el-herpes-zoster>).

### **Contraindicaciones de la vacuna:**

Absolutas:

- Reacción alérgica severa (anafilaxia)

Precauciones:

- Enfermedad aguda moderada a severa

Vacunación durante la gestación:

No hay información disponible para establecer si la vacuna recombinante (Shingrix®) es segura en la gestación o durante la lactancia.<sup>16</sup> Se recomienda retrasar la vacunación hasta después del parto y lactancia.

Seguridad de la vacuna:

Los efectos adversos más frecuentes en los estudios clínicos controlados fueron dolor en el sitio de inyección (78%), mialgias (45%) y fatiga (45%). Los efectos adversos severos fueron similares en los grupos placebo versus los que recibieron vacunas.

En un estudio observacional de posmarketing se observó riesgo aumentado de síndrome de Guillain-Barré durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix® en adultos  $\geq 65$  años, aunque los beneficios de la vacunación superan los riesgos.<sup>16</sup>

## **RESUMEN**

---

### **Tratamiento de infecciones de varicela**

Infección primaria por VVZ (varicela)

- Casos no complicados:

Terapia preferida:

Valaciclovir 1 g VO 3 veces al día **(AII)**, o Famciclovir 500 mg VO 3 veces al día **(AII)**.

Terapia Alternativa:

Aciclovir 800 mg VO 5 veces al día **(BII)**.

Duración: 5 a 7 días

- Casos Severos o Complicados:

Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas durante 7 a 10 días **(AIII)**.

Puede cambiarse a famciclovir, valaciclovir o aciclovir por vía oral después de la defervescencia si no hay evidencia de compromiso visceral **(BIII)**.

Herpes zóster (reactivación)

- Agudo, localizado, dermatomal

Terapia preferida:

Valaciclovir 1000 mg VO 3 veces al día **(AII)**, o Famciclovir 500 mg VO 3 veces al día **(AII)**.

Terapia alternativa:

Aciclovir 800 mg VO 5 veces al día **(BII)**.

Duración: 7 a 10 días; debe considerarse una duración más larga si las lesiones se resuelven lentamente.

- Oftalmítis por herpes zóster.

Las lesiones dendriformes tardías del epitelio corneal deben tratarse con medicamentos antiherpéticos sistémicos o tópicos **(AIII)**.

- Lesión cutánea extensa o compromiso visceral

Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas hasta evidenciar mejoría clínica **(AII)**.

Cambiar a terapia oral (valaciclovir 1 g 3 veces al día, famciclovir 500 mg 3 veces al día o aciclovir 800 mg VO 5 veces al día para completar un ciclo de 10 a 14 días) cuando haya cesado la formación de nuevas lesiones y los signos y síntomas de la infección visceral por VVZ están mejorando **(BIII)**.

- Necrosis Retinal Aguda

Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas durante 10 a 14 días, seguido de valaciclovir 1 g VO 3 veces al día durante  $\geq 14$  semanas **(AIII)**. Además se puede administrar una inyección intravítrea de ganciclovir (2 mg/0,05 ml) como parte del tratamiento inicial, y las inyecciones se pueden repetir con una frecuencia de dos veces por semana hasta que haya evidencia de respuesta al tratamiento **(BIII)**. Se recomienda la participación de un oftalmólogo experimentado **(AIII)**.

Se ha informado el uso de valaciclovir oral en lugar de aciclovir IV para el tratamiento inicial, pero este enfoque debe usarse con precaución porque los niveles séricos del fármaco con el tratamiento oral no serán tan altos como los que se logran con la administración IV **(CIII)**.

- Necrosis progresiva de la retina externa

Se recomienda enfáticamente la participación de un oftalmólogo experimentado **(AIII)**.

Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas o ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas más ganciclovir 2 mg/0,05 mL y/o foscarnet 1,2 mg/0,05 mL intravítrea dos veces por semana **(AIII)**.

Optimizar régimen ARV **(AIII)**.

La duración de la terapia no está bien definida y debe determinarse con base en las respuestas clínicas, virológicas e inmunológicas en consulta con un oftalmólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Reynolds MA, Kruszon-Moran D, Jumaan A, et al. Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. Public Health Rep. 2010;125(6):860-869.
2. Ku H-C, Tsai Y-T, Konara-Mudiyanselage S-P, et al. Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Patients Undergoing Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Clinical Medicine. 2021 May 25;10(11):2300.
3. Veenstra J, Krol A, van Praag R, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. AIDS. 1995 Oct;9(10):1153-8.
4. Jansen K, Haastert B, Michalik C, et al. Incidence and risk factors of herpes zoster among HIV-positive patients in the German competence network for HIV/AIDS (KompNet): a cohort study analysis. BMC Infect Dis. 2013; 13: 372.

5. Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, et al. Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Adults in the Combined Antiretroviral Therapy Era: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(8): 1269–77.
6. Domingo P, Torres OH, Ris J, et al. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med.* 2001; 110(8): 605-9.
7. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, et al. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J.* 1994;87(1):74-76.
8. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1995; 155(15): 1605-9.
9. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain.* 2008; 9(1): S3-9.
10. Gnann JW, Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Collaborative Antiviral Study Group/AIDS Clinical Trials Group, Herpes Zoster Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(5): 1139-45.
11. Harrison RA, Soong S, Weiss HL, et al. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(6): 410-7.
12. Johnson JL, Amzat R, Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2015; 42(3): 285–303.
13. Gray F, Belec L, Lescs MC, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. *Brain.* 1994; 117(Pt 5): 987-99.
14. Veenstra J, van Praag RM, Krol A, et al. Complications of varicella-zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *AIDS.* 1996; 10(4): 393-99.
15. Varicella-Zoster Virus Disease. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/varicella-zoster?view=full>. Acceso 11 de agosto 2022.
16. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Zoster. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/herpes-zoster.html>. Acceso 24 de agosto 2022.
17. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. Comisión de Vacunas. Sociedad Argentina de Infectología. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019>. Acceso 24 de agosto 2022.
18. McKay SL, Guo A, Pergam SA, et al. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(7): e125-e134.

# Capítulo X

## VIRUS HERPES HUMANO TIPO 8 (VHH-8)

**Coordinadora:**

Teresita Puentes

**Autores:**

Erviti Anabella, Poggio Juan M.

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

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

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

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

La seroprevalencia en los EE.UU es del 1% al 5% en la población general, pero es mucho mayor entre grupos de HSH.<sup>1</sup>

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

1-Sarcoma de Kaposi, en todas sus variantes.<sup>2</sup>

2-Linfomas de efusión primarios o asociados a cavidades (PEL).<sup>3</sup>

3-Enfermedad de Castleman (EC).<sup>4</sup>

La patogénesis hasta la fecha no es clara; se ha postulado que la frecuencia elevada de sarcomas de Kaposi en individuos con VIH podría deberse a que este virus ejerce un efecto promotor a través de la proteína tat para el desarrollo de las lesiones cutáneas y vasculares al estimular la proliferación vascular en presencia del VHH-8, si bien el VIH no se considera un cofactor esencial. La infección por VHH-8 precede al desarrollo de estas patologías.<sup>5</sup>

El SK y el PEL se describen con mayor frecuencia entre personas con VIH que presentan inmunosupresión avanzada ( $CD4 < 200 \text{ cél./mm}^3$ ), aunque pueden ocurrir con cualquier recuento de células CD4. Se han informado casos de SK que ocurren con recuentos altos de células CD4<sup>6,7</sup>, por tal motivo se sugiere estar atentos a las manifestaciones clínicas de SK en pacientes con riesgo de infección por VHH-8, independientemente del recuento de células CD4. La EC puede surgir con cualquier recuento de células CD4.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Las manifestaciones clínicas del VHH-8 serán las correspondientes al Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades o enfermedad de Castleman, aunque la lista no se limite a éstas, ya que actualmente se está tratando de relacionar a este virus con otras entidades (pénfigo<sup>8</sup>, enfermedad de Bowen<sup>9</sup>, neumonitis intersticial<sup>10</sup>, mieloma múltiple<sup>11</sup>, enfermedad de Kikuchi<sup>12</sup>).

**Sarcoma de Kaposi:** Se presenta con lesiones cutáneas múltiples, indoloras, pigmentadas con vitropresión negativa. Las lesiones cutáneas tempranas son a menudo asintomáticas, máculas o pequeñas pápulas pigmentadas de aspecto inocente de color rosa pálido a púrpura intenso. Ocasionalmente las lesiones pueden adoptar una forma exofítica, ulcerada o sangrante acompañada de edema doloroso. En pacientes con SIDA las lesiones orales son comunes y pueden llevar a disfagia e infección secundaria.

Ocasionalmente pueden aparecer lesiones viscerales (más frecuentemente en pacientes con SIDA): Las lesiones pulmonares se presentan con disnea, tos seca y, a veces, hemoptisis, con o sin fiebre; son potencialmente fatales. La afectación gastrointestinal es generalmente asintomática, puede presentar sangrado u

obstrucción. El SK en PVVIH se puede estadificar según 3 parámetros: tumor, estado inmune y enfermedad sistémica. Siendo peor el pronóstico cuando hay lesiones cutáneas ulceradas o sangrantes, orales extensas, gastrointestinales o viscerales; el recuento de CD4 es  $< 150/\text{mm}^3$  y, el índice de Karnofsky es menor a 70.<sup>13</sup>

**Linfoma de efusión primario (PEL, por su sigla en inglés):** Es un linfoma de células B que afecta las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica; también puede presentarse como lesiones sólidas en ganglios linfáticos, piel u órganos. En el 80% de los casos las células están coinfectadas con *Epstein-barr* (VEB).<sup>14</sup>

**Enfermedad de Castleman:** Describe un grupo de desórdenes linfoproliferativos con distribución única o múltiple. La Enfermedad de Castleman multicéntrica que se desarrolla en PVVIH, está caracterizada por síntomas inflamatorios que cursan en brotes intermitentes. Se presenta con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, edema y efusiones de cavidades. Los pacientes tienen linfadenopatías, esplenomegalia y a nivel de laboratorio puede encontrarse anemia, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia y proteína C reactiva elevada.<sup>14</sup>

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

Una nueva asociación es la que relaciona a la infección por VHH-8 con el síndrome hemofagocítico (SHF).<sup>15</sup> Es de fundamental importancia tener presente esta patología entre los diagnósticos diferenciales de un paciente febril con citopenias al que no se le encuentra otra causa, ya que la evolución de la enfermedad sin tratamiento suele ser fatal. Este cuadro de SHF se asocia en general a una reactivación del VHH-8 con viremia detectable.

## DIAGNÓSTICO

---

Los diagnósticos definitivos de SK, EC y PEL se realizan por estudio histológico del material de biopsia de la zona afectada.<sup>16,17</sup>

Establecer la presencia de infección por VHH-8 podrá tener indicación puntual en algunas situaciones clínicas; por ejemplo, en pacientes que presentan síndrome hemofagocítico (SHF) la identificación de viremia por VHH-8 permitirá instalar tratamiento con foscarnet como complemento de la terapia del SHF. Entre el grupo de pacientes con coinfección por VIH y VHH-8, la viremia positiva identifica un subgrupo de alto riesgo para desarrollar SK.

Actualmente el diagnóstico de infección por VHH-8 puede realizarse por ensayos serológicos o detección del ADN viral.

Los ensayos serológicos carecen de estandarización y tienen gran variabilidad de la sensibilidad y especificidad, por lo que su utilidad es limitada.

La detección directa del ADN viral mediante PCR puede realizarse a partir de varias muestras clínicas como saliva, células mononucleares de sangre periférica y semen. Puede realizarse también en material de biopsia de tejido del sitio involucrado, como tejido de tumor de SK, nódulo linfoide para EC o líquido pleural o ascítico en PEL. Por lo tanto, la detección de VHH-8 mediante PCR puede ser utilizada en conjunto con la presentación clínico-patológica para respaldar el diagnóstico y el manejo de las enfermedades relacionadas con VHH-8.

## TRATAMIENTO

---

Ganciclovir, foscarnet y cidofovir inhiben la replicación del VHH-8 in vitro pero no existen aun estudios concluyentes sobre el uso de estas drogas para el tratamiento del SK, PEL o EC.<sup>18-22</sup> Por lo tanto el tratamiento de base de estas patologías se realiza con medicación oncohematológica.

El SHF relacionado a VHH-8 se ha tratado con drogas antivirales con resultados variables.<sup>23,24</sup>

El TARV deberá indicarse en todos los pacientes que presenten Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades o Enfermedad de Castleman independientemente de la terapia oncohematológica que se utilice. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) puede ocurrir entre pacientes infectados con VHH-8 que inician TARV. Los factores de riesgo para desarrollar SIRI asociado a SK incluyen: estadio tumoral avanzado, carga viral >5 log<sub>10</sub> copias/mL, VHH-8 en plasma detectable e inicio de TARV solo sin quimioterapia concurrente. Los esteroides están desaconsejados para el tratamiento de SK-SIRI, ya que la terapia con corticosteroides se ha asociado con la exacerbación de SK preexistente en personas con VIH **(AII)**.

En pacientes con Sarcoma de Kaposi con lesiones no extensas el TARV puede lograr la remisión completa. En aquellos casos con compromiso visceral, enfermedad cutánea extensa, edema importante, progresión de la enfermedad a pesar de un buen control virológico o en síndrome de reconstitución inmune se requerirá terapia sistémica **(AII)**. Las antraciclinas liposomales (doxorubicina y daunorubicina) constituyen la quimioterapia de elección **(AI)**. Se recomienda un mínimo de 3 ciclos y el máximo dependerá de la respuesta clínica. La cardiotoxicidad es el efecto secundario más grave (más frecuente con dosis acumuladas altas). Se recomienda por tal motivo seguimiento con ecocardiogramas seriados. El paclitaxel presenta mayor toxicidad que las antraciclinas liposomales, se metaboliza por la citocromo P450 (interacciones medicamentosas) y requiere premedicación con corticoides. Su utilidad es como segunda línea de tratamiento o ante falta de disponibilidad de las drogas de elección **(BII)**.<sup>25</sup>

En el caso de EC el tratamiento estará indicado cuando curse con fenómenos inflamatorios (fiebre, trombocitosis, PCR elevada), siendo el Rituximab la droga de elección **(BII)**.

El linfoma primario asociado a cavidades tiene mala respuesta a pautas convencionales de linfomas agresivos y conlleva un pronóstico desfavorable.

## PROFILAXIS

---

### Primaria

No está indicada. A pesar de la evidencia observacional que respalda el papel de la terapia anti-VHH-8 en la prevención del desarrollo de SK, la toxicidad de los tratamientos actuales supera el uso potencial para indicarlas como profilaxis **(AIII)**.

### Secundaria

No está indicada.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

La seroprevalencia del SK en la embarazada varía de acuerdo a las áreas geográficas; desde 1,7% en EE.UU hasta el 11,6% en Haití.

El diagnóstico es igual que en la mujer no embarazada y los estudios serológicos de rutina no estarían indicados.

La transmisión perinatal del VHH-8 ocurre con poca frecuencia. La evidencia que respalda la transmisión vertical durante el embarazo o el período intraparto incluye casos de SK que ocurren poco después del nacimiento.<sup>26</sup>

Existiría mayor riesgo de transmisión con títulos de anticuerpos maternos más altos<sup>27</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion*. 2003;43(9):1260-1268.
2. Schulz TF, Cesarman E. Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis. *Curr Opin Virol* 2015;14:16-28.
3. Liao G, Cai J, Yue C et al. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma presenting as a gastric mass. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):445-8.
4. Ortega L, Cooper CJ, Otoukesh S et al. Multicentric Castleman's Disease and Kaposi's Sarcoma in a HIV-Positive Patient on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Rare Tumors* 2014;6(3):5480.
5. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. 1996;335(4):233-241.
6. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1352-1353.
7. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulafla DM. A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm<sup>3</sup>. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009;8(5):279-285.
8. Naser T, Yalda N, Zari J, et al. Evaluation of coexistence of the Human Herpesvirus type 8 (HHV-8) infection and pemphigus. *Int J Dermatol*. 2010 Jul;49(7):780-3.
9. Fahimeh A, Hamideh M, Arian R. Human herpesvirus-8 and human cytomegalovirus infections in Bowen's disease: Is there any association? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* May-Jun 2017;83(3):372-373.
10. Trovato R, Luppi M, Barozzi P, et al. Cellular localization of human herpesvirus 8 in nonneoplastic lymphadenopathies and chronic interstitial pneumonitis by in situ polymerase chain reaction studies. *J Hum Virol*. Jan-Feb 1999;2(1):38-44.
11. Berenson JR, Vescio RA. HHV-8 and multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Feb;47(2):115-8.
12. Rosado FG, Tang YW, Hasserjian RP et al. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8. *Hum Pathol*. 2013 Feb;44(2):255-9.
13. Cesarman E, Damania B, Krown S, et al. Kaposi Sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 9.
14. Gonçalves P, Uldrick T, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi Sarcoma and Related Diseases. *AIDS*. 2017; 31(14): 1903–1916.
15. Bangaru S, Strickland A, Cavuoti D. HHV-8-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with advanced AIDS. *BMJ Case Rep*. 2017 Dec 22; 2017:bcr2017222382.
16. Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*. 2004;17(4):456-460.
17. Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, et al. Accuracy of Clinical Suspicion and Pathologic Diagnosis of Kaposi Sarcoma in East Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(3):295-301.
18. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2082-2086.
19. Medveczky MM, Horvath E, Lund T, Medveczky PG. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *AIDS*. 1997;11(11):1327-1332.
20. Soren Gantt I, Corey Caspe. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Aug;24(4):295-301.
21. Little RF, Merced-Galindez F, Staskus K, et al. A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2003;187(1):149-153.

22. Pereira R, Carvalho J, Patricio C, et al. Sustained complete remission of primary effusion lymphoma with adjunctive ganciclovir treatment in an HIV-positive patient. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
23. Luppi M, Barozzi P, Rasini V, et al. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with foscarnet. *Transplantation.* 2002;74(1):131-132.
24. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, et al. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV.
25. Guía de Práctica Clínica de la Infección por Virus Humano Tipo 8 en la población con infección por el VIH Versión 1.0. Enero 2021. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/2021\\_Guia\\_GeSIDA.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/2021_Guia_GeSIDA.pdf). Acceso 4 de agosto 2022.
26. Mantina H, Kankasa C, Klaskala W, et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Int J Cancer.* 2001 Dec 1;94(5):749-52.
27. Sitas F, Newton R, Boshoff C. Increasing probability of mother-to-child transmission of HHV-8 with increasing maternal antibody titer for HHV-8. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1923.

# Capítulo XI

## HISTOPLASMOSIS

**Coordinador:**

Javier José Ricart

**Autora:**

Graciana Lucía Cárdenas

sadi

La histoplasmosis clásica es una micosis sistémica endémica producida por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum var capsulatum*<sup>1</sup>, responsable de una enfermedad diseminada y progresiva en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que viven o han viajado a áreas geográficas donde el hongo es endémico.<sup>2</sup> Desde 1987 la histoplasmosis diseminada (HD) se incluye entre las infecciones definitorias de SIDA.<sup>3</sup>

## ETIOPATOGENIA

---

La forma micelial del *Histoplasma capsulatum* (*Hc*) se encuentra en la tierra y puede obtenerse en cultivos incubados a 28 °C, mientras que la forma levaduriforme se encuentra en los tejidos animales parasitados, en general, en el interior de células del sistema monocítico-histiocitario y en los cultivos enriquecidos, cultivados a 37 °C. *Hc* presenta una fase sexuada llamada *Ajellomyces capsulatum*, que ha sido obtenida de muestras ambientales.<sup>4</sup>

La infección se produce por la inhalación de las microconidias, que alcanzan los macrófagos alveolares, donde se transforman en levaduras que se multiplican en el interior de los mismos. La inmunidad innata, representada por los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos no activados, es incapaz de controlar la infección. Durante esta fase se produce una respuesta inflamatoria inusual, que acompaña a la multiplicación del hongo, y progresa por contigüidad en los pulmones, el sistema linfático del mediastino y, finalmente, se vuelca al torrente sanguíneo. Esta diseminación sanguínea es habitualmente asintomática.<sup>5-8</sup>

Después de 2 o 3 semanas, los linfocitos T CD4 + comienzan a producir citoquinas pro-inflamatorias, con un ligero predominio de las de tipo Th1 (IL-12, IFN-, TNF-) que activan los macrófagos, los que lisan las levaduras de *Hc* y se producen granulomas epitelioides compactos, que focalizan y controlan la infección. Estos cambios coinciden con el viraje de la intradermorreacción con histoplasmina de negativa a positiva y con una tendencia a la curación espontánea de la infección primaria.<sup>1</sup>

La HD ocurre en individuos incapaces de desarrollar una respuesta inmune mediada por células contra el organismo, con un curso fatal sin tratamiento.<sup>9</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

---

*Hc* vive en la tierra, especialmente cuando ésta es de pH ácido, rica en restos orgánicos, particularmente heces de pájaros, aves de corral y murciélagos. Las áreas endémicas presentan un clima subtropical o templado, con temperaturas medias anuales entre los 15°C y 22°C, con promedios pluviométricos de 1000 mm anuales, humedad relativa mayor del 60% y se sitúan en la vecindad de las grandes cuencas fluviales.<sup>10</sup> En el continente americano predomina en el centro-este de los EE.UU., la Serra do Mar en el sur de Brasil, la cuenca del Orinoco en Venezuela y la del Río de la Plata en la Argentina, Uruguay, Paraguay y sur de Brasil.<sup>11</sup>

La HD ocurre en aproximadamente del 2 al 5% de los pacientes con SIDA que viven en áreas endémicas.<sup>12</sup> Es cuatro veces más frecuente en los hombres que en las mujeres.<sup>4</sup> Su presentación es más frecuente en pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral o que lo han iniciado poco tiempo antes.<sup>4</sup> El 90% de los casos ocurre en pacientes con recuentos de LT CD4+ < 200 cél./µl.<sup>13</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

*Hc* causa enfermedad diseminada en el 95% de los casos en pacientes con SIDA.<sup>13</sup> La mayoría de los pa-

cientes presentan fiebre, fatiga y pérdida de peso. Aunque la enfermedad puede ser rápidamente fatal, es característica una presentación subaguda de 1 a 3 meses de evolución.<sup>13</sup> Los síntomas respiratorios como tos o disnea ocurren en la mitad de los pacientes.<sup>13</sup> Es frecuente la afectación de la médula ósea.<sup>14</sup> Hay hepatoesplenomegalia y adenomegalias múltiples -con frecuencia retroperitoneales y detectables por ecografía.<sup>4</sup> Puede haber compromiso gastrointestinal con diarrea y dolor abdominal. Algunos pacientes tienen insuficiencia suprarrenal causada por infiltración difusa y necrosis de las glándulas suprarrenales.<sup>14</sup>

En América Latina, entre el 70 y 80 % de estos enfermos presenta lesiones mucocutáneas; las más frecuentes son las pápulas cutáneas ulceradas o de aspecto “moluscoide” y las ulceraciones de la mucosa oral. Este carácter clínico es distintivo de la HD asociada al SIDA en nuestra región, dado que la frecuencia de lesiones cutáneas en los EE.UU. es de sólo 6%.<sup>4</sup>

La aparición de meningitis es poco frecuente, y sus características clínicas y del líquido cefalorraquídeo (LCR) son semejantes a las de la meningitis tuberculosa.<sup>4</sup>

La infección pulmonar localizada puede ocurrir en pacientes que todavía no están gravemente inmunosuprimidos con recuentos de LT CD4 + mayores de 300 células/mm<sup>3</sup>.<sup>13</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

**Métodos directos:** permiten la visualización de las levaduras en las lesiones, el cultivo de las dos fases de *Hc* y los estudios histopatológicos que certifican la invasión tisular.<sup>1</sup> En las preparaciones teñidas con Giemsa se visualizan dentro de los macrófagos las estructuras levaduriformes que se colorean en forma característica en un polo y presentan un halo claro y, en los casos graves, suelen observarse fuera de las células.<sup>1</sup>

La escarificación de lesiones cutáneas y mucosas es de gran utilidad para el diagnóstico rápido dada la elevada frecuencia de estas lesiones en Latinoamérica.<sup>1</sup> Detecta la presencia de elementos típicos de la fase de levadura de *Histoplasma* teñidos con Giemsa.<sup>4</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis es la recuperación de *Hc* de una muestra clínica en cultivo que puede tardar hasta 6 semanas.<sup>17</sup> Los cultivos mostraron una sensibilidad variable relacionada con el tipo de muestras y la manipulación en el laboratorio.<sup>15</sup> Los hemocultivos son positivos en el 80 % de los casos con técnicas de lisis y centrifugación.<sup>4</sup> Los cultivos de médula ósea tienen una sensibilidad semejante a la de los hemocultivos.<sup>4</sup> Las secreciones respiratorias como el esputo y el lavado bronco-alveolar (LBA) son materiales útiles para el aislamiento del hongo cuando hay compromiso pulmonar.<sup>1</sup> También pueden estudiarse otros materiales como biopsias de ganglios y cualquier otro tejido comprometido.

En la histopatología de una muestra de tejido, *Hc* aparece como una levadura en gemación de base angosta de 2 a 4 µm con tinciones de metenammina plata o PAS.<sup>17</sup>

**Métodos inmunológicos:** Las pruebas para la detección de anticuerpos demostraron una alta especificidad, pero baja sensibilidad.<sup>15</sup> La inmunodifusión en gel de agar y la fijación de complemento son positivas en sólo el 35 % de los casos asociados al SIDA.<sup>4</sup>

Las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* son el método de diagnóstico más rápido para HD en la infección avanzada por el VIH.<sup>15</sup> La sensibilidad es mayor cuando se analiza la orina, en lugar del suero. En esta población la sensibilidad del análisis de orina es de aproximadamente el 90%.<sup>14</sup> Los niveles de antígeno parecen tener correlación con la gravedad de la presentación clínica.<sup>16</sup> Los valores de antígeno urinario deben ser controlados durante el tratamiento y hasta 12 meses después de finalizado el mismo para detectar recaídas.<sup>9</sup>

En cuadros meníngeos se puede observar pleocitosis linfocitaria con hipoglucorraquia y aumento de proteínas en LCR. Los exámenes directos y cultivos para hongos suelen ser negativos pero la presencia de anticuerpos en LCR se interpreta como prueba diagnóstica.<sup>4</sup> Las pruebas de antígeno son altamente específicas y sensibles cuando se analiza el LCR en pacientes con meningitis por *Histoplasma*.<sup>17</sup>

**Técnicas moleculares:** La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) da resultados rápidos con buena sensibilidad y especificidad en tejidos y fluidos corporales de pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, su lugar en la atención del paciente no está claro ya que no ha sido validado externamente y ninguno de los métodos ha sido comercializado.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO

---

La histoplasmosis grave se define por la presencia de al menos un signo o un síntoma que implique los órganos vitales: insuficiencia respiratoria o circulatoria, signos neurológicos, insuficiencia renal, trastornos de la coagulación y una alteración general del nivel funcional de la OMS mayor de 2, en el cual la persona está confinada a la cama o a una silla más de la mitad del tiempo de vigilia y su capacidad de llevar a cabo los cuidados personales es limitada. La histoplasmosis moderada se define por la presencia de signos y síntomas que no incluyen las características anteriores para definir la gravedad.<sup>15</sup>

**Tratamiento de la histoplasmosis grave:** Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día durante 2 semanas **(AI)**.<sup>9,15</sup> En los entornos con recursos limitados donde la anfotericina B liposomal no esté disponible, administrar Anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/día durante las 2 semanas iniciales **(AIII)**.<sup>9,15</sup> Continuar con tratamiento de mantenimiento.

En cuadros clínicos meníngeos confirmados, se debe comenzar con Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día por 4 a 6 semanas y luego continuar con itraconazol por 12 meses, y hasta la resolución de las alteraciones del LCR incluido los niveles de antígeno de Histoplasma **(BIII)**.<sup>9</sup>

**Tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada:** Itraconazol 200 mg tres veces al día durante 3 días y luego 200 mg dos veces al día **(AII)**.<sup>9,15</sup>

**Tratamiento de mantenimiento:** Itraconazol 200 mg dos veces al día durante 12 meses **(AII)**.<sup>9</sup> Se puede considerar un tratamiento inferior a 12 meses cuando la persona está clínicamente estable, recibe tratamiento antirretroviral, ha suprimido la carga viral y ha mejorado su estado inmunitario,<sup>15</sup> con cifras de linfocitos CD4+ mayores de 150 cél./mm<sup>3</sup> durante al menos 6 meses.<sup>18</sup>

La respuesta clínica debe evaluarse diariamente durante el tratamiento de inducción. Las concentraciones sanguíneas de itraconazol, cuando estén disponibles, se deben vigilar después de dos semanas de tratamiento. Se reconocen como eficaces las concentraciones sanguíneas entre 1 µg/mL y 2 µg/mL de itraconazol. Las concentraciones superiores a 15 µg/mL se han asociado con la aparición de efectos tóxicos. La incapacidad para determinar las concentraciones sanguíneas no debe ser un obstáculo al tratamiento con itraconazol.<sup>15</sup>

Las recaídas ocurren con mayor frecuencia de 6 a 18 meses después del tratamiento de inducción. Se asocian generalmente con poca adherencia al tratamiento, concentraciones bajas de itraconazol o la afección del sistema nervioso central (SNC).<sup>15</sup>

Otros antimicóticos como el posaconazol y el voriconazol se consideran tratamientos de segunda línea para enfermedades diseminadas no graves. El fluconazol es menos eficaz que el itraconazol, pero puede usarse como tratamiento de segunda línea en pacientes intolerantes a itraconazol a dosis de 800 mg/día.<sup>16</sup>

## CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TARV

---

El tratamiento antirretroviral debe iniciarse cuanto antes en las personas con HD si no presentan compromiso del SNC presunto o confirmado. Esta recomendación no aplica a personas con afectación del sistema nervioso central, con el objetivo de evitar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune del SNC.<sup>15</sup>

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

Debido al metabolismo hepático a través del citocromo P450, los INNTR disminuyen los niveles plasmáticos de Itraconazol, mientras que los IPs aumentan los niveles de este antifúngico, por lo que se sugiere, si está disponible, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de itraconazol.<sup>15</sup>

Los inhibidores de la integrasa no presentan interacciones significativas con los azoles.<sup>15</sup> Anfotericina B no presenta interacciones relevantes con los ARV.<sup>15</sup>

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

El tratamiento recomendado es la anfotericina B liposomal en dosis 3-5 mg/kg/día por 4 a 6 semanas **(AIII)**. La anfotericina B desoxicolato en dosis 0.7-1 mg/kg/día es una alternativa en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad **(AIII)**. Si el recién nacido presenta evidencias de infección, el tratamiento recomendado es anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día por 4 semanas **(AIII)**. Los azólicos deben evitarse en el embarazo por ser embriotóxicos y teratogénicos en animales.<sup>9</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E, et al. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 38(2):59-69.
2. Antironi 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.
3. Couppié P, Sobesky M, Aznar C, et al. Histoplasmosis and acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Inf Dis* 2004; 38:134-8.
4. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica* 2011; 31(3):301-4.
5. Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. In: Kushwaha RKS, Guarro J. *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Rev Iberoam Micol 2000; 17:159-167.
6. Bullock WE. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell, Douglas, Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp. 2340-2353.
7. Goodwin JE, Lloyd R, Des Prez R. Histoplasmosis in the normal host. *Medicine* 1981; 60:231-266.
8. Negroni Briz R. Histoplasmosis. In: Torres Rodríguez JM, del Palacio Herranz A, Guarro Artigas J, Negroni Briz R, Pereiro Miguenz M (editores). *Micología Médica*. Barcelona: Masson; 1993. pp.247-256.
9. Wheat et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2007; 45:807-25.
10. Negroni R. Manifestaciones cutáneomucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev Arg Dermatol* 1990; 71:71-8.
11. Corti M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA. *Enf Emerg* 2004; 6(1):8-15.
12. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A et al.. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011; 49:785-798.
13. Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 146-159.

14. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin in Infect Dis* 2008, 21:421–425
15. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud, 2020. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52419/9789275322482\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52419/9789275322482_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
16. Adenis A, Aznar J, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep* 2014; 1:119-128.
17. Linder K, Kauffman C. Current and new perspectives in the diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *J. Fungi* 2021, 7, 12.
18. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Actualización 2021, versión 1.0, febrero 2022. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA\\_PREVENCIÓN\\_INFECIONES\\_OPOR-TUNISTAS.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCIÓN_INFECIONES_OPOR-TUNISTAS.pdf).

# Capítulo XII

## VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)

***Coordinadora y autora:***

Valeria Fink

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

El virus de Papiloma Humano (VPH) constituye una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente. Existen más de 150 genotipos de VPH de los cuales unos 40 suelen afectar el área anogenital. Entre ellos, VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 se consideran de alto riesgo oncogénico (VPH-AR). La infección por VPH-AR está presente en casi la totalidad de los cánceres cervicales, el 80-90% de los cánceres anales y una alta proporción (40%) de otros cánceres genitales y orofaríngeos (12%). En particular, el VPH-16, y en menor medida el VPH 18, son responsables de la mayoría de estos cánceres.<sup>1,2</sup> La mayoría de las infecciones por VPH son autolimitadas, resolviendo en forma espontánea y no suelen dar síntomas o estos no son identificados. Las manifestaciones clínicas incluyen verrugas genitales, lesiones precancerosas y cáncer genital y de cabeza y cuello entre otras lesiones.<sup>3</sup> La infección persistente con VPH-AR puede llevar al desarrollo de neoplasias intraepiteliales que en algunos casos pueden ser de alto grado, constituyendo las lesiones precursoras de cáncer.<sup>1</sup>

## VPH y VIH

---

Las personas con VIH presentan mayor incidencia, prevalencia y persistencia del VPH. Esto se relaciona con la alteración de la inmunidad celular producida por el VIH y la consecuente disminución de la capacidad para eliminar el VPH. Además, se ve alterada la vigilancia inmunológica, lo cual empeora el control del sistema inmune para las células oncogénicas.<sup>2</sup> Se ha observado, además, mayor frecuencia de reactivación de infecciones latentes, de mayor número de infecciones por múltiples genotipos<sup>4-7</sup> y con más riesgo de desarrollar diferentes lesiones asociadas al VPH, siendo éstas de más difícil tratamiento y con mayores tasas de recaídas.<sup>4,8</sup> Los cánceres asociados a VPH son más frecuentes en las personas con VIH y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en comparación con la población general.<sup>8,9</sup> En particular, se ha visto una mayor frecuencia de cáncer de cuello uterino y de cáncer anal, afectando especialmente a los HSH.<sup>10</sup>

La prevalencia de VPH en el cuello uterino de mujeres con VIH con citología normal varía entre 31-57%, siendo la mayoría de alto riesgo<sup>7</sup> pudiendo ser aún mayor al considerar también mujeres con citología patológica. Existe poca información local. Un estudio realizado en hospitales públicos de la Ciudad de Buenos Aires evidenció que el 43% de las 782 mujeres con VIH evaluadas tenían VPH-AR en cérvix.<sup>11</sup>

En la región anal, la prevalencia de VPH-AR varía con las poblaciones: 48,9-94,4% en HSH con VIH<sup>12</sup>, de 16-85% en mujeres con VIH, de 4-86% en mujeres sin VIH<sup>13</sup>, 42-46% en hombres heterosexuales con VIH<sup>14</sup> y 37,2- 45% en HSH VIH negativos.<sup>12,15</sup> En mujeres transgénero también se observó prevalencia elevada de VPH-AR (60.7-82.5%), con un riesgo 3 veces mayor en aquellas con VIH.<sup>16,17</sup> En Argentina, hay estudios que muestran también elevada prevalencia (80% VPH-AR anal y el 76% con alguna lesión citológica).<sup>18</sup>

Además del inmunocompromiso, los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical y anal incluyen el comienzo temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, antecedente de condilomas, y en las mujeres, la historia de lesiones genitales asociadas a VPH. El tabaco también constituye un factor de riesgo para los cánceres asociado a VPH como el cervical y el anal lo que agrega un factor de riesgo adicional debido a la elevada prevalencia de tabaquismo en la población con VIH.<sup>1,8</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LOCALIZACIONES

---

Las manifestaciones clínicas en las personas con VIH son similares a las de la población general pero suelen presentarse con mayor agresividad y extensión; con peor respuesta al tratamiento, y mayor frecuencia de reactivación y recaídas.

El VPH puede producir una infección latente o subclínica o manifestarse como lesiones que pueden evidenciarse a nivel microscópico o clínico, e incluyen verrugas, neoplasias intraepiteliales de bajo y alto grado (condilomas o neoplasias intraepiteliales grado 1 y 2-3 respectivamente) y cáncer.<sup>19</sup>

### **Verrugas anogenitales**

Las verrugas genitales (condilomas acuminados) pueden aparecer luego de semanas o meses del contacto y habitualmente asintomáticas.<sup>20</sup> El 90% están causadas por VPH 6 u 11 aunque algunos genotipos de alto riesgo pueden estar también presentes en verrugas genitales visibles (generalmente como coinfecciones con VPH 6 o 11) y pueden asociarse con focos de neoplasias intraepiteliales de alto grado, principalmente en personas con VIH. Estos virus también se han asociado a verrugas en otras localizaciones como conjuntiva, nariz, boca y laringe.<sup>3</sup>

### **Cuello uterino**

El cáncer invasor de cuello uterino fue incluido en 1993 en el listado de enfermedades marcadoras de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y las lesiones preneoplásicas se consideraron manifestaciones categoría B de la clasificación del CDC.<sup>21</sup> Se estima que las mujeres con VIH al menos duplican la prevalencia de VPH en relación a las mujeres VIH negativas.<sup>1</sup>

Se estima una incidencia de cáncer cervical invasivo 3-6 veces mayor que la población general con una prevalencia de neoplasia intraepitelial entre 20 y 40%.<sup>22-24</sup> Un meta-análisis publicado en 2020 mostró que un riesgo de cáncer de cuello es 6 veces mayor en las mujeres con VIH. Se estima que el 5.8% de los nuevos diagnósticos de cáncer de cuello uterino en 2018 ocurrieron en mujeres con VIH, principalmente en algunas regiones de África.<sup>25</sup> Otro estudio que evaluó cohortes de distintas regiones del mundo evidenció altas tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con VIH con TARV, siendo el riesgo mayor en mujeres que inician TARV en África y América Latina.<sup>26</sup> También se observó que este grupo tiene riesgo aumentado de adquirir infección por VPH y de progresión a CIN 3.<sup>9,27-29</sup> Si bien no ha habido una clara disminución de su incidencia desde la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia,<sup>9</sup> hay estudios que muestran que la realización de controles ginecológicos adecuados disminuye este efecto.<sup>30</sup>

### **Ano**

El cáncer anal, de muy baja frecuencia en población general (1-2 casos/100.000 personas-año), ha pasado a ser uno de los cánceres no defintorios de SIDA más frecuentes en la era del tratamiento antirretroviral combinado afectando en mayor medida a los HSH.<sup>31-33</sup> Se estima una prevalencia de 30 veces superior a la de la población general<sup>32</sup>, 7 veces mayor en mujeres con VIH, 2-5 veces mayor en HSH con VIH que en HSH sin VIH<sup>19,32</sup> y 80 veces mayor en HSH con VIH que en los hombres de la población general.<sup>19,34</sup>

Varios estudios han evidenciado un aumento de la incidencia de cáncer anal después del tratamiento antirretroviral combinado, pasando de 10,5-35 casos /100000 personas-año a 42,3-92/100000 personas-año.<sup>8,35,36</sup>

Un bajo valor de CD4 nadir se ha asociado con este cáncer. Al mismo tiempo, el efecto del TARV resulta controvertido en esta patología pero debe considerarse el aumento de la expectativa de vida de las personas con VIH y el hecho de que la incidencia de cáncer anal aumenta exponencialmente con la edad.<sup>4,37</sup> Por otro lado, recién a partir de la publicación del estudio ANCHOR (Anal Cancer HSIL Outcomes Research) en junio de 2022 se demostró la utilidad del tratamiento oportuno de las lesiones intraepiteliales anales de alto grado para prevenir el cáncer anal.<sup>38</sup>

### **Otras localizaciones genitales**

Un estudio de la cohorte Kaiser Permanente evidenció que la incidencia de varios cánceres, incluyendo aquellos relacionados a VPH, estaba aumentada en población VIH, siendo el riesgo de presentar cáncer de vagina y vulva 19,5 veces mayor que en la población general, el de cáncer de pene 5,8 veces mayor y 2 veces mayor para los cánceres orales asociados a VPH.<sup>9</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

### Lesiones asociadas a VPH

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

- Examen clínico
- Citología
- Biopsia

En los estudios anatomopatológicos, las lesiones de bajo grado, incluyendo los condilomas se denominan lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL, por su nombre en inglés, low-grade squamous intraepithelial lesion) en la citología y neoplasia intraepitelial grado 1 en la histología. Las lesiones de alto grado se denominan lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL, por su nombre en inglés high-grade squamous intraepithelial lesions) en la citología y neoplasias intraepiteliales grados 2 y 3 en la histología.<sup>1</sup> En los casos de diagnósticos de neoplasias intraepiteliales grado 2, se sugiere la realización de tinción con marcadores moleculares como la p16, que permite establecer la verdadera lesión precursora de cáncer en las neoplasias intraepiteliales anales (AIN) 2.

### Pruebas moleculares para detección de VPH

Existen diferentes pruebas que permiten determinar la presencia de VPH. Algunas permiten diferenciar sólo la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico, otras permiten identificar genotipos individuales. Las pruebas que permiten determinar la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico (ya sea a través de la detección de VPH de alto riesgo -como la captura híbrida, o el test de Roche que permite diferenciar la presencia de VPH-16 y VPH-18 y otros genotipos de alto riesgo- o los test que permiten identificar genotipos) están aprobadas para su uso en contexto del tamizaje de cáncer de cuello uterino junto a la citología, evaluación de citologías anormales, seguimiento postratamiento de lesiones preneoplásicas. Estas pruebas están aprobadas sólo para muestras cervicales.<sup>3</sup> No deben ser utilizadas por el momento en la práctica clínica para otras localizaciones.

## TRATAMIENTO

---

No existe tratamiento antiviral específico frente al VPH. Los tratamientos utilizados tienden al tratamiento de las lesiones y no difieren de los utilizados en personas VIH negativas.

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

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

Tratamientos aplicados directamente por el paciente:

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

\*Estos productos pueden debilitar el látex de los preservativos

Tratamientos administrados por un médico:

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

## Lesiones intraepiteliales y cáncer

Se debe consultar con el especialista. En todos los casos se debe considerar la localización y extensión de la lesión y el grado histológico. Los tratamientos no varían en relación a los utilizados en la población sin VIH.<sup>3,39,40</sup>

- Lesiones de bajo grado: habitualmente no se tratan pero requieren un control más frecuente, y debe evaluarse su persistencia y extensión.
- Neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado: pueden tratarse con ablación (crioterapia, láser, electrocauterización, coagulación fría) o métodos escisionales (conización, LEEP). En casos de lesión de alto grado recurrente puede realizarse histerectomía.
- Neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales de bajo grado: pueden manejarse igual que las verrugas.
- Lesiones anales: pueden tratarse con tratamientos tópicos (5- fluorouracilo o imiquimod) o ablativos (coagulación infrarroja, crioterapia, láser, cirugía). Aún queda por definir cuál es la mejor estrategia.
- Cáncer cervical invasor, el vaginal y el vulvar se tratan igual que la población general aunque parecería haber más tasas de recaídas en la población con VIH.
- Cáncer anal se trata habitualmente con quimio y radioterapia.<sup>41</sup>

## PREVENCIÓN

### Vacunas

Actualmente está disponible en nuestro país la vacuna Gardasil® (Glaxo Smith Kline) que incluye los genotipos VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18 (esquema 0, 2, 6 meses), aprobada para uso tanto en varones como mujeres.<sup>42</sup> Ha sido aprobada la vacuna para VPH de 9 genotipos (Gardasil 9®) que agrega cobertura para 5 genotipos de alto riesgo adicionales (VPH 31, 33, 45, 52, 58) a los ya existentes pero no está disponible en Argentina. Aún se están realizando estudios con esta vacuna en población VIH. Hay estudios que han mostrado inmunogenicidad pero falta más información sobre eficacia.<sup>41,43,44</sup>

Se recomienda la vacunación para VPH en personas inmunocomprometidas, incluyendo las personas con VIH, hasta los 26 años si no han sido vacunados previamente o no completaron las 3 dosis (0, 2, 6 meses).<sup>45</sup> En Argentina, desde el año 2014 el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles provee la vacuna cuadrivalente contra VPH para todas las personas con VIH que tengan entre 11 y 26 años.<sup>46</sup> Si bien el esquema de vacunación en adolescentes consta de dos dosis (0 y 6 meses), la indicación en población inmunosuprimida (incluidas todas las personas con VIH) continúa siendo 3 dosis ya que no hay datos de inmunogenicidad con el esquema de 2 dosis.<sup>47</sup>

Hay estudios que han mostrado que las vacunas son seguras e inmunogénicas en personas con VIH, aunque faltan aún datos de eficacia.<sup>45</sup>

## Otras medidas de prevención primaria

Otras medidas preventivas incluyen el uso consistente y adecuado de preservativo ya que puede disminuir las posibilidades de adquirir y transmitir el virus, pero el VPH puede infectar áreas no cubiertas por lo cual pueden no ser completamente seguros. La limitación del número de parejas y la abstinencia sexual también han sido propuestas.<sup>3,41,48</sup>

## Tamizaje de cáncer cervical

En toda mujer diagnosticada con VIH (o cualquier persona con útero con VIH) es esencial un control ginecológico periódico, que incluya un examen clínico, una toma de muestra para estudio citológico y la biopsia de cualquier lesión sospechosa tanto de vulva, vagina o cérvix. Se recomienda la colposcopia inicial tanto de la vagina, como de la vulva y el cérvix debido al alto riesgo de enfermedad multifocal en esta población. Algunos países han incorporado los estudios de detección de VPH-AR.

Se recomienda iniciar los controles dentro del primer año del inicio de relaciones sexuales o dentro del primer año de diagnóstico de VIH si ya inició actividad sexual. La frecuencia de los controles se fue espaciando y depende de los resultados y los métodos disponibles, variando entre 1-3 años. En personas con diagnóstico de VPH-AR o lesión citológica o antecedentes de lesión asociada a VPH deben hacerse los controles más frecuentes.<sup>3,41,49,50</sup>

- **Citología:** También se la conoce como Papanicolaou o Pap. En nuestro país está disponible la citología convencional (hay guías internacionales que recomiendan la citología líquida). Puede realizarse como primer método de tamizaje o en conjunto con la prueba de VPH (co-test, dependiendo de la disponibilidad y de la edad de la persona). En las personas menores de 30 años se recomienda usar citología como método primario de tamizaje.
- **Colposcopia:** algunos lo hacen en conjunto con la citología y otras guías la recomiendan sólo si la citología es anormal o frente a una prueba positiva para VPH-AR. En este último contexto es fundamental poder realizarla, porque además de apoyar al diagnóstico, permite ayudar a definir estrategias de tratamiento.
- **Prueba de detección de VPH:** Son pruebas de detección de VPH-AR a través de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Su uso se ha extendido cada vez más como método de tamizaje para cáncer de cuello uterino y es el método de elección para la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, la citología sigue siendo el más frecuente y la recomendación es continuar con los programas de tamizaje existentes hasta que haya mayor disponibilidad. Argentina continúa en el proceso de transición, revisando las prácticas de tamizaje en población general, incorporando técnicas moleculares que mejoran la capacidad para detectar los casos de lesiones preneoplásicas. Es importante recordar que, en la práctica clínica, la prueba de detección de VPH no debe realizarse antes de los 30 años de edad (algunas técnicas están aprobadas para uso a partir de los 25 años), por la elevada frecuencia de infección con VPH-AR transitoria en mujeres jóvenes. La Coordinación de Salud Sexual, VIH e Infecciones de Transmisión Sexual del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires ha incorporado la prueba de detección de VPH de alto riesgo como parte de la evaluación ginecológica de las pacientes con VIH. Este estudio se realiza en el Hospital Javier F. Muñiz.

## Tamizaje de cáncer anal

Hasta hace poco tiempo, el tamizaje de cáncer anal estaba menos establecido y hay controversia sobre su costo efectividad.<sup>48</sup> Sin embargo varias guías de seguimiento recomendaban hacerlo.<sup>48,49,32,41,51</sup>

Recién en junio de 2022, se publicaron los primeros resultados del estudio ANCHOR, el primer estudio que mostró la efectividad del tratamiento de las lesiones preneoplásicas anales en la reducción del riesgo de cáncer anal. Este estudio comparó la incidencia de cáncer anal en personas con VIH con diagnóstico de lesión anal de alto grado que fueron aleatorizados a recibir tratamiento o hacer control; el grupo tratado mostró una reducción del 57% en el riesgo de desarrollar cáncer. La rama control del estudio fue interrumpida y estos hallazgos probablemente impacten en las prácticas de tamizaje que se desarrollarán a partir de ahora.<sup>38</sup> Se han propuesto varios métodos de tamizaje en diversas combinaciones aunque actualmente queda por definir los métodos adecuados en distintos contextos.<sup>32</sup> Las poblaciones en quienes se recomienda el tami-

zaje son quienes se consideran con mayor riesgo de cáncer anal, incluyendo los HSH con VIH, mujeres con lesiones ginecológicas asociadas a VPH y se está revisando la situación de otras poblaciones como hombres no HSH con VIH.<sup>41,49,52</sup>

- Inspección visual y tacto rectal: el tacto rectal permite detectar un cáncer en forma temprana. Es la recomendación cuando no hay disponibilidad de anoscopía de alta resolución.
- Citología anal: similar a la citología cervical, permite detectar células anormales. Se debe tener en cuenta que la citología anal no es similar a la de cuello uterino y que requiere mayor entrenamiento. Por otro lado, la citología sólo debe realizarse si hay asegurado un circuito para realización de anoscopía de alta resolución y biopsia.
- Anoscopía de alta resolución: Si la citología evidencia lesión intraepitelial, para poder evaluar en forma más precisa la región y de ser necesario, poder tomar biopsia o para controlar luego de tratamientos.
- Pruebas de VPH de alto riesgo: por el momento no están indicadas en el tamizaje de cáncer anal, ya que en las poblaciones objetivo suele haber alta prevalencia de infección anal por VPH.<sup>3</sup> Sin embargo, esto podría cambiar en un futuro.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

Es fundamental el manejo interdisciplinario. Los cambios en la inmunidad y otros parámetros biológicos como cambios hormonales en el embarazo y posparto pueden afectar la infección por VPH.<sup>53</sup> Hay estudios en mujeres embarazadas con VIH donde se encontró una alta prevalencia de VPH (40,1- 96%).<sup>53,54</sup> Se ha reportado una prevalencia aumentada de infección por VPH en embarazadas así como una rápida progresión de lesiones intraepiteliales a carcinoma en el embarazo y posparto. Se ha visto que hay una disminución de la eliminación de VPH en los primeros dos trimestres.<sup>55</sup>

Es importante el control con citología en todas las mujeres embarazadas. El embarazo se puede asociar con un incremento de la frecuencia y de la tasa de crecimiento de verrugas genitales. Puede realizarse citología exocervical y colposcopia pero está contraindicada la citología endocervical. En caso de ser necesario (por ej, por citología con diagnóstico de lesión de alto grado) puede realizarse biopsia pero debe discutirse riesgos según la lesión.

En relación a los tratamientos, debe consultarse con el especialista. El podofilino está contraindicado en el embarazo. Se pueden usar ácido tricloroacético y tratamientos ablativos. El imiquimod parece seguro pero no hay datos suficientes. En los casos con cáncer o cuando hay lesiones que obstruyen el canal de parto, no se recomienda el parto vaginal.<sup>41</sup>

No se recomienda la vacunación para VPH en embarazadas.<sup>3,41</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Brickman, C. and Palefsky, J.M., Human Papillomavirus in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2015. 12(1): p. 6-15.
2. Wang, C.J., Sparano, J. and Palefsky, J.M., Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017. 26(1): p. 17-31.

3. Workowski, K.A., Bachmann, L.H., Chan, P.A., et al., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*, 2021. 70(4): p. 1-187.
4. Denny, L.A., Franceschi, S., de Sanjose, S., et al., Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012. 30 Suppl 5: p. F168-74.
5. Palefsky, J., Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009. 4(1): p. 52-6.
6. De Vuyst, H. and Franceschi, S. Human papillomavirus vaccines in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol*, 2007. 19(5): p. 470-5.
7. Clifford, G.M., Goncalves, M.A. and Franceschi, S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *Aids*, 2006. 20(18): p. 2337-44.
8. Chaturvedi, A.K., Madeleine, M.M., Biggar, R.J., et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(16): p. 1120-30.
9. Silverberg, M.J., Chao, C., Leyden, W.A., et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *Aids*, 2009. 23(17): p. 2337-45.
10. Hernandez-Ramirez, R.U., Shiels, M.S., Dubrow, R., et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*, 2017. 4(11): p. e495-e504.
11. Vulcano S; Nan M; Portnoy F et al. Nuevos desafíos en la atención ginecológica de las mujeres con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2010-2014. *Colposcopia*, 2016. 27(1): p. 6-18.
12. Machalek, D.A., Poynten, M., Jin, F., et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2012. 13(5): p. 487-500.
13. Stier, E.A., Sebring, M.C., Mendez, A.E., et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2015.
14. Videla, S., Darwich, L., Canadas, M.P., et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis*, 2013. 40(1): p. 3-10.
15. van Aar, F., Mooij, S.H., van der Sande, M.A., et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *Aids*, 2013. 27(18): p. 2921-31.
16. Jalil, E.M., Wilson, E.C., Monteiro, L., et al. High prevalence of anal high-risk HPV infection among transwomen: estimates from a Brazilian RDS study. *J Int AIDS Soc*, 2021. 24(3): p. e25691.
17. Dos Ramos Farias, M.S., Garcia, M.N., Reynaga, E., et al. First report on sexually transmitted infections among trans (male to female transvestites, transsexuals, or transgender) and male sex workers in Argentina: high HIV, HPV, HBV, and syphilis prevalence. *Int J Infect Dis*, 2011. 15(9): p. e635-40.
18. Fink V, Svidler Lopez L., Presencia G, et al. Infección por HPV de alto riesgo y lesiones intraepiteliales anales en hombres HIV positivos que tienen sexo con hombres. *Actualizaciones en sida e infectología*, 2018. 26(97): p. 12-22.
19. Palefsky, J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2008. 5(2): p. 78-85.
20. Murray Patrick, R.K., Pfaller Michael, *Medical Microbiology* 2005. Elsevier Mosby.
21. CDC, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults *MMWR* 1992. 41: p. 1-19.
22. Heard, I. Prevention of cervical cancer in women with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009. 4(1): p. 68-73.
23. Reid, E., Suneja, G., Ambinder, R.F., et al. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. 16(8): p. 986-1017.

24. World Health Organization. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acceso 8 de agosto 2022.
25. Stelzle, D., Tanaka, L.F., Lee, K.K., et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*, 2021. 9(2): p. e161-e169.
26. Rohner, E., Butikofer, L., Schmidlin, K., et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer*, 2020. 146(3): p. 601-609.
27. De Vuyst, H., Lillo, F., Broutet, N., et al. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*, 2008. 17(6): p. 545-54.
28. Engels, E.A., Biggar, R.J., Hall, H.I., et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*, 2008. 123(1): p. 187-94.
29. Patel, P., Hanson, D.L., Sullivan, P.S., et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*, 2008. 148(10): p. 728-36.
30. Massad, L.S., Seaberg, E.C., Watts, D.H., et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer*, 2009. 115(3): p. 524-30.
31. Palefsky, J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*, 2007. 15(4): p. 130-3.
32. Tong, W., Hillman, R., Kelleher, A., et al. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV Med*, 2013. 15(2): p. 65-76.
33. Palefsky, J.M., Holly, E.A., Efird, J.T., et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *Aids*, 2005. 19(13): p. 1407-14.
34. Silverberg, M.J., Lau, B., Justice, A.C., et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(7): p. 1026-34.
35. Piketty, C., Selinger-Leneman, H., Grabar, S., et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *Aids*, 2008. 22(10): p. 1203-11.
36. Bower, M., Powles, T., Newsom-Davis, T., et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 37(5): p. 1563-5.
37. Bertisch, B., Franceschi, S., Lise, M., et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 2013. 178(6): p. 877-84.
38. Palefsky, J.M., Lee, J.Y., Jay, N., et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 386(24): p. 2273-2282.
39. Deshmukh, A.A., Chiao, E.Y., Cantor, S.B., et al. Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: Clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer*, 2017. 123(23): p. 4709-4719.
40. Megill, C. and Wilkin, T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon Rectal Surg*, 2017. 28(2): p. 86-90.
41. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2022 ; Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Acceso 08 de agosto 2022.
42. Ministerio de Salud, Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. 2012.
43. Lacey, C.J. HPV vaccination in HIV infection. *Papillomavirus Res*, 2019. 8: p. 100174.

44. Zizza, A., Banchelli, F., Guido, M., et al. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 4954.
45. Markowitz, L.E., Dunne, E.F., Saraiya, M., et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2014. 63(RR-05): p. 1-30.
46. Ministerio de Salud, Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos Argentina. 2014.
47. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly epidemiological record* 2014. 89(43): p. 465-492.
48. Asboe, D., Aitken, C., Boffito, M., et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med*, 2012. 13(1): p. 1-44.
49. European AIDS Clinical Society (EACS) EACS Guidelines 11.0. 2021. Acceso 8 de agosto 2022.
50. World Health Organization, WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2021.
51. Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC, Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Versión 1.0. 2021.
52. Clifford, G.M., Georges, D., Shiels, M.S., et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*, 2021. 148(1): p. 38-47.
53. Jalil, E.M., Bastos, F.I., Melli, P.P., et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis*, 2013. 13: p. 564.
54. Tornatore, M., Goncalves, C.V., Bianchi, M.S., et al. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern Brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012. 107(2): p. 205-10.
55. Meyrelles, A.R., Siqueira, J.D., Hofer, C.B., et al. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. *Gynecol Oncol*. 128(1): p. 107-12.

# Capítulo XIII

## INFECCIONES BACTERIANAS ENTÉRICAS

**Coordinador:**

Jorge Martínez

**Autores:**

Julieta Camporro, Federico Detarsio,  
Natalia Díaz

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Las infecciones bacterianas entéricas se observan con mayor frecuencia en los pacientes VIH positivos adultos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200 cél./mm<sup>3</sup> y sin tratamiento antirretroviral.<sup>1</sup> Campylobacter, Listeria, and (possibly

El daño inmunitario y de la integridad de la membrana mucosa intestinal, asociado al uso frecuente de antiácidos y antibióticos, son algunos de los factores intestinales que favorecen el desarrollo de estas infecciones. Asimismo, a mayor grado de inmunosupresión, mayor riesgo de presentar formas graves y recurrentes de infecciones bacterianas intestinales.<sup>2</sup>

Las causas más frecuentes de diarreas bacterianas son: *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp*. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CD) es más frecuente en esta población; los factores de riesgo para su adquisición son un recuento de CD4 <50 cél./mm<sup>3</sup>, el uso de antibióticos (incluso hasta 2 meses después de haber sido suspendidos), el frecuente contacto con el ambiente hospitalario y el uso de antiácidos inhibidores de la bomba de protones, que van a facilitar la germinación de las formas esporuladas de CD y la producción de toxinas.<sup>3</sup> the FDA issued a warning with respect to the utilization of PPIs and risk of developing Clostridium difficile infections (CDI

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

La salmonelosis es más frecuente en esta población y se asocia con un riesgo 20 a 100 veces mayor de producir bacteriemia y a una mortalidad siete veces superior que la de población general.<sup>4,5</sup>

La fuente probable de infección por *Salmonella* es la ingestión de alimentos contaminados, principalmente aves y huevos, sobre todo en personas con aclorhidria.

La infección por *Campylobacter* se observa en personas VIH positivas, especialmente hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con una frecuencia de casi 40 veces más que en la población general. Se han descrito brotes de infecciones por *Campylobacter* en esta población.<sup>6</sup>

La shigelosis, también puede transmitirse por vía sexual especialmente en hombres que tienen sexo con hombres y puede presentarse con bacteriemia aunque con menor frecuencia que en la salmonelosis.<sup>7</sup>

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* es 2 veces más frecuente en esta población en relación a la población general con tasas entre 7.1 a 8.3 casos por 1000 personas/año<sup>8,9</sup> y es la principal causa de diarrea bacteriana en pacientes infectados con VIH de acuerdo a un estudio observacional realizado en la era HAART. Afecta sobre todo a pacientes con enfermedad avanzada (CD4 < 50 cél./ mm<sup>3</sup> -OR 5.2 IC95% 1.3-21.5), internados en hospitales de agudos o instituciones de tercer nivel, hipogammaglobulinemia e hipoalbuminemia. Su presencia está favorecida por el uso frecuente de antibióticos, que provoca una marcada alteración en la flora intestinal, asociado a la incapacidad del paciente de lograr una adecuada respuesta de Ig G sérica frente a las toxinas A y B del *Clostridium difficile*.<sup>10</sup> Recientemente se ha reportado una prevalencia significativamente mayor en niños VIH (+) en relación a niños VIH (-) en África (24.2% vs. 5.2%, P < 0:001).<sup>11</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Las infecciones bacterianas intestinales pueden presentarse como:

- diarrea autolimitada de corta duración.
- diarrea grave (>6 deposiciones diarias) con o sin presencia de sangre asociado a síntomas sistémicos (fiebre, decaimiento).
- bacteriemia con o sin síntomas gastrointestinales.

- bacteriemia con compromiso extraintestinal y presencia de focos secundarios.

### **Salmonella spp**

Las principales manifestaciones clínicas de la salmonelosis incluyen desde moderada gastroenteritis hasta severa o prolongada diarrea sanguinolenta, con fiebre y pérdida de peso. Puede presentarse también con sepsis sin manifestaciones gastrointestinales. Si bien puede presentarse en cualquier estadio de la infección y con cualquier valor de CD4, es más frecuente con recuentos  $<200$  cél./mm<sup>3</sup>. La bacteriemia recurrente por *Salmonella no typhi* se observa con mayor frecuencia en casos con grave inmunocompromiso (CD4  $< 50$  cél./mm<sup>3</sup>) y es una enfermedad marcador de SIDA.<sup>12,13</sup>

Raramente puede observarse la presencia de focos extraintestinales (endocarditis, osteomielitis, pielonefritis, meningitis, pulmonares, intraabdominales, endoteliales).<sup>14</sup>

### **Campylobacter spp**

La enfermedad por *Campylobacter* en las personas con inmunodeficiencia se asocia en general con diarrea prolongada, con enfermedad invasiva y con manifestaciones extraintestinales.<sup>15</sup>

### **Shigella spp**

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

### **Clostridium difficile**

La infección puede manifestarse con diversas formas clínicas, desde la portación asintomática hasta formas graves y complicadas. Habitualmente se presenta con diarrea leve a moderada y dolor abdominal con o sin fiebre. La forma grave se caracteriza por presentar colitis severa, y/o con complicaciones que requieran ingreso a Terapia Intensiva, colectomía o que provoque la muerte. Los hallazgos de laboratorio asociados a las formas severas son: leucocitosis ( $> 15.000$  cél./mm<sup>3</sup>), hipoalbuminemia ( $< 3$ gr/ dl) y aumento de los valores de creatinina ( $> 1.5$  veces el valor previo). Esta forma se observa con mayor frecuencia en mayores de 65 años y portadores de inmunocompromiso.<sup>16</sup> Las complicaciones que pueden observarse son: íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal y sepsis que requiera tratamiento quirúrgico.<sup>17</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

---

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

Para facilitar el diagnóstico de la infección bacteriana enteral se debe realizar un frotis de materia fecal con tinción para evaluar la presencia de polimorfonucleares. Para establecer el diagnóstico etiológico nos serán de utilidad el cultivo de materia fecal, el hemocultivo y también pruebas de diagnóstico molecular, como los paneles gastrointestinales que detectan virus, bacterias y parásitos. Aunque estos métodos, cada vez más utilizados, permiten un rápido diagnóstico de infecciones entéricas, se requiere del cultivo de materia fecal para conocer la sensibilidad a los antimicrobianos y también por la posibilidad de resultados falsos positivos de los métodos que detectan material genético.<sup>18,19</sup>

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

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

Los pacientes VIH positivos tienen alto riesgo de presentar infecciones por distintas especies de *Campylo-*

bacter (*C. fetus*, *C. upsaliensis*, *C. laridis*, *C. cineadi* y *C. fennelliae*) y pueden producir cuadros de bacteriemia.

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

En casos de proctitis debe realizarse una anoscopia en búsqueda de agentes de ITS ya que el linfogranuloma venéreo, el *Treponema pallidum* o *Neisseria gonorrhoeae* pueden producir síntomas similares a los descritos para colitis por *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.

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

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

# Esta técnica no se encuentra disponible en todos los centros de nuestro país.

## TRATAMIENTO

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

### Tratamiento empírico

No se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico en casos de diarrea leve a moderada (diarrea de 1 a 2 días de duración, con menos de 6 deposiciones por día, sin sangre y sin fiebre), sobre todo en pacientes con CD4 >500 células/mm<sup>3</sup>; debe hacerse hincapié en la hidratación y la dieta.

El tratamiento antibiótico empírico se recomienda en caso de diarrea grave (> 6 deposiciones/día, con sangre y/o fiebre o escalofríos) en pacientes con recuentos de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> o presencia de enfermedades marcadoras de SIDA. El tratamiento empírico recomendado es ciprofloxacina (**AIII**) o ceftriaxona (**BIII**). En caso de diarrea del viajero deberán considerarse las zonas que ha visitado por la posibilidad de microorganismos resistentes a quinolonas.<sup>20</sup>

### Tratamiento con documentación microbiológica

#### *Salmonella*

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

#### De elección

- Ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 h VO ó 400 mg cada 12 h IV (**AIII**) por 7 a 14 días en pacientes

con recuentos de CD4 >200 cél./mm<sup>3</sup>, cuadros leves y sin bacteriemia, o de 2 a 6 semanas en aquéllos con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup>.

En caso de documentarse bacteriemia se recomienda tratamiento durante 2 semanas, luego de documentar la desaparición de la misma, en los pacientes con CD4 >200 cél./mm<sup>3</sup>; en aquéllos con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup> debe prolongarse 2 a 6 semanas. El tratamiento debe prolongarse también en casos de bacteriemia persistente o en infecciones complicadas (focos secundarios) **(BIII)**.<sup>20,21</sup>

### Alternativos

- Levofloxacin 750 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- Moxifloxacin 400 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- TMP-SMX 160/800 mg cada 12 h IV o VO **(BIII)**.
- Ceftriaxona 1 g/día IV **(BIII)**.<sup>20,21</sup>

### *Campylobacter*

El tratamiento aún no está totalmente definido; incluso algunos autores proponen no indicar tratamiento en casos leves de corta duración con recuentos de CD4 >200 cél./mm<sup>3</sup>. Por otra parte, debido al incremento de la resistencia, el tratamiento deberá estar basado en los datos de sensibilidad.

En infecciones moderadas se puede iniciar con ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 h VO ó 400 mg cada 12 h IV durante 7 a 10 días; azitromicina 500 mg/ día durante 5 días **(BIII)** (no debe ser utilizada en caso de bacteriemia). No está recomendado el tratamiento supresivo crónico luego del primer episodio de infección por *Campylobacter* en pacientes VIH **(BIII)**, sin embargo pueden ocurrir recurrencias especialmente en pacientes con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup>. En la enfermedad recurrente, extender el tratamiento por 2 a 6 semanas puede ser recomendable **(BIII)**. Como en otras infecciones, el tratamiento antirretroviral y la supresión virológica, suelen reducir drásticamente el riesgo de recurrencias.<sup>20</sup>

En caso de bacteriemia: ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 h VO ó 400 mg cada 12 h IV **(BIII)** + aminoglicósido **(BIII)** durante ≥14 días **(BIII)** y durante 2 a 6 semanas en caso de bacteriemia recurrente **(BIII)**.<sup>20,21</sup>

### *Shigella*

El tratamiento está indicado para acortar la duración de la enfermedad y evitar la diseminación a contactos **(AIII)**. En pacientes con >500 CD4 cél./mm<sup>3</sup> cuya diarrea se autolimita antes de la identificación de *Shigella* en el cultivo, no se indica tratamiento antibiótico.

### De elección

- Ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 12 h VO ó 400 mg cada 12 h IV durante 7 a 10 días **(AIII)**.<sup>20,21</sup>

Existen reportes de *S. flexneri* y *S. sonnei* resistentes a ciprofloxacina especialmente en viajeros u hombres que tienen sexo con hombres. En estos casos utilizar los esquemas alternativos.<sup>22</sup>

### Alternativos

- Levofloxacin 750 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- Moxifloxacin 400 mg/día IV o VO **(BIII)**.
- TMP-SMX 160/800 mg cada 12 h IV o VO durante 7 a 10 días **(BIII)**.
- Azitromicina 500 mg/día durante 5 días **(BIII)**. No debe ser utilizada en bacteriemia.<sup>20,21</sup>

La azitromicina no ha sido evaluada en pacientes VIH y los datos son extrapolados de pacientes inmunocompetentes.<sup>23</sup>

Recientemente también se han reportado casos de *Shigella spp* resistentes a azitromicina en HSHVIH positivos.<sup>24</sup>

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

No está recomendado el tratamiento supresivo crónico luego del primer episodio de infección por *Shigella* en pacientes VIH **(BIII)**, sin embargo pueden ocurrir recurrencias especialmente en pacientes con CD4<200 cél./mm<sup>3</sup>. En la enfermedad recurrente, extender el tratamiento por 6 semanas puede ser recomendable **(BIII)**. Como en otras infecciones el tratamiento antirretroviral y la supresión virológica, suelen reducir drásticamente el riesgo de recurrencias.

### ***Clostridium difficile***

El tratamiento se basa en medidas generales: suspensión de antibióticos, en la medida de lo posible; administrar adecuada hidratación y manejo del medio interno. Los agentes antidiarreicos (loperamida, difenoxilato) pueden utilizarse siempre y cuando se haya iniciado el tratamiento específico frente al CD. El tratamiento antibiótico específico frente a CD variará de acuerdo a si se trata de un primer episodio, primera recurrencia o sucesivas recurrencias (Cuadro I).<sup>25-28</sup>

**Cuadro I**

<b>Forma clínica de presentación</b>	<b>Tratamiento Recomendado</b>	<b>Tratamiento alternativo</b>	<b>Duración</b>
Primer episodio Forma Leve a Moderada	Vancomicina 125 mg c/6 h VO <b>(AI)</b> o Fidaxomicina <sup>1</sup>	Metronidazol 500 mg c/8 h VO o IV <b>(CII)</b>	10 días
Primer episodio Forma Severa	Vancomicina 125 mg c/6 h VO <b>(AI)</b> o Fidaxomicina 200 mg cada 12 h	Fidaxomicina <sup>1</sup> 200 mg c/12 h VO <b>(BI)</b>	10 días  10 días
Primera recurrencia	Vancomicina 125 mg c/6 h VO durante 14 días seguida de dosis decrecientes por 4 semanas más <sup>2</sup> <b>(BII)</b> + Bezlotoxumab <sup>3</sup>		14 días Dosis decrecientes durante 4 sem
Recurrencias posteriores *	TMF <sup>4</sup> o Vancomicina 125 mg c/6 h VO durante 14 días seguida de dosis decrecientes	-	≥1 infusión <sup>5</sup>  14 días Dosis decrecientes durante 4 sem <sup>2</sup>
	Fidaxomicina 200 mg c/12 h VO <b>(BII)</b>	-	10 días
	Combinaciones de antibióticos <sup>2</sup>		Variable

1 No disponible actualmente en Argentina. Alto costo

2 Luego de tratamiento durante 2 semanas con VAN 125 mg cada 6 h, continuar con 125 mg cada 12 h durante 1 sem, luego 125 mg cada 24 h durante 1 sem, luego 125 mg cada 48 h, luego 125 mg cada 72 durante 1 sem. Menor experiencia en pacientes VIH positivos.

3 No disponible actualmente en Argentina – Recomendado en pacientes con > 3 factores de riesgo de recurrencia.

4 Mayor eficacia con más de una infusión.

5 Ver recomendaciones en publicaciones específicas de la especialidad.

No se han reportado estudios con trasplante de materia fecal (TMF) en pacientes VIH positivos. Solo reporte de casos con resultados exitosos y sin complicaciones.<sup>29,30</sup> En nuestra experiencia hemos utilizado TMF para tratamiento de 6 casos de diarrea asociada a CD refractarias y recurrentes en pacientes con SIDA (mediana de CD4: 18 cél./mm<sup>3</sup>) y observamos excelente respuesta con una infusión sin recurrencias a las 8 semanas. Ninguno de los casos presentó efectos adversos graves (Martínez JV y col. en prensa).

## PREVENCIÓN

---

### Prevención primaria

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

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

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

### Profilaxis primaria

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

### Profilaxis secundaria

Debe considerarse la profilaxis secundaria para salmonelosis en casos de bacteriemia recurrente **(BIII)**, gastroenteritis recurrente con o sin bacteriemia y en pacientes con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup> y diarrea grave **(BIII)**. La profilaxis puede suspenderse cuando los valores de CD4 aumentan a > 200 cél./mm<sup>3</sup> y con cargas virales indetectables durante > 6 meses luego de iniciado el TARV **(CII)**.

La profilaxis no está indicada en la infección por *Campylobacter* o *Shigella* **(CIII)**. Ante casos de recurrencia, como se menciona en el apartado de tratamiento específico, puede ser recomendable extender el tratamiento por 2 a 6 semanas **(BIII)**.

No existen tratamientos con antibióticos como prevención de un primer episodio de diarrea asociada a CD ni para prevenir las recurrencias. La utilización de probióticos sería una alternativa, sin embargo no existen trabajos en pacientes VIH positivos que avalen una recomendación. No deben administrarse en pacientes con recuentos de CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup> por el riesgo de complicaciones sistémicas (funguemia por *Sacharomyces boulardii*).

En los pacientes internados por diarrea asociada a CD deben mantenerse las medidas de precaución de contacto durante toda la internación o al menos hasta la desaparición de la diarrea (habitación individual

o cohortes, sobre todo en pacientes incontinentes; uso de guantes, camisolín y adecuado lavado de manos, preferentemente con agua y jabón) **(AI)**.

## CONSIDERACIONES PARA EL INICIO EL TARV

---

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

## TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

### Ciprofloxacina

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

Sobre el sistema nervioso central: cefalea, insomnio.

Piel: exantema, angioedema.

Laboratorio: aumento de fosfatasa, transaminasas y creatininemia.

### Azitromicina

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

Sistema nervioso central: ototoxicidad.

Laboratorio: leucopenia, aumento de transaminasas.

### Vancomicina VO

Debe aclararse que puede utilizarse por VO la ampolla utilizada para vía IV con igual eficacia y escasos efectos adversos.<sup>31</sup> Existe una presentación de vancomicina en cápsulas que no ofrece ventajas y tiene un costo muy superior; existen preparaciones magistrales muy bien toleradas.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

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

De acuerdo al perfil de seguridad en el embarazo, azitromicina y ceftriaxona son los antibióticos recomendados dependiendo siempre del agente aislado y la sensibilidad **(BIII)**.<sup>32</sup>

Las quinolonas pueden utilizarse en las embarazadas VIH positivas cuando están indicadas de primera línea o cuando exista fallo a otra droga utilizada previamente **(BIII)**. Debe evitarse utilizar TMP-SMX en el primer

trimestre por el riesgo de defectos en el cierre del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, o en el árbol urinario **(BIII)** y al final del embarazo por mayor riesgo de kernicterus.<sup>33,34</sup>

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

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 84–93.
2. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1621–7.
3. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, et al. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Inov Pharm* 2021; 12: 21.
4. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, et al. Incidence of salmonellosis in patients with aids. *J Infect Dis* 1987; 156: 998–1002.
5. Sullivan M, Feinberg J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 149–65.
6. Gaudreau C, Helferty M, Sylvestre JL, et al. Campylobacter coli outbreak in men who have sex with men, Quebec, Canada, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 764–7.
7. Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: The role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 327–34.
8. Haines CF, Moore RD, Bartlett JG, et al. Clostridium difficile in a HIV-infected cohort: Incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Aids* 2013; 27: 2799–807.
9. Imlay H, Kaul D, Rao K. Risk factors for Clostridium difficile infection in HIV-infected patients. *SAGE Open Med* 2016; 4: 205031211668429.
10. Collini PJ, Kuijper E, Dockrell DH. Clostridium difficile infection in patients with HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10: 273–82.
11. Seugendo M, Hokororo A, Kabyemera R, et al. High Clostridium difficile Infection among HIV-Infected Children with Diarrhea in a Tertiary Hospital in Mwanza, Tanzania. *Int J Pediatr (United Kingdom)* 2020; 2020.
12. Kovacs A, Leaf HL, S SM. Bacterial infections. *Manag HIV-Infected Patient Part II Med Clinics North Am* 1997; 81: 319–43.
13. Levine WC, Buehler JW, Bean NH, et al. Epidemiology of nontyphoidal salmonella bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. *J Infect Dis* 1991; 164: 133–6.
14. Gruenewald R, Blum S, Chan J. Relationship between human immunodeficiency virus infection and salmonellosis in 20- to 59-year-old residents of new york city. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 358–63.
15. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, et al. Campylobacter Bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 319–30.
16. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to Prevent Clostridium difficile Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 628–45.
17. Leffler DA, Lamont T. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1539–48.

18. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: e45–80.
19. States U, Iwamoto M, Huang JY, et al. Bacterial Enteric Infections Detected by Culture-Independent Diagnostic Tests. 2015; 64: 2012–4.
20. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institute of Health and the HIV association of the Infectious Disease. 2022; : 1–12.
21. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*. 2021.
22. Bowen A, Hurd J, Hoover C, et al. Importation and domestic transmission of *Shigella sonnei* resistant to ciprofloxacin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 318–20.
23. Khan WA, Seas C, Dhar U, et al. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 697–703.
24. Heiman KE, Karlsson M, Grass J, et al. *Shigella* with Decreased Susceptibility to Azithromycin Among Men Who Have Sex with Men - United States, 2002-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 132–3.
25. Barcán L, Ducatenzeiler L, Bangher M del C, et al. Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por *Clostridioides difficile*. *Med (Buenos Aires)* 2020; 80: 1–32.
26. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of postoperative. *Rev Esp Quimioter* 2020; 33: 151–75.
27. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1124–47.
28. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1029–44.
29. Martínez-Ayala P, González-Hernández LA, Amador-Lara F, et al. Fecal microbiota transplantation for severe complicated *C. difficile* colitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84: 110–2.
30. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018.
31. Bass SN, Lam SW, Bauer SR, et al. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2015; 28: 183–8.
32. Bérard A, Sheehy O, Zhao J-P, et al. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 1241–8.
33. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 637–46.
34. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists During Pregnancy. *Pediatr Phys Ther* 2001; 153: 961–8.

# Capítulo XIV

## INFECCIONES BACTERIANAS RESPIRATORIAS

**Coordinadora:**

Carina Cesar

**Autores:**

Flavio Rotryng, Valeria Tudanca

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Aunque la neumonía bacteriana es una causa común de morbimortalidad en las personas con infección por VIH, su incidencia disminuyó de 22,7 episodios por 100 años-persona en la era pre TARV a 9,1 episodios por 100 años-persona a partir de 1997 con la introducción de éste.<sup>1,2</sup> Aun así, es frecuente en todos los estadios de la infección por VIH.<sup>3</sup> La enfermedad invasiva por neumococo es 150-300 veces mayor respecto de los controles sanos, y aumenta proporcionalmente con el descenso de los CD4. Al igual que en la población general, su incidencia aumenta en pacientes fumadores siendo el alcohol, el uso de drogas inyectables, las hepatitis virales crónicas, el EPOC, insuficiencia cardíaca y la obesidad otros factores asociados con mayor riesgo.<sup>4</sup>

La neumonía bacteriana recurrente, definida por dos o más episodios durante un año, es una enfermedad definitoria de SIDA.

Con el advenimiento del TARV, al igual que la disminución en la incidencia de neumonías bacterianas, se ha observado una menor tasa de hospitalización por esta causa.

En pacientes bajo TARV con CV indetectable y recuentos de CD4 >350 cél./mm<sup>3</sup>, el curso clínico y la evolución de la neumonía en estas personas parecen ser similares a los de las personas sin VIH.

## ETIOLOGÍA

---

Los agentes etiológicos más frecuentemente hallados en neumonías bacterianas en PVVIH no parecen diferir sustancialmente de los hallados en el resto de la población, siendo *Streptococcus pneumoniae* el agente etiológico más frecuente, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

*S. pneumoniae* y *S. aureus* pueden complicar una infección previa de gripe.

Si bien *Rodococcus equi* es un agente etiológico poco frecuente de neumonías, tiene mucha mayor incidencia en huéspedes inmunosuprimidos, especialmente PVVIH.

## NEUMONÍA POR *Streptococcus pneumoniae*

---

### Manifestaciones clínicas

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

Las PVVIH bajo TARV no ven afectada significativamente la respuesta al tratamiento ni incrementada la mortalidad pero presentan una mayor tasa de recurrencias (8%-25%) y de enfermedad invasiva que la población general.

### Diagnóstico

Ante la sospecha de neumonía bacteriana se debe solicitar una radiografía de tórax. Los hallazgos radiológicos son de consolidación lobar o bronconeumónica, con o sin presencia de derrame pleural.

Se recomienda solicitar estudios microbiológicos (esputo, hemocultivos) sólo en pacientes que se hospitalizan por neumonía.

Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los casos. En esputo se debe solicitar coloración de Gram (sensibilidad 80%) y cultivo (sensibilidad 50%). El uso de antígeno urinario es sugerido por algunas guías (IDSA/NIH) para los pacientes con cuadros graves.

Los tratamientos empíricos debieran iniciarse idealmente luego de tomar los cultivos, pero esto no debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico.

## Tratamiento

**Tabla I: Tratamiento empírico inicial de neumonía bacteriana<sup>5-8</sup>**

Paciente ambulatorio	Paciente internado en sala general	Paciente internado en cuidados intensivos
<p>Amoxicilina 875 a 1000 mg c/ 12 h VO<sup>a</sup></p> <p>Amoxicilina-Ác Clavulánico 875/125 mg c/ 12 h VO</p> <p>Duración del tratamiento: 5-7 días</p> <p><b>Alternativas (alergia a <math>\beta</math>-lactámicos):</b> Claritromicina 500 mg c/ 12 h VO Levofloxacina 750 mg c/ 24 h VO</p>	<p>Ampicilina + sulbactam 1.5 g c/ 6 h IV +/- Claritromicina 500 mg c/ 12 h VO</p> <p><b>Alternativas:</b> Levofloxacina 750 mg/día VO o IV</p>	<p>Ampicilina + sulbactam 1.5 g c/ 6 h IV + Claritromicina 500 mg c/ 12 h VO o IV</p> <p><b>Alternativas (ej: alergia a <math>\beta</math>-lactámicos):</b> levofloxacina 750 mg/día VO o IV</p> <p><b>Con factores de riesgo para <i>Pseudomonas</i><sup>b</sup>:</b> Cefepime 2 g EV c/ 8 h o Piperacilina/tazobactam 4.5 g IV c/ 8 h + Claritromicina 500 mg c/ 12 h VO o IV</p> <p><b>Con riesgo de <i>S. aureus</i> metilino resistente<sup>c</sup>:</b> Agregar al esquema de tratamiento de elección: Vancomicina 15 mg/kg c/ 12 h<sup>d</sup> ± clindamicina 600 mg c/ 8 h o linezolid 600 mg c/ 12 h</p>

- En personas menores de 60 años, no tabaquistas y sin otras comorbilidades.
- Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias, fibrosis quística), EPOC grave con uso de oxígeno domiciliario, uso prolongado de esteroides sistémicos, haber recibido recientemente antibióticos de amplio espectro.
- Pacientes jóvenes previamente sanos con neumonía severa y rápidamente progresiva, infiltrados cavitados, hemoptisis, influenza previa, usuarios de drogas endovenosas, rash, leucopenia, infecciones de piel y partes blandas recientes o concomitantes.
- En el paciente crítico, se debe utilizar siempre dosis de carga de 25 a 30 mg/kg y luego 30 mg/kg/día repartido en 2/3 administraciones o en infusión continua.

**Tabla 2: Tratamiento dirigido para *Streptococcus pneumoniae***

Tratamiento electivo	Tratamiento alternativo	Evolución esperada	Duración
<p><b>Ambulatorio:</b> amoxicilina<sup>a</sup> 1 g c/8 h VO</p> <p><b>Internación:</b> ampicilina<sup>a</sup> 1 g c/6 h IV o penicilina<sup>a</sup> 3000000 c/4 -6 h IV</p> <p>Duración del tratamiento: 5-7 días</p>	<p><b>Alergia a β-lactámicos:</b></p> <p><b>Ambulatorio:</b> Levofloxacina 750 mg c/ 24 h VO o Eritromicina<sup>b</sup> 500 mg c/8 h VO o Claritromicina<sup>b</sup> 500 mg c/12 h VO o Azitromicina<sup>b</sup> 500 mg c/24 h VO o Clindamicina<sup>b</sup> 600 mg c/8 h VO</p> <p><b>Internación:</b> Levofloxacina 750 mg c/ 24 h VO o IV o Ceftriaxona<sup>a</sup> 1-2 g c/ 24 h IV</p> <p><b>Cepas con sensibilidad disminuida a penicilina<sup>c</sup></b> según CIM a penicilina y antibiograma</p>	<p>Mejoría: 48-72 h Si no mejora, sospechar complicación: empiema, absceso, foco extrapulmonar, o más de un germen. Evaluar cobertura para anaerobios.</p>	<p>7 a 10 días si no tiene compromiso inmune grave y evoluciona sin complicaciones. Puede pasar a VO y alta si continúa estable, afebril y tiene buena tolerancia oral.</p>

NOTA: El tratamiento empírico inicial es similar al empírico inicial para neumonía bacteriana. Se sugiere definir la elección del ATB definitivo en base a la CIM a penicilina.

- a. De elección en el embarazo
- b. Sólo usar si la sensibilidad fue determinada por antibiograma.
- c. Esta situación es extremadamente poco frecuente en neumonías neumocócicas en nuestro país (aproximadamente 2% de los aislamientos<sup>9</sup>).

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

Considerar el agregado de macrólidos, o mantenerlos si se incluyeron de inicio, en caso de neumonía grave de cualquier causa o bacteriémica por neumococo por su efecto antiinflamatorio.<sup>7,8</sup>

## NEUMONÍA POR *H. influenzae*

### Manifestaciones clínicas

Las infecciones pulmonares por *H. influenzae* se presentan en forma aguda y con fiebre, tos y expectoración mucopurulenta. Tienen una incidencia 100 veces mayor respecto a controles sanos, aún bajo TARV y con niveles aceptables de CD4.<sup>10</sup> La mayoría de las infecciones son causadas por cepas no capsuladas.

La presentación radiológica suele ser de tipo bronconeumónica.

## Diagnóstico

Se recomienda solicitar estudios microbiológicos (esputo, hemocultivos) sólo en pacientes que se hospitalizan por neumonía. En esputo solicitar examen directo (coloración de Gram, sensibilidad 80%) y cultivo (sensibilidad 50%). La sensibilidad del hemocultivo es del 20%-40%. Pueden usarse también nuevas técnicas como PCR multiplex en esputo, aunque no están validadas especialmente para esta población; y los costos son elevados.<sup>11</sup>

## Tratamiento

**Tabla 3: Tratamiento dirigido para *H. influenzae***<sup>5, 12, 13</sup>

Tratamiento electivo	Tratamiento alternativo	Evolución Esperada	Duración
<p><b>Ambulatorio:</b> amoxicilina<sup>b</sup> 1 g c/8 h VO</p> <p>Si B-lactamasa (+): amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/ 12 h VO</p> <p><b>Internación</b> ampicilina 1 g c/6 h IV</p> <p>Si B-lactamasa (+): ampicilina-sulbactam 1.5g c/6 h IV</p>	<p><b>Ambulatorio:</b> Ciprofloxacina 500 mg cada 12 h VO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o levofloxacina 750 mg cada 24 h VO</li> <li>o Azitromicina<sup>a</sup> 500 mg c/24 h VO</li> <li>o claritromicina<sup>a</sup> 500 mg c/12 h VO</li> </ul> <p><b>Internación</b> Ciprofloxacina 400 mg cada 12 h IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Levofloxacina 750 mg cada 24 h IV</li> <li>o ceftriaxona 1g IV c/12h<sup>b</sup></li> </ul>	<p>Mejoría 48-72 h Caso contrario, sospechar complicaciones (ver <i>S. pneumoniae</i>).</p>	<p>7 a 10 días si evoluciona sin complicaciones y no tiene compromiso inmune grave. Puede pasar a VO y alta si evoluciona estable, afebril y con buena tolerancia oral.</p>

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

b. De elección en la embarazada (Clase B)

NOTA: El uso prolongado de azitromicina como profilaxis no parece tener impacto en la sensibilidad de *Haemophilus spp.*<sup>14</sup> Si la cepa es productora de betalactamasa puede tener también resistencia a macrólidos.

## NEUMONÍA POR RHODOCOCCLUS EQUI

### Introducción

Se trata de un cocobacilo facultativo, Gram-positivo y parcialmente ácido-alcohol resistente. Clásicamente está descrito como agente causal de bronconeumonías en caballos, esporádicamente afecta a otros animales (vacas, ovejas, cerdos y gatos). Se encuentra presente en el suelo contaminado con heces de animales.<sup>15</sup> El modo de transmisión es por inhalación, ingestión o contaminación de heridas con material (suelo, agua, etcétera) contaminado con heces de animales. Tiene mayor incidencia en los meses con temperaturas cálidas.

Es una infección poco frecuente en humanos y se la observa en la mayoría de los casos en pacientes con compromiso inmunológico grave, sobre todo en PVVIH, que representan los 2/3 del total de pacientes inmunocomprometidos afectados. Los casos en pacientes inmunocompetentes son excepcionales.

En PVVIH con bajos recuentos de CD4 (<200), produce neumonías graves, bacteriemia e infección diseminada; con una mortalidad reportada de alrededor del 50% (siendo del 20%-25% en pacientes inmunocomprometidos noVIH y del 11% en inmunocompetentes).<sup>15,16</sup> Aún con tratamiento adecuado el riesgo relativo de muerte en PVVIH sin TARV es de 53 veces más.

Se han reportado casos en los 5 continentes, con una marcada disminución de estos en PVVIH desde el inicio del TARV.

### **Manifestaciones clínicas**

La forma de presentación clínica más común (≥80%) constituye un compromiso pulmonar invasivo, generando neumonía necrotizante o absceso de pulmón en pacientes inmunocomprometidos con antecedentes de exposición a caballos, ganado, gatos, perros. Esto es debido a que *R. equi* es un microorganismo predominantemente intracelular; se multiplica en macrófagos y forma granulomas que se caseifican. La neumonía es de curso subagudo y se presenta habitualmente con tos e hipertermia. Las imágenes radiológicas evidencian cavitación y/o consolidación.

Las manifestaciones extrapulmonares son ocasionales y se pueden observar: endoftalmítis, abscesos, osteomielitis, artritis séptica, osteítis, peritonitis, meningitis, pericarditis, linfadenopatías, linfangitis, diarrea sangui-nolenta y fiebre de origen desconocido.

Se observan recaídas frecuentemente, con la consecuente elevada morbimortalidad.

### **Diagnóstico**

*R. equi* es fácilmente cultivado con los métodos convencionales de sangre y esputo, pero las colonias típicas pueden no aparecer por 4 a 7 días. Es aconsejable realizar, siempre que sea posible, pruebas de sensibilidad antimicrobiana con el objeto de optimizar el tratamiento antibiótico.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Nocardia* spp y hongos como por ej. *Aspergillus* sp.

### **Tratamiento**

Si bien hay estudios que demuestran que agentes únicos pueden ser efectivos (vancomicina, imipenem, rifampicina), se observó que con el uso combinado se limita la emergencia de resistencia. Se ha observado resistencia intratratamiento con eritromicina, TMS y rifampicina en monoterapia. Por este motivo, numerosos autores recomiendan el uso combinado de antibióticos. Si es posible, incluir alguna droga con adecuada penetración intracelular (rifampicina, eritromicina, minociclina, imipenem).

Se sugiere como tratamiento inicial una combinación de dos antibióticos, preferentemente EV (vancomicina más imipenem; o alguno de estos dos agentes más rifampicina, ciprofloxacina ó eritromicina); seguido por rifampicina + ciprofloxacina, eritromicina o minociclina.<sup>15,16</sup>

Clásicamente, se recomendó que el tratamiento de las infecciones pulmonares sea como mínimo de 2 a 9 meses, debido a la frecuencia de recurrencias y la presentación como masas o abscesos pulmonares. Sin embargo, la mayoría de los fracasos terapéuticos o las recaídas que llevaron a estas recomendaciones ocurrían en la era pre TARV en PVVIH con mal *status* inmunológico y tratados con drogas bacteriostáticas.

Se han visto buenos resultados con tratamientos más cortos en los escasos reportes de esta infección en inmunocompetentes. Por este motivo, una estrategia posible sería definir los tiempos de tratamiento en relación con el estado inmunológico del huésped y la presentación clínica; aunque no existen estudios prospectivos que lo avalen. El estado inmunológico del huésped es el principal factor de éxito terapéutico, y la prolongación innecesaria del tratamiento genera interacciones, efectos adversos y emergencia de resistencias. En PVVIH bajo TARV, con CV ND y buena recuperación inmunológica es posible considerar tratamientos de aproximadamente 2 meses, con estricto control clínico al momento de la suspensión del antibiótico; y reservar tratamientos más prolongados para trasplantados, PVVIH sin TARV o con menos de 200 CD4 u otros pacientes con inmunosupresión severa.

En casos de recaídas se recomienda una nueva evaluación microbiológica dada la posibilidad de emergencia de resistencia.

En personas viviendo con VIH, se considera en la actualidad terapia de mantenimiento prolongada hasta la mejoría del estado inmunológico. Como terapia de mantenimiento está indicada ciprofloxacina o eritromicina VO. Como alternativa se puede indicar claritromicina VO. Sin embargo, algunos autores prefieren utilizar dos antibióticos.

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

**Tabla 4: Tratamiento dirigido para *R. equi***

Tratamiento inicial IV	Tratamiento de consolidación VO	Evolución Esperada	Duración	Comentarios
<p><b>Siempre combinado*</b> Al menos 2 semanas</p> <p>Vancomicina# 1 g c/ 12 h IV + / ó Imipenem 500 mg c/ 6 h IV</p> <p>asociadas a alguna de las siguientes: Ciprofloxacina 750 mg cada 12 h VO Rifampicina 600 mg/día Eritromicina 400 mg cada 6 h VO Claritromicina 500 mg cada 12 h VO Doxiciclina 100 mg cada 12 h VO o IV Minociclina 100 mg cada 12 h VO o IV Teicoplanina# 6 mg/kg/día IV Amikacina# 15 mg/kg/día IV TMS ° 800/160 mg c/ 12 h VO ó IV Clindamicina ° 300 mg c/ 8 h VO ó 600 mg c/ 8 h IV</p>	<p><b>Ajustar según antibiograma*</b></p> <p><b>Rifampicina</b></p> <p>asociadas a alguna de las siguientes:</p> <p>Ciprofloxacina Eritromicina Minociclina</p> <p>(mismas dosis)</p>	<p>La resolución radiológica suele ser lenta</p>	<p>2 semanas a 2-9 meses (evaluar estado inmunológico y presentación clínica)</p> <p><b>Mantenimiento hasta mejoría del estado inmunológico</b> Ciprofloxacina Eritromicina Claritromicina</p> <p>(mismas dosis)</p>	<p>Se recomienda la intervención quirúrgica en grandes masas o abscesos con mala o escasa respuesta al tratamiento médico</p>

\* 2 drogas útiles, al menos una con adecuada penetración intracelular.

La mayoría de las cepas ( $\geq 90\%$ ) son susceptibles a los antibióticos mencionados

# Escasa penetración intracelular

° Usar sólo con antibiograma que demuestre su sensibilidad

### Comentario

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

## PREVENCIÓN DE NEUMONÍAS BACTERIANAS

---

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

En PVVIH, se recomienda la vacunación secuencial con vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN 13) y a las 8 semanas, vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VPN23); y antigripal anual (que indirectamente tiene impacto en la prevención de neumonías bacterianas posvirales).<sup>17,18</sup> Ambas vacunas se pueden dar juntas el mismo día.

Las vacunas conjugadas para *H. influenzae tipo b* que se administran en la infancia han disminuido la tasa de infección por estas cepas, con el consecuente aumento de las infecciones por cepas no tipificables, para las cuales no se dispone de vacuna. Si bien se ha visto que las personas viviendo con VIH tienen más riesgo de infección por *Hemophilus spp.* que la población general; la mejor estrategia de prevención continúa siendo optimizar el TARV y los recuentos de CD4.

No existen vacunas disponibles para *R. equi*, por lo que la única estrategia de prevención posible es evitar la exposición en personas inmunosuprimidas y el screening de animales enfermos.

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

El diagnóstico de neumonía bacteriana en la mujer embarazada es igual que en el resto de la población, pero con apropiado cuidado durante el procedimiento radiológico.<sup>19</sup>

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

Como se mencionó previamente, las PVVIH tienen indicación de vacunación antineumocócica. Su uso no está contraindicado en el embarazo, pero, de todas formas, cuando sea factible, se recomienda que se administren previas a la gestación (ya que los datos sobre la seguridad de las mismas en el primer trimestre del embarazo son escasos).

En relación con la vacuna antigripal, se recomienda administrarla en cualquier momento de la gestación y hasta los primeros 10 días posparto; ya que tanto la infección por VIH como el embarazo tienen mayor frecuencia de formas complicadas de Influenza.

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

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Caiaffa WT, Graham, N. M, Vlahov, D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol.* 1993;138(11):909-22.
2. ClinicalInfo.gov. Community-Acquired Pneumonia (CAP) 2019 [Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/community-acquired-pneumonia-cap>].
3. McEllistrem MC, Mendelsohn AB, Pass MA, et al. Recurrent invasive pneumococcal disease in individuals with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1364-8.
4. Mussini C, Galli L, Lepri AC, et al. Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: data from the ICONA Foundation Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):339-45.
5. Lopardo G, Basombrio A, Clara L, et al. Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. *Medicina (B Aires).* 2015;75(4):245-57.
6. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, et al. Updated acute community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from the South American Working Group (ConsenSur II). *Rev Chilena Infectol.* 2010;27 Suppl 1:S9-S38.
7. Ceccato A, Cilloniz C, Martin-Loeches I, et al. Effect of Combined beta-Lactam/Macrolide Therapy on Mortality According to the Microbial Etiology and Inflammatory Status of Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2019;155(4):795-804.
8. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420-32.
9. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (INEI) ANLIS – “Dr. Carlos G. Malbrán”. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Informe-Argentina-SIREVA-II-2020 [Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2020/12/informe-resistencia-2020-argentina/>]
10. Collins LF, Havers FP, Tunali A, et al. Invasive Nontypeable Haemophilus influenzae Infection Among Adults With HIV in Metropolitan Atlanta, Georgia, 2008-2018. *JAMA.* 2019;322(24):2399-410.
11. Maartens G, Griesel R, Dube F, et al. Etiology of Pulmonary Infections in Human Immunodeficiency Virus-infected Inpatients Using Sputum Multiplex Real-time Polymerase Chain Reaction. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1147-52.
12. Ho J, Ip M. Antibiotic-Resistant Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1087-103.
13. Danneels P, Postorino MC, Strazzulla A, et al. A Retrospective Study on Amoxicillin Susceptibility in Severe Haemophilus influenzae Pneumonia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020;2020:2093468.
14. Abotsi RE, Nicol MP, McHugh G, et al. The impact of long-term azithromycin on antibiotic resistance in HIV-associated chronic lung disease. *ERJ Open Res.* 2022;8(1).
15. Folusakin Ayoade, Mohammed U. Alam. Rhodococcus Equi. StatPearls NIH bookshelf. 2020. Last Update: July 24, 2021.
16. Lin WV, Kruse RL, Yang K, et al. Diagnosis and management of pulmonary infection due to Rhodococcus equi. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3):310-5.
17. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):161-73.
18. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud. Estrategia Argentina 2017-2018. Lineamientos Vacunación contra el Neumococo - Adultos 2017 [Disponible en: <https://>

[bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-vacunacion-contr-el-neumococo-adultos](http://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-vacunacion-contr-el-neumococo-adultos).

19. Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med.* 2019;20 Suppl 3:s2-s85.

# Capítulo XV

## LEISHMANIASIS

**Coordinador:**

Ezequiel Córdova

**Autores:**

Silvia Repetto, Susana Lloveras y  
Tomás Orduna

sadi

## GENERALIDADES

---

Las leishmaniasis son un conjunto de enfermedades causadas por parásitos protozoarios del género *leishmania*, transmitidas por insectos vectores llamados genéricamente flebótomos. Se encuentran en activa dispersión en la Argentina.<sup>1-4</sup> Hasta el momento, se registraron cinco especies en nuestro país: *L. (L.) infantum*, productora de Leishmaniasis visceral (LV); *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) guyanensis* que causan Leishmaniasis tegumentaria (LT) cutánea y/o mucosa; y *L. (L.) amazonensis*, que causa Leishmaniasis tegumentaria cutánea.

En Argentina, el área endémica de LT abarca a las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, Chaco, Formosa, Misiones y Corrientes. El vector también se encuentra en Santa Fe y Entre Ríos, pero sin registro de casos humanos hasta el momento. Desde el primer caso autóctono de LV notificado en el país (Posadas, Misiones) ésta se ha ido dispersando a partir de focos de transmisión autóctona en Argentina.<sup>1-5</sup> Con respecto a la LV, de acuerdo a la OPS, Argentina se clasifica como un país con transmisión en expansión junto con Brasil y Paraguay.<sup>2</sup> En nuestro país las áreas con transmisión activa o potencial (por presencia de vector) son las provincias de Misiones, Corrientes, Entre Ríos, Santiago del Estero, Salta y Entre Ríos.<sup>6</sup>

La coinfección leishmaniasis/VIH ha sido reportada en 35 países, principalmente la forma visceral. Hasta el año 2001 fueron notificados más de 2000 casos de coinfección *Leishmania*/VIH. La mayoría de estos reportes provienen de Europa y Latinoamérica, principalmente Brasil. Sin embargo, existe un importante subregistro tanto en África como en Asia. La frecuencia de coinfección reportada de LV y VIH en la región de las Américas es creciente y actualmente es del orden de 8% del total de casos nuevos de LV.<sup>2,6</sup> Por lo tanto, es importante realizar pruebas diagnósticas para VIH en casos confirmados de LV.

La infección por VIH incrementa el riesgo de desarrollar LV entre 100 y 1000 veces, reduce la probabilidad de una respuesta terapéutica adecuada e incrementa el riesgo de recaídas. A pesar de que la incidencia ha disminuido en países desarrollados desde la introducción del tratamiento antirretroviral, la coinfección *Leishmania*/VIH sigue siendo un problema en Asia, África y Latinoamérica.<sup>2,6,8,9,10</sup>

En nuestro país ha habido casos reportados de LV en pacientes VIH positivos, pero en número muy acotado. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Madariaga, provincia de Misiones, se identificaron cuatro (17%) pacientes con coinfección de un total 24 pacientes con LV.<sup>11</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Luego de la picadura del flebótomo, los parásitos se replican en los macrófagos, y producen las distintas manifestaciones clínicas. Sin embargo, se han reportado casos de transmisión congénita, contagios por uso compartido de jeringas de drogas inyectables y transfusión de sangre.<sup>1</sup>

La mayoría de los pacientes coinfectados muestran formas clínicas atípicas debido a la desbalanceada relación huésped - parásito. Puede presentarse como leishmaniasis cutánea diseminada, como forma visceral involucrando a parásitos dermatrópicos, formas cutáneas con especies viscerotrópicas o lesiones mucosas con abundantes amastigotes en las lesiones. Así, las formas clínicas muestran alteraciones en el comportamiento biológico.<sup>12-15</sup>

### Leishmaniasis tegumentaria

La enfermedad puede manifestarse en tres formas clínicas diferentes: leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucocutánea (LMC) y leishmaniasis cutánea difusa (LCD).

La LC en pacientes VIH positivos aparece en las etapas iniciales de la infección. Clínicamente es idéntica a la enfermedad observada en personas sin coinfección, con pápulas, placas y/o úlceras en zonas expuestas del cuerpo, siendo estas últimas más frecuentes y pueden ser únicas o múltiples. Las lesiones aparecen semanas

a meses luego de la picadura del vector. Las lesiones mucosas pueden aparecer meses o años luego de las lesiones cutáneas.<sup>16</sup> Las formas atípicas caracterizadas por máculas o pápulas difusas o diseminadas también pueden ser observadas. En los pacientes con inmunosupresión profunda, pueden encontrarse lesiones en áreas no expuestas, como los genitales.<sup>16</sup>

La LMC puede ocurrir hasta varios años después de la primoinfección. Se produce por un mecanismo metastásico a través de la diseminación por vía hemática o linfática del parásito, pero con tropismo mucoso (Complejo *Leishmaniasis brasiliensis*) En los pacientes no tratados con LC, cerca de 15% progresan a la forma mucocutánea.<sup>17</sup> En los pacientes con coinfección, la evolución a esta forma es más frecuente que en personas no infectadas por el VIH.<sup>2, 15, 16.</sup>

La LCD se caracteriza por la respuesta celular deficiente del paciente y la elevada multiplicación de los parásitos en las lesiones por la ausencia del control inmunológico. Se presenta como pápulas o placas en un segmento de la superficie corporal y rápidamente puede extenderse. Las lesiones son principalmente de tipo nodular y placas que se asemejan a la lepra lepromatosa. Son frecuentes las recaídas postratamiento.<sup>2, 10</sup>

### **Leishmaniasis visceral**

El período de incubación de la leishmaniasis visceral es, en promedio, de tres meses. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad. En pacientes con VIH, los hallazgos clínicos y de laboratorio más comunes son fiebre (65-100%), malestar general (70-90%), esplenomegalia (en general moderada) (60-90%), hepatomegalia (34-85%), hepatoesplenomegalia (68-73%), linfadenopatías (12-57%), y pancitopenia (50-80%).<sup>12, 14</sup> La esplenomegalia es menos pronunciada en pacientes VIH positivos que en inmunocompetentes.<sup>12</sup> Las principales causas de muerte en estos pacientes son las infecciones bacterianas y las hemorragias.<sup>10</sup> En pacientes profundamente inmunosuprimidos, se han observado manifestaciones atípicas que afectan el tracto gastrointestinal, pulmones y piel. Incluso se han observado casos de compromiso esofágico por lo que tiene que diferenciarse de otras causas de esofagitis en pacientes VIH positivos y epidemiología compatible.<sup>14</sup> Las recaídas y la mortalidad son mayores en los pacientes coinfectados.<sup>12</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

---

Los signos y síntomas son útiles, junto a la epidemiología, para definir al paciente como sospechoso, pero insuficientes para establecer un diagnóstico definitivo. Los métodos utilizados para el diagnóstico de leishmaniasis en pacientes coinfectados son los mismos que para los pacientes sin infección por VIH.

### **Leishmaniasis tegumentaria**

El diagnóstico de certeza de la LT se realiza mediante la observación de amastigotes en las lesiones. Para ello se debe tomar muestra de raspado, biopsias o aspirados de las lesiones tomado con jeringa y solución fisiológica estéril. Se sugiere seleccionar la lesión con menor tiempo de evolución y buscar los bordes más indurados que indiquen que la lesión está activa. Se prefiere la coloración de Giemsa o similares para poder observar los parásitos en forma adecuada.<sup>2, 10</sup>

La histopatología es menos sensible debido a la distorsión que sufren los parásitos en el procedimiento de fijación y tinción en los cortes lo que dificulta la adecuada observación de los amastigotes. Sin embargo, la histopatología es relevante para el diagnóstico de formas atípicas y para el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas por otros microorganismos.<sup>2, 10</sup>

En laboratorios de mayor complejidad se realiza cultivo de material en medios especiales (medio NNN) en los que se aislarán promastigotes.<sup>10</sup>

La detección de ácidos nucleicos del parásito mediante el diagnóstico molecular, esencialmente con métodos basados en la PCR, mejora la sensibilidad diagnóstica y permite identificar la especie parasitaria. Esto es

importante para Latinoamérica ya que coexisten diferentes especies de *Leishmania* con diversos desenlaces clínicos y respuestas al tratamiento.<sup>2,10</sup>

La prueba cutánea de la leishmanina (intradermorreacción de Montenegro) puede ser útil en los estudios epidemiológicos, pero es de escaso valor en el diagnóstico de LT. No permite diferenciar cuadros actuales de infección pasada y presenta falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos y en la LCD.<sup>2,10</sup>

## Leishmaniasis Visceral

Se define como caso sospechoso toda persona que proviene de un área endémica o de otra donde esté ocurriendo un brote y presenta: fiebre de más de 2 semanas de duración, con o sin esplenomegalia, más otros hallazgos al examen físico como ser hepatomegalia, adenomegalias, y/o pérdida de peso o en resultados de la analítica de laboratorio como pancitopenia. Se considera caso confirmado a todo paciente sospechoso que tenga un diagnóstico confirmatorio de leishmaniasis por serología o por confirmación parasitológica en tejidos.<sup>6</sup>

### Métodos directos

La visualización directa de amastigotes en frotis de tejidos, su desarrollo en medios *in vitro* (medio NNN) o *in vivo* (hámster dorado) o la detección de ADN por PCR permiten un diagnóstico definitivo. El frotis (tinción con May Grünwald – Giemsa) es un método simple de realizar y de alta especificidad, pero su sensibilidad varía según la capacidad del operador y de la muestra a analizar. En la LV el bazo posee una sensibilidad del 93-99%, médula ósea 53-86% o ganglio linfático 53-65%.<sup>2,6,10</sup>

El cultivo *in vitro* o *in vivo* aumenta la sensibilidad del diagnóstico y permiten el aislamiento parasitario, pero no son herramientas de rutina, pues exigen contar con infraestructura apropiada y personal capacitado en laboratorios de referencia.

La PCR también es útil para el diagnóstico y para la tipificación de las cepas circulantes. Las muestras son aspirados de ganglios linfáticos o de médula ósea. Estas deben ser enviadas refrigeradas a -20° C. La PCR además permitiría el seguimiento postterapéutico.<sup>6</sup>

### Métodos Indirectos

Con respecto a las técnicas serológicas en nuestro país la prueba recomendada por el Programa Nacional de Leishmaniasis es la inmunocromatografía con el antígeno rK39, el cual tiene una alta sensibilidad (88-96%) y especificidad (96-100%). Un resultado positivo no distingue infección activa o asintomática y debido a que persiste positiva a lo largo de los años, no es útil para el seguimiento. En los pacientes con coinfección, un resultado negativo, no descarta enfermedad, ya que solo es positiva en un 43% de los casos.<sup>6</sup>

La intradermorreacción de Montenegro es siempre negativa en pacientes con leishmaniosis visceral activa.

Los casos detectados de leishmaniasis visceral o tegumentaria deben ser notificados al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2 y SIVILA) del Ministerio de Salud de la Nación <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/leishmaniosis-tutorial-de-diagnostico-y-notificacion-2013.pdf>

## TRATAMIENTO

Se recomienda la anfotericina B liposomal u otras formulaciones de anfotericina en los pacientes con leishmaniasis y VIH. Esto se debe a que estas drogas presentan menos toxicidad que los antimoniales pentavalentes, por lo que estos no deben utilizarse en pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes tratados con anfotericina B deben ser monitoreados para nefrotoxicidad, alteraciones electrolíticas y reacciones adversas relacionadas con la infusión. La frecuencia de nefrotoxicidad es menor para anfotericina liposomal/complejo lipídico que para la anfotericina B desoxicolato.<sup>18</sup>

**Tabla I:** Recomendaciones para el tratamiento de leishmaniasis en pacientes con infección por VIH:<sup>18</sup>

Forma de presentación	Droga	Administración	Forma de administración
Cutánea	Anfotericina B desoxicolato	Endovenosa	0,5-0,7 mg/kg/día hasta 1 y 1,5 g 0,7-1 mg/kg/día hasta 25-30 dosis (hasta alcanzar los criterios de curación). Dosis máxima de 50 mg/día.*
	Anfotericina B liposomal (de elección en forma cutánea diseminada)	Endovenosa	30-35 mg/kg/dosis total con un período de 7-14 días.*
Mucocutánea	Anfotericina B liposomal	Endovenosa	2-3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total.*
	Anfotericina B desoxicolato	Endovenosa	0,7-1,0 mg/kg/día hasta 25-30 dosis.* Dosis máxima de 50 mg/día.
Visceral	Anfotericina B liposomal (de elección)	Endovenosa	3 mg/kg/día hasta 20-40 mg/kg de dosis total*
	Complejo lipídico de anfotericina B	Endovenosa	Dosis total de 30 mg/kg: 3 mg/kg/día durante 10 días *
	Anfotericina B desoxicolato	Endovenosa	0,7 mg/kg/día durante 28 días Dosis máxima de 50 mg/día.*

\*Notas: en casos de elevación de la creatinina pueden utilizarse intervalos superiores a 24 horas entre las dosis de anfotericina.

Para una mayor información consultar “Directrices para el tratamiento de las Leishmaniasis en las Américas” (OPS, 2022). Acceso: <https://doi.org/10.37774/9789275325032> <sup>18</sup>

## PREVENCIÓN

No existen medidas de profilaxis primaria. La profilaxis secundaria está indicada en LV ya que la misma disminuye la tasa de recaídas.<sup>15,18,19,20</sup> Se recomienda anfotericina B liposomal 4 mg/kg IV cada 2-4 semanas o anfotericina complejo lipídico 3 mg/kg cada 21 días.<sup>18</sup>

La profilaxis secundaria puede discontinuarse en pacientes sin recidiva durante 6 meses, que mantienen

linfocitos T CD4+ >350 cels/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable.<sup>18</sup> La profilaxis debe reiniciarse si la cifra de linfocitos T CD4+ desciende a <200 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>15,18</sup>

## CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

---

No hay datos específicos sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con leishmaniasis. Sin embargo, el TARV ha mejorado sustancialmente la supervivencia en pacientes coinfectados VIH-leishmaniasis y disminuye la probabilidad de recaídas.<sup>21,22</sup> Por ello luego de iniciado el tratamiento para leishmaniasis se recomienda el inicio del TARV lo antes posible. Para la elección del TARV, se deben tener presentes las potenciales interacciones farmacológicas con los medicamentos utilizados para el cuadro de leishmaniasis.

Se han reportado casos de leishmaniasis visceral y cutánea en asociación con síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) tras el inicio del TARV, la mayoría de ellos asemejándose a la leishmaniasis cutánea diseminada o leishmaniasis dérmica post-kala-azar.<sup>23-25</sup> Sin embargo, la bibliografía es insuficiente para poder proporcionar una recomendación para el manejo del SIRI.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27:305-318.
2. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>. Acceso: 27 de agosto 2022.
3. Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis & Organización Mundial de la Salud. (2012). Control de las leishmaniasis: informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo de 2010. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/82766>. Acceso: 27 de agosto 2022.
4. Frank FM, Fernández MM, Taranto NJ, et al. Characterization of human infection by *Leishmania* spp. in the Northwest of Argentina: immune response, double infection with *Trypanosoma cruzi* and species of *Leishmania* involved. *Parasitology.* 2003;126:31-39.
5. Córdoba-Lanús E, De Grosso ML, Piñero JE, Valladares B, Salomón OD. Natural infection of *Lutzomyia neivai* with *Leishmania* spp. in northwestern Argentina. *Acta Trop.* 2006;98:1-5.
6. Leishmaniasis Visceral. Guía para el equipo de salud Nro. 5. Ministerio de Salud. Argentina. 2013. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/leishmaniasis-visceral-guia-para-equipos-de-salud>. Acceso: 27 de agosto 2022.
8. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M, Samanta P. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in India: the focus of two epidemics. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 7):919-922.
9. Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003; 97 Suppl 1:17-28.

10. Manual de recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes coinfección por Leishmania-HIV / Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia en Salud, Departamento de Vigilancia Epidemiológica - Brasilia: Ministerio de Salud, 2011. Disponible en: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_pacientes\\_leishmania.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_pacientes_leishmania.pdf). Acceso: 27 de agosto 2022.
11. Compañy L, Trela DE, Calvano ML, et al. Leishmaniasis visceral: experiencia de tratamiento en cinco años. *Rev Arg Med* 2016; 4:144-147.
12. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:54-73.
13. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:334-359.
14. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:298-319.
15. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/leishmaniasis?view=full> Acceso: 27 de agosto de 2022.
16. Manual de recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes coinfección por Leishmania-HIV / Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia en Salud, Departamento de Vigilancia Epidemiológica-Brasilia: Ministerio de Salud, 2011. [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_pacientes\\_leishmania.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_pacientes_leishmania.pdf). Acceso 27 de agosto de 2022.
17. Hernández CA. Historia natural de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea [Natural history of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis]. *Biomedica.* 2006;26(Suppl 1):10-12.
18. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325032> Acceso 27 de agosto de 2022
19. Molina I, Falcó V, Crespo M., et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:837-42.
20. López-Vélez R, Videla S, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:540-3.
21. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2001;32:633-635
22. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:364-366.
23. Chrusciak-Talhari A, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, et al. Tegumentary leishmaniasis as the cause of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient co-infected with human immunodeficiency virus and *Leishmania guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:559-564.
24. Sinha S, Fernandez G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *International journal of dermatology.* 2008;47:1263-1270.
25. Antinori S, Longhi E, Bestetti G, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *The British journal of dermatology.* 2007;157:1032-1036



# Capítulo XVI

## LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

**Coordinadora:**

Cristina Freuler

**Autora:**

Julieta Camporro, Jorge Martinez.

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad subaguda desmielinizante que ocurre como infección oportunista en pacientes con alteración de la inmunidad celular. Se observa en 4 a 8% de pacientes con infección avanzada por VIH,<sup>1</sup> aunque la incidencia varía según si están bajo TARV o no. Así, por ejemplo, se observó una incidencia de 1 caso cada 100 pacientes/año en aquellos sin TARV, mientras que en los que reciben TARV disminuye a 6 casos c/10 000 pacientes/año.

La incidencia de LMP en pacientes no-VIH es menor y variará de acuerdo a la patología asociada, por ejemplo: neoplasias hematológicas (linfoma: 8,3 casos/100.000 pacientes/año); afecciones reumatológicas (1 caso c/100.000 pacientes/año), trasplantes de corazón, pulmón y riñón (1 caso c/1000 pacientes/año); trasplantes de médula ósea (3,5 casos c/10 000/año) y tratamientos inmunomoduladores 1/1000/año.<sup>2,3</sup>

Si bien se observa con mayor frecuencia en pacientes con recuentos de CD4 < 100 cél./mm<sup>3</sup>, pueden ocurrir casos en pacientes con recuentos > de 100 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>4</sup> También puede manifestarse al poco tiempo de iniciado el TARV en la forma conocida como LMP desenmascarada y asociada al comienzo de la recuperación inmunológica.

Aunque alrededor del 80% de los casos se dan en personas con SIDA, actualmente se observa un aumento creciente de casos asociados al uso de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores que reducen el número y el tráfico de linfocitos T.<sup>5</sup> En los últimos años se la ha observado asociada a tratamientos con natalizumab<sup>6</sup>, efalizumab, rituximab, micofenolato mofetil, lenalidomida, elotuzumab<sup>7</sup>, ocrelizumab<sup>8</sup>, pomalidomida<sup>9</sup>, tocilizumab<sup>10</sup>, etc.

La LMP es producida por la reactivación del poliomavirus humano 2 (HPy-V-2) y conocido como poliomavirus JC por las iniciales del primer paciente en que fue aislado (John Cunningham). Es un virus de distribución universal, cuya infección ocurre a edad temprana en forma asintomática. Se cree que su transmisión ocurre de persona a persona y a través de superficies contaminadas y agua por la orofaringe.<sup>11</sup> La prevalencia en la población general es de alrededor del 65% en personas de 70 años.<sup>12</sup> El virus persiste en los linfocitos B, médula ósea, bazo, tejido renal y posiblemente cerebro<sup>13</sup>, pudiéndose detectar ADN viral en orina en el 20%-30% de los adultos sanos.<sup>14</sup>

Una alteración grave y prolongada de la inmunidad celular permite la reactivación viral. El virus alcanza el parénquima cerebral transportado por leucocitos (progenitores CD34+, linfocitos B) o como virus libre e infecta a los oligodendrocitos; también se postula su reactivación desde la latencia en el cerebro.<sup>15-</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

La LMP es una enfermedad progresiva, de evolución subaguda o crónica, caracterizada por hallazgos neurológicos focales que ocurren por desmielinización irreversible de la sustancia blanca. Entre ellos los más frecuentes son: hemiparesias, trastornos de la marcha o en el campo visual, trastornos cognitivos, distintos grados de afasia, alteraciones de la conducta y pérdida de la memoria que evolucionan en el transcurso de semanas o meses. Dado que también puede afectar la sustancia blanca del cerebelo no es infrecuente encontrar disimetría y ataxia.<sup>16</sup> La cefalea no es un dato característico y los pacientes se mantienen afebriles. Pueden presentar convulsiones en hasta un 20% cuando la localización de las lesiones es inmediatamente subcortical.<sup>17</sup> Cuando faltan trastornos motores se puede hacer difícil establecer el diagnóstico diferencial con un cuadro de demencia. Ocasionalmente la LMP puede afectar la médula espinal y producir mielitis transversa.

### Presuntivo

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

La TAC y las imágenes por RM (IRM) revelan lesiones asimétricas, focales o difusas, en la sustancia blanca subcortical, que ocasionalmente pueden invadir sustancia gris. No es infrecuente que sean únicas. Se ubican principalmente en la región parieto-occipital, lo que permite diferenciarlas de las lesiones de encefalitis por VIH que son habitualmente bifrontales, simétricas y peor delimitadas. Puede haber compromiso de tronco o cerebelo que, en hasta un 15% de los casos, pueden estar afectados en forma aislada. Puede simular encefalopatía por VIH que, si bien puede afectar cualquier parte del sistema nervioso central, inicialmente afecta al tejido subcortical.<sup>18</sup>

Las IRM son el método diagnóstico de elección. Se observan lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, que corresponden a los déficit focales clínicos, sin edema ni desplazamiento de estructuras adyacentes, lo cual permite diferenciarlas de la toxoplasmosis y del linfoma primario de cerebro.<sup>19</sup> No es usual que capten contraste y en el caso de hacerlo lo hacen escasamente y en la periferia. Ello ocurre típicamente en la LMP inflamatoria en el contexto de reconstitución inmune posterior al inicio de TARV.<sup>20</sup> Existen algunas diferencias en las IRM de los casos en pacientes VIH positivos y negativos. En los casos asociados a VIH se observan con mayor frecuencia lesiones heterogéneas en la sustancia blanca de apariencia “sucia” (77,7% versus 16,67%;  $p = 0.02$ ).<sup>21,22</sup>

Otras técnicas de imágenes tales como las IRM con espectroscopía o las técnicas que evalúan difusión (DWI), pueden brindar alguna información diagnóstica adicional. En la espectroscopía se puede confirmar una disminución de N-acetilaspártato y creatina y un aumento de la colina, mioinositol y lactato.<sup>23</sup> En la IRM con técnica DWI las lesiones nuevas y los bordes de las lesiones grandes en actividad pueden observarse hiperintensas, significando restricción en difusión.<sup>24</sup>

- **LCR:** el examen físico-químico del LCR es muy poco útil. La celularidad puede ser normal o con leve pleocitosis con predominio linfocitario (1 a 34 cél./mm<sup>3</sup>) asociado a hiperproteorraquia leve e hiperlactatemia.<sup>25</sup> Su utilidad radica principalmente en la posibilidad de descartar otras etiologías.
- **Serología:** los estudios serológicos no resultan útiles dado que la mayoría de los adultos presenta anticuerpos contra este tipo de virus. La detección de anticuerpos en LCR podría tener alguna utilidad diagnóstica, pero no se utiliza en la actualidad.
- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** la PCR en LCR tiene una sensibilidad de entre 70% a >95% en pacientes sin TARV y desciende a 50%-60% en aquellos que están en tratamiento. La especificidad es del 92%-100%.<sup>26,27</sup>

En general, un resultado positivo se asume como tal, mientras que uno negativo no permite descartar la enfermedad, en cuyo caso podrá repetirse una vez descartadas otras etiologías. La PCR cuantitativa en pacientes sin TARV puede dar una idea de pronóstico, pero la relación entre progresión de la enfermedad y número de copias en pacientes tratados no está clara.

### De certeza

**Biopsia de cerebro:** es el método diagnóstico de certeza, aunque no se recomienda de rutina. La indicación de biopsia se restringe a aquellos casos donde el diagnóstico no pudo alcanzarse a través de los métodos arriba descriptos. La típica tríada histopatológica en tejido cerebral (desmielinización, astrocitos atípicos y aumento del tamaño de los núcleos de los oligodendrocitos) asociada a la presencia de virus JC identificado por PCR, la inmunohistoquímica o hibridización in situ y la microscopía electrónica o inmunofluorescencia aseguran el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

La enfermedad, librada a su suerte, lleva a la muerte en aproximadamente cuatro a seis meses. Esta rápida progresión de los síntomas permite diferenciar esta entidad de la encefalitis por VIH, que, aunque clínicamente puede ser muy parecida, evoluciona en forma mucho más lenta. Con el advenimiento del TARV la sobrevida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente.<sup>28</sup>

### De elección

Las principales limitaciones para el desarrollo de drogas antivirales contra HPyV-2 son debido a que no existe un modelo animal en el que se pueda reproducir la enfermedad y a que el HPyV-2 es difícil de cultivar.<sup>25</sup> El TARV es la única intervención conocida que puede mejorar la LMP. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado en forma notoria desde la implementación de la terapia antirretroviral de alta eficiencia, principalmente en aquéllos que logran supresión completa del VIH en sangre. Es por ello que la mejor opción es iniciar TARV inmediatamente posterior al diagnóstico de LMP **(AII)**, u optimizarla **(AIII)** en forma perentoria frente a un fallo.<sup>29</sup>

La utilización de drogas antirretrovirales con mejor llegada a SNC no ha resultado más efectiva, demostrando que la remisión de los síntomas ocurre principalmente por aumento de la respuesta inmune.<sup>30,31</sup>

### Alternativos

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

Debido a estudios que indican que el virus JC utiliza el receptor 5-hidroxitriptamina 2A y 3 (5HT 2A/3) para su ingreso a las células cerebrales; se han estudiado bloqueantes de dicho receptor, como mirtazapina, pero no se logró demostrar efectividad en estudios de cohorte que incluían casos de LMP asociadas a varias patologías, entre las que se incluían 12 casos con SIDA.<sup>32</sup> Estudios que incluían otros bloqueantes del receptor 5HT2A/3 como olanzapina, ciproheptadina y risperidona tampoco lograron demostrar eficacia significativa en reportes de casos.<sup>33</sup> De igual forma, la mefloquina demostró actividad in vitro contra el virus JC<sup>34</sup> pero no logró mostrar efectividad en un estudio aleatorizado controlado.<sup>35</sup>

Dado que se ha observado una mayor expresión de receptores de muerte celular programada (PD-1) en células T de la sangre y LCR de pacientes con LMP y un aumento en la expresión de PD-1 y del ligando 1 (PD L1) en macrófagos y linfocitos T en lesiones de LMP, se realizaron investigaciones utilizando bloqueantes de PD-1 y PD-L1. En una serie de casos Pembrolizumab demostró moderada respuesta en 5 de 8 casos.<sup>36</sup> Nivolumab, logró controlar la viremia de virus JC<sup>37</sup> pero no se observó mejoría de las lesiones en SNC en casos de LMP no asociado a SIDA.<sup>38</sup> Más recientemente se han utilizado transfusión de linfocitos T específicos frente a HPyV-1 con resultados promisorios en una serie de casos<sup>39</sup> y en un estudio piloto<sup>40</sup>, aunque faltan más estudios que confirmen estos resultados.

### Control durante el tratamiento

Las IRM de control se realizarán de acuerdo a la evolución clínica. Sería razonable indicar una a las 2 a 6 semanas de iniciado el TARV para evaluar signos de progresión que alerten precozmente de un Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Si el paciente empeora antes se podría adelantar el estudio.

No hay criterios definidos que establezcan fallo terapéutico. Es razonable pensar en fallo si los síntomas siguen aumentando a pesar de la supresión plasmática de VIH y la PCR para JC sigue positiva en LCR luego de 3 meses de un TARV efectivo. En estos casos se puede evaluar indicar uno de los tratamientos alternativos descritos anteriormente, preferentemente en el contexto de algún ensayo clínico.

Factores que se asocian a mal pronóstico son: mayor edad, compromiso del tronco, disminución del nivel de conciencia, mayor concentración de virus JC en LCR y CD4 < 100 cél./mm<sup>3</sup>.

### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a LMP

El SIRI se ha observado en 30% de los casos de LMP,<sup>41</sup> habitualmente dentro de las primeras semanas a meses de iniciado el TARV. Esto lo ocasiona la respuesta inflamatoria que ocurre a nivel de las lesiones

cerebrales, secundaria a la mejoría de la respuesta inmunológica. Los hallazgos patológicos se caracterizan por un marcado infiltrado de linfocitos T CD8+ con escasa presencia del virus JC lo que lo diferencia de los cuadros de LMP sin SIRS.<sup>42</sup>

Se han determinado criterios de LMP-SIRS, que incluyen<sup>22</sup>:

- TARV en los últimos 2 años.
- Inicio subagudo de signos neurológicos, que aparecen (LMP desenmascarada) o se agravan (SIRS-LMP paradójal) luego de iniciado el TARV.
- Disminución de la CV del VIH en  $\geq 1$  log, con o sin aumento del valor de CD4.
- Evidencia de reacción inflamatoria cerebral por IRM (refuerzo de las lesiones con el contraste IV, edema y/o efecto de masa) y/o histología con infiltración de LT que la distinga de la progresión natural de la enfermedad.

Este mismo fenómeno sería el responsable del empeoramiento de la sintomatología en aquellos pacientes con diagnóstico de LMP que inician TARV, lo que ocurre en un 16%-23% de los casos. Se necesitan todavía estudios para determinar si existe una mayor cantidad de virus en el LCR de estos pacientes con respecto a quienes presentan una LMP clásica. La característica fundamental en las IRM es el realce de las lesiones con el contraste asociado a edema perilesional por efecto de masa, que evidencia el compromiso inflamatorio de la barrera hematoencefálica.<sup>43</sup>

Los corticoides se han utilizado con éxito en cuadros de SIRS asociado a tuberculosis<sup>44</sup>; en el caso de LMP, si bien se ha reportado cierta mejoría con su uso<sup>45,46</sup> éste sigue siendo controvertido. Preocupa que la inmunosupresión sistémica inducida por los corticoides pueda facilitar la replicación de JCV. Se han reportado la utilización de corticoides en diferentes dosis y duración. Probablemente sería útil utilizarlos, por periodos cortos, en dosis de 1 a 2 mg/kg/d de prednisona o 10 a 32 mg/d de dexametasona, con descenso progresivo en alrededor de 1 a 6 sem.<sup>29,45-47</sup>

La talidomida demostró ser útil en un caso.<sup>48</sup>

El TARV no debe ser suspendido en ningún escenario **(AIII)**. No hay evidencias de la utilidad de reforzar el TARV en los casos de progresión de la LMP a pesar de la adecuada respuesta virológica e inmunológica al VIH; incluso aunque se observe un empeoramiento de las IRM. La mejoría clínica de las lesiones y el estado clínico del paciente son los mejores indicadores de buena evolución.

## PROFILAXIS

---

No indicada

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

---

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

## PRONÓSTICO

---

El tratamiento antirretroviral ha aumentado sustancialmente la supervivencia en los pacientes con LMP; que era de apenas 10 % en la era Pre-HAART<sup>49</sup> y actualmente alcanza hasta el 83 %<sup>50-51</sup>

En distintas series, un peor pronóstico ha sido relacionado a un bajo recuento de linfocitos TCD4+, altos niveles de carga viral HIV en sangre al momento del diagnóstico, pobre respuesta al TARV y lesiones en el tronco del encéfalo.<sup>52</sup>

Los pacientes que sobreviven a la LMP pueden tener una vida larga con una discapacidad mínima y sin recurrencia de la enfermedad, en la medida que no se discontinúe el TARV. La supervivencia depende sobre todo del control del VIH. A diferencia de otras enfermedades oportunistas donde la recuperación de los valores de CD4 es un factor determinante en el control de las enfermedades, esto no aplica para la LMP donde el control virológico parece ser el factor determinante fundamental.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Casado JL, Corral I, García J et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:179-87.
2. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol*, 2011; 70:305–322.
3. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology*, 2010; 75(15):1326–1332.
4. von Einsiedel RW, Fife TD, Aksamit AJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: a clinicopathologic study and review of the literature. *J Neurol*. 1993; 240(7):391-406.
5. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Lancet Oncol* 2009; 10:816–24.
6. Vivekanandan G et al. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus* 2021; 13:e14764.
7. Usui Y et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* . 2020; 61:2234-2237.
8. Patel A, Sul J, Gordon ML, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol*. 2021; 78:736-740.
9. Ueno H, Kikumoto M, Takebayashi Y. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol*. 2020; 26(3):452-455.
10. Anada M, Tohyama M, Oda Y. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2020; 59(16):2053-2059.
11. Bofill- Mas, S. & Girones. R. Role of the environment in the transmission of JC virus. *J. Neurovirol*. 9, 54–58 2003
12. Antonsson A, Green AC, Kylie-Ann Mallitt KM et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol* . 2010; 91(Pt 7):1849-53.
13. Tan CS, Ellis LC, Wuthrich C, et al. JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 2010; 84(18):9200-9209.
14. Sundsfjord A, Flaegstad T, Flø R et al. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis* 1994; 169(3):485-90.

15. Cortese, Irene et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nature reviews. Neurology* vol. 17,1 (2021): 37-51.
16. Singh TS, Singh K. Acute Cerebellar Ataxia as the Presenting Symptom of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with HIV - A Case Report. *Neurol India* 2021; 69:1018-1020.
17. Khoury MN, Alsop DC, Agnihotri SP, et al. Hyperintense cortical signal on magnetic resonance imaging reflects focal leukocortical encephalitis and seizure risk in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014;75(5):659-669.
18. Yadullahi Mir WA et al. HIV Encephalopathy Mimicking Acute Demyelinating Processes. *Cureus* 2021;13:e18494.
19. Gottumukkala RV, Romero JM, Riascos RF et al. Imaging of the brain in patients with human immunodeficiency virus infection. *Top Magn Reson Imaging* 2014;23(5):275-91.
20. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Unmasking or Worsening AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Literature Review. *Front Immunol*. 2017; 8:577.
21. Camporro J, Bruno V, Cammarota A et al. The clinical spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: differences and similarities in patients with and without human immunodeficiency virus *Rev Neurol* 2019 ;69:152-158.
22. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80(15):1430-8.
23. Gheuens S, Ngo L, Wang X et al. Metabolic profile of PML lesions in patients with and without IRIS: an observational study. *Neurology* 2012;79(10):1041-8.
24. Shah R, Bag AK, Chapman PR et al. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol*. 2010; 65(6):431-439.
25. Möhn N, Luo Y, Skripuletz T et al. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17:65.
26. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A et al. Reduced Rate of Diagnostic Positive Detection of JC Virus DNA in Cerebrospinal Fluid in Cases of Suspected Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Era of Potent Antiretroviral Therapy *J Clin Microbiol*. 2005; 43(8): 4175–4177.
27. Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11: 1–17.
28. Clifford DB et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 1999 ;52(3):623-5.
29. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>. Acceso 12 de abril de 2022.
30. Caniglia EC et al. HIV-CAUSAL Collaboration. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology* 2014;83(2):134-41.
31. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*. ; 2011 76(8):693–700.
32. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016 ;36(10):783-9. doi: 10.1007/s40261-016-0433-8.
33. Corredor CA, Castillo CS. Other Possible Clinical Applications of Drugs with 5HT2A effect in *Liaison Psychiatry: Cases Report Rev Colomb Psiquiatr*. 2012 Mar;41(1):217-29. doi: 10.1016/S0034-7450(14)60079-2.

34. Moenster RP, Jett RA. Mirtazapine and mefloquine therapy for progressive multifocal Leukoencephalopathy in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69(6):496-8.
35. Clifford DB, Nath A, Cinque P et al. Study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*. 2013; 19(4):351-8.
36. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380:1597–1605.
37. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with nivolumab. *N Engl J Med* 2019; 380:1674–1676.
38. Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol* 2019; 25:284–287.
39. Muftuoglu M, Olson A, Marin D et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1443–1451.
40. Cortese I, Beck ES, Al-Louzi O et al. BK virus-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study. *Lancet Neurol* 2021; 20:639–652
41. Sainz-de-la-Mazaa S et al. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eu J Neurol* 2016, 23(5): 919–925
42. Martin-Blondel G, Bauer J, Cuvinciuc V et al. In situ evidence of JC virus control by CD8+ T cells in PML-IRIS during HIV infection. *Neurology*. 2013; 81(11):964-70.
43. Frattaroli P, Chueng TA, Abaribe O, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome with Recurrent Paradoxical Cerebellar HIV-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Pathogens*. 2021; 10(7):813.
44. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS; 30(11):1131-1135 *N Engl J Med* 2018 ;379(20):1915-1925
45. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder *Neurology*. 2006; 67(9):1692-4.
46. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458–64.
47. Harypursat V, Zhou Y, Tang S, et al. JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review *AIDS Res Ther* 2020; 17:37.
48. Kwon HY, Han YJ, Im JH, et al. Two cases of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients treated with thalidomide. *Int J STD AIDS*. 2019 30(11):1131-1135.
49. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4:59–68.
50. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199:77–83
51. Anand P, MD, Hotan GC, Vogel A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy A 25-year retrospective cohort study *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6:e618.
52. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(8):1047-1052.

# Capítulo XVII

## MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (MAC)

**Coordinador:**

Jorge Levalle

**Autora:**

Adriana Cagnoni

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

Este capítulo comprende las llamadas Mycobacterias No Tuberculosas que incluyen entre otras al *M. avium complex*, *M. genavense* y *M. kansasii*.

Actualmente se pueden identificar otras subespecies de *M. avium* como el *M. hominissuis* y *M. colombiense*. Hay trabajos que demuestran que el MAC es predominante en la mayoría de los países seguido por el *M. gordonae* y *M. xenopi* como así también se encuentran diferencias significativas en la distribución geográfica entre el *M. xenopi*, *M. kansasii* y micobacterias de rápido crecimiento, lo que evidencia que las micobacterias no tuberculosas difieren en su distribución en distintas ubicaciones geográficas.<sup>1</sup>

La transmisión se produce por inhalación, ingestión o inoculación del MAC por vía respiratoria o gastrointestinal. No se describe transmisión de persona a persona.

La enfermedad por MAC puede desarrollarse en pacientes con linfocitos CD4 por debajo de 50 cél./mm<sup>3</sup> sin tratamiento antirretroviral efectivo.

## CLÍNICA

---

Es muy frecuente la enfermedad diseminada que se manifiesta con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, cansancio, diarrea y dolor abdominal. Presenta anemia, aumento de fosfatasa alcalina, hepatoesplenomegalia y poliadenomegalias.

La enfermedad localizada puede observarse en personas que ya iniciaron tratamiento antirretroviral. Puede manifestarse como síndrome de reconstitución inmune por desmascaramiento o paradójico.

## DIAGNÓSTICO

---

Se basa en **clínica** compatible y el aislamiento del MAC en hemocultivo, o **cultivos** de nódulo linfático, médula ósea u otros tejidos o fluidos estériles. En el estudio anatomopatológico pueden observarse micobacterias o granulomas. El aislamiento de MAC en tracto respiratorio o gastrointestinal no es diagnóstico porque pueden estar colonizados por éstas. La identificación de especies se realiza por biología molecular o PCR.

Pueden ayudar al diagnóstico estudios de imágenes.

## PROFILAXIS PRIMARIA

---

**No se recomienda** la profilaxis primaria en pacientes con recuento de CD4 <50 cél./mm<sup>3</sup> que comienzan tratamiento ARV de manera inmediata **(AII)**.<sup>2</sup>

Solo tienen indicación de comenzar profilaxis primaria aquellos pacientes VIH+ con un recuento de CD4 <50 cél./mm<sup>3</sup> que no estén recibiendo tratamiento ARV o permanezcan con carga viral detectable a pesar del tratamiento o en pacientes en fallo virológico sin opciones disponibles para lograr una carga viral indetectable **(AI)**. Debe suspenderse al lograr carga viral no detectable.

La presencia de una carga viral >1000 copias/mL es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad por MAC. La profilaxis para MAC no provee un beneficio adicional en pacientes con tratamiento ARV efectivo y carga viral indetectable. No debe iniciarse profilaxis primaria si se sospecha enfermedad por micobacterias.

La suspensión de la profilaxis primaria no está asociada con un incremento de MAC diseminada.<sup>3</sup>

#### **Primera elección**<sup>2</sup>

- Azitromicina 1250 mg por VO una vez por semana, o
- Claritromicina 500 mg VO 2 veces por día

#### **Terapia alternativa**

- Rifabutina 300 mg VO/día

Consideraciones para tener en cuenta con el uso de Rifabutina:

- a) Tener en cuenta las interacciones y ajustes de dosis necesarios cuando se administra concomitantemente con el tratamiento ARV.
- b) Se tiene que descartar TBC activa antes de iniciar el tratamiento con Rifabutina.

**La profilaxis primaria debe suspenderse** cuando se inicia tratamiento ARV efectivo.

No se recomienda el uso de la combinación claritromicina/rifabutina ya que no ha demostrado ser más efectiva que claritromicina sola y está asociada a más efectos adversos.<sup>4</sup>

Tampoco se recomienda la asociación azitromicina/rifabutina.

## **TRATAMIENTO DE MAC DISEMINADA**

---

### **De elección**

Se recomienda por lo menos 2 drogas como terapia inicial para retrasar la aparición de resistencia.<sup>5</sup>

- Claritromicina 500 mg VO 2 veces por día más etambutol 15 mg/kg/día VO

ó

- Azitromicina 500 mg más etambutol 15 mg/kg/día VO, en el caso de intolerancia a la claritromicina.

En algunos estudios hubo un 17% de resistencia inicial a los macrólidos y estuvo asociada a un tratamiento previo y/o una prolongada profilaxis para MAC con macrólidos.<sup>5</sup>

### **Tratamiento alternativo**

Si bien no hay consenso generalizado algunos expertos recomiendan la adición de una tercera o cuarta droga en aquellos pacientes VIH + con altos niveles de micobacterias en sangre (>2 log UFC/mL de sangre) o en ausencia de tratamiento antirretroviral efectivo.

La tercera o cuarta droga podría ser:

- Rifabutina 300 mg/día VO

ó

- Fluoroquinolonas como levofloxacin 500 mg/día VO o moxifloxacin 400 mg/día VO.

- Otra posibilidad como tercera o cuarta droga podrían ser los Aminoglucósidos como la amikacina 10-15 mg/kg/día IV o estreptomina 1gr/día IM o IV.

## PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

---

El tratamiento de MAC debe mantenerse en forma crónica (PROFILAXIS SECUNDARIA) hasta cumplir estos criterios:

1. Haber completado 12 meses de tratamiento como mínimo
2. No presentar sintomatología compatible con MAC
3. Haber sostenido un nivel de CD4 >100 cél./mm<sup>3</sup> como respuesta al tratamiento ARV por más de 6 meses

**La profilaxis secundaria debe reiniciarse si el recuento de CD4 desciende por debajo de 100 cél./mm<sup>3</sup> y vuelve a tener carga viral detectable (en fallo o abandono de tratamiento antirretroviral).**

## INICIO DE LA TERAPIA ARV

---

El tratamiento ARV debe iniciarse lo más rápido posible, al mismo tiempo que se inicia del tratamiento para MAC.

Si ya estuviera recibiendo tratamiento ARV debe continuarlo.

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

---

Sólo en aquellos pacientes VIH+ que no experimenten una respuesta satisfactoria, se debe realizar un hemocultivo para MAC a las 4 y 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento para MAC.

La mejoría clínica y la disminución de la carga micobacteriana se debe esperar que ocurra entre las 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia.

No se debe usar una dosis de Claritromicina mayor a 1 g/día ya que está asociada a un aumento en la mortalidad.

La dosis de rifabutina debe ser ajustada cuando se usa concomitantemente IP, efavirenz, rilpivirina, doravirina. La rifabutina no se debe usar con elvitegravir/cobicistat o bictegravir. La rifabutina no necesita ajuste de dosis si se usa con inhibidores de la integrasa.

El efavirenz induce el metabolismo de la claritromicina lo que podría llevar a una disminución en su concentración.

La azitromicina puede ser usada con los IP, NNRTI o inhibidores de la integrasa.

## SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI)

---

El Síndrome de Reconstitución Inmune tiene un amplio rango de presentaciones clínicas y severidad. La presencia de SRI se debe tratar en primer lugar con antiinflamatorios no esteroideos. Si no hay mejoría clínica, en 4 a 8 semanas, se deben utilizar corticoides sistémicos (20 a 40 mg de prednisona por VO/día).<sup>6</sup>

## FALLA DE TRATAMIENTO PARA MAC

---

Se define como a la ausencia de respuesta clínica y la persistencia de micobacteriemia después de 4 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda realizar test de susceptibilidad a la claritromicina o azitromicina en aquellos pacientes VIH + que tuvieron una respuesta inicial favorable y luego recayeron.

El régimen debe contener por lo menos 2 nuevas drogas que deberían ser las que demostraron efectividad en las pruebas de susceptibilidad previas. Se podría utilizar rifabutina, un Aminoglucósido inyectable (amikacina, estreptomina) o una Fluoroquinolona (levofloxacina, moxifloxacina), los datos en relación a esta terapéutica no son concluyentes.

También se estudió la actividad de nuevas fluoroquinolonas y linezolid contra diferentes especies de micobacterias no tuberculosas. Gatifloxacina y moxifloxacina fueron más efectivas que levofloxacina. Linezolid fue más efectivo contra *M. kansasii* que contra el MAC.<sup>7</sup>

No es aconsejable continuar la administración de claritromicina o azitromicina si se demostró falta de susceptibilidad a estas drogas.

## EMBARAZO

---

No se recomienda la profilaxis primaria en embarazadas. El uso de claritromicina en animales mostró la posibilidad de defectos al nacimiento. Aunque azitromicina no produjo defectos al nacimiento, la experiencia de su uso en el primer trimestre es limitada. Cuando se requiera profilaxis primaria en embarazadas la elección es azitromicina, mientras que para la profilaxis secundaria se prefiere la combinación de azitromicina más etambutol.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604-1613.
2. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. Acceso: 12 de enero de 2022.

3. Brooks JT, Song R, Hanson DL, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: observations from a large national cohort in the United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):549-553.
4. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1234-1243.
5. Gardner EM, Burman WJ, DeGroote MA, et al. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new *Mycobacterium avium* complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1041-1044.
6. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1483-1497.
7. Rodriguez Diaz JC, Lopez M, Ruiz M, Royo G. In vitro activity of new fluoroquinolones and linezolid against nontuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(6):585-588.

# Capítulo XVIII

## NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECII (PJP)

### **Coordinadoras:**

Stella Oliva, Marisa Sánchez

### **Autores:**

Alejandra Rodríguez, Lautaro de Vedia

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) es una infección producida por un microorganismo no cultivable *in vitro* que pertenece al reino Fungi. A partir del año 2001 se propone el nombre de PJP (en lugar de PCP) basado en el conocimiento de que *Pneumocystis jirovecii* es la especie de este género que produce infección en los seres humanos mientras que *P. carinii* sólo afecta a los roedores.<sup>1</sup>

Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA), la incidencia de PJP ha disminuido significativamente. Simultáneamente se ha observado una creciente incidencia de PJP en la población no infectada por VIH, debido a la emergencia de una serie de condiciones asociadas con inmunosupresión, como por ejemplo enfermedades oncohematológicas, tumores sólidos, trasplantes de órganos sólidos, enfermedades autoinmunes, corticoideoterapia y terapias biológicas.<sup>2</sup>

A pesar de ello, PJP continua siendo la infección marcador de SIDA más frecuente en pacientes con recuento de CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup>. Otros factores asociados con alto riesgo para padecer neumonía a PJP incluyen porcentaje de CD4 < 15%, episodio previo de PJP, candidiasis oral, neumonía bacteriana recurrente y alta carga viral. La medicación antirretroviral, la profilaxis primaria y secundaria, y el embarazo modifican su presentación clínica. La mayor parte de los casos se producen en personas que desconocen su infección por VIH o que no se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

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

Diversos estudios han identificado algunos factores que se asocian con mayor riesgo de mortalidad: LDH elevada, taquicardia, hipoxemia al ingreso, admisión en terapia intensiva, anemia, recuento de CD4 menor a 50 cél./mm<sup>3</sup> y desarrollo de neumotórax.<sup>3</sup>

La mortalidad asociada a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes VIH positivos se estima en alrededor del 15%.

## DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO:

---

Es importante tener un alto índice de sospecha.

- Examen clínico (el examen puede ser inicialmente normal)
- Radiología compatible: la imagen radiológica más frecuente es el infiltrado intersticial bilateral. El 10% cursan con radiografía normal. El patrón alveolar es menos frecuente. Se pueden observar, en ocasiones, la formación de quistes pulmonares.

- LDH elevada: > 500 UI/dL, es común pero no es específico.<sup>4</sup>

Puede cursar con hipoxemia. Las formas leves o moderadas cursan con  $pO_2 > 70$  mmHg ( $FiO_2$  0,21) o  $PaFi \geq 330$ ; las formas severas cursan con  $pO_2 < 70$  mmHg y  $PaFi < 330$ .

- Hemocultivos (para descartar otras etiologías).
- Tomografía de alta resolución: En pacientes con síntomas leves a moderados y radiografía de tórax normal la presencia de un infiltrado en vidrio esmerilado, con las características de “crazy paving” aumenta la probabilidad diagnóstica.<sup>5-6</sup>

## DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

---

**Esputo espontáneo.** La sensibilidad de este método es baja (10-30%) y no se recomienda para diagnóstico.

**Esputo inducido** (mediante la nebulización con solución salina 3%). La sensibilidad de este método es variable, pero superior al anterior (10-97%). En lo posible no se aconseja realizar este procedimiento debido a la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país y aún más en los pacientes con infección VIH y de esa manera se previene la aerosolización de los bacilos.

**Lavado broncoalveolar (LB) y biopsia transbronquial o de otros órganos en los casos de diseminación.** La sensibilidad y especificidad de estas pruebas son del 90-99% para el LB y 95-100% para la biopsia transbronquial respectivamente. Actualmente no se usa sistemáticamente la biopsia bronquial debido al riesgo de hemorragia y neumotórax. Si los métodos anteriores no fueron útiles para el diagnóstico, y el paciente no respondió tras 7 días de terapia empírica, será necesario implementar un método broncoscópico. El tratamiento de esta afección debe iniciarse antes de ejecutar un procedimiento de diagnóstico definitivo ya que los microorganismos persisten por días y semanas después de iniciada la terapéutica.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

---

### I- Visualización microscópica de *Pneumocystis jirovecii* en los materiales clínicos

- Coloración de Giemsa (detecta quistes y trofozoítos).
- Coloración de Gram-Weigert (detecta quistes y trofozoítos).
- Impregnaciones argénticas de Grocott y Gomori (detecta quistes).
- Coloración con azul de toluidina (detecta quistes).
- Técnicas de fluorescencia.
- Blanco de calcoflúor (detecta quistes y trofozoítos).
- Inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales detecta quistes y trofozoítos, y es la técnica de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

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

- PCR: es un método que actualmente está disponible en algunos centros. Tiene una sensibilidad alta para el lavado broncoalveolar, pero su capacidad para distinguir entre colonización e infección es menos clara. Sin embargo, algunos meta-análisis recientes demostraron una excelente rendimiento para diagnóstico y aún mejor para exclusión de esta patología (VPN >99%).<sup>7,8</sup> La estandarización de la metodología es esencial.<sup>9</sup>
- La demostración del microorganismo en materiales de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y secreciones bronquiales tiene valor diagnóstico cuando el paciente presenta un cuadro clínico compatible. En caso de recidiva el diagnóstico debe basarse en las manifestaciones clínicas y no sólo en el hallazgo del microorganismo ya que puede persistir en las secreciones bronquiales aún después de haber superado el cuadro clínico con el tratamiento adecuado.

3- Diagnóstico por métodos bioquímicos. En los últimos años se han estudiado diversos métodos para el diagnóstico de PJP a partir del análisis de diferentes marcadores plasmáticos, como (1-3)- $\beta$ -D-glucano, S-adenosil-metionina, KL-6 o LDH, pero por el momento ninguna de estas técnicas está estandarizada, debido que no han demostrado adecuadas sensibilidad y especificidad como para ser utilizados en la práctica clínica. Es posible que puedan ser de utilidad en aquellos pacientes en los cuales no puedan ser realizados estudios invasivos.<sup>2,10</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la PJP se basa en datos de ensayos que fueron realizados hace 25-35 años. Estos ensayos no solo no incluyeron muchas poblaciones que están en riesgo hoy en día, sino que la elección de la dosis y la duración del tratamiento se basaron casi por completo en datos anecdóticos. Es indudable que TMP-SMX continúa siendo el tratamiento de elección, pero es necesario pensar en realizar estudios clínicos modernos, que tengan en cuenta la posibilidad de utilizar cursos de tratamientos más breves y/o con dosis más bajas a fin de limitar la toxicidad. Del mismo modo, es preciso dilucidar si los corticosteroides adyuvantes son seguros y eficaces tanto en la población de pacientes con VIH como en aquellos con otras causas de inmunosupresión, así como qué clase, duración y dosis.

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

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

### De elección

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

### Alternativos

A) Trimetoprima 15 mg/kg c/ 6-8 h + dapsona 100 mg/día, VO **(BI)**.

B) Clindamicina 600 mg c/6 h + Primaquina 15-30 mg/día, VO **(BI)**.

B) Atovaquane 750 mg c/12 h, VO.

**Paciente con compromiso respiratorio** (saturación <92% o  $pO_2 \leq 70$  mmHg o  $PaFi < 330$ ).

### De elección

TMP/SMX 15-20 mg/kg/día de TMP, VO ó IV, administrado cada 6-8 horas + prednisona 40 mg c/12 h 5 días, seguido por 40 mg/día 5 días, seguido por 20 mg/día hasta finalizar el tratamiento, VO ó IV **(AI)**. Los esteroides deben ser instaurados inmediatamente o antes de las 72 h de iniciada la terapéutica con

sulfas. Si los esteroides son administrados tardíamente su utilidad en el control del proceso inflamatorio es controvertida, aunque la mayoría prefiere instaurarlos igual en pacientes con enfermedad severa **(BIII)**.<sup>11</sup>

### Alternativos

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

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

La experiencia clínica con respecto al uso de caspofungina en PJP grave es limitada, controvertida y basada en informes de casos de PJP graves tratados con éxito con una combinación de dosis bajas de cotrimoxazol y caspofungina en diferentes poblaciones.<sup>12-15</sup>

Estos datos sugieren la necesidad de futuros estudios aleatorizados.

### Oxigenoterapia

La oxigenoterapia con máscara de Venturi a  $FiO_2$  crecientes está indicada en aquellos pacientes con hipoxemia leve. Sin embargo, muchos de estos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, en muchas ocasiones con requerimiento de ventilación mecánica. Por lo tanto, la administración precoz de oxígeno a través de dispositivos no invasivos que permitan un efecto de presión positiva continua (ventilación no invasiva, VNI, o cánula nasal de alto flujo) es una alternativa que pareciera evitar la intubación orotraqueal y la AVM y reducir la mortalidad.<sup>16</sup>

### Monitoreo respiratorio estricto

El monitoreo respiratorio incluye la vigilancia clínica de la función respiratoria, el seguimiento de la gasometría arterial en forma seriada y saturación de  $O_2$  continua, la evaluación de la respuesta a la oxigenoterapia con  $FiO_2$  crecientes, la optimización del transporte de oxígeno (manejo del espacio intravascular, nivel de Hb) y la indicación de ventilación no invasiva (VNI) con máscara facial de CPAP o de AVM en forma precoz, con la consiguiente adecuación del modo ventilatorio a los requerimientos del paciente.<sup>17</sup>

## PROFILAXIS

---

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

La misma se debe suspender cuando el recuento de  $CD4$  supere las 200 cél./ $mm^3$  y permanezca así por 3 meses **(AI)**. A partir de datos provenientes de series de pocos pacientes, algunas recomendaciones recientes sugieren suspender la profilaxis tanto primaria como secundaria en pacientes con carga viral indetectable y recuento de  $CD4$  superior a 100 cél./ $mm^3$  **(CIII)**.<sup>1,19</sup>

La profilaxis secundaria debe ser reinstituída cuando el recuento de  $CD4$  cae por debajo de 200 cél./ $mm^3$  **(AIII)** o si el paciente padece un episodio de PJP con un recuento mayor de 200 cél./ $mm^3$  **(BIII)**, en este caso debería mantenerse de por vida, independientemente del valor de  $CD4$  alcanzado posteriormente.

Pacientes VIH negativos que reciben por lo menos 16 mg/d de prednisona (o dosis equivalentes de otro

esteroide) durante 8 semanas, tiene un riesgo aumentado de padecer PJP. Parece razonable por lo tanto que independientemente del recuento de CD4, se inicie profilaxis contra PJP si un paciente VIH positivo debe recibir esteroides en las dosis y por el tiempo mencionado.

### De elección

- a) TMP/SMX, 1 comp. concentración doble 3 veces por semana ó 1 comp. concentración simple todos los días (A1).
- b) Dapsona, 100 mg/día, VO (B1).

### Alternativos

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

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

Se sugiere:

1. Pentamidina parenteral
2. Primaquina más clindamicina
3. Atovaquone en las formas moderadas **(BII)**

### Efectos adversos de las drogas anti-PJP

Los efectos adversos asociados a TMP-SMX en personas con SIDA son muy frecuentes (20-85%) e incluyen: rash (30-55%, incluido el síndrome de Steven-Johnson), fiebre (30-40%), leucopenia (30-40%), trombocitopenia (15%) y hepatitis (20%). En los casos que se pueda y dada la efectividad del tratamiento con sulfas, antes de discontinuar la medicación, se debe intentar controlar el efecto adverso, con antihistamínicos, antieméticos o antipiréticos **(AIII)**.

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

Otros efectos adversos que se deben tener en cuenta son:

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

En los pacientes con cuadros graves que reciben corticosteroides se ha descrito la reactivación de CMV pulmonar; situación que debe ser tomada en cuenta cuando se observa recaída del cuadro clínico luego de una mejoría inicial.

## CONSIDERACIONES EN PACIENTES CON ALERGIA A SULFAS

---

En los pacientes con antecedentes de alergia a sulfas, el uso de TMP-SMX puede generar eventos adversos que pueden llegar a ser serios. No obstante, en aquellos sujetos que cursan cuadros graves, el uso de corticosteroides puede obrar como protección para el desarrollo de reacciones alérgicas.

Si bien no hay muchos estudios sobre este tema, se recomienda el empleo de protocolos de desensibilización para aquellos pacientes con PJP y antecedentes de alergia a sulfas, debido a la escasez de alternativas terapéuticas eficaces como ocurre en nuestro país (**BII**). Los esquemas a utilizar, que deben ser monitoreados en interconsulta con los servicios de alergia, pueden ser:

- Esquema de desensibilización de 10 días: administración de una dosis diaria creciente de TMP-SMX, comenzando con una concentración inicial de 0.4/2 mg/mL mediante una dilución 1:20 de la solución 40 mg/200/5 mL (8-40 mg/mL), hasta alcanzar la dosis terapéutica.
- Esquema de desensibilización rápida: administración de dosis crecientes, en un procedimiento de seis horas. Consiste en el empleo de tres diluciones secuenciales (10 veces la dilución) de una solución de TMP-SMX disponible de 40 mg/200 mg/5 mL (8-40 mg/mL), administrando una dosis cada media hora.<sup>20,21</sup>

## CONSIDERACIONES ESPECIALES DURANTE EL EMBARAZO:

---

Las consideraciones diagnósticas de esta patología son las mismas que para mujeres no embarazadas. Las indicaciones terapéuticas son también las mismas. Algunos datos sugieren aumento de la mortalidad en esta población. La pentamidina en ratas y conejos es embriotóxica pero no teratogénica. Las sulfas en general incrementan el riesgo de hiperbilirrubinemia y kernicterus en los neonatos.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES EN REFERENCIA AL INICIO DE TRATAMIENTO ARV:

---

En pacientes sin tratamiento ARV, el mismo debe ser iniciado en lo posible dentro de las dos semanas del diagnóstico de PJP (**AI**). Si bien se ha descrito el desarrollo de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) asociado a PJP luego del inicio del tratamiento ARV, con frecuente necesidad de ingreso a terapia intensiva, se observó que las tasas de mortalidad son muy bajas, posiblemente debido al uso de corticoesteroides, los cuales actuarían modulando la respuesta inmune exagerada.<sup>22-24</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. Acceso Junio de 2022.
2. Catia Cillóniz, Cristina Dominedò, Míriam J Álvarez-Martínez et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients, *Expert Rev Anti infect Ther* 2019; 17: 787-801.
3. Liang Wu, Zhe Zhang, Yu Wang et al. A Model to Predict In-Hospital Mortality in HIV/AIDS Patients with Pneumocystis Pneumonia in China: The Clinical Practice in Real World. *BioMed Res Int* 2019 feb 17;2019 :6057028.
4. Vogel MN, Weissgerber P, Goepfert B, et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141:w13184.
5. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S et al. Accuracy of High-resolution CT in the evaluation of clinical suspected Pneumocystis carinii pneumonia and non Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. *European Radiology* 2003, 13:1179-1184
6. Chou C-W, Chao H-S, Lin F-C, et al. Clinical usefulness of HRCT in assessing the severity of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Medicine*. 2015; 94(16):e768. 26
7. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, et al. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e73099. 54.
8. Lu Y, Ling G, Qiang C, et al. PCR Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: a bivariate meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:4361–4363.
9. White, P. L., Backx, M., & Barnes et al. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2017; 15(5), 435–447.
10. Salerno D, Mushatt D, Myers L, et al. Serum and BAL beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV positive patients. *Resp Med*. 2014;108:1688–1695.
11. Wang, L.I.; Liang, H.; Ye, L.I.; Jiang, J.; Liang, B.; Huang, J. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2016, 11, 683–687.
12. Tu G-W, Ju M-J, Xu M, et al. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/ sulfamethoxazole for the treatment of severe Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18:736–742.
13. Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 84:685– 688.
14. Lee W-S, Hsueh P-R, Hsieh T-C, et al. Caspofungin salvage therapy in Pneumocystis jirovecii pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017; 50:547– 548.
15. Kim T, Hong H-L, Lee Y-M, et al. Is caspofungin really an effective treatment for Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus infection? Experiences at a single center and a literature review. *Scand. J. Infect. Dis*. 2013; 45:484–488.
16. Confalonieri M, Caldernin E, Terracino S et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28 (9): 1233-8.
17. Ruiz MC y Saldías FP. Consenso Chileno de Ventilación No Invasiva. *Chil Enf Respir* 2008; 24:199-205.

18. Atkinson A, Miro JM, Mocroft A et al. No need for secondary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in adult people living with HIV from Europe on ART with suppressed viraemia and a CD4 cell count greater than 100 cells/ $\mu$ L. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24:e25726.
19. Atkinson A, Zwahlen M, Barger D et al. Withholding Primary *Pneumocystis Pneumonia* Prophylaxis in Virologically Suppressed Patients With Human Immunodeficiency Virus: An Emulation of a Pragmatic Trial in COHERE. *Clin Infect Dis* 2021 Jul 15;73(2):195-202.
20. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jan-Feb; 2(1):52-8.
21. Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes positivos a VIH. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):237-244.
22. Mok HP, Hart E, Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to *Pneumocystis pneumonia* after antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2014; 25: 373–377.
23. Roade Tato L, Burgos Cibrian J, Curran Fábregas A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2017;
24. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012; 9:238–250.



# Capítulo XIX

## PARASITOSIS INTESTINALES

**Coordinadora:**

Vanesa Fridman

**Autora:**

Silvia A. Repetto

sadi

## COCCIDIOS INTESTINALES

---

Las infecciones por coccidios intestinales incluyen las producidas por *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*. El mecanismo de transmisión es el fecalismo (agua y alimentos contaminados con ooquistes). En personas inmunocompetentes se manifiesta como diarrea aguda, voluminosa, de características no inflamatorias, que se autolimita. También son frecuentes estas infecciones en niños en edad escolar.

Los coccidios producen alteración del tamaño de las vellosidades y del borde microvellositario del intestino disminuyendo la absorción de fluidos, electrolitos, nutrientes y produciendo pérdida de enzimas digestivas, lo cual contribuye a la malabsorción y la deshidratación del paciente con infección severa.

## CRIPTOSPORIDIOSIS

---

La criptosporidiosis es causada por diversas especies del protozoario *Cryptosporidium*. Es la causa más frecuente de diarrea aguda en los pacientes VIH con  $CD4 < 100 \text{ cél./mm}^3$ .<sup>1,2</sup> La infección se produce por ingesta de los ooquistes. El agua contaminada representa la principal fuente de infección para el hombre. La dosis infectiva de este parásito es baja y presentan resistencia frente a condiciones adversas ambientales. Los ooquistes pueden contaminar las fuentes de agua recreativas tales como piscinas y lagos, y los suministros de agua públicos, e incluso pueden persistir a pesar de la cloración estándar. Puede haber transmisión de persona a persona especialmente en hombres que tienen sexo con hombres. Se localizan habitualmente en los enterocitos del intestino delgado (yeyuno) donde produce lisis de los mismos, con posterior atrofia vellositaria. En pacientes inmunocomprometidos puede generar compromiso extraintestinal y/o infecciones prolongadas.<sup>1,2</sup>

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

### Manifestaciones clínicas

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

En los pacientes con VIH/SIDA produce infecciones graves, dependiendo del recuento de linfocitos T  $CD4+$  (LCD4). Con  $LCD4 > 200 \text{ cél./mm}^3$  la infección suele autolimitarse; con  $LCD4 < 200 \text{ cél./mm}^3$  se presenta como diarrea crónica con numerosas deposiciones acuosas diarias que pueden llevar a la deshidratación y síndrome de malabsorción. Con recuentos de  $CD4 < 50 \text{ cél./mm}^3$ , la evolución puede ser fulminante.<sup>1-3</sup>

En algunos casos evoluciona con remisiones y recaídas. Puede producir colecistitis aguda alitiásica, colangitis esclerosante y pancreatitis secundaria a estenosis de la papila. Se han descrito cuadros de neumonitis intersticial asociados a la patología digestiva.<sup>1-3</sup>

### Diagnóstico

Ver más adelante

### Tratamiento

No hay tratamiento antiparasitario específico recomendado o inmunización pasiva en pacientes inmunocomprometidos. La reconstitución inmune asociada al TARV constituye el tratamiento más eficaz.

Las estrategias terapéuticas se basan en:

- Tratamiento ARV adecuado. El incremento de los  $CD4 > 100 \text{ cél./mm}^3$  favorece la resolución de los síntomas **(AII)**.

- Hidratación parenteral u oral. Se pueden utilizar sales de rehidratación oral **(AIII)**.
- Tratamiento sintomático: crema de bismuto, loperamida, jarabe de morfina.
- El tratamiento con *octreotida* no está recomendado **(CIII)**.
- Debido a que la parasitosis puede producir deficiencia de lactasa, se recomienda al paciente evitar la ingesta de productos lácteos durante los primeros días **(CIII)**.
- Los pacientes con afectación del tracto biliar pueden requerir colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), esfinterectomía o colocación de stent en la vía biliar.

Tratamiento antiparasitario: no hay tratamiento específico que haya resultado exitoso sin acompañarse de TARV. Sin embargo los ensayos clínicos controlados y aleatorizados muestran que tanto nitazoxanida como paromomicina producen cura parasitológica y una respuesta clínica con respecto al placebo. Pero, el tratamiento antirretroviral debe acompañar el tratamiento antiparasitario para evitar el fracaso terapéutico.<sup>1,4-6</sup>

Las dosis recomendadas son:

- Nitazoxanida 500–1.000 mg cada 12 h VO con las comidas durante 14 días **(CIII)** + TARV +

Tratamiento sintomático

ó

- Paromomicina 500 mg cada 8 h VO durante 14 a 21 días **(CIII)** (no disponible en nuestro medio en la actualidad) + TARV + tratamiento sintomático.

## Prevención

### Prevención primaria

Las medidas profilácticas son de gran importancia en el control de la infección. Debido a que la transmisión se produce principalmente a través del contacto directo y el consumo de agua contaminada, las medidas generales de higiene y el tratamiento del agua de consumo constituyen las principales medidas de prevención. El control veterinario de animales de compañía es muy importante. Debe evitarse el consumo de mariscos debido que puede ser fuente de esta parasitosis.

### Profilaxis primaria

No indicada.

### Profilaxis secundaria

No existen intervenciones terapéuticas válidas que disminuyan el riesgo de recurrencia.

**El TARV es la clave para el manejo adecuado de estas parasitosis.**

## CYSTOISOSPORIASIS (PREVIAMENTE ISOSPORIDIASIS)

*Cystoisospora belli* ha adquirido importancia en los últimos años, si bien su prevalencia en general es baja. La infección se adquiere por la ingesta de agua o alimentos contaminados. Los parásitos se ubican dentro de los enterocitos, producen lisis celular y reacción inflamatoria con infiltrado eosinofílico. En pacientes con infección por VIH se reportaron casos con compromiso linfático y en vía biliar.<sup>7,8</sup>

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes inmunocompetentes presentan cuadros autolimitados y pueden ser asintomáticos. La presen-

tación más frecuente es diarrea acuosa no sanguinolenta que puede estar asociada a náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o falta de apetito. La fiebre puede estar presente en los primeros días de la infección. Un 15% de los pacientes presenta eosinofilia.

Los pacientes con infección por VIH presentan con frecuencia diarrea acuosa profusa y persistente que puede evolucionar con deshidratación, trastornos electrolíticos y malabsorción. Ocasionalmente, se describe colecistitis alitiásica y artritis reactiva.<sup>7,8</sup>

## Diagnóstico

Ver más adelante

## Tratamiento

Las estrategias terapéuticas se basan en:

- Tratamiento de reposición hidroelectrolítica **(AIII)**.
- Apoyo nutricional en casos de desnutrición por síndrome de malabsorción.
- Tratamiento antiparasitario específico.
- Restauración de la inmunidad asociado al TARV.

## Tratamiento antiparasitario de la infección aguda

### De elección

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

### Alternativo (en pacientes que no pueden recibir sulfametoxazol)

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

## Profilaxis secundaria

Se indica cuando el paciente presenta linfocitos CD4  $\leq 200$  cél./mm<sup>3</sup> y reside o visita zonas endémicas.

### De elección

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

### Alternativos

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

Suspensión de la profilaxis secundaria: recuento de CD4  $>200$  cél./mm<sup>3</sup> por  $> 6$  meses posteriores al inicio del TARV, sin infección evidente por el parásito **(BIII)**.<sup>7</sup>

Si los síntomas no mejoran o persisten luego de 5-7 días de tratamiento con TMP-SMX, considerar falta de adherencia, malabsorción y la ocurrencia de otras infecciones/enteropatías. Se debe reevaluar la dosis, duración y vía de administración de TMP-SMX y considerar opciones de tratamiento alternativas como pirimetamina o ciprofloxacina.

## CICLOSPORIDIASIS

---

El parásito presenta una distribución ambiental extensa. Puede encontrarse en fuentes de agua, suelo y es-

pecialmente en vegetales frescos y frutos rastreros. La infección por *Cyclospora* se produce generalmente en épocas lluviosas y cálidas.

### Manifestaciones clínicas

En los pacientes inmunocompetentes se presenta con fiebre al inicio del cuadro, náuseas, vómitos y diarrea de variable intensidad, con promedio de cinco a siete deposiciones por día. La duración del cuadro es de 5 a 14 días, pudiendo en algunos casos prolongarse por un mes o más. En los niños puede manifestarse como diarrea aguda y prolongada. En el paciente inmunocomprometido, especialmente con infección por VIH con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup>, al igual que en otras coccidiosis intestinales, la sintomatología puede ser más prolongada y grave produciéndose malabsorción y significativa pérdida ponderal. Los cuadros diarreicos pueden extenderse por más de 4 meses. También se ha reportado colecistitis alitiásica y compromiso de la vía biliar. Esta parasitosis puede asociarse a otras patologías como síndrome de Guillain-Barré y artritis reactivas.<sup>9-11</sup>

### Diagnóstico

Ver más adelante.

### Tratamiento

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

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

### Profilaxis secundaria

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

Suspensión de la profilaxis secundaria: con recuento de CD4 >200 cél./mm<sup>3</sup> por > 6 meses posteriores al inicio del TARV, sin infección evidente por el parásito **(BIII)**.<sup>4,5</sup>

## DIAGNÓSTICO DE COCCIDIOS INTESTINALES

---

### Presuntivo

Paciente VIH/SIDA con CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup> con diarrea aguda o crónica no disentérica.

### De certeza

Se debe enviar al laboratorio una muestra de materia fecal seriada de 6 días en formol o SAF (Solución acético formolada) al 5% ó 10 % y una muestra en fresco recolectada el mismo día.

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

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

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

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

Los métodos de concentración (éter de formalina o de acetato de etilo-formalina) y los métodos de flo-

tación (sacarosa de Sheather o cloruro de sodio) que se realizan en el laboratorio previo a las tinciones facilitan el diagnóstico.

Los métodos moleculares incrementan la sensibilidad diagnóstica. Los límites de detección son de cinco ooquistes por gramo de materia fecal y  $10^3$  ooquistes por gramo de materia fecal para la PCR convencional y la PCR en tiempo real respectivamente. El uso de métodos moleculares es importante para diferenciar las especies y genotipos de *Cryptosporidium* spp que infectan al hombre.<sup>12</sup>

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

Se sugiere avisar al laboratorio que se presume infección por coccidios para que utilicen estas técnicas, ya que no se utilizan de rutina.

## ESTRONGILOIDOSIS

---

*Strongyloides stercoralis* es un nematode endémico en Argentina. En una revisión sistemática efectuada por Socías y col. (2014) se comunicó que del total de estudios publicados entre 1980 y 2011 en Argentina la mayor prevalencia de *S. stercoralis* se registró en Misiones, en Chaco, en la región noreste de Formosa y en la región noroeste de Salta.<sup>13</sup>

Las larvas filariformes infectantes penetran por piel, realizan migración sistémica y se diferencian a adultos en la submucosa del intestino delgado. Luego de la oviposición emergen larvas rabditoides en el lumen intestinal que se diferencian a larvas filariformes en el medio ambiente. Por otro lado, existe un ciclo de autorreinfección endógena en el cual las larvas filariformes autoinfectantes reingresan por mucosa colónica o piel perianal. Este mecanismo es responsable de la persistencia parasitaria (infección crónica) en el paciente fuera de áreas endémicas. Hasta ahora no hay registro de cura espontánea de esta parasitosis.

Los pacientes con infección por VIH tienen 2 veces más riesgo de presentar infección por *S. stercoralis* que los individuos no infectados. Sin embargo, este incremento de pacientes con coinfección no se acompaña de una mayor incidencia de formas severas de infección.<sup>14</sup>

Los cuadros de infecciones graves por *S. stercoralis* se han observado en pacientes que presentaban como factor de riesgo la corticoterapia en altas dosis utilizada para el tratamiento de neumonía por *P. jiroveci*, encefalitis por *T. gondii* o como parte de la quimioterapia utilizada en los pacientes con linfomas no Hodgkin. El recuento de eosinófilos es mayor en los pacientes con VIH y estromgiloidosis cuando se los compara con aquellos sin parasitosis.<sup>14,15</sup>

### Manifestaciones clínicas

La infección crónica asintomática es la forma clínica más frecuente. En los pacientes con coinfección los síntomas habituales son la diarrea, el prurito y el rash.

La eosinofilia tiene una sensibilidad de 93,5% y una especificidad de 93% en estos pacientes y puede estar ausente en las formas severas y en los pacientes que reciben corticoides.

Las formas graves (hiperinfección/ diseminación) se caracterizan por complicaciones bacterianas (meningitis bacteriana, bacteriemia, abscesos por bacilos Gram negativos) secundarias a transporte de enterobacterias por las larvas filariformes. En estos casos la eosinofilia puede estar ausente.<sup>16,17</sup>

### Diagnóstico presuntivo

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

- Asintomáticos sin otra causa que justifique la eosinofilia. Es la presentación más frecuente.

- Manifestaciones gastrointestinales como epigastralgia, diarrea crónica, meteorismo, íleo funcional.
- Manifestaciones pulmonares como tos, disnea, hemoptisis, neumonía bacteriana, hemorragia pulmonar y dis-trés respiratorio. Estos cuadros son similares a los del síndrome de Löeffler producidos por otros helmintos.
- Manifestaciones cutáneas como prurito, lesiones serpiginosas (larva currens), púrpura, angioedema o eri-trodermia.
- Manifestaciones correspondientes a otras localizaciones según el recorrido de las larvas en los cuadros de diseminación (meningitis, hepatitis, etc.).

### Diagnóstico parasitológico

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

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

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

Cabe destacar, que en las infecciones severas, hay presencia de estadios parasitarios en los estudios para-sitológicos convencionales. En algunas situaciones, como en el ileo, la carga parasitaria puede ser baja o nula.

En el laboratorio de Parasitología Clínica y Molecular, IMPaM, UBA- CONICET se realiza una PCR cualitativa que permite el diagnóstico precoz de la parasitosis y se adelanta en tres a cuatro semanas al diagnóstico convencional. Desde el laboratorio se sugiere un algoritmo diagnóstico basado en el riesgo de presentar infección severa por *S. stercoralis* (pacientes inmunocomprometidos, o aquellos con alta sospecha epidemio-lógica que requieran un tratamiento inmunosupresor).

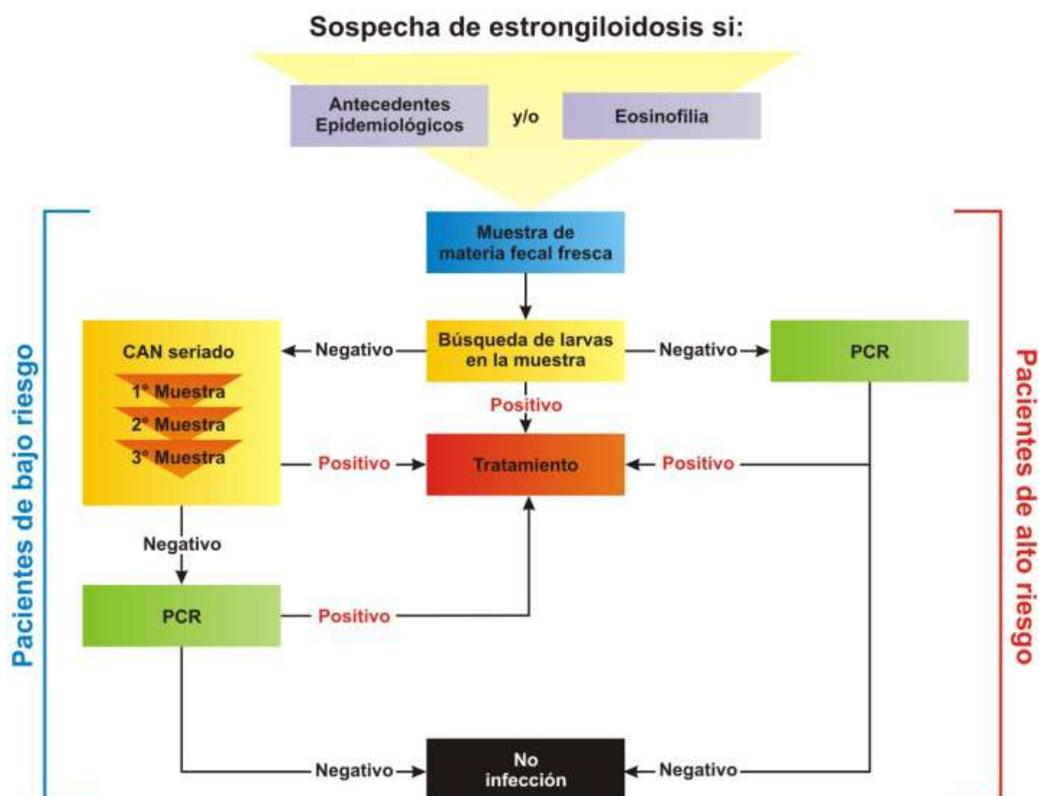


Figura 1: Algoritmo para diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. CAN: cultivo materia fecal en agar nutritivo. <sup>18</sup>

**Algoritmo de diagnóstico de estrongiloidosis.** Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con formas clínicas asintomáticas o intestinales sin riesgo de inmunocompromiso actual o a futuro. Los pacientes de alto riesgo son individuos con riesgo de infección severa. En las infecciones severas la eosinofilia puede estar ausente. En los pacientes de bajo riesgo si el estudio en fresco es negativo, se sugiere realizar métodos de concentración de larvas de nematodos (tres muestras seriadas) en fresco para realización de cultivo de agar nutritivo (CAN), Harada Mori o Baerman. Si estas resultan negativas, realizar PCR.<sup>18</sup>

## Tratamiento

### Estrongiloidosis no complicada

#### De elección

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

#### Alternativos

- Albendazol 400 mg cada 12 h VO por 3 a 7 días.
  - o
- Tiabendazol 25 mg/kg cada 12 h por 3 días

### Estrongiloidosis complicada (hiperinfección /diseminación)

#### De elección

- Ivermectina 200 µg/kg/día VO por 2 días. Realizar un estudio parasitológico; si es negativo, continuar tratamiento dos semanas más. Si es positivo, continuar tratamiento y controlar cada tres días con estudio parasitológico. Se debe continuar tratamiento con ivermectina hasta dos semanas después de no detectarse larvas en materia fecal.

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

La terapia combinada con ivermectina + albendazol ha mostrado mejoría de la respuesta al tratamiento, pero no existen trabajos randomizados.<sup>16</sup>

## Prevención

### Prevención primaria

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

### Profilaxis secundaria

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

### Monitoreo de la respuesta terapéutica

Se sugiere en los casos de formas no complicadas realizar control a los 30 días postratamiento y luego cada 6 meses con estudio parasitológico y hemograma.

En las formas severas, se debe realizar el parasitológico a las 48 h de iniciado el tratamiento para evaluar la respuesta (disminución de larvas/ viabilidad) y determinar así su duración. Luego, los controles se pueden

realizar mensualmente cada mes durante el primer trimestre y luego cada tres meses durante el primer año. Luego, si no hubiera complicaciones, el seguimiento se hace 2 veces por año. Si bien la eosinofilia es un marcador para el diagnóstico de *S. stercoralis*, su presencia en la reactivación no es habitual. Por lo tanto siempre hay que solicitar un estudio parasitológico de concentración de larvas de nematodos como agar nutritivo, Baerman o Harada Mori.

La PCR para *S. stercoralis* en materia fecal no es útil para realizar seguimiento debido a que continua persistentemente positiva post- tratamiento. Por lo tanto, se recomiendan métodos directos convencionales.<sup>19</sup>

### **Strongyloides stercoralis e IRIS**

Se han reportado casos de estrongiloidosis severa luego de 19 a 150 días de inicio del TARV. Sin embargo, no existe evidencia para recomendar el tamizaje parasitológico a todos los pacientes con infección por VIH, salvo a aquellos con sospecha clínica o epidemiológica.<sup>14,20</sup>

## **MICROSPORIDIASIS**

---

El agente etiológico es *Microsporidium* spp. Los géneros y especies involucrados con mayor frecuencia son *Enterocytozoon bieneusi* (80%) y *Enterocytozoon intestinalis* (20%), si bien pueden encontrarse otras especies ocasionalmente. Es más frecuente en pacientes con recuento de linfocitos T CD4 <100 cél./mm<sup>3</sup>.<sup>21</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La transmisión es fecal-oral. Se presenta como diarrea acuosa abundante y persistente que lleva a síndrome de malabsorción, deshidratación y desnutrición; puede estar asociado a dolor abdominal y fiebre. Estos pacientes pueden presentar además compromiso de la vía biliar.

En ocasiones excepcionales puede ocurrir una localización extraintestinal, por ejemplo:

- *Enterocytozoon bieneusi*: colangitis
- *Enterocytozoon cuniculi*: encefalitis, hepatitis, conjuntivitis, enfermedad diseminada
- *Enterocytozoon intestinalis*: queratoconjuntivitis superficial, enfermedad diseminada
- *Enterocytozoon hellem*: queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, infección respiratoria, absceso prostático, infección diseminada

### **Diagnóstico**

#### **Presuntivo**

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

#### **De certeza**

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

## Tratamiento

La base del tratamiento es la restauración inmune a través del TARV **(AII)**. Los tratamientos específicos son de irregular eficacia, especialmente en lo que respecta a *E. bienusi*.<sup>22</sup>

### De elección

Para infección intestinales por *Enterocytozoon bienusi*

- Nitaxozanida **(CIII)** 1g cada 12 h 60 días

Para las formas intestinales y diseminadas (no oculares) producidas por *Microsporidium* (no bienusi o vitta-forma corneae) Albendazol 400mg cada 12 h **(AII)** continuar hasta que CD4 >200 cél./mm<sup>3</sup> por más de 6 meses después de iniciado TARV **(BII)**.

Para la infección diseminada por *Trachipleistophora* o *Anncaliia*

- Itraconazol 400 mg una vez por día más albendazol 400 mg cada 12 hs **(CIII)**.

El metronidazol y la atovaquona no tienen actividad frente los microsporidios por lo tanto no deberían ser utilizados **(AIII)**.

## Prevención

### Prevención primaria

Teniendo en cuenta la gravedad de estas infecciones por el deterioro clínico que producen y la ausencia de tratamientos específicos eficaces para ciertas parasitosis, las personas infectadas por VIH deben ser debidamente educadas para evitar la infección. La transmisión de estas infecciones es fecal-oral a partir del contacto con niños, adultos y ciertos animales infectados (bovinos, ovinos y caprinos). La posibilidad de contaminación a través del agua justifica la recomendación de consumir aguas embotelladas o hervidas en las personas que tengan CD4 <100 cél./mm<sup>3</sup>, puesto que la cloración habitual de las lagunas no destruye a las formas quísticas. Por su parte, debe recordarse que el agregado de algunas gotas de lavandina al agua tampoco es efectivo. Las recomendaciones de higiene habituales deben ser respetadas: lavado de manos luego de ir al baño, antes de cocinar y antes de comer, lavado adecuado de frutas y verduras, correcta cocción de la carne, etc.

Además, se deberán evitar prácticas sexuales que puedan favorecer una contaminación fecal-oral.

## Profilaxis

### Primaria

No existen regímenes profilácticos de eficacia comprobada

### Secundaria

En las formas oculares, el tratamiento se puede suspender si el recuento de LTCD4 >200 cél./mm<sup>3</sup> y el cuadro clínico está resuelto **(CIII)**.

En las formas intestinales si el recuento de LTCD4 es <200 cél./mm<sup>3</sup> se discute si se debe suspender el tratamiento, ya que el riesgo de recaída es alto. Por lo tanto, se sugiere suspenderlo cuando la respuesta inmune se ha restaurado (>200 LTCD4/ mm<sup>3</sup>) en forma sostenida durante 6 meses o más.

## CONSIDERACIONES DE PARASITOSIS INTESTINALES EN EL EMBARAZO

---

El diagnóstico es similar al de la población no embarazada.

El TMS es la droga de elección para tratamiento de *Isoospora*. Con respecto a la profilaxis secundaria en el primer trimestre, puede suspenderse y tratarse solamente el cuadro sintomático. El uso de pirimetamina y ciprofloxacina podría considerarse ya que hay estudios que no muestran aumento de defectos congénitos en humanos.

En la infección por criptosporidiasis y microsporidiasis, el tratamiento es principalmente sintomático junto al uso de TARV **(AII)**. La nitazoxanida se puede usar luego del primer trimestre en criptosporidiasis muy sintomáticas **(CIII)**. El albendazol y la ivermectina son categoría C. Hay datos limitados de su uso en embarazadas. No están recomendados en el primer trimestre. En los otros trimestres debe considerarse el riesgo-beneficio para la paciente y el feto.

## ANEXO: DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO DE ENTEROPARASITOSIS

---

### Recolección de muestras

I) Muestra de materia fecal

a) Recolección en fresco

Recolectar la materia fecal de una deposición espontánea recientemente emitida en frasco estéril de boca ancha (tipo frasco de urocultivo). Mantener a temperatura ambiente. Esta muestra debe ser enviada inmediatamente al laboratorio.

b) Recolección seriada

Recolectar la materia fecal en un frasco con formol al 5% (frasco de parasitológico) en S.A.F, día por medio durante siete días. Tomar sólo una porción similar a una cucharadita de té y mezclar para que el formol conserve la muestra en buen estado. No debe ser refrigerada.

Las muestras para estudio por técnicas de biología molecular deben ser conservadas en alcohol al 70%.

Sugerencias:

- Explicar al paciente que realice la recolección seriada y el último día realice además la recolección en fresco. Esto facilita al paciente el transporte de las muestras al laboratorio.
- Enviar resumen de historia clínica del paciente al laboratorio de parasitología. De esta manera se podrán optimizar los métodos diagnósticos a partir de la muestra clínica.

### Contactos

#### Métodos moleculares

PCR, RFLP y secuenciación para *Microsporidios*, *Cystoisospora* y *Cryptosporidium* en muestras de heces y biopsias para identificación de especies y genotipos: **Dra. Silvana Carnevale**. Coordinador Nacional Área Enteroparasitosis. Departamento de Parasitología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Av. Vélez Sársfield 563 (C1282AFF) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina –TEL: 54-011-4301-7437. E-mail: [silvana@anlis.gov.ar](mailto:silvana@anlis.gov.ar)

PCR para *S. stercoralis*, *Giardia intestinalis* y *Cryptosporidium spp* en muestras de heces. **Dra. Silvia Repetto**. IMPaM. UBA- CONICET. Facultad de Medicina. Paraguay 2155. (C1121ABG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina TEL 54-011-5950-9500 interno 2187. E-mail: [silvia\\_repetto@yahoo.com.ar](mailto:silvia_repetto@yahoo.com.ar)

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:387-93.
2. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:35-41.
3. Del Coco VL, Córdoba MA, Basualdo JA. Criptosporidiosis: una zoonosis emergente. *Rev Argent Microbiol*. 2009;41: 185-96.
4. Farthing M. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:436-45.
5. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Cryptosporidiosis. (Last updated July 16, 2019; last reviewed January 12, 2022). <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
6. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Mar;19(3):213-7.
7. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescent Isosporiasis (Cystoisosporiasis) (Last updated September 10, 2015; last reviewed January 12, 2022). <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
8. Dubey, J., & Almeria, S. (2019). *Cystoisospora belli* infections in humans: The past 100 years. *Parasitology*. 146(12): 1490-1527
9. Shields JM, Olson BH. *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol*. 2003;33:371-91.
10. Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Reiter syndrome following protracted symptoms of *Cyclospora* infection. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:453-4
11. Archelli S, Kozubsky L. *Cyclospora cayetanensis*: un coccidio emergente. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012;46:683-8.
12. Quintero-Betancourt W, Peele ER, Rose JB. *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis*: a review of laboratory methods for detection of these waterborne parasites. *J Microbiol Methods*. 2002;49:209-24.
13. Socías ME, Fernández A, Gil JF et al. Soil transmitted helminthiasis in Argentina. A systematic review. *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:29-36.
14. von Braun A, Trawinski H, Wendt S, Lübbert C. Schistosoma and Other Relevant Helminth Infections in HIV-Positive Individuals-an Overview. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(2):65.
15. Keiser P, Nutman T. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17: 208-17.
16. Mejia R, Nutman T. Screening, prevention and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:458-63.

17. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1992-2001.
18. Repetto SA, Ruybal P, Solana ME, et al. Comparison between PCR and larvae visualization methods for diagnosis of *Strongyloides stercoralis* out of endemic area: A proposed algorithm. *Acta Trop.* 2016; 157:169-77.
19. Repetto SA, Ruybal P, Fridman V, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(10):1558-65.
20. Aru RG, Chilcutt BM, Butt S, de Shazo RD. Novel Findings in HIV, Immune Reconstitution Disease and *Strongyloides stercoralis* Infection. *Am J Med Sci.* 2017; 353(6): 593-6.
21. Han B, Pan G, Weiss LM. Microsporidiosis in Humans. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(4): e0001020.
22. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescent Microsporidiosis (Last updated June 14, 2019; last reviewed January 12, 2022). <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>



# Capítulo XX

## TOXOPLASMOSIS

**Coordinadora:**

María José Rolón

**Autores:**

Natalia Díaz, José Barletta

sadi

## INTRODUCCIÓN

---

*Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular obligado que luego de la infección primaria permanece en estado de latencia. La primoinfección se adquiere mediante la ingestión de carnes mal cocidas (que contienen quistes tisulares) o mediante la ingesta de ooquistes eliminados con las heces de los gatos y que han esporulado en el ambiente, contaminando eventualmente frutas y verduras.<sup>1</sup> En los últimos años también se ha reportado la ingesta de mariscos crudos, ostras y mejillones como factor de riesgo para la primoinfección por *Toxoplasma gondii*.<sup>2</sup> Con menor frecuencia, la transmisión por el trasplante de un órgano infectado también está descripta.<sup>1</sup>

*T. gondii* produce una infección que se disemina a partir del tubo digestivo por vía linfática y hematogena, y tiene como consecuencia la formación de quistes tisulares en múltiples órganos que se inicia dentro la primera semana de la infección. En las personas inmunocompetentes y no gestantes, la primoinfección y siembra tisular produce una infección crónica latente que en general no tiene implicancias clínicas de relevancia.<sup>1</sup>

En pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, puede producirse reactivación con la consiguiente manifestación de enfermedad; esta última también es posible (aunque con menor frecuencia) durante la primoinfección. La incidencia de enfermedad asociada a toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos es directamente proporcional a la prevalencia de infección en esa población, que varía entre el 10% y el 78% según las regiones y países considerados, y en Argentina es de aproximadamente 35%-50%.<sup>3</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

En el paciente VIH positivo, la enfermedad por toxoplasmosis se presenta cuando el nivel de CD4 es  $< 200$  cél./mm<sup>3</sup>, si bien el mayor riesgo se observa en quienes tienen recuentos menores de 100 cél./mm<sup>3</sup>. Compromete, en orden de frecuencia, el sistema nervioso central (encefalitis y lesión ocupante de espacio), el pulmón (neumonitis) y el ojo (coriorretinitis). Sin embargo, aunque con menor frecuencia, cualquier órgano puede estar afectado: hipófisis (panhipopituitarismo, SIHAD, etc.), testículo, órganos intraabdominales, entre otras.<sup>4-6</sup> En ciertos casos la toxoplasmosis se manifiesta como un cuadro agudo con compromiso multisistémico, similar a un shock séptico, esta presentación es más frecuente en la primoinfección en el inmunocomprometido.<sup>7,8</sup>

## DIAGNÓSTICO

---

### De certeza

**Anatomía Patológica:** se realiza sobre cualquier tejido en busca de confirmar el diagnóstico: cerebro, parénquima pulmonar, retina, etc.

Dada la frecuencia de esta entidad en personas que viven con VIH con CD4  $< 100$  células/mm<sup>3</sup>, se iniciará tratamiento empírico anti-toxoplasmosis, evaluando la respuesta a las 2-3 semanas. Si luego de este período no se observara mejoría, o se observa mayor deterioro intratratamiento, se debe plantear la biopsia dirigida.

La indicación de biopsia de cerebro se circunscribe a alguna de las siguientes situaciones:

- a) Lesión única o atípica en la RM
- b) Serología para toxoplasmosis negativa
- c) Respuesta inadecuada al tratamiento (hasta un 40% de los linfomas pueden presentarse con lesiones multifocales y hasta un 50% con refuerzo del contraste en anillo) (**BIII**).<sup>8</sup> Se debe tener en cuenta que la biopsia se realiza habitualmente de una lesión, pero en estos pacientes pueden coexistir lesiones de distinta etiología.<sup>1</sup>

Aislamiento del parásito y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos: estos estudios pueden realizarse prácticamente en cualquier material o tejido, siendo útiles principalmente en sangre, líquido de lavado broncoalveolar (LBA), humor vítreo y líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>9,10</sup>

La PCR para *Toxoplasma gondii* en LCR es altamente específica (96%-100%) pero poco sensible (50%). De todos modos, de poder realizarse, colabora con el diagnóstico de certeza. El inicio de tratamiento negativiza la PCR rápidamente.<sup>11,12</sup>

## Presuntivo

### I. Compromiso del SNC (encefalitis por toxoplasma)

La elevada frecuencia de la enfermedad en los pacientes VIH positivos con inmunosupresión avanzada permite hacer un diagnóstico presuntivo de alta probabilidad ante: mal *status* inmunológico (habitualmente CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>) + clínica sugestiva<sup>1</sup> + lesiones típicas en TAC o RM (ver más abajo) + IgG positiva (independientemente de sus títulos).<sup>13</sup>

Pacientes con clínica sugestiva y lesiones cerebrales típicas de toxoplasmosis cerebral pueden tener IgG negativa, sin que esto descarte la enfermedad.

El líquido cefalorraquídeo puede ser totalmente normal o mostrar aumento de las células o proteínas. Cuando sea factible y segura, la punción lumbar debería considerarse para descartar otros diagnósticos diferenciales (**CIII**).

El diagnóstico diferencial se plantea con el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) y con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) aunque esta última produce habitualmente lesiones sin efecto de masa y que raramente realzan poscontraste. En Argentina no debe olvidarse la posibilidad de chagomas y tuberculomas, cuya frecuencia no se refleja en la literatura internacional de países de altos ingresos.<sup>7,8</sup>

- Compromiso pulmonar

En inmunodeprimidos suele adoptar la forma de neumonitis intersticial. Habitualmente la sospecha surge ante una neumonitis que no responde al tratamiento para *Pneumocystis jirovecii*.<sup>14,15</sup> El diagnóstico se hace mediante demostración del parásito en el líquido del LBA. Desde la introducción del TAR y la profilaxis rutinaria su prevalencia es muy baja.

- Coriorretinitis

El examen oftalmológico, practicado preferentemente por un profesional especializado, descubre una uveítis posterior, que en ocasiones puede comprometer al vítreo e incluso la cámara anterior. La lesión es similar a la producida por CMV, pero con menos presencia de hemorragias. El diagnóstico es fundamentalmente clínico mediante estudio oftalmológico y se inicia tratamiento empírico.<sup>16</sup> La PCR en humor vítreo es una herramienta diagnóstica útil en caso de presentaciones atípicas.

## Métodos diagnósticos

**Serología:** la prueba serológica de elección en toxoplasmosis es la de Sabin Feldman o Dye test, no siempre disponible en nuestro medio ya que requiere de infraestructura que permita trabajar con taquizoítos libres. Las reacciones de IFI y de EIA son una buena alternativa, miden tanto IgM como IgG.<sup>17</sup>

<sup>3</sup> Déficit neurológico focal, cefalea, convulsiones, alteraciones de la conducta o del estado de conciencia y fiebre. La presentación suele ser subaguda.

Dada la alta prevalencia de infección por toxoplasma en Argentina, la presencia de IgG en adultos refleja habitualmente infección pasada o latente. Una IgG negativa es de mucha utilidad, ya que aleja la posibilidad de estar frente a una reactivación de infección latente aunque no la descarta por completo: pacientes con severa inmunosupresión pueden haber perdido los anticuerpos y/o permanecer seronegativos, aún con enfermedad activa.<sup>18</sup>

Los anticuerpos IgM indican una infección reciente y habitualmente no se positivizan en una reactivación, por lo cual su determinación tiene poca utilidad en este contexto.

### **Tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM):**

Por su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la TAC, la RM se recomienda como primer estudio o como complementario ante dudas frente a los resultados de la TAC.

Las lesiones típicas presentan tres zonas: una zona central avascular de mayor densidad (zona de necrosis), una intermedia hiperémica por gran reacción inflamatoria, donde se ubica el parásito, y edema perilesional. La zona intermedia hiperémica se refuerza con el medio de contraste y da lugar a una imagen en forma de anillo, más notoria utilizando la denominada técnica DDD: doble dosis de contraste con demora en la lectura (1–2 horas).

Las lesiones, habitualmente múltiples, se localizan con preferencia en la interfase sustancia gris-blanca (subcorticales), o profundas en sustancia gris con especial afinidad por los ganglios basales.<sup>1</sup>

Las lesiones por LPSNC no pueden diferenciarse bien por TAC o RM, si bien cuando están presentes suelen ser únicas, periventriculares y con diseminación subependimaria y atraviesan la línea media. Las lesiones por LMP suelen comprometer sustancia blanca, raramente refuerzan con contraste y no suelen tener efecto de masa.<sup>19</sup>

El PET (tomografía por emisión de positrones) o el SPECT (tomografía computada con emisión de fotones simples) son útiles para distinguir entre lesiones por toxoplasmosis cerebral y linfoma primario de SNC. En el SPECT se observa un aumento de la captación de talio por los linfomas y en el PET se observa un aumento del metabolismo de las lesiones por linfoma.<sup>20</sup> En la RM con espectroscopía, las lesiones muestran habitualmente aumento del pico de lípidos y lactato (indicativo de necrosis), y disminución de los picos de colina y NAA.

**Anatomía patológica:** la lesión histopatológica prominente es la necrosis central con parásitos presentes en la periferia, que pueden ser reconocidos con técnica de hematoxilina-eosina, aunque las tinciones con inmunoperoxidasa son más sensibles. La simple presencia de quistes no implica necesariamente infección reciente o en actividad, para ello es necesario demostrar la existencia de necrosis o de taquizoítos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos por no corresponder el material extraído a la periferia de la lesión.<sup>1</sup>

**PCR:** puede utilizarse en LBA, LCR, humor vítreo, sangre periférica y otros líquidos corporales. La sensibilidad de la PCR en LCR es de aproximadamente 50% a 60% (12% a 70% según distintos autores) con especificidad cercana al 100%. Puede ser de utilidad si los estudios serológicos y radiológicos no son concluyentes. Su positividad en material de biopsia de cerebro no es indicativo de infección activa, dado que la presencia de quistes también positiviza el estudio.<sup>11,12</sup> La PCR en sangre periférica puede ser una herramienta útil en pacientes con enfermedad diseminada.

## **TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**

---

### Consideraciones generales sobre el tratamiento

El diagnóstico presuntivo (clínica sugestiva en paciente con inmunosupresión avanzada [habitualmente

CD4<200 cél./mm<sup>3</sup>] + IgG positiva + fondo de ojo y/o neuroimagen típicos) es suficiente para el inicio del tratamiento empírico.

El uso de corticoides sólo está indicado en caso de edema cerebral y debe ser lo más breve posible **(BIII)**.

Los anticonvulsivantes no están recomendados en forma profiláctica y su uso debería reservarse a pacientes que presentaran convulsiones **(BIII)**. En pacientes que requieran anticomociales, debe prestarse especial atención a las posibles interacciones con el tratamiento antirretroviral **(AIII)**.

Un metaanálisis que incluyó mayormente estudios observacionales mostró que la combinación de trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) tiene una tasa de respuesta clínica y radiológica y mortalidad similar a regímenes basados en pirimetamina/sulfadiazina, aunque con una menor frecuencia de discontinuación por efectos adversos. La dosis de TMP/SMX utilizada en los distintos estudios incluidos en el metaanálisis fue de 10/50 mg/kg/d a 20/100 mg/kg/día.<sup>21</sup>

## **Inducción**

Tratamiento de elección (en orden de preferencia)

**En caso de no disponer de alguno de los componentes del tratamiento de elección, no demorar el inicio de alguna de las alternativas disponibles (AIII).**

- 1- Trimetoprima/sulfametoxazol 10/50 mg/kg/día distribuidos cada 8-12 horas VO o IV **(AI)**.<sup>21</sup>

*Este régimen es considerado de elección dado que mostró similar eficacia clínico-radiológica y menor discontinuación por toxicidad que pirimetamina/sulfadiazina.<sup>21</sup>*

- 2- Pirimetamina 200 mg dosis de carga (única vez) y luego:

- En pacientes con peso corporal ≤60 kg: pirimetamina 50 mg/día VO + sulfadiazina 1.000 mg cada 6 h VO.<sup>8,21</sup>
- En pacientes con peso corporal >60kg: pirimetamina 75 mg/día VO + sulfadiazina 1.500 mg cada 6 h VO.<sup>8,21</sup>

**En todos los casos, agregar ácido fólico (leucovorina) en dosis de 10 a 20 mg/día**, para disminuir la toxicidad medular. La dosis de leucovorina puede aumentarse hasta 50 mg una o dos veces al día de ser necesario.<sup>8</sup>

Tratamientos alternativos (en orden de preferencia)

- Pirimetamina (igual dosis de carga e igual mantenimiento según peso que en combinación con sulfadiazina) + clindamicina 600 mg VO o IV cada 6 h **(BI)**
- Pirimetamina (igual dosis de carga e igual mantenimiento según peso que en combinación con sulfadiazina) + dapsona 100 mg/día VO o IV **(BII)**
- Claritromicina 500 mg cada 12 h VO **(CIII)** o
- Azitromicina 900 a 1200 mg/día VO **(CIII)** o
- Minociclina 150 - 200 mg cada 12 h VO o IV **(CIII)**

Controles durante el tratamiento

Alrededor de la mitad de los pacientes presenta mejoría clínica a los 3 días de inicio del tratamiento empírico, y hasta el 91% a los 14 días. La mejoría clínica se acompaña habitualmente de mejoría de las neuroimágenes. Se recomienda realizar una neuroimagen de control (TAC o RM en función de la realizada para la evaluación y diagnóstico inicial) a los 14-21 días de iniciado el tratamiento **(BII)**, o antes en caso de deterioro neurológico o progresión clínica **(BIII)**.<sup>20,22</sup> En caso de ausencia de mejoría o progresión clínica y/o de las

imágenes a los 14-21 días, se recomienda no demorar la búsqueda de otros diagnósticos alternativos **(AIII)**.

#### Duración del tratamiento de inducción

El tratamiento debe extenderse durante al menos 6 semanas **(BII)** y puede extenderse en caso de respuesta parcial en las imágenes **(BIII)**. En caso de no mejoría clínica, considerar diagnósticos diferenciales **(AIII)**.

En todos los casos, una vez finalizado el tratamiento de la toxoplasmosis debe continuarse la profilaxis secundaria **(AI)**.

#### **Profilaxis secundaria o mantenimiento**

Consiste en el tratamiento de mantenimiento en pacientes que completaron al menos 6 semanas de tratamiento (ver más arriba) con respuesta clínica e imagenológica apropiada. Debe continuarse hasta alcanzar la supresión virológica por 6 meses luego del inicio del TARV y un recuento de CD4 > 200 cél./mm<sup>3</sup> **(AI)**, y reiniciarse cuando el recuento de CD4 caiga por debajo de 200 en pacientes con antecedentes de enfermedad por toxoplasmosis **(AIII)**.

Los esquemas que incluyen TMP/SMX o dapsona también proveen protección contra neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

#### Profilaxis secundaria de elección (en orden de preferencia)

- TMP/SMX 160/800 mg/dVO **(AI)**. Este régimen es considerado de elección, en particular en escenarios en los que la pirimetamina no esté disponible o cuando sea prioritario optimizar la posología.
- Pirimetamina 25-50 mg/dVO + sulfadiazina 1 gramo cada 12 hVO + leucovorina 10-25 mg/d **(AI)**.

#### Profilaxis secundaria: alternativos (en orden de preferencia)

- Pirimetamina 25-50 mg/día + clindamicina 600 mg cada 8 hVO + leucovorina 10-25 mg/día VO **(BII)**.
- Pirimetamina 50 mg/semana + dapsona 50 mg/día VO **(BI)**.
- Pirimetamina 25-50 mg/día + dapsona 100 mg dos o tres veces por semana.
- Claritromicina 30 mg/kg/día + sulfadiazina 500 mg cada 6 h (frente a toxicidad asociada a pirimetamina).

#### **Profilaxis primaria**

Está indicada en pacientes con VIH con IgG positiva para toxoplasmosis y recuento de CD4 <200 cél./mm<sup>3</sup> **(BII)** y en especial en aquellos con CD4 <100 cél./mm<sup>3</sup> **(AII)**. Los esquemas que incluyen TMP/SMX o dapsona también provee protección contra neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

La profilaxis primaria debe continuarse hasta alcanzar la supresión virológica por al menos 3 meses luego del inicio del TARV y un recuento de CD4 > 200 cél./mm<sup>3</sup> **(AII)**, y reiniciarse si el recuento de CD4 cae por debajo de 200 cél./mm<sup>3</sup> **(AII)**.

#### Profilaxis primaria: de elección

- TMP/SMX 160/800 mg/dVO **(AII)**.

#### Profilaxis primaria: alternativos (en orden de preferencia).

- TMP/SMX 160/800 mg trisemanal VO **(BIII)**.
- TMP-SMX 80/400 mg/día VO **(BIII)**.
- Dapsona 50 mg/dVO + Pirimetamina 50 mg/semana VO + Leucovorina 25mg/semana VO **(BI)**.
- Dapsona 200 mg/semana VO + Pirimetamina 75 mg/semana VO + Leucovorina 25mg/semana VO **(BI)**.

## TOXICIDAD E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

Pirimetamina: náuseas, rash y mielosupresión. Ésta última puede evitarse en muchos casos con el agregado de leucovorina **(CIII)**.

Sulfadiazina: fiebre, rash (hasta un 20% de los pacientes), leucopenia, hepatitis y cristaluria, por lo que se recomienda abundante hidratación.

Clindamicina: fiebre, náuseas, diarrea, rash. En pacientes que reciban tratamiento con clindamicina y desarrollen diarrea es importante considerar la posibilidad de infección por *Clostridioides difficile*.<sup>23</sup>

TMP/SMX: rash, hepato- nefro- y mielotoxicidad. Los regímenes basados en TMP/SMX tienen menor frecuencia de discontinuación por toxicidad en comparación con pirimetamina/sulfadiazina.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Montoya J, Boothroyd J, Kovacs J. *Toxoplasma gondii*. In: Benett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Enfermedades Infecciosas - Principios y Práctica*. Vol 8. 8a ed. Elsevier; 2016:3300-3332.
2. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):878-884.
3. Kaufer FJ, Carral LA, Messina MT, et al. Prevalencia de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en hemodones en la ciudad de Buenos Aires, desde 1967 a 2017. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017;77(6):475-480.
4. Rabaud C, May T, Amiel C, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(6):306-314.
5. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;15(2):211-222.
6. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1993;329(14):995-1000.
7. Nelson M, Manji H, Wilkins E. Central nervous system opportunistic infections. *HIV Medicine*. 2011;12(s2):8-24.
8. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>. Acceso 20 de Marzo de 2022.
9. Bretagne S, Costa JM, Fleury-Feith J, Poron F, Dubreuil-Lemaire ML, Vidaud M. Quantitative competitive PCR with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of toxoplasmosis in AIDS patients. *J Clin Microbiol*. 1995;33(6):1662-1664.
10. Danise A, Cinque P, Vergani S, et al. Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1100-1106.

11. Mesquita RT, Ziegler ÂP, Hiramoto RM, et al. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol.* 2010;59 (Pt 6):641-647.
12. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997;11(1):1-17.
13. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *AIDS.* 1997;11(2):177-184.
14. Oksenhendler E, Cadranel J, Sarfati C, et al. *Toxoplasma gondii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1990;88(5N):18N-21N.
15. Schnapp LM, Geaghan SM, Campagna A, et al. *Toxoplasma gondii* pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):1073-1077.
16. Kramer M, Lynn W, Lightman S. HIV/AIDS and the eye. *Hosp Med.* 2003;64(7):421-424.
17. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull World Health Organ.* 1999;77(11):929-935.
18. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS.* 1996;10(13):1521-1527.
19. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS lymphoma in HIV infection. In: Brew BJ, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 152. The Neurology of HIV Infection. Elsevier; 2018:177-186.
20. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med.* 1995;123(8):594-598.
21. Prosty C, Hanula R, Levin Y, et al. Revisiting the Evidence Base for Modern Day Practice of the Treatment of Toxoplasmic Encephalitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* Published online August 9, 2022:ciac645.
22. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, Subcommittee on behalf of the BG. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine.* 2011;12(s2):1-5.
23. Barcán L, Ducatenzeiler L, Bangher MDC, et al. [Intersociety guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridioides difficile* infections]. *Medicina (B Aires).* 2020;80 Suppl 1:1-32.

# Capítulo XXI

## TUBERCULOSIS (TB) PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

**Coordinadora:**

Alejandra Sofía Cuello

**Autores:**

Domingo Palmero, Ezequiel Córdova,  
Omar Sued

sadi

## INTRODUCCIÓN

La TB y el VIH, junto con la malaria, son las tres enfermedades infecciosas que causan mayor morbimortalidad a nivel mundial.

La TB continúa siendo un problema de salud prioritario en Argentina. La OMS estima una incidencia de 14.000 casos anuales y cada año se notifican aproximadamente 11.000 casos y 700 muertes por esta enfermedad.<sup>1</sup>

En pacientes viviendo con VIH el riesgo de TB activa es 5-10 veces mayor que en la población general y actualmente es una de las principales causas prevenibles de muerte en esta población.

En 2020 en nuestro país se notificaron 840 casos de coinfección TB-VIH; el nivel de notificación de la coinfección es bajo, por lo que se puede considerar que la magnitud real es desconocida, así como su evolución.<sup>2</sup>

OMS estima globalmente un 77% de tratamientos exitosos en las cohortes VIH/TB sensible (87% en TB no VIH), ese porcentaje no se ha modificado desde 2015. También la mortalidad supera ampliamente la de la TB no VIH. En el año 2020 fallecieron por VIH/TB 214.000 pacientes, que representa un 26%. La mortalidad en TB no VIH es del 14%.<sup>1</sup>

Los servicios que atienden personas con VIH deben asegurar:

- Detectar tempranamente TB en personas con VIH.
- Asegurar el ofrecimiento de la prueba de VIH a todas las personas con TB.
- Trabajar en forma integrada con los otros servicios para asegurar la instauración temprana del TARV en pacientes con coinfección.
- Detectar infección tuberculosa latente (ITL) y ofrecer quimioprofilaxis a los pacientes elegibles.
- Garantizar el control de infecciones por TB en el hospital.
- Que el tratamiento será realizado por un personal que conozca ambas patologías o por un equipo coordinado a fin de adecuar ambos tratamientos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de inmunodepresión; en los estadios tempranos se presenta con un patrón clínico radiológico similar a la tuberculosis de los pacientes VIH negativos. En los pacientes con enfermedad avanzada y mayor compromiso inmunológico hay mayor tendencia a las formas diseminadas, extrapulmonares (especialmente en los ganglios linfáticos y SNC) o pulmonares difusas.

### Características de tuberculosis activa en infección por VIH temprana y avanzada

	Temprana	Avanzada
<b>Prueba de tuberculina/IGRAs</b>	Generalmente positiva	Generalmente negativa
<b>Adenopatías</b>	Inusuales	Frecuentes
<b>Ubicación pulmonar</b>	Lóbulos superiores	Lóbulos medios e inferiores
<b>Cavitación</b>	A menudo presente	Típicamente ausente
<b>Enfermedad extrapulmonar</b>	10% – 15% de los casos	> 50% de los casos
<b>CD4</b>	> 350 cél/mm <sup>3</sup>	< 200 cél/mm <sup>3</sup>

En personas con VIH los síntomas pueden ser poco específicos, por ello debe mantenerse un alto grado de sospecha. Los síntomas y signos más frecuentes son: fiebre prolongada, astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna. En las formas pulmonares, tos de más de 15 días de evolución. La hemoptisis se presenta en solo el 20% de los casos.

Las formas diseminadas se manifiestan con: hepatoesplenomegalia, adenomegalias, ocasionalmente alteración del hepatograma (fosfatasa alcalina elevada > 2 veces) y frecuentemente pancitopenia. Siempre debe considerarse la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. Se debe considerar TB también en todos los pacientes viviendo con VIH con insuficiencia respiratoria, ya que puede presentarse como distrés respiratorio del adulto.

La ausencia de fiebre, tos, expectoración o sudoración nocturna tiene un alto valor predictivo negativo (97,7%) para TB. Es decir, permite descartar con certeza la mayor parte de los casos de TB. Si el paciente presentara alguno de estos síntomas debería ser evaluado para estudiar la posibilidad de TB activa.

## DIAGNÓSTICO

---

El diagnóstico es fundamentalmente bacteriológico.

La PPD (2UT) o IGRAs se utilizan para la evidencia de exposición a tuberculosis. Un valor positivo no confirma un diagnóstico de tuberculosis activa. En ausencia de clínica de tuberculosis permite identificar la infección tuberculosa latente y comenzar el tratamiento preventivo. Un valor negativo no descarta la posibilidad de TB ya que habitualmente es negativa en pacientes con anergia cutánea por deterioro de la inmunidad celular. En personas VIH positivas el criterio de positividad es de 5 mm o más.

No existen patrones patognomónicos radiológicos, pero las características de las lesiones pueden orientar el diagnóstico:

- Radiografía de tórax: infiltrados focales, reticulares, enfermedad cavitaria, adenopatías hiliares, habitualmente compromiso de lóbulos medios e inferiores, derrame pleural. Hasta un 15% de los pacientes con VIH-SIDA pueden tener una radiografía de tórax normal, lo cual no excluye el diagnóstico.
- Ecografía: lesiones granulomatosas en bazo o hígado, adenopatías retroperitoneales y en el hilio hepático.

## DIAGNÓSTICO BACTERIOLOGICO<sup>4</sup>

---

En pacientes con VIH en los que se sospecha TB, se deben considerar las siguientes muestras útiles para diagnóstico:

- Muestras seriadas de esputo (la obtención de esputo inducido con solución salina hipertónica se encuentra contraindicada por el alto riesgo de diseminar la enfermedad tuberculosa en el ámbito hospitalario, a menos que se haga en ambientes con la bioseguridad adecuada)
- Lavado broncoalveolar
- Sangre (hemocultivos)
- Orina seriada

- Materia fecal (especialmente útil en niños)
- Líquido cefalorraquídeo
- Líquido pleural
- Aspirado ganglionar
- Líquido ascítico
- Lavado gástrico, especialmente en niños
- Tejidos obtenidos por punción o biopsia

**Tabla I. Test recomendados por OMS para el diagnóstico de enfermedad por TB<sup>5-6</sup>**

Método diagnóstico	Test ideal	Cultivo	Baciloscopia	NAAT basados en cartuchos	NAAT basados en chips	TB-LAMP	Ensayo de flujo lateral
Ensayo/test/kit	No basado solo en esputo aplicable en el PdA	BD BACTEC MGIT, cultivo en medio sólido	Ziehl-Neelsen o fluorescencia	a) Xpert MTB/Rif b) Xpert MTB/Rif ultra	a) Truenat MTB b) Truenat MTB plus	Loopamp MTBC kit de detección	Alere determine TB-LAM Ag
Sensibilidad	Sensibilidad global agrupada $\geq 65-80\%$	Estándar de oro	20-84%	a) Pulmonar 85% Extrapulmonar 50-97% b) Pulmonar 90% Extrapulmonar 71-100%	a) Pulmonar 73% b) Pulmonar 80%	64-80%	21-64%
Especificidad	$\geq 98\%$	Estándar de oro	98-99%	a) Pulmonar 98% Extrapulmonar 79-99% b) Pulmonar 96% Extrapulmonar 38-100%	a) Pulmonar 98% b) Pulmonar 96%	95-99%	80-96%
Demora	<20 min a 1 h	1-2 sem (liq) 3-8 sem(sol)	$\leq 1$ día	< 2 hs	70 min	60 min	25 min
Nivel requerido del laboratorio	PdA	Intermedio	Periférico	Periférico	Periférico	Periférico	PdA

NAAT, test de amplificación de ácidos nucleicos; SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido; PS, pruebas de sensibilidad; PdA, punto de atención (en inglés, POC: point of care)

**Tabla 2. Test recomendados por OMS para el diagnóstico de drogorresistencia en TB<sup>5-6</sup>**

Método diagnóstico	Test Ideal	Cultivo	LiPA	NAAT basados en cartuchos	NAAT basados en chips	Secuenciación genómica completa (SGC) o de segunda generación (SG2G)
Ensayo/test/kit	Basado no sólo en esputo, aplicable en el PdA	BACTEC MGIT (cultivo líquido automatizado), cultivo sólido	GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl, Nipro NTM + MDRTB	a) Xpert MTB/RIF b) Xpert MTB/RIF Ultra c) Xpert MTB/XDR	Truenat MTB-RIF Dx	No aplica
Sensibilidad	≥98% para detectar SNPs blanco, comparado con SG, ≥95% para detectar resistencia comparado con PS fenotípica	Estándar de oro	Rifampicina 91-98% Isoniacida 89-95% Fluoroquinolona 80-97% Aminoglucósido 76,5-89%	Rifampicina 94-96%	Rifampicina 84%	91-100%
Especificidad	≥ 98%	Estándar de oro	Rifampicina 97-99% Isoniacida 96-99% Fluoroquinolona 98-100% Aminoglucósido 90-100%	Rifampicina 98-99%	Rifampicina 97%	94-100%
Demora	< 30 min a 2 h	1-2 sem (líq) 2-4 sem (sól) Partiendo de un cultivo +	5 h	< 2h	2 h	5-15 días, partiendo de un cultivo +
Nivel requerido de laboratorio	Utilizable a nivel periférico, intermedio o central.	Intermedio	Intermedio	Periférico	Periférico	Central

NAAT, test de amplificación de ácidos nucleicos; SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido; PS, pruebas de sensibilidad; PdA, punto de atención (en inglés, POC: point of care)

El estudio de cualquier tejido del organismo, sospechoso de estar afectado por TB, puede ser de utilidad en el diagnóstico (hígado, médula ósea, ganglio). El material para estudio bacteriológico se debe enviar en frasco estéril con el agregado de solución fisiológica estéril. Es conveniente obtener siempre material para **estudio citológico o anatomopatológico**. Los fragmentos de tejido para anatomopatología se deben conservar en frasco estéril con solución de formaldehído al 4%, que se obtiene de diluir 1 en 10 la presentación comercial de formol. La muestra debe cubrirse totalmente con esta solución.

En personas con VIH y sospecha de TB siempre hay que asegurar que se realiza cultivo o método molecular y en caso de ser positivo, antibiograma o determinación genómica de resistencia, respectivamente. En personas con diagnóstico de TB extrapulmonar se debe descartar siempre la asociación con TB pulmonar.

La **microscopía** es una técnica rápida, sencilla y accesible. Se utilizan las tinciones de Ziehl-Neelsen y la fluorescente de Auramina-Rodamina. Para que sean detectables, deben existir entre 5.000–10.000 bacilos/mL en la muestra (una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad). La mayoría de las muestras respiratorias con BAAR (+) en pacientes VIH indican TB, aún en zonas donde la infección por MAC es frecuente. Debido a que la eliminación de bacilos en esputo es irregular deben tomarse 2 ó 3 muestras seriadas de esputo recolectadas durante dos días, preferentemente la muestra matinal en ayunas tras higiene dental adecuada sin pasta dental por su efecto antibacteriano. En caso de que ambas fueran negativas y el médico tenga otros elementos para sospechar que puede tratarse de TB se debe pedir una tercera muestra. Entre el 24% y el 61% de los pacientes con VIH y TB tienen baciloscopia de esputo negativas ya que presentan menos lesiones cavitarias y mayor frecuencia de TB extrapulmonar y diseminada. En las presentaciones clínicas extrapulmonares, el rendimiento de la microscopía está en relación con la muestra obtenida, siendo

elevada en muestras obtenidas por biopsia o exéresis de tejidos (mayor a 70%–80%) y manifiestamente baja en líquidos biológicos (5%–20%).

El **cultivo**, considerado el estándar de oro para determinar género, especie y pruebas de sensibilidad, es capaz de detectar entre 10–100 bacterias/mL de muestra. Además, permite aislar la micobacteria presente en la muestra, y hace posible la identificación de especie y el estudio de sensibilidad a los antibióticos. El principal inconveniente del cultivo es la lentitud en la obtención de resultados positivos (ver tabla 1)

La recomendación actual de los organismos internacionales es efectuar, en lugar de la baciloscopía, una prueba molecular rápida (Xpert o Truenat), por su mejor sensibilidad y especificidad, además de la posibilidad de la detección de resistencia a por lo menos rifampicina (tablas 1 y 2); es decir suplantando a la baciloscopía + cultivo en tan solo 2 horas y puede instalarse en un nivel periférico (laboratorio nivel 1). La estrategia se va aplicando progresivamente en los países, aunque su inconveniente es el costo.

**Es importante tener presente que los métodos moleculares, por su alta sensibilidad, no son útiles para el seguimiento del tratamiento ni para determinar curación. Pueden dar positivos más de un año después del alta.**

**TB-LAMP**<sup>7</sup> La amplificación isotérmica mediada por bucle para *M. tuberculosis* complex es un método dependiente de la síntesis de ADN con desplazamiento de hebra autociclado, realizada por el fragmento grande de la polimerasa de ADN Bst que tiene una actividad de desplazamiento de hebra alta, y se lleva a cabo a 65 °C durante 1 hora. El ensayo TB-Lamp parece estar bien adaptado para países de bajos ingresos y puede realizarse en laboratorios periféricos.

La **detección de ADA**, adenosin deaminasa, enzima producida durante la respuesta inflamatoria, es útil para el diagnóstico de TB pleural, aunque no es un test de confirmación diagnóstica. Es sencilla y económica. Tiene una sensibilidad de 75% a 98% en serosas. No debe utilizarse en LCR ya que suele estar aumentada en otras patologías del SNC. Existen falsos positivos provenientes de otras patologías no TB (empiema, tumores).

La **PCR**, amplificación de ácidos nucleicos, requiere laboratorio de alta complejidad y bioseguridad y personal entrenado, no es un test de aplicación en el PdA (punto de atención, en inglés POC, *point of care*), que es el estándar de cuidado actualmente recomendado por las Guías internacionales. El resultado demora 1 a 2 días. En esputos BAAR (+) tiene una sensibilidad del 90% a 100% y una especificidad del 71% a 96 % y en esputos BAAR (-) la sensibilidad es muy variable, del 22% al 89% con buena especificidad (97% a 99%).

**Xpert MTB/RIF** es un método de diagnóstico molecular que permite detectar la presencia de *M. tuberculosis* e informa eventual resistencia a la rifampicina en solo dos horas. Se positiviza a partir de 130 bacilos/mL de muestra. Es un método automatizado, que no requiere personal altamente especializado y puede implementarse en un laboratorio periférico con el mismo requerimiento de bioseguridad que la baciloscopía. La OMS recomienda este método debido a su rapidez, seguridad y posibilidad de utilizar en lugares donde no hay laboratorios de alta complejidad. Puede utilizarse en esputo y prácticamente cualquier muestra incluso sangre. Luego de la versión inicial, surgió el Xpert MTB/Rif Ultra<sup>23</sup>, de mayor sensibilidad, se positiviza a partir de 30 bacilos/mL de muestra (muy útil para muestras paucibacilares como el LCR), aunque pierde algo de especificidad y agrega una categoría no definidora de *Mycobacterium tuberculosis* que se denomina “trazas”. El Xpert Ultra es el cartucho estándar en uso en la actualidad. Más recientemente aparece el Xpert MTB/XDR<sup>8</sup>, que detecta mutaciones de resistencia a isoniazida, etionamida, fluoroquinolona y aminoglucósidos. Un método de desempeño similar, no disponible en Argentina es el Truenat (India), que utiliza metodología de chips de ADN (ver tablas 1 y 2).

**Lipoarabinomano en orina:** detecta el LAM, antígeno del *M. tuberculosis* presente en la pared celular. Se obtiene el resultado en 20 minutos. Es un típico test del PdA. Es útil en pacientes con enfermedad avanzada ( $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>) y TB diseminada con 60% a 85% sensibilidad. En asociación con Xpert permite detectar más del 90% de los casos de TB en pacientes con VIH. Debido a su bajo precio y su facilidad de implementación, es una prueba que debería utilizarse de rutina en toda persona ingresada en un hospital, con menos de 200 células/mm<sup>3</sup>, y en forma ambulatoria en toda persona con menos de 100 células/mm<sup>3</sup>, independiente de la presencia de síntomas.

**LiPA** (ensayos de sondas en tiras), son métodos moleculares rápidos, que requieren un laboratorio de mayor complejidad (no son útiles para el PdA). Se basan en una amplificación del ADN micobacteriano por PCR y la utilización de sondas de ADN marcadoras por defecto de las mutaciones que confieren resistencia.

Existen versiones para H y R y también para fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea. El método comercial más difundido es el Genotype.

**Secuenciación genómica:**<sup>9</sup> la tecnología más avanzada, requiere un laboratorio de nivel 3 (alta complejidad) y comenzó por secuenciar el genoma completo del *M. tuberculosis*, procedimiento lento y difícil. Luego apareció la secuenciación de segunda generación, que solamente secuencia los genes que pueden albergar mutaciones que confieran resistencia a las drogas anti-TB. Con los resultados obtenidos se han construido bancos internacionales de datos de libre acceso que reúnen información que permite determinar si la mutación hallada se correlaciona con resistencia fenotípica, además de la detección molecular de otros mecanismos de resistencia, como la bomba de eflujo de rifampicina (el método fenotípico da resistencia, mientras que los métodos moleculares rápidos no la detectan). Es útil para discernir discrepancias entre métodos fenotípicos (cultivo sólido y líquido) y genotípicos (tipo Xpert o Genotype).

### **Consideraciones sobre el diagnóstico y el manejo de meningitis tuberculosa**

Los criterios diagnósticos para meningitis tuberculosa incluyen:

- Definitivo: meningitis clínica (rigidez de nuca y LCR anormal) y detección de *M. tuberculosis* en el LCR.
- Probable: meningitis clínica y uno o más de los siguientes criterios: sospecha de TB pulmonar activa sobre la base de una Rx de tórax, el hallazgo de BAAR o Xpert positivos en cualquier muestra distinta de LCR y/o evidencia clínica de otra localización extrapulmonar de TB.
- Posible: meningitis clínica y al menos 4 (cuatro) de los siguientes criterios: historia de TB, pleocitosis linfocitaria discreta en el LCR, enfermedad de más de 5 días de duración, glucorraquia < 0.5 de la glucemia, alteraciones de la conciencia, LCR claro y signos neurológicos de foco.

La localización en SNC es la más grave de las presentaciones, con una instalación lenta (entre días y más de un mes) a partir de la diseminación hematógena; las manifestaciones son variables a correlacionar con la localización, evidenciándose signos meníngeos y/o focales, tales como fiebre, vómitos en chorro, cefalea, rigidez de nuca, compromiso de los pares craneanos (sobre todo el VI par, motor ocular externo, por su mayor recorrido en la base craneana, aunque también el III par, motor ocular común y VII, facial) y compromiso del estado mental variable. Puede también presentarse hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética. El LCR presenta las siguientes características: 0–500 células, predominio linfocitario, proteinorraquia elevada (cuando supera 2 g/dL hace sospechar bloqueo), hipoglucoorraquia y en 5% – 10% el LCR es normal.

Característicamente, *M. tuberculosis* produce una intensa vasculitis; se evidencia en la punción lumbar líquido rico en fibrina (signo del velo de novia), con una presión de apertura elevada y las características mencionadas anteriormente. El examen directo del LCR es negativo para BAAR y el cultivo es positivo en menos de la mitad de los casos. El Xpert MTRif Ultra puede tener una sensibilidad de hasta 80%. Siempre se debe descartar criptococosis meníngea mediante tinción, antigenemia y cultivo.

Se recomienda iniciar tratamiento para TB conjuntamente con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso durante tres a seis semanas, con reducciones semanales hasta suspender.

## **TRATAMIENTO<sup>10</sup>**

---

La base del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados es similar al de la población general, utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias.

## **Drogas de elección en personas sin sospecha de TB resistente (pacientes nuevos)**

- Isoniacida (H): 5 mg/kg (máx. 300 mg/d)
- Rifampicina (R): 10 mg/kg (máx. 600 mg/d)
- Pirazinamida (Z): 20-25 mg/kg (máx. 2.000 mg/d)
- Etambutol (E): 15-20 mg/kg (máx. 2.000 mg/d)

**Fase inicial:** se recomienda iniciar el tratamiento de la tuberculosis con 4 drogas (HRZE) durante 2 meses (para eliminar lo antes posible el mayor número de bacilos de multiplicación rápida y evitar la selección de mutantes resistentes). La administración debe ser siempre diaria y en lo posible directamente observada.

**Fase de consolidación:** 2 drogas (HR) (para eliminar a los bacilos de crecimiento lento e intermitente son suficientes dos drogas). Se continuará el tratamiento con HR durante 4-12 meses más. La administración debe ser siempre diaria. Se considera que los pacientes en TARV eficaz podrían hacer un esquema estándar, prolongándose a 9 meses (en base a la segunda fase) en aquellos sin un TARV eficaz y en algunas presentaciones clínicas (ver abajo). Determinadas formas extrapulmonares, como meningitis o Pott se tratan por un total de 12 meses.

- La utilización de rifabutina en lugar de rifampicina sólo debería considerarse como alternativa en el caso de que sea absolutamente imprescindible el uso de inhibidores de proteasa en el tratamiento antirretroviral. La dosis de rifabutina, cuando se usan IP con ritonavir, es de 150 mg/día. No se recomienda su uso en caso de IP potenciado con cobicistat.
- Al utilizar isoniacida, es recomendable suplementar el tratamiento con piridoxina (vitamina B6) a una dosis de 50 mg/día para evitar el desarrollo de neuropatía periférica.

## **Duración del tratamiento**

Resumiendo, en pacientes con TB sensible, la duración del tratamiento sería de:

- 6 meses de tratamiento para pacientes con tuberculosis pulmonar sin cavitación, con buena respuesta al tratamiento, baciloscopía y cultivos negativos a los 2 meses.
- 9 meses de tratamiento para todos los casos de TB extrapulmonar que no sean óseas o meníngeas (pleural, ganglionar, abdominal, renal, etc.) y para los casos pulmonares con cavidad, o con baciloscopía o cultivo positivos a los 2 meses de tratamiento.
- 12 meses de tratamiento para los casos de TB meníngea y ósea.

## **Uso de corticoides**

No existe evidencia que el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de la TB pulmonar o pleural en pacientes viviendo con VIH aporte ventajas en supervivencia o curación. Se recomienda el uso de corticoides en algunas manifestaciones extrapulmonares como la TB meníngea, espinal o pericárdica o como tratamiento del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI).

## **Diagnóstico diferencial**

En personas con VIH y sospecha de tuberculosis debe siempre buscarse la presencia de histoplasmosis. Se ha descrito hasta un 10% de coinfección, y muchos de los casos de “tuberculosis sin confirmación bacteriológica” se han confirmado ser histoplasmosis diseminada. Existen pruebas rápidas en el punto de atención y pruebas de Elisa para la detección del antígeno de Histoplasma, que son accesibles y altamente sensibles y específicas que deberían realizarse de rutina a todas las personas con VIH y un recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup> y sin tratamiento antirretroviral efectivo.

## **Tratamiento empírico**

Si hay alta sospecha de TB o el paciente está gravemente enfermo con patología pulmonar o extrapulmonar y existe la posibilidad que sea TB, se recomienda iniciar tratamiento, inclusive antes de disponer de

la baciloscopia y usualmente antes de obtener los resultados de los cultivos. Si dentro de los dos meses de iniciado se considera que hay una respuesta clínica o radiológica y los métodos diagnósticos no han detectado otra etiología se categorizará como TB pulmonar con cultivos negativos y se completa el esquema correspondiente. Si no hubiera respuesta clínica ni radiológica dentro de los dos meses el tratamiento debería considerarse la suspensión del tratamiento y reiniciar la búsqueda de un diagnóstico alternativo.

### **Control durante el tratamiento**

Durante la visita basal se debe evaluar la situación del VIH (carga viral, recuento de CD4, historia de TARV, etc.), coinfecciones, hepatograma, prueba de embarazo y categorizar la TB (cultivos, radiografía de tórax, etc.) a fin de decidir el plan de tratamiento. Puede aprovecharse para solicitar prueba de resistencia de VIH, pruebas de hipersensibilidad y de tropismo si están indicadas y disponibles.

Se sugiere una visita a las dos semanas para evaluar la tolerancia y posteriormente, si no hay complicaciones, se puede evaluar en forma mensual hasta el final de tratamiento.

En las visitas iniciales deben solicitarse controles hematológicos y hepatograma, los cuales se pueden espaciar a partir del tercer mes cada dos o tres meses. Los pacientes con hepatitis crónica o antecedentes de consumo de drogas o alcohol requieren un control más cercano.

En el caso de TB pulmonar debe solicitarse baciloscopia (sin cultivo) durante los primeros dos meses en todas las visitas. Los métodos moleculares rápidos no sirven para seguimiento de tratamiento ni posalta dada su elevada sensibilidad, si en el caso que se sospeche la emergencia de resistencias (una causa de fracaso del tratamiento) pues en tal caso no se investiga la presencia de *M. tuberculosis*, sino la de bacilos drogorresistentes. En pacientes adherentes no deben realizarse cultivos antes de cumplir los dos meses de tratamiento ya que durante ese tiempo la presencia de baciloscopia positiva no representa necesariamente fallo de tratamiento.

En todos los casos de TB pulmonar deben evaluarse o referir a evaluación a todos los convivientes e indicar profilaxis a los convivientes con PPD positiva y radiografía de tórax normal.

Al cumplir el segundo mes debe realizarse una baciloscopia y cultivo para control de tratamiento y si es positivo, repetirlo al 3° mes y en todas las visitas subsiguientes en las que el paciente presente tos y expectoración hasta lograr dos cultivos negativos sucesivos. En las formas extrapulmonares la frecuencia y tipo de evaluación se establecerá de acuerdo al sitio comprometido y a la muestra obtenida.

Los controles radiológicos deben realizarse por lo menos al inicio y al final del tratamiento.

Una vez iniciado el TARV debe hacerse un control al mes a fin de identificar posibles intolerancias y detectar tempranamente el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). La CV y CD4 deben repetirse al menos cada 4 meses.

En todas las visitas debe evaluarse la adherencia a ambos tratamientos, la tolerancia y la respuesta clínica y de laboratorio.

### **Interrupciones del tratamiento**

Las interrupciones son un problema frecuente y un potencial riesgo de desarrollo de resistencia. Una suspensión mayor a 1 mes se denomina “pérdida al seguimiento” (anteriormente “abandono”).

La conducta sugerida es la siguiente:

- Interrupciones menores de 30 días durante la fase inicial, después del primer mes de tratamiento (menos tiempo hay que reiniciar de 0): continuar el tratamiento, prolongando la fase inicial hasta completar los 60 días.
- Interrupciones mayores de 30 días durante la fase inicial: reiniciar el tratamiento desde el principio.
- Interrupciones en la fase de mantenimiento menores a 2 meses: se puede reiniciar la fase de mantenimiento y completar las dosis necesarias hasta completar el tiempo total.

- Interrupciones en la fase de mantenimiento mayores a 2 meses evaluar el paciente, tomar las muestras para cultivo y prueba de sensibilidad y reiniciar un tratamiento nuevo.
- Siempre que han existido interrupciones o irregularidades del tratamiento es importante solicitar pruebas de sensibilidad, ya sea fenotípicas o genotípicas (según disponibilidad).

**Nuevo esquema acortado de 4 meses:** en mayo 2022, la OMS publicó nuevas recomendaciones para el tratamiento de la TB sensible, incluyendo para determinados casos (> 12 años; > 40 kg; VIH con CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup> y solo en formas pulmonares) un régimen de 4 meses basado en isoniacida, rifapentina (1200 mg/d), moxifloxacina (400 mg/d) y pirazinamida.<sup>10</sup>

## TOXICIDAD<sup>10,11</sup>

---

Se debe realizar seguimiento clínico con el fin de detectar y manejar en forma oportuna los efectos adversos a la medicación que pueden clasificarse en: menores (habitualmente no requieren suspender el tratamiento) o mayores, con riesgo de vida (en los que se debe suspender).

Los efectos adversos menores más comunes son: intolerancia digestiva, que suele resolverse espaciando la medicación, agregando metoclopramida o inhibidores de bomba durante el menor tiempo posible.

### Hepatitis inducida por drogas

Se define como una elevación de ALT/GPT de más de tres veces por sobre el límite superior normal con la presencia de síntomas de hepatitis (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia) o de más de cinco veces en ausencia de estos síntomas y en general se produce por H, R ó Z. La Z es la droga más asociada a hepatotoxicidad, en tanto que la R suele dar más colestasis. Los factores de riesgo más frecuentes son el abuso de alcohol, hepatitis crónicas virales, cirrosis y edad mayor de 35 años.

#### Manejo de la hepatitis inducida por drogas

- Suspender todas las drogas o en casos graves reemplazarlas por al menos tres drogas no hepatotóxicas (etambutol, levofloxacina, estreptomina, cicloserina, linezolid).
- Controlar con hepatograma semanal hasta que la ALT/GPT haya disminuido a menos de dos veces el límite superior normal.
- Reintroducir las drogas en forma secuencial, una por semana, siempre manteniendo al menos tres drogas activas y en el siguiente orden, si el hepatograma se mantiene estable:
  - Primera semana: R (asociada a E, levofloxacina y estreptomina).
  - Segunda semana: H (asociada a R, E, levofloxacina y estreptomina).
  - Tercera semana: intentar reintroducir la Z (si las transaminasas no se elevaron más de x 10).
  - Una causa de fracaso de tratamiento son las reacciones adversas, no siempre se logran reintroducir fármacos de primera línea y el tratamiento queda con las 4 drogas no hepatotóxicas mencionadas arriba. Una alternativa a emplear en estos casos es la bedaquilina.
- Si en algún momento el hepatograma empeora suspender definitivamente la última droga agregada.
- En todos los casos debe solicitarse serologías para hepatitis aguda (A, B o C si no disponía previamente, considerar E). Debe interrogarse exhaustivamente sobre la ingesta de alcohol.

## Reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente suelen aparecer en forma temprana, a menudo dentro de la primera fase del tratamiento. Se tratan con la suspensión total del tratamiento anti-TB y la indicación de antihistamínicos y corticoides a 1 mg/kg/día de prednisona, que se mantienen durante la reintroducción de antibacilares y se programa el descenso en el término de 2 a 3 semanas. Si el paciente tiene Petequias o plaquetas bajas considerar una reacción de hipersensibilidad a la rifampicina, suspender esta droga inmediatamente y no reintroducir. Si las plaquetas son normales se puede tratar sintomáticamente con antihistamínicos y humectación de la piel, y continuar el tratamiento observando al paciente en forma cercana. Si se desarrolla exantema generalizado cutáneo, lesiones mucosas o fiebre se deben suspender todas las drogas y cuando el rash mejora se deben reintroducir en forma secuencial, comenzando con R y añadiendo una droga adicional cada dos o tres días. Si aparece una reacción luego de una droga se identifica como la causante de la misma. Algunos autores sugieren iniciar la rifampicina a dosis crecientes (150, 300, 450 y 600 mg).

**Síndrome DRESS por drogas anti-TB:**<sup>12</sup> denominado por su sigla del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome*, fue descrito asociado a fenitoína por Louise Bocquet en 1996. Es una reacción de hipersensibilidad a diversos fármacos, entre ellos las drogas anti-TB, que se manifiesta por fiebre, edema facial, rash, linfadenopatías y compromiso hepático y renal. Tiene una mortalidad del 10%, que ocurre usualmente en pacientes con grave compromiso multiorgánico.

**Tabla 4: Toxicidades más frecuentes por drogas de primera línea**

TOXICIDADES DESTACABLES	Droga responsable	Conducta
Exantema cutáneo o hipersensibilidad moderada a grave	R H Z E S	Suspender
Hipoacusia, acúfenos, vértigo, nistagmus	S, amikacina	Suspender
Hepatotoxicidad	Z H R	suspender
Psicosis, crisis convulsiva, encefalopatía tóxica, coma	H	suspender
Neuritis óptica	E	suspender
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitosis, vasculitis	R	suspender
Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda	R	suspender
Anorexia, náuseas, dolor abdominal	Z R H E	Dar con la comida
Dolores articulares	Z H	AINE o paracetamol
Neuropatía periférica	H	Vitamina B6 100 a 200 mg /día
Somnolencia o insomnio, cefalea, ansiedad, euforia	H	Dar a la noche
Síndrome pseudogripal	R intermitente	Dar diario
Orina anaranjada	R	Tranquilizar al paciente
Hiperuricemia	Z	Dieta y tratamiento

## TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE

El diagnóstico de TB resistente se establece mediante la prueba de sensibilidad a drogas. Se puede presentar hasta en un 4% de los nuevos casos y en hasta un 20% de los retratamientos. Se han descrito varios brotes

en la década de 1990 en pacientes VIH asociados a alta mortalidad y transmisibilidad.

Los diferentes tipos de resistencia se definen como (las definiciones fueron actualizadas en 2020):<sup>13</sup>

- Monorresistencia: resistencia a sólo una droga.
- Polirresistencia: resistencia a H ó R más otra droga.
- Multirresistencia (MR): resistencia como mínimo a H + R
- TB preXDR: resistencia a H + R + una fluoroquinolona (FQ) anti-TB (levofloxacin o moxifloxacin)
- TB XDR: resistencia a H + R + FQ + linezolid o bedaquilina

La TB-DR tiene mayor gravedad clínica y epidemiológica por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea; requieren un tratamiento individualizado. El manejo es complejo y debe ser conducido por un profesional experimentado y en consulta con centros especializados de tratamiento.

Una nueva clasificación de drogas de segunda línea, basada en la evidencia, las divide en tres grupos:<sup>14,15</sup>

- A. O grupo core son las más eficaces en cuanto a éxito de tratamiento y menor mortalidad: Fluoroquinolonas (levofloxacin o moxifloxacin), bedaquilina y linezolid.
- B. Que incluye clofazimina y cicloserina.
- C. Incluye el resto de las drogas de segunda línea, que se utilizan cuando alguna de las 5 primeras no puede indicarse por reacciones adversas, resistencia o falta de disponibilidad.

De esta forma, el tratamiento 100% oral, incluirá 3 drogas del grupo A + 2 del grupo B. La bedaquilina se utiliza durante 6 meses, por lo que las 5 drogas se administran en una primera fase y luego se continúa sin la bedaquilina hasta un tiempo estimado de 18 meses.

Se va sumando evidencia sobre tratamientos acortados para la TB-MDR, que incluyen drogas repropuestas (linezolid, fluoroquinolonas) y nuevas drogas, como bedaquilina y pretomanid. Un ejemplo es el ensayo NexT, que comparó ventajosamente con los antiguos tratamientos de la TB-MDR que incluían un inyectable, un régimen de 6-9 meses compuesto por levofloxacin + bedaquilina + linezolid + pirazinamida + etionamida o cicloserina o altas dosis de isoniacida<sup>16</sup>. Otro ensayo, que llevó a una comunicación rápida de OMS recomendando su uso es el PRACTECAL, con un régimen de 6 meses que comprende bedaquilina + pretomanid + linezolid + moxifloxacin.<sup>17</sup>

La TB monorresistente a isoniacida se trata con un régimen de 6 meses con los siguientes fármacos: R, Z, E y levofloxacin (6 RZELfx).

La TB RR, que detecta el Xpert (80% de las detecciones de resistencia a R se asocian a TB-MDR) se trata como una TB-MDR.

El tratamiento de la TB-XDR es complejo, sus resultados son inferiores a los de la TB y TB MDR. Los esquemas de posible utilidad se confeccionan en base a las pruebas de sensibilidad, los antecedentes de tratamientos previos y la tolerancia del paciente. Es de gran importancia que estos pacientes tengan seguimiento en centros especializados.

**Tabla 5. Fármacos de los grupos A y B de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogorresistente** <sup>14,15</sup>

**Tabla 6. Fármacos del grupo C de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogorresistente** <sup>14,15</sup>

Es la infección asintomática persistente y por bacterias viables que son controladas por el sistema inmune, por lo que no se observan manifestaciones clínicas de tuberculosis activa.

### Diagnóstico de infección latente

Se diagnostica por la respuesta a la estimulación con antígenos de *M. tuberculosis*:

- Respuesta *in vivo*: PPD (antígenos del derivado proteico purificado) o prueba de tuberculina cutánea. En pacientes con infección por VIH se considera positiva cuando es  $\geq$  a 5 mm.
- Respuesta *in vitro*: QuantiFERON-TB y T-SPOT-TB miden la cantidad de interferón gamma que secretan los linfocitos T humanos sensibilizados después de la exposición a los antígenos de *M. tuberculosis* principalmente el antígeno ESAT-6 (del inglés *early secreted antigen target*) y CFP-10 (del inglés *culture filtrate protein*). Estos antígenos son más específicos que los antígenos del derivado proteico purificado, dado que no tienen reacciones cruzadas con BCG o con el complejo de *M. avium*. Estas pruebas son más costosas y no están disponibles en la mayoría de los centros.

En pacientes VIH positivos debe realizarse la investigación de tuberculosis latente (PPD). Todos los casos con PPD positiva, deben ser evaluados para descartar una enfermedad activa. Se debe indicar quimioprofilaxis a todo paciente VIH positivo con:

- PPD 2UT > 5 mm.
- PPD negativa que sea un contacto íntimo de un paciente bacilífero.

Los contactos VIH positivos de un caso de TB-MDR se tratan con 6 meses de fluoroquinolona asociada (si es posible) a una droga a la que el caso índice sea sensible.

### Tratamiento para la infección latente

**Es fundamental descartar enfermedad activa antes de indicar la quimioprofilaxis.**<sup>25</sup>

#### De elección

- Isoniacida 5 mg/kg/día (máx. 300 mg) durante 6 a 9 meses.
- Isoniacida 900 mg + rifapentina 900 mg, una toma semanal durante 3 meses (12 tomas).
- Isoniacida (300mg) + rifampicina (600mg) diario, durante 3 meses.

#### Alternativos

- Rifampicina 10 mg/kg/día durante 4 meses.
- Isoniacida (300 mg) + rifapentina (600 mg) diario, por 30 días.

---

## CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TARV E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

### Cuándo iniciar el TARV

En base a los resultados de estudios randomizados (SAPIT, CAMELIA y STRIDE), la recomendación actual

es no demorar el inicio del tratamiento antirretroviral hasta la finalización del tratamiento de la TB.<sup>20,24,26</sup> Es importante destacar que el tratamiento en forma simultánea del VIH y la TB es complejo debido a la cantidad de drogas utilizadas para el tratamiento de ambas infecciones, las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas y la mayoría de los antirretrovirales, la superposición de efectos adversos entre los antituberculosos y antirretrovirales, y el riesgo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), particularmente con meningitis tuberculosa.<sup>20</sup> Sin embargo, el tratamiento simultáneo de VIH y TB ha demostrado mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de enfermedades oportunistas adicionales, especialmente en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4 <50 células/mm.<sup>3,21,22</sup> A pesar de tasas más altas de SIRI, no se asociaron con tasas más altas de toxicidad limitante del tratamiento ARV o antituberculoso.<sup>23</sup> En cuanto a la meningitis tuberculosa, se desconoce el momento óptimo de inicio del TARV. El inicio temprano se ha asociado con eventos adversos más frecuentes y graves en comparación con el inicio del TARV tardío, pero sin diferencias en la mortalidad.<sup>27</sup>

En base a la evidencia actual se recomienda:

- Iniciar el TARV lo antes posible (dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento para la TB) independientemente del recuento de CD4.
- En pacientes con meningitis tuberculosa se recomienda diferir el inicio del TARV hasta 4-6 semanas después de comenzado el tratamiento antibacilar. Sin embargo, en entornos donde sea factible una estrecha vigilancia de las posibles toxicidades y complicaciones del SNC se podría iniciar el TARV en forma más precoz, principalmente en pacientes con recuento de CD4 <50 células/mm<sup>3</sup>.

En aquellos pacientes que reciben TARV al momento del diagnóstico de la TB, la recomendación es no interrumpirlo y en caso de que sea necesario se debe modificar el mismo para reducir el riesgo de interacciones medicamentosas y mantener la supresión virológica.

Si el diagnóstico de TB se realiza en contexto de fallo virológico se debe solicitar una prueba de resistencia y ajustar el tratamiento antirretroviral según la historia individual y el resultado del mismo.

### **Con qué iniciar tratamiento**

En base a la evidencia actual se recomiendan los siguientes tratamientos de inicio para pacientes coinfectados con tuberculosis que reciban un tratamiento que incluya rifampicina.<sup>30,31</sup>

#### **Tratamiento de elección:**

- Dolutegravir 50 mg c/12 Hs + dos INTIs (lamivudina o emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (DF), o lamivudina + abacavir).

#### **Tratamiento alternativo:**

- Raltegravir 800 mg c/ 12 hs + dos INTIs (lamivudina o emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato, o lamivudina + abacavir).
- Efavirenz 600 mg/día + dos INTIs (lamivudina o emtricitabina + tenofovir DF, o lamivudina + abacavir). Realizar test de genotipificación basal para descartar la presencia de resistencia primaria a INNTI.

La utilización de estos esquemas permite mantener el uso de rifampicina, que se considera indispensable para el tratamiento de la tuberculosis. En caso de resistencia, intolerancia o contraindicaciones para el uso de los esquemas arriba mencionados puede utilizarse:

- Un esquema basado en dos INTIs más un inhibidor de la proteasa reemplazando rifampicina por rifabutina a una dosis ajustada de 150 mg/día.

Tabla 3. Interacciones con fármacos antituberculosis<sup>19,28,29</sup>

	AZT	3TC	FTC	ABC	TDF/ TAF	EFV	DOR	RPV	ETR	DRV/r	DRV/c	MVC	RAL	DTG	EVG/c	BIC
<b>Etambutol</b>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Estreptomina</b>	↔	↔	↔	↔	↔ <sup>1</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Isoniacida</b>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Pirazinamida</b>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Rifabutina</b>	↔	↔	↔	↔	↔/(↓) <sup>2</sup>	↓ <sup>3</sup>	(↓) <sup>4</sup>	(↓) <sup>5</sup>	(↓) <sup>6</sup>	↑ <sup>7</sup>	↑/(↓) <sup>8</sup>	(↓) <sup>9</sup>	↔	↔	↑/(↓) <sup>10</sup>	(↓) <sup>11</sup>
<b>Rifampicina</b>	(↓)	↔	↔	(↓)	↔/(↓) <sup>12</sup>	(↓) <sup>13</sup>	(↓) <sup>14</sup>	(↓) <sup>15</sup>	(↓) <sup>16</sup>	(↓) <sup>17</sup>	(↓) <sup>18</sup>	(↓) <sup>19</sup>	(↓) <sup>20</sup>	(↓) <sup>21</sup>	(↓) <sup>22</sup>	(↓) <sup>23</sup>

↑ ↓ Potencial elevación o disminución de la concentración de la droga no antirretroviral.  
 ↔ Sin efecto significativo sobre las concentraciones.  
 (↑) (↓) Potencial elevación o disminución de la concentración de la droga antirretroviral.

Recomendaciones:

1. Riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Evitar el uso concomitante de aminoglucósidos y TDF a menos que no exista otra opción. Control estricto de la función renal. No aplicaría para TAF.
2. Las rifamicinas son inductores de la P-gp por lo que es esperable una disminución de la absorción y de los niveles plasmáticos de TAF aunque los niveles intracelulares podrían ser comparables a los de TDF. En caso de coadministración utilizar dosis de 25 mg/día.
3. Disminución de los niveles de rifabutina por inducción enzimática. Aumentar la dosis de rifabutina a 450 mg/día.
4. Disminución de la concentración plasmática de DOR. Aumentar dosis de DOR a 100 mg dos veces x día.
5. Disminución de la concentración plasmática de RPV. Aumentar dosis de RPV a 50 mg día.
6. Disminución de los niveles de ETR. Usar con precaución cuando se lo coadministra con un IP. Utilizar dosis de rifabutina de 300 mg si se usa solo con ETR y reducir a 150mg día si se usa también en combinación de un IP.
7. Elevación de la concentración de rifabutina. Reducir la dosis de rifabutina a 150 mg día. Monitorear toxicidad (neutropenia y/o uveítis).
8. Elevación de la concentración de rifabutina y disminución de la de cobicistat por ende la de DRV. Usar con precaución. Administrar rifabutina 150 mg 3 veces por semana.
9. Disminución de la concentración plasmática de MVC. Utilizar 600 mg de MVC dos veces al día sin un IP y 150mg dos veces al día con un IP. La coadministración no está recomendada con un ClCr < 30 ml/min.
10. Elevación de la concentración de rifabutina y disminución de la de cobicistat y elvitegravir. Administrar rifabutina 150 mg 3 veces por semana.
11. Asociación no recomendada. Disminución de la concentración plasmática de BIC
12. Las rifamicinas son inductores de la P-gp por lo que es esperable una disminución de la absorción y de los niveles plasmáticos de TAF aunque los niveles intracelulares podrían ser comparables a los de TDF. En caso de coadministración utilizar dosis de 25 mg día.
13. Disminución de los niveles de EFV (26%). Utilizar EFV 600 mg día.
14. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de DOR.
15. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de RPV
16. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de ETR.

17. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de DRV/r.
18. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de cobicistat y DRV.
19. Disminución de los niveles de MVC. Utilizar dosis de MVC 600 mg 2 veces por día. Evitar el uso concomitante de EFV u otro inductor del CYP450.
20. Disminución de los niveles de RAL. Se recomienda utilizar RAL 800 cada 12 Hs. No se recomienda el uso de RAL 1200 mg una vez al día.
21. Disminución de los niveles de DTG. Utilizar dosis de DTG 50 mg 2 veces por día. Evitar su uso en pacientes con resistencia a inhibidores de integrasa.
22. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de cobicistat y EVG.
23. Asociación contraindicada. Disminución de los niveles de BIC.

### Reconstitución inmune

Hasta un veinte por ciento de los pacientes pueden presentar un empeoramiento clínico de la tuberculosis representada por una exacerbación de los síntomas y signos clínicos denominado Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) por TB. Suele aparecer dentro de las primeras 4 semanas luego del inicio del TARV, aunque en ocasiones puede aparecer más tardíamente.<sup>32</sup> Las manifestaciones más frecuentes del SIRI por TB incluyen fiebre, nuevas linfadenopatías y empeoramiento o aparición de infiltrados pulmonares. La mortalidad de SIRI por TB es infrecuente, aunque en ocasiones se pueden presentar manifestaciones clínicas potencialmente mortales incluyendo agrandamiento de tuberculomas cerebrales, meningitis, taponamiento cardíaco, compromiso pulmonar extenso con insuficiencia respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias y/o ruptura esplénica. Este síndrome suele tener una duración de 2 a 3 meses, aunque en ocasiones persistir hasta el año o más.<sup>32-34</sup>

Los factores de riesgo frecuentemente identificados para SIRI por TB son:<sup>35,45</sup>

- recuento bajo de CD4 al inicio del TARV, especialmente  $CD4 < 100$  células/mm<sup>3</sup>.
- carga viral de VIH elevada al inicio del TARV.
- TB diseminada o extrapulmonar.

### Manejo del SIRI por TB

Los casos leves o moderados pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, paracetamol). La mayoría de los casos se autolimita espontáneamente.

En casos graves se recomienda utilizar entre 1 y 1.5 mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas, seguido de 0,75 mg por dos semanas **(AI)**. Si los síntomas no ceden o recurren al bajar la dosis del esteroide, se recomienda una disminución más gradual de los esteroides durante 2 a 3 meses. Se debe evitar el uso de esteroides en pacientes con sarcoma de Kaposi porque pueden provocar exacerbaciones potencialmente mortales. Descartar infección asintomática por *Strongyloides stercoralis*.<sup>47</sup>

En casos de SIRI por TB prolongado y refractario a los esteroides se podría considerar el uso de agentes anti TNF o talidomida.<sup>47-49</sup>

En pacientes con alto riesgo de SIRI por TB se podría indicar tratamiento preventivo con prednisona (40 mg/día durante 2 semanas, luego 20 mg/día durante 2 semanas), siempre que haya buena respuesta al tratamiento para la TB y ausencia de resistencia a rifampicina, sarcoma de Kaposi, hepatitis B activa o infección por *S. stercoralis*. Esta indicación se fundamenta en un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego en donde el uso de prednisona en estos pacientes redujo el riesgo de SIRI en comparación con el placebo, sin aumentar el riesgo de infecciones, malignidad u otras complicaciones.<sup>50</sup>

## CONSIDERACIONES EN EL EMBARAZO

Se recomienda el tamizaje en embarazos de pacientes viviendo con VIH, en particular en pacientes con cuadro clínico compatible, en aquellos expuestos a casos bacilíferos y en quienes tengan riesgo de progresión de enfermedad sin controles previos.

La evaluación diagnóstica durante el embarazo es igual a la de adultos en general. La radiografía torácica con protección abdominal resulta en una exposición fetal mínima. Puede observarse un aumento en complicaciones obstétricas como nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y muerte perinatal, sobre todo cuando el tratamiento para TB fue instaurado tardíamente. Existen casos raros de TB congénita.

La tuberculosis materna aumenta el riesgo de transmisión del VIH al producto de la concepción. En el embarazo se debe recibir tratamiento antirretroviral, aunque en ocasiones puede ser necesario retrasar el inicio de TARV o ajustarlo para evitar toxicidad o síndrome reconstitución inmune al igual que en los adultos fuera del embarazo.

En caso de diagnóstico de tuberculosis latente durante el embarazo, se debe considerar iniciar tratamiento. Las personas gestantes que reciben isoniacida deben recibir suplemento con piridoxina por riesgo de neuropatía periférica. No se recomienda el uso de rifapentina en personas gestantes y quienes planean un embarazo deben hacerlo 12 semanas luego de la utilización de dicho fármaco.

El tratamiento sigue las mismas pautas que en adultos sin embarazo. Las cuatro drogas de primera línea tienen un buen perfil de seguridad y no han demostrado ser teratogénicas. Respecto de las drogas de segunda línea y embarazo, ver tablas 5 y 6.

**Tabla 5. Fármacos de los grupos A y B de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogorresistente**

Fármaco (presentación)	Mecanismo de acción	Dosis adultos	Dosis pediátrica (< 15 años)	Insuficiencia renal	Insuficiencia Hepática	Reacciones adversas graves (%)	Embarazo	Pasaje al LCR
<b>Bedaquilina (comp. 100 mg y 20 mg*)</b>	Inhibe la ATP sintetasa micobacteriana	400 mg/d por 2 semanas; luego, 200 mg trisemanal. Administrar con alimentos	Recomendada por OMS para niños de todas las edades - 16 a 30 kg de peso: 200 mg/d por 2 semanas, luego 100 mg trisemanal - Más de 30 Kg de peso: igual que adultos. Administrar con alimentos	DU	DU en IH leve a moderada. IH grave: no administrar	<b>2.5 %</b> Prolongación del intervalo QTc, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad potencial, artralgias y mialgias Monitoreo ECG estrecho, especialmente si se combina con otros fármacos que prolongan el QTc. No usar si QTc previo es > 450 mseg. Suspender si QTc > 500 mseg. Interacciones con ARV. Persiste en el organismo hasta 6 meses de finalizada su administración, con niveles terapéuticos y posibilidades de reacciones adversas	No teratogénica en animales. Evidencia insuficiente en humanos	IE Presunción de escaso pasaje
<b>Levofloxacina (comp. 250, 500 y 750 mg; f. amp. 500 mg; comp 100 mg)</b>	Inhibe ADN girasa micobacteriana	VO = EV, 750-1000 mg/d.	VO = EV: 15 a 20 mg/kg/d. Hasta 1000 mg/d	Ajustar por clearance o DU post diálisis.	Raramente hepatotóxica. Puede administrarse.	<b>4.1 %</b> Baja toxicidad y buena tolerancia. Artralgia mialgia tendinitis, fotosensibilidad, prolongación del QT (rara) Sicosis, convulsiones, neuropatía periférica	Solo si el beneficio supera al riesgo (Clase C)	70 -80 %
<b>Moxifloxacina (comp. 400 y 100 mg*)</b>	Inhibe ADN girasa micobacteriana	400 mg/d. Alta dosis: 800 mg/d < 55 kg: 15mg/kg/d	10-15 mg / kg una vez al día No hay altas dosis especificadas	DU (metabolismo hepático)	Potencialmente hepatotóxica. Se prefiere usar levofloxacina.	<b>2.9%</b> Perfil de toxicidad similar a levofloxacina, aunque prolonga el QTc con más frecuencia. Monitorear QTc especialmente al asociarla con otras drogas con igual RA **	Clase C	70 -80 %
<b>Linezolid (comp. 600 mg, solución inyectable EV 600 mg)</b>	Inhibe la síntesis proteica	VO = EV, 600 mg/d Algunos estudios disminuyen a 300 mg/d por RA.	VO = EV, < 15 kg: 15 mg/kg/d; ≥ 15 kg: 10-12 mg/kg/d. Hasta 600 mg/d	DU	DU	<b>17.2%</b> Mielosupresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía periférica, neuritis óptica, acidosis láctica. Piridoxina (100 – 200 mg/d) podría disminuir los EA; en pediatría, 1-2 mg/kg/d.	Clase C	30 -70 %
<b>Clofazimina (cáps. gel 50 y 100 mg)</b>	Alteración membrana celular	100 mg/d	2 a 5 mg/kg/d Hasta 100 mg/d	DU	Potencialmente hepatotóxica	<b>3.6%</b> Pigmentación cutánea, ictericia, xerosis, cólicos abdominales, depósitos en córnea, prolonga el QTc.**	No administrar	IE
<b>Cicloserina y terizidona (cáps. 250 mg y microcáps. 125 mg*)</b>	Inhibe la síntesis de la pared micobacteriana	250 mg c/8 h (dosis total: 15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d en 3 tomas. Hasta 750 mg	Ajustar por clearance	DU	<b>7.8%</b> Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, intento de suicidio). Polineuritis. Piridoxina, 100 - 200 mg/d podría disminuir la toxicidad neurológica; en pediatría 1-2 mg/kg/d	Clase C	80-90%

ARV: antirretrovirales, Clase C: solo si el beneficio de su administración supera el riesgo, Comp. disp.: comprimidos dispersables, DU: dosis usual, EA: efectos adversos, EV: endovenoso, f. amp: frasco ampolla; IH: insuficiencia hepática, IE: insuficiente evidencia, IP: inhibidores de proteasa, IR: insuficiencia renal, PC: peso corporal, RA: reacciones adversas, VO: vía oral

\*Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina

\*\*ECG con determinación del QTc cuando se usan asociadas a otras drogas que también prolongan el QTc

**Tabla 6. Fármacos del grupo C de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogo-resistente**

Fármaco (presentación)	Mecanismo de acción	Dosis adultos	Dosis pediátrica (< 15 años)	Insuficiencia renal	Insuficiencia Hepática	Reacciones adversas graves (%)	Embarazo	Pasaje al LCR
<b>Amikacina (amp 500 mg)</b>	Inhibe síntesis proteica micobacteriana	IM = EV, 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM= EV, 15-20 mg/kg/d Hasta 1000 mg	Evitar usar en IR. DU post diálisis	DU	10.3% Ototoxicidad Nefrotoxicidad Neuropatía periférica	Sordera congénita. Contraindicada	10-20 % Aumenta con meningitis inflamadas
<b>Delamanid (comp. 50 mg) No disponible aún en Argentina</b>	Altera síntesis de la pared y respiración celular micobacteriana	3 50 kg: 100 mg c/12 h. 30-50 kg: 50 mg c/12 h. Administrar con alimentos.	Recomendado por OMS para niños de todas las edades 20 a 34 kg, 50 mg en 2 tomas ≥ 34 kg, igual dosis que adultos Con alimentos	DU en insuficiencia renal (IR) moderada. No recomendado en IR grave	DU en insuficiencia hepática leve a moderada. Grave: no administrar	% RA : no determinado (escasa toxicidad) Prolongación del intervalo QTc <sup>2</sup> , náuseas y vómitos. Escasa interacción con antirretrovirales. Alta ligazón proteica. No usar con albuminemia < 2,8 g/dL	Teratogénico en animales	IE
<b>Ertapenem</b>	Inhibe síntesis de la pared micobacteriana	IM, 1000 mg/d	Datos limitados en tuberculosis pediátrica	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Clase C	IE
<b>Estreptomina (f. amp. 1000 mg)</b>	Inhibe síntesis proteica micobacteriana	IM = EV, 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM = EV 15-20 mg/kg/d Hasta 1000 mg	Evitar usar en IR. DU post diálisis	DU	4.5% Ototoxicidad Nefrotoxicidad Alergia cutánea	Sordera congénita. Contraindicada	10-20 % Aumenta con meningitis inflamadas
<b>Etambutol (comp. 400 mg, comp. disp 100 mg)</b>	Inhibe la síntesis de la pared bacteriana	25 mg/kg/d	15-25 mg/kg/d	Ajustar por clearance	DU	4% Neuritis óptica, neuropatía periférica, náuseas y vómitos. Monitorear agudeza visual y visión de los colores	Puede administrarse	20-30 %
<b>Etionamida/ Procionamida (comp 250 mg, comp. disp. 125 mg)</b>	Inhibe síntesis de ácido micólico	250 mg c/8 (15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d Hasta 1000 mg	DU	No recomendada	9.5% Polineuritis, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, hipotiroidismo, sabor metálico, ginecomastia	Teratogénica en animales. Contraindicada	80-90 %
<b>Imipenem-cilastatina (f. amp. 1000 mg en combinación fija con cilastatina)</b>	Inhibe síntesis de la pared micobacteriana	EV: 500 mg c/ 6 h, junto con 125 mg de clavulanato c/8 h VO **	No se indica en menores de 15 años (se usa meropenem)	Ajustar al clearance o DU post diálisis.	No recomendado por el clavulanato	Las RA son poco frecuentes. Hipernatremia, convulsiones (raro), hepatotoxicidad (clavulanato), alergia cutánea	Clase C	Buen pasaje LCR, 50% de la concentración pulmonar
<b>Meropenem (f. amp. 1000 mg)</b>	Inhibe síntesis de la pared micobacteriana	EV, 1000 mg c/8 h Junto con 125 mg de clavulanato c/8 h **	EV 20 - 40 mg /kg /d cada 8 hs (con clavulanato 15 mg/kg/d) Hasta 3000 mg	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Clase C	Similar al imipenem
<b>PAS (sobres 4 g, granulados)</b>	Inhibe síntesis de ácido fólico	8-12 g/d, divididos en 2 -3 tomas	200-300 mg / kg / d en 1 a 3 tomas según tolerancia Hasta 12 g	DU	Potencialmente hepatotóxico.	14.3% Náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, hipotiroidismo (se potencia al combinar Eto-PAS)	Clase C	IE
<b>Pirazinamida (comp 250 y 400 y 500 mg, comp disp. 150mg*)</b>	Prodroga, su derivado ácido pirazinoico, inhibe la síntesis de la membrana micobacteriana	25 mg/kg/d	30-40 mg/kg/d Hasta 2000 mg	Ajustar por clearance o DU post diálisis	Contraindicada	8.8% Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hiperuricemia, alergia cutánea, polineuritis	Puede administrarse	90-100 %
<b>Pretomanid (comp. 200 mg) Aprobado solo para esquema BPaL</b>	Altera síntesis de la pared y la respiración celular	VO: 200 mg/d	El esquema BPaL actualmente no está indicado en niños.	IR moderada: DU. IR grave: no administrar	No recomendado en insuficiencia hepática moderada o grave	% RA: no determinado Prolongación del intervalo QT, náuseas y vómitos. Infertilidad en animales. No coadministrar con efavirenz o IP.	Datos insuficientes	No determinado

ARV: antirretrovirales, BPaL: Bedaquilina-Pretomanid-Linezolid, Clase C: solo si el beneficio de su administración supera el riesgo, comp. disp.: comprimidos dispersables, DU: dosis usual, EA: efectos adversos, EV: endovenoso, f. amp: frasco ampolla, IE: insuficiente evidencia, IH: insuficiencia hepática, IM: intramuscular, IR: insuficiencia renal, PC: peso corporal, RA: reacciones adversas, VO: vía oral

\* Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina.

\*\* Como amoxicilina-clavulanato 500 mg/125 mg. El clavulanato es inhibidor de la beta-lactamasa del Mycobacterium tuberculosis.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021> Acceso: junio de 2022.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Tuberculosis y lepra en la Argentina. Boletín N°5, marzo de 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-5-tuberculosis-y-lepra-en-la-argentina> Acceso: junio de 2022.
3. Migliori GB, Raviglione M. Essential Tuberculosis. Springer Nature Switzerland AG 2021; 1st ed. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0>
4. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. WHO. Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Hong JM, Lee H, Menon NV, Lim CT, Lee LP, Ong CWM. Point-of-care diagnostic tests for tuberculosis disease. *Sci Transl Med* 2022; 14, eabj4124.
7. Cao Y, Parmar H, Gaur RL, et al. Xpert MTB/XDR: a 10-Color Reflex Assay Suitable for Point-of-Care Settings To Detect Isoniazid, Fluoroquinolone, and Second-Line-Injectable-Drug Resistance Directly from Mycobacterium tuberculosis-Positive Sputum. *J Clin Microbiol.* 2021 Mar; 59(3): e02314-20.
8. N'guessan K, Adegbele J, Coulibaly I, et al. Clinical Performances of Pure TB-Lamp Kit for M. tuberculosis Complex Detection in Sputum Samples. *Clin Microbiol* 2016; 54:1984–91.
9. WHO. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. WHO/CDS/TB/2018.19 Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>
10. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Prasada R, Singh A, Guptac N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian J Tuberc* 2019; 66 (4): 520-532.
12. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(1):76-78.
13. Roelens M, Migliori GB, Rozanova L, et al. Evidence-based definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(6): 713-722.
14. Palmero D, Lagrutta L, Inwentarz S, y col. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. *Medicina (Buenos Aires)* 2022; 82: 117-129.
15. Palmero D, Lagrutta L, Aidar O, y col. Aspectos farmacológicos prácticos de las drogas para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente. *Rev Am Med Resp* 2022; 2: 180-85.
16. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant TB (the NExT Study): A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(10):1214-1227.
17. WHO. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

19. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, August 16, 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
20. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697-706.
21. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-1491.
22. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(11):1199-1206.
23. Xpert Ultra testing of blood in severe HIV-associated tuberculosis to detect and measure Mycobacterium tuberculosis blood stream infection: a diagnostic and disease biomarker cohort study. Linda Boloco, Charlotte Schutz, Nomfundo Sibiyi, Avuyonke Balfour, Amy Barrio, Muki Shey, Marcos P Nicol, Rosie Burton, Roberto J Wilkinson, Gary Maartens, Graeme Meintjes, David A. Barr. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644157/>
24. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):586-593.
25. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55801>
26. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-1481.
27. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-1383.
28. HIV drug interactions 2016. University of Liverpool. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/>
29. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe Version 11, October 2021. Disponible en: [eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)
30. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Co-infected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549-556.
31. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):813-822.
32. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol*. 2015;10(6):1077-1099
33. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):516-523.
34. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261
35. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(12):1282-1289.
36. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in

- HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077-1099.
37. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):157-161.
  38. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2004;59(8):704-707.
  39. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1709-1712.
  40. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS.* 2007;21(3):335-341.
  41. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;53(6):357-363.
  42. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(1):71-75.
  43. Huyst V, Lynen L, Bottieau E, Zolfo M, Kestens L, Colebunders R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV/TB co-infected patient four years after starting antiretroviral therapy. *Acta Clin Belg.* 2007;62(2):126-129.
  44. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005;10(3):417-422.
  45. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(4):423-428.
  46. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-2390.
  47. Hsu DC, Faldetta KF, Pei L, et al. A paradoxical treatment for a paradoxical condition: infliximab use in three cases of mycobacterial IRIS. *Clin Infect Dis.* 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394669>
  48. Fourcade C, Mauboussin JM, Lechiche C, Lavigne JP, Sotto A. Thalidomide in the treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients with neurological tuberculosis. *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28(11):567-569.
  49. Panda PK, Panda P, Dawman L, Sihag RK, Sharawat IK. Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Complicated Central Nervous System Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105(4):1024-1030.
  50. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1915-1925.



# Capítulo XXII

## INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL EMBARAZO

**Coordinadora:**

María José Rolón

**Autores:**

José Barletta, Mónica Moyano, María  
José Rolón

sadi

## ANGIOMATOSIS BACILAR – BARTONELOSIS

---

Hay muy pocas comunicaciones sobre bartonelosis en embarazadas HIV positivas.<sup>1</sup> El diagnóstico en el embarazo es igual a la mujer no embarazada. Se recomienda usar eritromicina (**AIII**) en lugar de tetraciclinas por riesgo de hepatotoxicidad y alteraciones en el feto, aunque se deben evitar las sales de estolato (no disponibles en el país) por riesgo de hepatotoxicidad. Las cefalosporinas de tercera generación podrían usarse como segunda línea de tratamiento.

## ASPERGILOSIS

---

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

Las equinocandinas son teratogénicas en animales y también deben ser evitadas en el primer trimestre. Hay muy poca experiencia en humanos y tanto los azólicos referidos como las equinocandinas deben utilizarse sólo en casos de riesgo sin otras alternativas terapéuticas.<sup>2</sup>

## CANDIDIASIS

---

El embarazo aumenta el riesgo de la colonización con especies de *Candida*. El diagnóstico es igual que en la mujer no embarazada. El tratamiento tópico es preferible para el tratamiento de la candidiasis oral o vaginal (**AIII**).<sup>3</sup> Tratamientos esporádicos con dosis única de fluconazol no han sido asociados con malformaciones fetales en humanos,<sup>4</sup> por lo que sólo se recomienda una dosis única de 150 mg. En dosis más elevadas se ha reportado una asociación con defectos del cierre del tabique interventricular cardíaco.<sup>5</sup> En embarazadas que recibían crónicamente fluconazol a dosis de 400 mg/día o mayores han sido descritos solamente cinco casos de malformaciones. Un reporte reciente de la cohorte nacional de Dinamarca mostró un aumento en el HR de 1.48 (95% CI, 1.23-1.77) para aborto espontáneo con exposición a cualquier dosis de fluconazol entre las semanas 7 y 22 comparado con los controles no expuestos y un aumento del HR de 1.47 (95% CI, 1.22-1.77) con bajas dosis (150-300 mg en dosis acumulada).<sup>3</sup> También se reportó un aumento del riesgo de mortinatos con HR 4.10; CI 95%, 1.89-8.90) con dosis de fluconazol mayores a 300 mg. De acuerdo a estos datos disponibles, la sustitución de anfotericina B por altas dosis de fluconazol durante el primer trimestre está recomendada en el caso de candidiasis invasiva o candidiasis esofágica refractaria (**AIII**). Los recién nacidos de madres que hubieran recibido anfotericina B deben ser evaluados en la función renal y control de niveles de potasio.

Series de casos en humanos no sugieren aumento del riesgo de malformaciones con el uso de itraconazol.<sup>6</sup> No hay datos respecto a posaconazol. Voriconazol está considerado por la FDA como categoría D, pero no hay datos de su uso en humanos y no está recomendado en el primer trimestre. Micafungina no está recomendado durante el embarazo (**AIII**) dadas las múltiples anomalías encontradas en animales.

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

## CHAGAS

---

En todas las mujeres embarazadas se recomienda el par serológico para diagnóstico de Chagas para identificar la probabilidad de infección materna y la posible infección del RN.<sup>7</sup> Algunos estudios describen una mayor tasa de transmisión congénita en embarazadas VIH con respecto a embarazadas inmunocompetentes. Los niños coinfectados con VIH y Chagas también presentan cuadros más sintomáticos, especialmente con síntomas neurológicos.<sup>8,9</sup> Benznidazol y nifurtimox están contraindicados en el embarazo. Dos 2 casos anecdóticos han reportado el beneficio del tratamiento y la ausencia de malformaciones congénitas.<sup>10,11</sup> Dada la alta mortalidad de la reactivación por *T. cruzi*, especialmente con compromiso del SNC, se deberá valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento.

## CITOMEGALOVIRUS

---

Tanto la infección primaria como la reactivación pueden causar CMV congénito, aunque en la reactivación la posibilidad es muy baja. El enfoque diagnóstico y terapéutico no varía **(AIII)**. En el primer trimestre, para el tratamiento de la retinitis, se recomienda elegir las inyecciones intravítreas para evitar la administración sistémica de fármacos que expondrían al feto **(BIII)**. El tratamiento sistémico debería iniciarse luego del primer trimestre.

El tratamiento con foscarnet requiere control ecográfico semanal para descartar oligohidramnios, debido a su toxicidad renal.<sup>12</sup>

Valganciclovir es el fármaco de elección para la gestante **(BIII)**, con control periódico fetal para detectar signos tempranos de hydrops indicando anemia fetal.

Ganciclovir es embriotóxico en conejos y ratones y teratogénico en conejos, podría usarse en embarazadas luego del primer trimestre.<sup>13</sup>

Cidofovir es embriotóxico y teratogénico en animales. No se recomienda en embarazo **(AIII)**.

## COCCIDIOIDOMICOSIS

---

Si bien las mujeres con antecedentes de coccidioidomicosis no tienen un riesgo aumentado de reactivación durante el embarazo, cuando la infección se adquiere en segundo y tercer trimestres, hay un mayor riesgo de infección severa y diseminada.<sup>14</sup> El tratamiento de elección es la anfotericina B. Se deben controlar la función renal y el potasio de los recién nacidos de las madres expuestas. En general, se recomienda evitar los azólicos durante el primer trimestre **(BIII)**. En los casos de compromiso meníngeo, es la única alternativa. Se debe consultar con el especialista en esa situación para evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento. Voriconazol y posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales y deben ser evitados en particular en el primer trimestre **(AIII)**.

## CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA O EXTRAPULMONAR

---

Anfotericina B es una droga categoría B de la FDA para su uso en embarazo; por lo tanto, puede ser utilizada

de la misma forma que si no hubiera embarazo. Las formulaciones lipídicas son preferidas como esquema inicial dado su menor toxicidad.<sup>15</sup>

La flucitosina ha mostrado ser teratogénica en estudios animales y la experiencia en humanos es limitada. Por lo tanto, sólo debe ser considerada si el beneficio supera ampliamente el riesgo sobre el feto **(CIII)**.<sup>15</sup>

Se han reportado similares malformaciones congénitas observadas en animales en recién nacidos de madres expuestas a altas dosis de fluconazol ( $\geq 400$  mg/día) durante o más allá del primer trimestre de embarazo. Si bien varios estudios de cohorte no han mostrado un incremento del riesgo de defectos congénitos con la exposición materna temprana, la mayoría de ellos incluyeron exposición a bajas dosis o por períodos cortos. Por lo expuesto, la FDA cambió su clasificación de Categoría C a D para otro uso que no incluyan una monodosis o dosis bajas de fluconazol. Debe ser utilizada en el primer trimestre sólo si los beneficios claramente superan los riesgos sobre el feto.<sup>2,16</sup>

## HERPES SIMPLE 1 y 2 (VHS)

---

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

El tratamiento de las infecciones viscerales y mucocutáneas por el HSV requieren tratamiento supresivo **(AIII)**. El aciclovir oral está indicado tanto para episodios agudos como para profilaxis **(AIII)**, siendo seguro especialmente en segundo y tercer trimestre.<sup>17</sup> El uso de valaciclovir en el embarazo parecería seguro y podría usarse también para tratamiento y terapia supresiva **(CIII)**.

La infección por HSV durante el embarazo puede ser transmitida al feto o al neonato y la coinfección HIV - HSV aumenta el riesgo de transmisión de HIV, específicamente debido a la exposición del neonato al pasar por el canal vaginal, por lo que se recomienda cesárea programada para aquellas mujeres que presentan prodromos o lesiones genitales por HSV **(BII)**, especialmente si el diagnóstico se realiza en el último trimestre, principalmente en las últimas 4-6 semanas.<sup>18,19</sup> El tratamiento con aciclovir o valaciclovir en forma oportuna puede disminuir la necesidad de cesárea. En las pacientes con recurrencia se recomienda tratamiento supresivo desde la semana 36 de gestación **(BII)**.<sup>20</sup>

## HERPES VARICELA-ZÓSTER

---

El diagnóstico y tratamiento es igual que en las mujeres no embarazadas. Se recomienda el uso valaciclovir o aciclovir para el tratamiento de varicela no complicada **(BIII)**. Para la varicela complicada o con signos de neumonitis, se debe internar a la paciente y usar aciclovir IV (10 mg/kg cada 8 horas) **(AII)**. El aciclovir VO está también indicado para profilaxis.

La paciente embarazada HIV positiva susceptible a VVZ debe recibir inmunoglobulina en caso de contacto cercano a casos de varicela o herpes zóster, idealmente dentro de las 96 hs. y hasta los 10 días tras la exposición **(AIII)**.<sup>21</sup> En los casos en que esté disponible, solicitar anticuerpos para VVZ previamente a la indicación de inmunoglobulina o de la utilización de aciclovir profilaxis **(CIII)**. Actualmente se ha discontinuado en nuestro país la provisión de la gammaglobulina específica para VVZ. En algunos casos puede considerarse como parte del tratamiento para prevenir las complicaciones en la madre.

La mujer embarazada deberá ser monitoreada por la posibilidad de neumonitis u otras manifestaciones sistémicas que pueden requerir internación y potencialmente la administración de aciclovir IV.<sup>22</sup> Los niños de madres con varicela entre los 5 días previos a 2 días posteriores al parto deben recibir inmunoglobulina específica **(AIII)**.

## HERPES VIRUS HUMANO TIPO 8 (HHV-8)

---

El diagnóstico es igual que en la mujer no embarazada. No está recomendado el tamizaje de rutina para HHV-8 en las embarazadas HIV positivas **(AIII)**. La transmisión perinatal del HHV-8 es muy infrecuente.<sup>23</sup> La serología positiva no afectaría el resultado del embarazo. No está recomendado el tratamiento antiviral **(AIII)**.

## HISTOPLASMOSIS

---

El diagnóstico es similar a la mujer no embarazada. El tratamiento preferido es la anfotericina. Se debe controlar la función renal y la hipokalemia en el recién nacido. En general, los azólicos deben evitarse en el primer trimestre del embarazo **(BIII)**. El itraconazol es embriotóxico y teratogénico en roedores aunque no se han detectado riesgos en embarazos humanos.<sup>6</sup> El voriconazol y el posaconazol son teratogénicos y embriotóxicos en animales pero no hay estudios adecuados en humanos.<sup>24</sup> Estas drogas deben evitarse en la medida de lo posible, en especial en el primer trimestre **(AIII)**.

## HPV - VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

---

Los cambios en la inmunidad y otros parámetros biológicos como cambios hormonales en el embarazo y post parto pueden afectar la infección por HPV. Se ha reportado una prevalencia aumentada de infección por HPV en embarazadas, así como una rápida progresión de lesiones intraepiteliales a carcinoma en el embarazo y post parto. Se ha evidenciado una disminución de la eliminación de HPV en los primeros dos trimestres. Hay estudios en mujeres embarazadas HIV positivas donde se encontró una alta prevalencia de HPV (40,1%- 96%).<sup>25-27</sup>

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

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

## INFECCIONES BACTERIANAS ENTÉRICAS

---

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

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

da HIV reactiva se debe realizar con vancomicina VO; el metronidazol está contraindicado ( si bien estudios de revisión sobre la utilización de metronidazol para el tratamiento de tricomoniasis o bacteriosis vaginal en el embarazo no mostraron mayor incidencia de efectos adversos , no hay estudios sobre la utilización de metronidazol para el tratamiento de CD en el embarazo).<sup>28</sup> Rifaximina y fidaxomicina no se absorben sistémicamente por lo cual pueden ser utilizadas en el embarazo.

## INFECCIONES BACTERIANAS RESPIRATORIAS

---

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

El manejo clínico es similar al resto de la población con ciertas excepciones. La claritromicina se asoció a defectos de nacimiento en animales **y no está recomendada en el embarazo**.<sup>29</sup> En caso de requerir un macrólido se recomienda azitromicina aunque la experiencia en el primer trimestre es limitada. **(BIII)**. Las quinolonas se han asociado a artropatías y defectos congénitos por la exposición intraútero en animales. En embarazadas no se han evidenciado estas complicaciones; en caso de infecciones graves podrían usarse **(CIII)**.<sup>30</sup> Los betalactámicos no se han asociado con teratogenicidad ni toxicidad. La experiencia con linezolid es limitada en el embarazo, pero no se ha documentado teratogenicidad en animales.

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

## LEISHMANIASIS

---

El diagnóstico y el tratamiento de leishmaniasis en las mujeres embarazadas siguen las mismas pautas que en la mujer no embarazada. Algunos estudios sugieren que las lesiones cutáneas de la leishmaniasis en la embarazada pueden ser de mayor tamaño y más exofíticas y aquellas que no reciben tratamiento tienen un mayor riesgo de parto de pretérmino y mortinatos.<sup>31</sup> Anfotericina B liposomal es la primera opción para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en el embarazo **(AIII)**. Como alternativas se puede utilizar la anfotericina B desoxicolato **(AIII)** o antimoniales pentavalentes (estibogluconato sodio) **(AIII)**. Las tasas de parto prematuro y aborto espontáneo pueden incrementarse en mujeres embarazadas con leishmaniasis visceral tratadas con antimoniales pentavalentes, especialmente cuando son utilizados en el primer trimestre.<sup>32,33</sup> La miltefosina es teratogénica y está contraindicada **(EIII)**. La transmisión perinatal de *Leishmania spp.* es rara y no hay datos del riesgo de transmisión en mujeres embarazadas VIH positivas.<sup>34</sup>

## LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

---

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

## MICOBACTERIOSIS

---

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

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

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

## NEUMONÍA POR *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

---

La presentación clínica y el diagnóstico son similares al de la mujer no embarazada. Si bien algunos estudios sugieren una mortalidad aumentada asociada PJP.<sup>35</sup> Es fundamental el diagnóstico temprano y el inicio oportuno de tratamiento.

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

La profilaxis con TMS está indicada con inmunocompromiso avanzado ( $CD4 < 200$  cél./mm<sup>3</sup>).

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

El uso de sulfas se ha asociado con riesgo de hiperbilirrubinemia y kernicterus. En lo posible se debe evitar en el primer trimestre. Las alternativas pueden ser dapsona o pentamidina.<sup>36</sup>

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

## PARASITOSIS INTESTINALES

---

El diagnóstico es similar al de la población no embarazada.

El TMS es la droga de elección para tratamiento de *Isospora*. Se puede usar para profilaxis secundaria, pero algunos prefieren no utilizarla durante el primer trimestre. El uso de pirimetamina y ciprofloxacina podría considerarse ya que hay estudios que no muestran aumento de defectos congénitos en humanos.

Para la criptosporidiasis y la microsporidiasis el tratamiento es principalmente sintomático junto al uso de TARV **(AII)**. La nitaxozanida se puede usar luego del primer trimestre en criptosporidiasis muy sintomáti-

cas **(CIII)**. El albendazol e ivermectina son categoría C. Hay datos limitados de su uso en embarazadas. No están recomendados en el primer trimestre. En los otros trimestres debe considerarse el riesgo- beneficio para la paciente y el feto.

## TOXOPLASMOSIS

---

Es importante documentar el estado serológico de la embarazada HIV positiva. El diagnóstico es similar al de la población HIV no embarazada. El tratamiento no difiere del de la mujer no embarazada **(BIII)**.<sup>37</sup> La recomendación incluye el uso pirimetamina y sulfadiazina con leucovorina **(AI)**. La pirimetamina no ha demostrado tener efectos adversos en humanos y se puede usar en forma segura luego del primer trimestre. Se recomienda su uso junto a ácido fólico por ser antagonista del folato. La sulfadiazina puede usarse sin complicaciones en los segundo y tercer trimestres, debiendo estar atentos los pediatras al riesgo aumentado de hiperbilirrubinemia y kernicterus en el recién nacido.

La alternativa preferida en casos de encefalitis toxoplásmica es pirimetamina + clindamicina + leucovorina **(AI)**. La clindamicina es categoría B de la FDA y se considera segura durante todo el embarazo. Si está indicado, puede utilizarse atovaquone; hay datos limitados en humanos, pero los estudios preclínicos no han mostrado toxicidad.

La profilaxis primaria se realiza con TMS igual que en la no embarazada **(AIII)**, iniciando preferiblemente después del primer trimestre por posible teratogenicidad. Debido al riesgo de kernicterus en neonatos, se debe evaluar su suspensión cerca del parto.

La profilaxis secundaria es igual a la no embarazada. Tener en cuenta riesgo potencial de teratogenicidad de la pirimetamina, aunque no está demostrado en seres humanos.

La infección del feto ocurre generalmente en la infección aguda pero puede ocurrir con baja frecuencia en las reactivaciones de pacientes gravemente inmunocomprometidas.<sup>38</sup> Las recomendaciones de tratamiento para la prevención de infección del feto son las mismas que para la embarazada HIV negativa. La toxoplasmosis congénita en pacientes VIH reactivas es rara, considerando también el uso de TMS como profilaxis para *P. jirovecii*.

## TUBERCULOSIS (TB) PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

---

Los cambios sistémicos en la respuesta de las células T durante el tercer trimestre <sup>39</sup> pueden contribuir a un mayor riesgo de tuberculosis. Comprender los factores del huésped que ponen a las embarazadas en riesgo de tuberculosis puede proporcionar información sobre las estrategias óptimas de salud pública para el control de la tuberculosis en esta población. El incremento de la activación inmune en el postparto contribuye a aumentar el riesgo de la progresión de la TB en este período.

En una serie de mujeres embarazadas coinfectadas con VIH y tuberculosis, el 29 % de los casos posparto se diagnosticaron en las primeras 2 semanas del puerperio, lo que indica que estas mujeres probablemente tenían una enfermedad subclínica al final del embarazo.<sup>40</sup>

La frecuencia de tuberculosis congénita es muy baja, pero las tasas de mortalidad de los lactantes siguen siendo superiores al 20% en algunas series más recientes, y la mortalidad por todas las causas es tres veces mayor en los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH con tuberculosis.<sup>40</sup>

Se recomienda el tamizaje en las embarazadas VIH positivas, en particular en pacientes con cuadro clínico compatible, en aquellas expuestas a casos bacilíferos y en las que tengan riesgo de progresión de enfermedad sin controles previos.<sup>41</sup> **(AIII)**

La evaluación diagnóstica en la mujer embarazada es igual a la de adultos en general. La radiografía torácica con protección abdominal resulta en una exposición fetal mínima. Puede observarse un aumento en complicaciones obstétricas como nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y muerte perinatal, sobre todo cuando el tratamiento para TB fue instaurado tardíamente.

Actualmente, los estudios con QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) demuestran rendimientos de detección alterados para el diagnóstico de TB latente en mujeres con embarazo y/o infección por VIH y esto podría deberse a la inmunosupresión de la respuesta antimicobacteriana provocada por el embarazo y la infección por VIH.<sup>42</sup>

La tuberculosis materna aumenta el riesgo de transmisión de VIH al producto de la concepción. Las mujeres embarazadas deben recibir tratamiento antirretroviral, aunque en ocasiones puede ser necesario retrasar el inicio de TARV o ajustarlo para evitar toxicidad o síndrome reconstitución inmune al igual que en los adultos fuera del embarazo.

Los estudios en personas con VIH que no están recibiendo TARV han mostrado un alto riesgo de progresión de TB latente a TB activa (10% por año), con un alto riesgo de mortalidad materna e infantil. Sin embargo, el riesgo de progresión se reduce significativamente en mujeres que reciben TARV.<sup>43</sup>

Para aquellas embarazadas que reciben TARV efectivo y no tienen contactos familiares cercanos con TB bacilífera, la terapia para TB latente puede diferirse hasta después del parto (**BIII**). El riesgo de hepatotoxicidad asociada con la isoniacida puede aumentar durante el embarazo y, si se prescribe, se deberá controlar mensualmente la función hepática y recibir suplementos diarios de piridoxina (**AII**) para disminuir el riesgo de neuropatía periférica.<sup>41</sup>

El tratamiento sigue las mismas pautas que en adultos sin embarazo. Las cuatro drogas de primera línea tienen un buen perfil de seguridad y no han demostrado ser teratogénicas.

-Isoniacida: la hepatotoxicidad puede ocurrir con más frecuencia. Se recomienda el monitoreo mensual de las enzimas hepáticas durante el embarazo y postparto (**CIII**).

- Rifampicina: dado un potencial riesgo aumentado de enfermedad hemorrágica relacionado a su uso en neonatos se recomienda profilaxis con vitamina K, 10 mg al neonato (**BIII**).

-Pirazinamida: Las normas nacionales permiten su uso durante todo el embarazo.

-Etambutol: no se han detectado en niños anomalías oculares luego de haber sufrido exposición intraútero a esta droga.

- Rifabutina: si bien es categoría B, no hay datos claros del uso en el embarazo.

Respecto a drogas de segunda línea se aconseja consultar con especialista. Varias drogas han mostrado toxicidad fetal en animales, pero debe evaluarse el costo-beneficio.

-Aminoglucósidos: se han asociado a ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se debe evitar estreptomocina y kanamicina de ser posible (**AIII**). Amikacina y capreomicina tienen riesgo teórico de ototoxicidad, pero pueden ser alternativas en caso de ser necesario en casos de multirresistencia (**CIII**).

-Quinolonas: Generalmente no se recomiendan, pero estas complicaciones no se han visto en estudios en humanos, por lo que podrían ser utilizadas en caso de ser necesario en TB multirresistente (**CIII**).

-Delamanid: No hay datos de seguridad en embarazo.

Hay escasos datos para recomendar:

-Bedaquilina: Los datos sobre el uso de bedaquilina en el embarazo son limitados, pero un estudio de 108 mujeres embarazadas de Sudáfrica encontró una mayor frecuencia de bajo peso al nacer (<2500 g) entre los niños expuestos a bedaquilina en el útero en comparación con los no expuestos (45 % frente a 26 %; P = 0,034) Sin embargo, después de 1 año, el 88 % de los niños expuestos a la bedaquilina habían ganado peso.<sup>41</sup>

-PAS: El ácido para-aminosalicílico no es teratogénico en animales estudiados. Sin embargo, se informó un posible aumento de anomalías en las extremidades y las orejas entre 143 bebés nacidos de mujeres que estuvieron expuestas al ácido para-aminosalicílico durante el primer trimestre del embarazo. No hay un

patrón específico de defectos y no se ha detectado un aumento en la tasa de defectos en otros estudios en humanos, lo que indica que este agente se puede usar con precaución, si es necesario (CIII).<sup>41</sup>

## BIBLOGRAFÍA

---

1. Riley LE, Tuomala RE. Bacillary angiomatosis in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Obstet Gynecol.* 1992;79(5 ( Pt 2)):818-819.
2. Liu D, Zhang C, Wu L, Zhang L, Zhang L. Fetal outcomes after maternal exposure to oral antifungal agents during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020;148(1):6-13.
3. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA.* 2016;315(1):58-67.
4. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(11):919-923.
5. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ.* 2019;191(7):E179-E187.
6. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239-244.
7. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, Hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI-PLUS. Published online 2022. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos\\_d\\_diag\\_y\\_trat\\_IP\\_VIH\\_Sifilis\\_VHB\\_y\\_Chagas\\_en\\_pliego.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos_d_diag_y_trat_IP_VIH_Sifilis_VHB_y_Chagas_en_pliego.pdf)
8. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):551-555.
9. Freilij H, Altchek J, Muchinik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(2):161-162.
10. Corrêa VR, Barbosa FG, Melo Junior CA de, D'Albuquerque e Castro LF, Andrade Junior HF de, Nascimento N. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(3):397-400.
11. Bisio M, Altchek J, Lattner J, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(9):1490-1492.
12. Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE. Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):937-938.
13. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL, Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation.* 1995;60(11):1353-1354.
14. Lazenby GB. Opportunistic infections in women with HIV/AIDS. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(4):927-937.
15. World Health Organization. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living With HIV. Published online 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/357088/9789240052178eng.pdf?sequence=1&i-sAllowed=y>. Acceso: 26 de Junio de 2022.

16. Zhang Z, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Jiang HY. The safety of oral fluconazole during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546-1552.
17. Pasternak B, Hviid A. Use of Acyclovir, Valacyclovir, and Famciclovir in the First Trimester of Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *JAMA*. 2010;304(8):859-866.
18. Hazra A, Collison MW, Davis AM. CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *JAMA*. 2022;327(9):870-871.
19. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Published online June 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1355614/retrieve>. Acceso 1 de septiembre 2021.
20. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1492-1509.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(12):212.
22. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after Maternal Varicella Infection in the First 20 Weeks of Pregnancy. *N Engl J Med*. 1994;330(13):901-905.
23. Mantina H, Kankasa C, Klaskala W, et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *International Journal of Cancer*. 2001;94(5):749-752.
24. Pilimis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(1):14-22.
25. Jalil EM, Bastos FI, Melli PPDS, et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:564.
26. Meyrelles ARI, Siqueira JD, Hofer CB, et al. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):107-112.
27. Tornatore M, Gonçalves CV, Bianchi MS, et al. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern Brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:205-210.
28. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):170-179.
29. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: Clarithromycin and birth malformations\*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2000;9(7):549-556.
30. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120-1138.
31. Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PRL, et al. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):478-482.
32. Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF, Andreana A. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. *Infection*. 1995;23(3):182-183.
33. Adam GK, Abdulla MA, Ahmed AA, Adam I. Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107(3):208-210.
34. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop*. 2002;83(1):13-18.

35. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy. *Chest*. 2001;120(2):666-671.
36. Forna F, McConnell M, Kitabire FN, et al. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. *AIDS Rev*. 2006;8(1):24-36.
37. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1545-1552.
38. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;68(1-2):93-96.
39. Saha A, Escudero J, Layouni T, et al. Mycobacterium tuberculosis-Specific T-Cell Responses Are Impaired During Late Pregnancy With Elevated Biomarkers of Tuberculosis Risk Postpartum. *J Infect Dis*. 2022;225(9):1663-1674.
40. Wilson, Christopher, Nizet, et.al. Chapter 18. Tuberculosis. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th Edition. 8th ed. Elsevier; 2014.
41. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>. Acceso: 20 de marzo de 2022.
42. Birku M, Desalegn G, Kassa G, et al. Effect of pregnancy and HIV infection on detection of latent TB infection by Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay among women living in a high TB and HIV burden setting. *Int J Infect Dis*. 2020;101:235-242.
43. Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1444-1453.

# Capítulo XXIII

## INFECCIONES OPORTUNISTAS EN NIÑOS

**Coordinador:**

Martin Brizuela

**Autoras:**

Mara Maydana, Mónica Moyano,  
Moira Taicz

sadi

## Calidad de la Evidencia en pediatría:

La clasificación I \* se utilizará si hay datos de uno o más ensayos randomizados en adultos con *endpoints* clínicos y de laboratorio validados y datos consistentes en niños de uno o más trabajos bien diseñados, no randomizados o estudios de cohortes observacionales con resultados clínicos a largo plazo, que son consistentes con los estudios de adultos.

Se utilizará la Evaluación II \* si existen uno o más ensayos bien diseñados, no randomizados o estudios de cohortes observacionales en adultos con resultados clínicos a largo plazo acompañados de uno o más ensayos no randomizados más pequeños o estudios de cohortes con datos de resultados clínicos en niños.

## I. ENFERMEDAD RESPIRATORIA BACTERIANA Y VIRAL:

---

### Medidas generales: <sup>1</sup>

- El estado de vacunación debe ser revisado en cada visita clínica **(AIII)**.
- La utilización de antibióticos para la profilaxis primaria de infecciones bacterianas graves no está recomendada **(BIII)**.
- La discontinuación de la profilaxis primaria o secundaria de infecciones bacterianas serias está recomendada si el paciente alcanzó  $\geq 3$  meses de reconstitución inmune sostenida ( $CD4 \geq 25\%$  en niños menores de 6 años y  $\geq 20\%$  y  $CD4 > 350$  células/mm<sup>3</sup> si tiene más de 6 años) **(BII)**.
- La inmunoglobulina IV (IGIV) está recomendada para prevenir las infecciones bacterianas graves si tienen niveles de IgG  $< 400$  mg/L en sangre **(AI)**.
- Los niños que viven con VIH, que no tienen importante compromiso del sistema inmune (Categoría I de CDC) y que no están neutropénicos se espera que respondan de la misma manera que los niños no infectados y se recomienda el mismo esquema antimicrobiano **(AIII)**.
- Los niños severamente inmunocomprometidos, con infecciones invasivas o recurrentes requieren esquemas empíricos ampliados para cubrir microorganismos resistentes **(AIII)**.

***Streptococcus pneumoniae***: es el microorganismo más frecuente en las infecciones invasivas en niños con VIH, comprendiendo más del 50% de las infecciones bacteriémicas. El impacto de la vacunación de rutina con la vacuna conjugada 13-valente ha sido beneficioso para la prevención.

***Haemophilus influenzae* tipo b**: los niños viviendo con VIH tienen riesgo incrementado de presentar infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). La tasa anual relativa estimada de enfermedad Hib invasiva general en niños menores de 1 año es 5,9 veces mayor en los infectados por el VIH que no recibieron la vacuna específica.

### I.1 INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES:

Las infecciones respiratorias virales han sido identificadas en 16% a 40% de los niños infectados por VIH ingresados en el hospital con neumonía grave.

Como etiología más común de las infecciones virales respiratorias bajas, están las causadas por el virus respiratorio sincicial (VRS), influenza, parainfluenza, metapneumovirus humano o adenovirus. Los niños que no reciben TARV son más propensos a desarrollar neumonía grave por VRS, que requiere hospitalización, oxigenoterapia o ventilación mecánica. El sarampión y el virus de la varicela pueden causar neumonía grave en niños gravemente inmunodeprimidos con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>.

El citomegalovirus (CMV) puede causar neumonitis, pero esto es menos común con el uso de TARV. La

neumonitis por CMV se presenta con tos seca y características radiológicas de enfermedad intersticial. El diagnóstico definitivo requiere una biopsia pulmonar, pero la carga viral de CMV en el lavado broncoalveolar (LBA) o en la sangre puede ser un indicador útil.

### Manifestaciones clínicas de las neumonías: <sup>2</sup>

Un tercio de los niños infectados que no reciben TARV tienen neumonía aguda con episodios recurrentes. Las bronquiectasias y otras enfermedades con daño pulmonar aparecen antes e incluso durante el tratamiento antirretroviral. Las manifestaciones clínicas de los niños con VIH tienen la misma sintomatología clínica y radiológica en agudo que los niños no VIH.

### Diagnóstico: <sup>1,2</sup>

#### 1. Estudios complementarios:

En los niños con compromiso grave o criterio de internación:

- Hemocultivos x 2: permiten el aislamiento del agente etiológico en sólo 10% a 30% de los niños que tienen neumonía bacteriana.
- Aspirado nasofaríngeo (ANF) para la detección de antígenos virales: es una importante herramienta diagnóstica cuando está disponible. Los test rápidos diagnósticos están siendo usados ampliamente para la detección de influenza, VRS y otros (parainfluenza, adenovirus) directamente de la muestra respiratoria. La PCR es considerada el método de elección para la detección de infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

El rendimiento diagnóstico de PCR para *Bordetella pertussis* es mayor que el del cultivo cuando se estudian muestras nasofaríngeas. La PCR sigue siendo positiva en el período posterior a la aparición de los síntomas y por lo tanto es útil en muestras obtenidas luego de 2 semanas desde la aparición de la enfermedad.

- Aspirado gástrico o esputo x 3 para búsqueda de micobacterias.
- Aspirado nasotraqueal para búsqueda de *Pneumocystis jiroveci* (de elección, lavado broncoalveolar)
- PPD 2 UT.

#### 2. Determinación de gases en sangre u oximetría de pulso.

### Manifestaciones radiológicas de las patologías pulmonares crónicas: <sup>2,3</sup>

Entidad	Radiografía de tórax	TC
Bronquiolitis obliterante	Hiperinsuflación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atenuación en mosaico con disminución del calibre de los vasos dentro del pulmón</li> <li>• Atrapamiento de aire en imágenes espiratorias (acentuación del pulmón oscuro)</li> </ul>
Bronquiectasias	Densidades de anillo con y sin engrosamiento de las paredes bronquiales y dilatación bronquial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación bronquial con respecto al vaso adyacente (anillo de sello)</li> <li>• Ausencia de estrechamiento bronquial periférico</li> <li>• Bronquios visibles a 1 cm de la superficie pleural</li> </ul>
Asma	Normal Hiperinsuflado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay un patrón</li> </ul>

Enfermedad obstructiva crónica	Hiperinsuflación (tórax en tonel en radiografía lateral con diafragma aplanado y aire retroesternal) Marcas broncovasculares aumentadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfisema: regiones (paraseptales) de baja atenuación separadas por tabiques interlobulillares</li> <li>• Puede estar asociado con bullas.</li> <li>• Bronquiolitis obliterante: esto puede ser indistinguible del enfisema panacinar si es grave</li> </ul>
TBC	Adenopatías perihiliares y/o mediastínicas Consolidación cavitatoria Nódulos pulmonares miliares Cicatriz fibroquística apical postinfecciosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatía con necrosis central de baja densidad</li> <li>• Consolidación cavitatoria</li> <li>• Nódulos miliares</li> <li>• Cicatrización fibroquística en los ápices y lóbulo superior</li> </ul>

## 1.2 ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA <sup>2</sup>

### Espectro clínico:

Debido a la mayor supervivencia de los niños infectados por VIH se ha hecho más evidente la presencia de enfermedad pulmonar crónica. La presentación clínica incluye tos crónica, disnea, acropaquia, hipoxemia en reposo e intolerancia al ejercicio.

La enfermedad pulmonar crónica incluye la bronquiolitis obliterante (predominantemente), las bronquiectasias, la enfermedad reactiva crónica de las vías respiratorias o la enfermedad pulmonar intersticial.

Se ha notificado una mayor incidencia de asma en niños con VIH que reciben TARV en comparación con niños sin TARV (35% frente a 11%) o en comparación con niños expuestos no infectados (34% frente a 25%) atribuida a SRI. Y también se ha informado una tasa más baja de respuesta a broncodilatadores en jóvenes con VIH en comparación con jóvenes expuestos no infectados (9% frente a 17%).

Otros hallazgos son hipertensión pulmonar como secuela de una enfermedad pulmonar crónica que conduce a *cor pulmonar* e hipertensión pulmonar primaria en adolescentes.

El manejo de la enfermedad crónica respiratoria en niños con VIH tiene como objetivo preservar la función pulmonar mejorando el *clearance* de la vía aérea, promover el crecimiento y prevenir las interurrencias infecciosas. A saber:

- Todos los niños deben recibir las inmunizaciones de acuerdo a edad para DPT, sarampión, vacuna antineumocócica, Hib e influenza.
- Tener un estado nutricional óptimo.
- Evitar el uso del tabaco en la casa.
- Minimizar la exposición a la contaminación ambiental.
- Prevenir el tabaquismo adolescente.
- Efectiva adherencia al TARV.

## 1.3 NEUMONÍA BACTERIANA RECURRENTE <sup>1-4</sup>

Las neumonías bacterianas recurrentes graves, presentan una tasa de 6,5 eventos/1.000 pacientes/año entre los niños que utilizan TARV, y en el 4,4% de los casos, el diagnóstico fue la causa contribuyente de muerte.

Entre los niños que sobrevivieron más allá de su diagnóstico, la tasa de muerte fue aproximadamente 1,7 veces mayor que la de los niños sin antecedentes de neumonía bacteriana recurrente grave en TARV. Los factores clínicos asociados con la neumonía bacteriana recurrente grave fueron edades más bajas (menores de 5 años), bajo peso para la edad, diagnóstico de neumonía bacteriana recurrente grave previo al TARV, diagnóstico previo de VIH enfermedad pulmonar como neumonitis intersticial linfoide sintomática o crónica, bronquiectasias, recuento o porcentaje de linfocitos CD4 bajo y tener carga viral detectable.

### Tratamiento:

Es importante considerar los antecedentes del niño: inmunizaciones recibidas, carga viral, recuento de linfocitos CD4, tratamiento antirretroviral y adherencia.

De acuerdo al estado clínico y la sospecha de los agentes etiológicos: <sup>1</sup>

- **Neumonía no grave:** en los niños con síntomas leves o moderados, sin hipoxemia y con buena tolerancia oral, se puede considerar el tratamiento por vía oral con seguimiento cercano con amoxicilina (100 mg/kg/día cada 8 h) o amoxicilina/ácido clavulánico: 80 mg/kg/día cada 8 h.
- **Neumonía grave:** se sugiere internación, medidas de sostén y antibióticos intravenosos, manejo vía aérea y oxigenoterapia en caso de ser requerida. Ceftriaxona: 50-100 mg/kg/día o 25-50 mg/kg/dosis dos veces x día (EV) o ampicilina - sulbactam 200 mg/kg/día cada 6 hs (IV).

Si se presume como etiología *Staphylococcus aureus*, se sugiere el agregado de vancomicina 10 mg/kg/dosis cada 6 horas o clindamicina 30 mg/kg/día cada 8 horas (IV).

Si se sospecha infección por *Mycoplasma*, *Bordetella pertussis* o *Chlamydia*, considerar la adición de azitromicina u otro macrólido.

Para la infección pulmonar por CMV: ganciclovir 5 mg/kg/dosis cada 12 horas y luego continuar con valganciclovir oral (16 mg/kg/dosis cada 12 h), con mejoría clínica continuar 6 semanas.

Influenza: oseltamivir durante 5 días.

El manejo de las neumonías virales requiere tratamiento de soporte apropiado. Los niños infectados por VIH con inmunodepresión grave y neumonías a virus influenza deben ser tratados con oseltamivir, idealmente dentro de las 72 horas desde el inicio de los síntomas (según peso y edad), de acuerdo a los lineamientos de nuestro país para casos graves o progresivos. El tratamiento con un inhibidor de la neuraminidasa puede reducir la severidad de la enfermedad y la incidencia de complicaciones.

## 2. TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR:

---

### Diagnóstico: <sup>1</sup>

- Ante el diagnóstico de infección por el VIH debe descartarse la tuberculosis (TB), independientemente del grado de inmunocompromiso (**AIII**). La valoración subsiguiente será en relación al riesgo epidemiológico del niño y debe ser un aspecto a interrogar durante la consulta.
- Los métodos directos para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* incluyen la baciloscopia directa y el aislamiento en cultivo. Las muestras apropiadas dependen de la localización sospechada. La sensibilidad de la baciloscopia en esputo en la TB pulmonar puede alcanzar el 80%. Sin embargo, en pacientes con VIH, en niños y en formas extrapulmonares a veces puede ser negativa (sensibilidad = 65%) por lo que siempre debe solicitarse cultivo de la muestra.

Éstas podrán ser:

- Esputo: sensibilidad en las tinciones microscópicas del 10% - 15%

- Lavado gástrico (tres muestras): sensibilidad del cultivo del 30% - 40%
- Espujo inducido: sensibilidad 30% - 40%
- Material de punción de adenopatías, derrame pleural, LCR, médula ósea, etc.
- Métodos moleculares rápidos (Xpert® MTB/RIF): evidencia simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina. Globalmente presenta una sensibilidad del 88% y una especificidad muy alta del 99%. La OMS propone su utilización en muestras de lavado gástrico, para detectar resistencia a la rifampicina.

**Los métodos moleculares se recomiendan fuertemente como método diagnóstico inicial en niños y adultos con sospecha de TB asociada a VIH, TB meníngea y sospecha de TB resistente.**

### **Métodos diagnósticos para TB latente: <sup>1</sup>**

- El test de tuberculina de Mantoux (PPD) es el preferido en niños menores de 5 años. **(BII)**
- No debe utilizarse para descartar la enfermedad y no puede sustituir a exámenes regulares que se solicitan ante exposición a tuberculosis **(AII)**.
- En entornos de alta carga de TB, la detección de la tuberculosis y la presentación de signos o síntomas sugestivos de enfermedad son de aplicación universal y debe ocurrir en cada visita de atención de la salud **(AII)**.
- En función de la epidemiología local, región de nacimiento e historia de viajes, en los pacientes infectados por el VIH, una PPD con induración  $\geq 5$  mm se considera positiva. En nuestro país, en la población general, el punto de corte entre infectado y no infectado es de 10 mm.
- En las personas VIH positivas se considera positivo un resultado  $\geq 5$  mm o más.
- En un niño en el cual se sospecha clínicamente una TB, una induración de 5 mm tiene un valor predictivo positivo superior al 90%.
- La sensibilidad a la tuberculina se reduce por desnutrición grave y algunas infecciones virales; el efecto aditivo de la infección por el VIH en estas circunstancias no se ha determinado.
- Como medida de precaución, las pruebas cutáneas programadas en torno al momento de alguna vacunación a virus vivo deben hacerse al mismo tiempo o retrasarse hasta 4 semanas después para evitar la sensibilidad potencialmente suprimida **(AIII)**.
- Los pacientes que resulten positivos en la prueba de PPD deben estudiarse con radiografía de tórax y evaluación clínica para excluir la enfermedad.

### **Manifestaciones clínicas:**

Los niños menores de 5 años son susceptibles de desarrollar enfermedad por TB dentro de los 12 meses de la infección primaria representando el período de mayor riesgo de progresión.

Generalmente, los hallazgos clínicos son similares a los de los niños no infectados, sin signos localizados:

- Falta de crecimiento, tos, fiebre intermitente y rápida progresión hacia el desarrollo de enfermedad diseminada y complicada.
- Adenopatías hiliares y/o mediastinales que pueden comprimir la vía aérea.
- Hallazgos atípicos con infiltrados multilobares y enfermedad intersticial difusa o enfermedad rápidamente progresiva, incluyendo meningitis

## Presentaciones clínicas según edad:

- Menores de 1 año: riesgo aumentado de enfermedad progresiva y presentación miliar, meningitis, infiltración neumónica extensa.
- De 1 a 5 años: mayores complicaciones resultantes de la compresión de la vía aérea con adenomegalias y manifestaciones extratorácicas.
- De 5 a 9 años: presentación similar a los adultos con infiltrados apicales lobares, cavitación, producción de esputo.
- 10 años o más: enfermedad tipo adulto, con esputos positivos para BAAR. Aproximadamente 25% de los niños tienen compromiso extratorácico (linfadenitis periférica, usualmente cervical, y formas diseminadas).
- La TB meníngea es más frecuente en menores de 3 años con coinfección VIH.
- Abscesos fríos con compromiso de huesos y grupos musculares profundos como el psoas.
- Otras manifestaciones: eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular.

## Tratamiento: <sup>1</sup>

### I. Infección latente:

- Los niños infectados por VIH deben recibir profilaxis primaria si tienen PPD positiva o si se exponen a una persona con tuberculosis (independientemente del tratamiento anterior para tuberculosis o el resultado de la PPD), y siempre después de que la enfermedad por TB se haya excluido **(AII)**.
- El régimen preferido es isoniacida diaria durante 9 meses **(AII)**. Si la adherencia a isoniacida diaria no se puede asegurar, se puede considerar la administración dos veces por semana por la terapia de observación directa (DOT) por personal de salud capacitado o un miembro de la familia **(BII)**.
- Con la exposición a un caso fuente monorresistente a isoniacida, se recomienda rifampicina una vez al día durante 6 meses, con ajuste de la terapia antirretroviral combinada según sea necesario **(BII)**.

**El régimen preferido para los niños de 2 a 11 años sigue siendo la isoniacida diariamente durante 9 meses.**

### 2.1 TB ENFERMEDAD <sup>1</sup>

Todos los niños diagnosticados con TB deben ser evaluados para infección por VIH **(AIII)** y el tratamiento debe iniciarse inmediatamente **(AII)**.

En los niños infectados por VIH, el tratamiento recomendado para la TB susceptible es un régimen de 4 fármacos que consiste en isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol administrados diariamente durante la fase intensiva de 2 meses, seguido de una continuación de 7 meses utilizando sólo isoniacida y rifampicina **(AII)**, con ajuste del TARV cuando sea necesario.

Tratamiento directamente observado (DOT): durante la fase de continuación puede ser considerado tres veces por semana **(CII)** con una buena adherencia y respuesta al tratamiento.

- Para los niños con enfermedad extrapulmonar causada por TB susceptible a las 4 drogas de primera línea que involucra huesos o articulaciones, sistema nervioso central (SNC) o enfermedad diseminada/miliar, la duración recomendada de tratamiento es de 12 meses **(AIII)**.
- Para la meningitis tuberculosa, en espera de los resultados de pruebas de susceptibilidad, etionamida puede reemplazar a etambutol (o un aminoglucósido inyectable) como cuarta droga debido a su mejor penetración en el líquido cefalorraquídeo **(CII)**.
- Ante casos de TB sospechosa o confirmada, resistente a múltiples fármacos, debe consultarse con un ex-

perto. El tratamiento de la MDR-TB debe ser individualizado sobre la base de las pruebas de susceptibilidad a fármacos **(AII)**.

- El tratamiento de TB debe comenzar tan pronto como el diagnóstico se establece en los niños infectados por VIH con o sin TARV **(AI)**. En pacientes *naive*, el TARV debe iniciarse lo antes posible, preferentemente dentro de las 2-8 semanas de tratamiento tuberculostático.

Si el diagnóstico de TB se realiza en un niño con TARV previo, el tratamiento tuberculostático debe iniciarse de inmediato **(AIII)** y evaluar modificaciones en el TARV para reducir el riesgo de toxicidad medicamentosa, manteniendo la supresión virológica.

La función hepática deberá monitorearse antes del comienzo del tratamiento y a las 2, 4 y 8 semanas de iniciado **(BIII)**. Pasado este período se solicitará rutina cada 2-3 meses en todos los niños que reciben TARV **(BIII)**.

El uso de corticoides puede ser necesario en la afectación del SNC o en la enfermedad pericárdica. Puede ser considerado en casos de obstrucción de la vía aérea, derrame pleural o síndrome de reconstitución inmune. Se inicia por vía endovenosa y, según la mejoría clínica del paciente, continuará por vía oral.

Con buena adherencia y respuesta al tratamiento, durante la fase de mantenimiento, puede hacerse tratamiento 3 veces por semana **(CIII)**. Para niños sin compromiso inmunológico, enfermedad mínima o TB susceptible, algunos expertos consideran régimen de 3 drogas isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses y con dos drogas por 4 meses isoniazida y rifampicina **(BII)**.

### Tratamiento antirretroviral en coinfección TB:

Edad	Esquema
Menores de 6 años	2 INTR + Raltegravir *
Mayores de 6 años	2 INTR + Dolutegravir*

\*Considerar inhibidores de integrasa como de primera elección debido a que presentan menores interacciones con las drogas tuberculostáticas. La dosis de raltegravir y dolutegravir deberán ser duplicadas cuando se administren en forma conjunta con rifampicina.

### Prevención:

- El diagnóstico temprano de la exposición y el tratamiento oportuno son esenciales para la prevención del desarrollo de la enfermedad.
- La vacunación BCG está contraindicada en niños VIH positivos **(AII)**.
- Se realizará PPD a los 3 -12 meses y luego anualmente **(AIII)**.

### Tratamiento de TB resistente a drogas: <sup>1</sup>

- Se preferirá un régimen de 4 drogas como mínimo, incluyendo dos o más que sean bactericidas **(AII)**. El régimen debe ser individualizado sobre la base de los estudios de resistencia y la historia de tratamientos del paciente, teniendo en cuenta el foco del caso, la actividad de cada droga, la extensión de la enfermedad y las condiciones comórbidas.
- Resistencia a una droga: para niños con enfermedad avanzada o diseminada se indicarán 5 drogas activas y los tratamientos se darán diariamente.
- Si la cepa es resistente a isoniacida, debe ser discontinuada y el régimen deberá ser de 9-12 meses con un esquema que contenga rifampicina (rifampicina, pirazinamida y etambutol) **(BII)**.
- La monoresistencia a rifampicina es rara y esta condición es marcador de TB multiresistente; si es

detectada por una prueba rápida, debe ser considerado como una TB multirresistente hasta que la sensibilidad para isoniacida y rifampicina se confirmen por pruebas genotípicas.

### Los corticoides están indicados en:

- TB meníngea: reducen mortalidad y el compromiso neurológico a largo plazo **(AII)**.
- Pericarditis: reducen las complicaciones restrictivas a largo plazo **(AII)**, está asociado a resolución más rápida de los síntomas (indicación relativa).
- TB endobronquial y altamente sintomática **(BIII)**.
- Se pueden considerar en SRI grave, compresión de vías respiratorias o derrame pleural **(BII)**.

Se indica:

- Prednisona 1-2 mg/kg/día por 4-6 semanas.
- Piridoxina 1-2 mg/kg/día, dosis máxima 50 mg/día para disminuir el riesgo de neuropatía periférica **(AII)**.

Druga	Dosis	Efectos adversos	Controles lab
<b>Grupo 1 Primera línea (orales)</b>			
Isoniacida (bactericida)	5 a 15 mg/kg/día (máx. 300 mg/día) Dosis trisemanal: 10-30 mg/kg/dosis (máx. 900 mg)	Molestias GI en las primeras semanas. Hepatotoxicidad, que resuelve con la discontinuación. Hepatitis clínica (<1%) Elevación transitoria sintomática de transaminasas (3% - 10%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• El aumento x 3 no necesita discontinuación si el resto del hepatograma es normal <b>(AII)</b></li> <li>• Si aumenta más de 5 veces debe discontinuarse.</li> </ul> Rash	Tomar con estómago lleno. Solicitar hepatograma antes de iniciar 2-4-8 semanas <b>(BIII)</b> , pasados los 2 meses cada 2-3 meses en niños con TARV <b>(BIII)</b> .
Rifampicina (bactericida)	10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg/día) Dosis trisemanal: 10-20 mg/kg/dosis (máx. 600 mg/día)	Rifampicina también está asociada con hepatotoxicidad. Si los niveles de transaminasas exceden 5 veces el valor normal o 3 veces, pero con signos y síntomas, se deberán suspender todas las drogas hepatotóxicas.	
Etambutol(bacteriostático)	15-25 mg/kg/día (máx. 1 g) Dosis trisemanal: 25-35 mg/kg/dosis (máx. 2,5 g)	Neuritis óptica, visión borrosa, escotoma central (poco frecuente a dosis habituales)	Monitoreo de agudeza visual.
Pirazinamida (bactericida)	25-30 mg/kg/día (máx. 2 g) Dosis trisemanal: 30-40 mg/kg/dosis (máx. 2 g)	Neuropatía periférica, psicosis, hepatotoxicidad y artralgias.	Observación clínica y monitoreo de enzimas hepáticas <b>(AII)</b>
<b>Grupo 2 Aminoglucósidos (Bactericidas)</b>			
Estreptomici-na, kanamicina, amikacina, capreomicina	15-30 mg/kg/día (máx. 1 g) Dosis trisemanal: 20 mg/kg/dosis (máx. 1 g)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad.	Monitoreo de función renal y audiometría.

<b>Grupo 3 Fluoroquinolonas (bactericidas)</b>			
Moxifloxacina	7,5 a 10 mg/kg/día (máx. 400 mg)	Gastrointestinales	Observación clínica.
Levofloxacina	7,5 a 10 mg/kg/día (máx. 750 mg)	Artralgias	Monitorear los niveles de ácido úrico si se administra con pirazinamida.
Ofloxacina	15-20 mg/kg/día (máx. 800 mg)	Insomnio	
<b>Grupo 4 Orales de 2da. Línea</b>			
Cicloserina (bacteriostática)	15-20 mg/kg/día (máx. 1 g)	Psicosis, convulsiones, parestesias, depresión	Observación clínica
PAS (bacteriostático)	150-300 mg/kg/día (máx. 12 g)	Gastrointestinales (diarrea)	Observación clínica
Etionamida/Protionamida (bactericida)	15-20 mg/kg/día (máx. 750 mg)	Hipotiroidismo	Cada 3 meses monitorear la función tiroidea <b>(AIII)</b>

### Monitoreo de efectos adversos:

En TB pulmonar se hará Rx a los dos meses de tratamiento. Las adenopatías hiliares pueden persistir a pesar del tratamiento adecuado (la normalidad de la Rx no es indicación de suspender el tratamiento).

La medición de la respuesta al tratamiento será con documentación de cura bacteriológica, resolución de los síntomas y ganancia de peso.

### Dosis y drogas recomendadas para el tratamiento de TB en niños

Fármacos asociados. Dosificación diaria según peso del paciente.

Fármacos Asociados	Peso del Paciente	Cantidad de Comprimidos Día
<b>TRIPLE ASOCIACIÓN</b> H 75 R 150 Z 400	7,5 kg	½
	15 kg	1
	22,5 kg	1½
	30 kg	2
	37,5 kg	2½
	45 kg	3
	52,5 kg	3½
	60 kg y más	4
<b>DOBLE ASOCIACIÓN</b> H 150 R 300	15 kg	½
	30 kg	1
	45 kg	1½
	60 kg y más	2

## 2.2 SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI) <sup>1</sup>

Debe sospecharse SRI en niños con inmunodepresión avanzada que inician TARV y que desarrollan nuevos síntomas poco después (al menos 3 a 6 meses), a pesar de la evidencia de un buen control de la infección por VIH (aumento del recuento de CD4 y reducción de la carga viral). Se presenta como una exacerbación temporal de los síntomas y se presenta en dos escenarios clínicos:

- En los pacientes con TB oculta antes del inicio del TARV, la tuberculosis puede ser desenmascarada por la recuperación inmune. Este incidente generalmente ocurre dentro de los 3 meses del inicio del TARV y el patógeno suele ser detectable.
- El SRI también puede resultar en empeoramiento paradójico en el contexto de la coinfección TB/VIH después del inicio del TARV.

En los estudios observacionales prospectivos, SRI se produjo en casi un 20% de los niños, por lo general dentro de las 4 semanas después de iniciado el TARV, como resultado principalmente de micobacterias atípicas, BCGitis (en los lactantes vacunados) y tuberculosis (más frecuente en los niños mayores).

Los factores de riesgo para SRI son: edades menores, el grado de inmunosupresión y tasas altas de exposición a casos documentados, generalmente a sus madres (el contacto como foco de TB se ha documentado en niños con infección VIH en 30-45% de los casos).

En casos leves a moderados, los síntomas de SRI pueden ser tratados sintomáticamente con agentes antiinflamatorios no esteroideos, mientras que el uso a corto plazo de corticosteroides sistémicos puede ser considerado en casos más graves (**BIII**); el tratamiento para tuberculosis y el TARV no deben interrumpirse.

**Prevención de recurrencias:** la profilaxis secundaria no está recomendada.

**Recién nacido de madre con TB:** las formas extrapulmonares, miliares y meníngeas en la madre son de alto riesgo para la TB congénita, no así las formas pleurales y adenopatías generalizadas.

Las madres que tienen el tratamiento terminado antes del parto o recibieron tratamiento hasta 2 semanas antes del parto tienen menos posibilidades de transmitir la TB a sus neonatos.

La profilaxis en el neonato está indicada según la historia de detección y duración de la enfermedad materna, tipo de TB (pulmonar o extrapulmonar) y adherencia materna al tratamiento.

Deben recibir profilaxis con isoniácida:

- Los neonatos en los que la madre recibió tratamiento por menos de dos semanas, o más de dos semanas, pero tiene BAAR en esputo positivo.
- Diagnóstico de TB materna en el postparto.

Deben continuar la profilaxis hasta que la PPD sea negativa a los 6 meses.

Si la PPD fuera positiva y hay evidencia de enfermedad en el neonato, deberá hacer tratamiento. Si no hay evidencia de enfermedad, debe continuar por 9 meses.

### 3. MICOBACTERIOSIS: <sup>1</sup>

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
Profilaxis primaria	claritromicina 7,5 mg/ kg (máx. 500 mg) VO dos veces al día, o azitromicina 20 mg/kg (máx. 1200 mg) VO una vez por semana	azitromicina 5 mg/kg (máx. 250 mg) VO una vez al día  > 5 años: rifabutina 300 mg VO al día con alimentos.	<u>Profilaxis primaria indicado en:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 1 año con CD4 &lt; 750 cél./mm<sup>3</sup></li> <li>• 1 a &lt; 2 años con CD4 &lt; 500 cél./mm<sup>3</sup></li> <li>• 2 a &lt; 6 años con CD4 &lt; 75 cél./mm<sup>3</sup></li> <li>• ≥ 6 años con CD4 &lt; 50 cél./mm<sup>3</sup></li> </ul> <u>Criterios para interrumpir la profilaxis primaria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No interrumpir en los &lt; 2 años.</li> </ul> Interrumpir después de ≥ 6 meses de TARV y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 a &lt; 6 años con CD4 &gt; 200 cél./mm<sup>3</sup> durante &gt; 3 meses consecutivos.</li> <li>• ≥ 6 años con CD4 &gt; 100 cél./mm<sup>3</sup> durante &gt; 3 meses consecutivos <b>(BII*)</b></li> </ul> <u>Criterios para reanudar la profilaxis primaria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 a &lt; 6 años con CD4 &lt; 200 cél./mm<sup>3</sup></li> <li>• ≥ 6 años con CD4 &lt; 100 cél./mm<sup>3</sup></li> </ul>
Profilaxis secundaria	claritromicina 7,5 mg/ kg (máx. 500 mg) VO dos veces al día <b>MÁS</b> etambutol 15-25 mg/ kg (máx. 2,5 g) VO una vez al día, con o sin comida Niños de > 5 años que hayan recibido rifabutina como parte del tratamiento inicial: rifabutina 5 mg/kg (máx. 300 mg) VO una vez al día con alimentos	azitromicina 5 mg/kg (máx. 250 mg) VO una vez al día <b>MÁS</b> etambutol 15-25 mg /kg (máx. 2,5 g) VO una vez al día, con o sin comida. Niños > 5 años que hayan recibido rifabutina como parte del tratamiento inicial: rifabutina 5 mg/kg (máx. 300 mg) VO una vez al día con alimentos	<u>Profilaxis secundaria:</u> En enfermedad previa por micobacterias <u>Criterios para interrumpir la profilaxis secundaria (AII*):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 6 meses de TARV completos</li> <li>• ≥ 12 meses de tratamiento completo para micobacterias</li> <li>• asintomático para clínica compatible</li> <li>• de 2 a &lt; 6 años con CD4 &gt; 200 cél./mm<sup>3</sup> por ≥ 6 meses consecutivos</li> <li>• ≥ 6 años con CD &gt; 100 cél./mm<sup>3</sup> por ≥ 6 meses consecutivos <b>(C III)</b></li> </ul> <u>Criterios para reiniciar la profilaxis secundaria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 a &lt; 6 años con CD4 &lt; 200 cél./mm<sup>3</sup></li> <li>• ≥ 6 años con CD4 &lt; 100 cél./mm<sup>3</sup></li> </ul>
Tratamiento	El tratamiento inicial (≥ 2 drogas) <b>(AI)</b> : claritromicina 7,5 - 15 mg/kg (máx. 500 mg/dosis) VO dos veces al día <b>MÁS</b> etambutol 15-25 mg/kg (máximo 2,5 g/día) VO una vez al día seguido de terapia de supresión crónica. En enfermedad grave, añadir rifabutina 10-20 mg/kg (máx. 300 mg) VO una vez al día <b>(CIII)</b>	Si hay intolerancia a claritromicina: azitromicina 10-12 mg/kg (máx. 500 mg/día) VO una vez al día <b>(AII*)</b> Si no se puede administrar rifabutina y es necesaria una tercera droga: en esquema de un macrólido y etambutol, o si es necesaria una cuarta droga en el esquema con rifabutina para enfermedad grave: ciprofloxacina 10-15 mg/kg VO dos veces al día (máx. 1,5 g/día) o levofloxacina 500 mg/día o amikacina 15 – 30 mg/kg IV en 1 o 2 dosis divididas (máx. 1,5 g/día)	La terapia de combinación con un mínimo de 2 drogas es recomendada por al menos 12 meses. Los niños que reciben etambutol y que tienen edad suficiente para someterse a pruebas de rutina de la vista deben tener monitoreo mensual de la agudeza visual y la discriminación de colores. Las fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina y levofloxacina) pueden ser indicadas en niños de edad < 18 años como droga de segunda línea. Requiere análisis de potencial riesgo/beneficio. La terapia de supresión crónica (profilaxis secundaria) se recomienda en niños y adultos después de la terapia inicial.

No se recomienda el tamizaje rutinario de muestras respiratorias o gastrointestinales para *Mycobacterium avium* **(BIII)**, pero si hubiera que descartar la enfermedad diseminada antes de iniciar la profilaxis, se deberían pedir hemocultivos para MAC **(AIII)**.

## Tratamiento: <sup>1</sup>

Se sugiere realizar pruebas de sensibilidad para claritromicina o azitromicina **(BIII)**.

Se recomienda la terapia de combinación con un mínimo de dos fármacos (por ejemplo, claritromicina o azitromicina más etambutol) para prevenir o retrasar la emergencia de resistencia **(AI)**.

El uso de rifabutin como tercer fármaco añadido al régimen macrólido/ etambutol es controvertido. Algunos expertos recomiendan agregar este tercer fármaco sobre todo en ausencia de TARV y en presencia de recuentos altos de micobacterias **(CIII)**. Se recomienda monitorear las interacciones entre estos medicamentos **(AIII)**.

El inicio del TARV para prevenir SRI en pacientes *naïve* generalmente debe retrasarse hasta después de las primeras 2 semanas de que se haya completado la terapia antibiótica para MAC. Los niños con síntomas moderados de SRI pueden ser tratados sintomáticamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o, si no responde a los AINE, un curso corto (como 4 semanas) de terapia con corticosteroides sistémicos mientras continúa recibiendo TARV.

El fracaso del tratamiento se define como la ausencia de respuesta clínica y la persistencia de micobacteriemia después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Se deberían repetir las pruebas de susceptibilidad de los aislamientos de MAC e instaurar un nuevo régimen de dos o más fármacos no utilizados anteriormente y con sensibilidad demostrada a los mismos **(AIII)**.

Los medicamentos que deben ser considerados para este escenario incluyen rifabutin, amikacina y una quinolona.

## 4. TOXOPLASMOSIS: <sup>1</sup>

### Esquemas de tratamiento recomendados:

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
<b>Profilaxis primaria</b>	TMP-SMX 150/750 mg/m2 SC (superficie corporal) una vez x día VO <b>(AII*)</b>	Para niños de $\geq 1$ mes: • dapsona 2 mg/kg o 15 mg/m2 de superficie corporal (máximo 25 mg) por vía oral una vez al día, MÁS • pirimetamina 1 mg/kg (máximo 25 mg) por vía oral una vez al día, MÁS • leucovorina 5 mg por vía oral cada 3 días <b>(BI*)</b> . Para niños de 1 a 3 meses y > 24 meses: • atovacuone 30 mg/kg por VO una vez al día <b>(CIII)</b> Los niños de entre 4 a 24 meses: • atovacuone 45 mg/kg por VO una vez al día, con o sin pirimetamina 1 mg/kg o 15 mg/m2 de SC (máximo 25 mg) por vía oral una vez al día, además de • leucovorina 5 mg por vía oral cada 3 días <b>(CIII)</b> Dosificación alternativa para TMP-SMX: • TMP-SMX 150/750 mg/m2 SC, una vez al día VO, 3 veces por semana, o 3 días consecutivos por semana • TMP-SMX 75/375 mg/m2 de SC por dosis dos veces al día por vía oral una vez x día • TMP-SMX 75/375 mg/m2 de SC/dosis dos veces al día por vía oral, 3 veces por semana en días alternos.	Profilaxis primaria indicada para: Con anticuerpo IgG para Toxoplasma e inmunosupresión severa: • Los niños infectados por el VIH de edades <6 años con CD4 porcentaje <15%; niños de $\geq 6$ años con CD4 <100 células / mm3 <b>(AIII)</b> Criterios para interrumpir Profilaxis Primaria <b>(BIII)</b> : No interrumpir en niños <1 año de edad. • Después de $\geq 6$ meses de TARV, y • Niños de 1 a <6 años: con CD4 $\geq 15\%$ durante > 3 meses consecutivos • Niños $\geq 6$ años: recuento de CD4 > 200 células/mm3 durante >3 meses consecutivos. Criterios para reiniciar Primaria Profilaxis: • Niño de 1 a <6 años con CD4 porcentaje <15% • Niño $\geq 6$ años con CD4 <100 a 200 células / mm3 <b>(BIII)</b>

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
<b>Profilaxis secundaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfadiazina 42,5 a 60 mg/kg/dosis dos veces al día (máximo 2-4 g por día) por vía oral, MÁS</li> <li>• pirimetamina 1 mg/kg o 15 mg/m<sup>2</sup> SC (máx 25 mg) VO una vez al día, MÁS</li> <li>• leucovorina 5 mg por vía oral una vez al día, cada 3 días <b>(AI*)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clindamicina 7-10 mg/kg/dosis por vía oral, 3 veces al día, MÁS</li> <li>• pirimetamina 1 mg/kg de peso corporal o 15 mg/m<sup>2</sup> SC (máx 25 mg) por vía oral una vez al día, MÁS</li> <li>• leucovorina 5 mg por vía oral una vez al día, cada 3 días. <b>(BI*)</b></li> </ul> <p>Los niños de entre 1-3 meses y &gt; 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atovaquone 30 mg/kg VO una vez al día (CIII)</li> <li>• leucovorina, 5 mg por vía oral cada 3 días</li> <li>• TMP-SMX, 150/750 mg cuerpo/m<sup>2</sup> superficie una vez al día por vía oral (CIII)</li> </ul> <p>Los niños de entre 4 a 24 meses:</p> <p>a) atovaquone 45 mg/kg/día VO, con o sin pirimetamina 1 mg/kg o 15 mg/m<sup>2</sup> SC (máximo 25 mg) por vía oral una vez x día, todos los días, MÁS leucovorina, 5 mg por vía oral cada 3 días. (CIII)</p> <p>b) TMP-SMX, 150/750 mg/ m<sup>2</sup> SC x día, una vez al día, VO. (CIII)</p>	<p>Indicación de Profilaxis secundaria <b>(AI*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalitis toxoplásmica previa</li> </ul> <p>Criterios para la Interrupción de profilaxis secundaria:</p> <p>Si se cumplen todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• completados ≥6 meses de TARV, y habiendo completado la terapia inicial para ET, que se encuentren asintomáticos, y</li> <li>1) Niños de 1 a &lt;6 años; porcentaje de CD4 ≥15% durante &gt; 6 meses consecutivos</li> <li>2) Niños de ≥6 años con recuento de CD4 &gt; 200 células / mm<sup>3</sup> durante &gt; 6 meses consecutivos</li> </ul> <p>Régimen preferido para profilaxis secundaria: pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina <b>(AI*)</b></p> <p>Criterios Para reiniciar profilaxis secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de 1 a &lt;6 años con porcentaje de CD4 &lt;15%</li> <li>• Niño ≥6 años con recuento de células CD4 &lt;200 células / mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	<p><b>Toxoplasmosis congénita:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirimetamina: dosis de carga 2mg/kg VO una vez al día durante 2 días, luego 1 mg / kg VO una vez al día por 2-6 meses, luego 1 mg/kg VO, 3 veces a la semana, MAS</li> <li>• leucovorina (ácido folínico) 10 mg por vía oral, más</li> <li>• sulfadiazina 50 mg/kg vía oral dos veces al día (AII)</li> </ul> <p>Duración del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 meses (AIII)</li> </ul> <p><b>Toxoplasmosis Adquirida</b></p> <p>Terapia de inducción (seguido de terapia supresiva crónica): <b>(AI*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirimetamina: dosis de carga 2 mg/kg (máximo 50 mg) por VO una vez al día durante 3 días, luego 1 mg/kg (máximo 25 mg) por vía oral una vez al día, MÁS</li> <li>• sulfadiazina 25-50 mg/kg (máximo 1-1,5g/dosis) por vía oral 4 veces al día, MÁS</li> <li>• leucovorina 10-25 mg por VO una vez al día, seguido por terapia supresiva crónica.</li> </ul> <p>Duración del tratamiento (seguido por terapia supresiva crónica)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥6 semanas (duración más prolongada si existe enfermedad clínica o radiológica)</li> </ul>	<p>Si hay intolerancia a sulfamidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clindamicina 5-7,5 mg/kg VO o IV 4 veces x día (máx. 600 mg/dosis)</li> </ul> <p>Más pirimetamina y leucovorina.</p>	<p>Toxoplasmosis adquirida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirimetamina con control de hemograma semanal cuando se hace tratamiento diario y al menos mensualmente cuando se hace tratamiento con dosis menores <b>(AIII)</b></li> <li>• TMP 5 mg /kg-SMX 25 mg / kg VO dos veces al día: ha sido indicado en adultos como alternativa a la profilaxis con pirimetamina-sulfadiazina, pero no ha sido estudiado en niños.</li> <li>• atovaquone: en los regímenes combinados con pirimetamina/ leucovorina, o con sulfadiazina solo, o como agente único en pacientes con intolerancia tanto a pirimetamina como a sulfadiazina, ha sido utilizado en adultos, pero no se ha estudiado en niños.</li> <li>• azitromicina a 20 mg/kg/día en niños, también se ha utilizado en adultos combinados con pirimetamina/sulfadiazina, pero no se ha estudiado en niños.</li> <li>• Los corticosteroides (por ejemplo, prednisona, dexametasona) se han utilizado en los niños con enfermedad del SNC cuando la proteinorraquia es muy elevada (&gt; 1.000 mg / dL) (BIII) o hay lesiones focales con efectos en masa</li> <li>• Los anticonvulsivantes deben administrarse a los pacientes con antecedentes de convulsiones y continuar mientras se hace el tratamiento agudo, pero no deben ser utilizados profilácticamente <b>(AIII)</b>.</li> </ul>

## **Manifestaciones clínicas:** <sup>1</sup>

En los estudios de los niños no inmunodeprimidos con toxoplasmosis congénita, la mayoría (70% -90%) son asintomáticos al nacer. Sin embargo, los niños asintomáticos pueden desarrollar secuelas posteriores (es decir, retinitis, deficiencia visual, deterioro intelectual o neurológico), con aparición de síntomas que van desde varios meses hasta años después del nacimiento.

Los síntomas en los recién nacidos tienen dos presentaciones: enfermedad generalizada o enfermedad predominantemente neurológica. Los síntomas pueden incluir erupción maculopapular; linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, ictericia, alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia y neutropenia; y la enfermedad del SNC incluyendo hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, coriorretinitis, y convulsiones.

La toxoplasmosis adquirida después del nacimiento con mayor frecuencia es inicialmente asintomática. Cuando se presentan síntomas, con frecuencia son inespecíficos y pueden incluir malestar general, fiebre, dolor de garganta, mialgias, linfadenopatía (cervical), y un síndrome mononucleósico con una erupción maculopapular y hepatoesplenomegalia.

La encefalitis toxoplásmica (ET) debe considerarse en todos los niños infectados por VIH con nuevos hallazgos neurológicos, pero especialmente en aquellos con inmunosupresión severa. Aunque los hallazgos focales son típicos, la presentación inicial puede variar y reflejar enfermedad difusa del SNC. Los síntomas generalizados incluyen fiebre, depresión del sensorio y convulsiones.

La toxoplasmosis ocular aislada es rara en niños inmunocomprometidos y por lo general se produce en asociación con la infección del SNC. Está indicado un examen neurológico para niños en los cuales se diagnostica coriorretinitis por *Toxoplasma*. La toxoplasmosis ocular aparece como lesiones retinianas blancas con poca hemorragia asociada y pérdida visual en etapas iniciales.

La neumonitis, la hepatitis y la miocarditis son presentaciones menos frecuentes en los niños infectados por VIH con toxoplasmosis crónica reactivada.

## **Diagnóstico:** <sup>1,5</sup>

No hay suficientes datos disponibles para estimar con qué frecuencia el diagnóstico de infección congénita por *T. gondii*, en estos lactantes con infección por VIH, podría ser sugerido por un examen serológico.

Es conveniente realizar el estudio serológico en forma pareada con la madre a partir de los 10 días del nacimiento, con determinaciones de IgG e IgM específicas. Algunos centros de referencia sugieren la detección de ADN en sangre de cordón umbilical y en sangre entera del RN como dato de gran especificidad, complementario a la serología del RN. Las IgG atraviesan la placenta y el título obtenido al nacimiento generalmente coincide con el materno. En el RN son indicios de infección congénita, un título de IgG significativamente mayor al materno y la presencia de IgM.

El niño es considerado libre de infección recién cuando las IgG se negativizan, y sucede, generalmente, entre los 6 y 12 meses de vida. La persistencia de IgG después del año de edad confirma la infección prenatal.

La PCR realizada en muestras clínicas (por ejemplo, las células blancas de la sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, tejido) en laboratorios de referencia detecta el ADN de *Toxoplasma gondii*.

La siguiente evaluación debe llevarse a cabo para todos los recién nacidos en los que se diagnostica toxoplasmosis: evaluación oftalmológica, auditiva y exámenes neurológicos; punción lumbar e imágenes (ecografía cerebral, TC o resonancia magnética para determinar si hay hidrocefalia o calcificaciones).

La toxoplasmosis del SNC se diagnostica presuntivamente sobre la base de los síntomas clínicos, la evidencia serológica de infección y la presencia de una lesión ocupante de espacio en los estudios de imagen del cerebro. Tomografía computarizada (TC) cerebral que muestra múltiples lesiones con reforzamiento en anillo del contraste, bilaterales, especialmente en los ganglios basales y la unión córtico-cerebral, sería típico de ET. Las calcificaciones son más típicas de la toxoplasmosis congénita que en ET.

La resonancia magnética (RM) es más sensible y confirma las lesiones de los ganglios basales en la mayoría de los pacientes.

El diagnóstico definitivo de ET requiere confirmación histológica por biopsia cerebral, que puede demostrar

inflamación leptomeníngea, nódulos microgliales, gliosis y quistes de *Toxoplasma*. La biopsia cerebral está reservada para los pacientes que no responden a la terapia específica.

La información sobre cambios patológicos en el SNC en fetos o recién nacidos coinfectados por *T. gondii* y VIH es relativamente escasa. Se halló evidencia histológica de meningitis, infiltrados crónicos de células inflamatorias leptomeníngeas, quistes de *T. gondii* y nódulos microgliales que sugerían una respuesta inmunitaria contra el parásito en el cerebro.

El cerebro reveló inflamación crónica y focos de necrosis generalizados rodeados de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Cuando la infección por *T. gondii* es sospechada o comprobada, se recomienda utilizar la combinación de pirimetamina-sulfadiazina durante el primer año de vida.

## 5. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA <sup>1</sup>

---

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central (SNC) que ocurre en pacientes inmunocomprometidos. Es causada por el virus JC y las manifestaciones clínicas en los niños son similares a las de los adultos. La enfermedad tiene un inicio insidioso y produce un síndrome neurológico que progresa durante semanas o meses, caracterizado por confusión, desorientación, astenia, disfunción cognitiva, demencia, convulsiones, ataxia, afasia, déficit de los nervios craneales, anomalías visuales (visión doble o borrosa, pérdida de la visión), hemiparesia o cuadriparesia y, finalmente, coma. La desmielinización es al principio irregular, involucra regiones subcorticales y luego se propaga a la sustancia blanca profunda en un patrón confluyente; por lo tanto, la LMP inicialmente puede presentarse con déficits neurológicos focales que involucran diferentes regiones del cerebro.

### **Diagnóstico:** <sup>1,6,7</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de LMP incluye la demostración de la tríada histopatológica característica de desmielinización multifocal, astrocitos extraños y núcleos agrandados en células oligodendrogiales junto con evidencia del virus ya sea por microscopía electrónica o estudios inmunocitoquímicos apropiados.

El diagnóstico es más frecuentemente establecido cuando se aplican los siguientes criterios:

- a- cuadro clínico compatible,
- b- resonancia magnética cerebral típica, y
- c- detección por PCR de virus JC en el líquido cefalorraquídeo.

Si la clínica y la neuroimagen se ajustan al diagnóstico, pero la PCR de JC del LCR es negativa, se debe repetir la prueba junto con el estudio para otros microorganismos patógenos. Si aún queda incertidumbre diagnóstica, puede considerarse la biopsia.

### **Tratamiento:** <sup>1,7</sup>

El enfoque principal para el tratamiento de la LMP es optimizar el régimen de medicación antirretroviral para alcanzar la supresión virológica y restaurar la función inmune **(AII)**. En pacientes con LMP que no estén en tratamiento, se debe iniciar TARV inmediatamente **(AII)**. Se han probado diversos fármacos dirigidos más específicamente para el virus JC, entre ellos, citarabina intravenosa (IV) e intratecal (arabinósido de citosina) que no demostró beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con citarabina **(AII)**. De manera similar, el cidofovir no ha demostrado ningún beneficio en varios estudios clínicos. Por tanto, tampoco se recomienda el tratamiento con cidofovir **(AII)**. Los fármacos que bloquean el receptor serotoninérgico 5HT<sub>2a</sub>, incluidos olanzapina, mirtazapina, y risperidona, han sido utilizados como tratamiento, pero los beneficios no han sido corroborados formalmente, por lo tanto, en este momento no se recomienda el tratamiento con esta clase de fármacos **(BIII)**.

## 5.1 SRI y LMP <sup>1</sup>

Se ha informado que la LMP ocurre dentro de las primeras semanas o meses después de iniciar el TARV con características clínicas y radiográficas que difieren de la LMP clásica, incluidas lesiones con realce de contraste, edema y efecto de masa, y una evolución clínica más rápida. Al igual que con otras presentaciones de SRI, es más probable en pacientes con infección por VIH avanzado con recuentos bajos de CD4, y con una mayor disminución en la carga viral del VIH al inicio de TARV. Se ha observado tanto el desenmascaramiento de la LMP críptica como el empeoramiento paradójico en un paciente con un diagnóstico de LMP establecido. Los corticosteroides se han utilizado empíricamente en este contexto, y parece justificado su uso ante sospecha de una respuesta inflamatoria marcada, observable por lesiones en RM que presentan realce del contraste, edema o efecto de masa y deterioro clínico **(BIII)**. Se desaconseja el uso de corticoides en pacientes que no tienen evidencia de inflamación sustancial en neuroimágenes con contraste o en examen patológico. **(CIII)**

## 6. RHODOCOCUS:

---

*Rhodococcus equi* es un patógeno poco frecuente que tiene como puerta de entrada la vía respiratoria. Su nombre se debe a que comúnmente se asocia a exposición a animales, principalmente equinos. Las infecciones más frecuentes por *R. equi* en este tipo de pacientes son la neumonía necrotizante, las ulceraciones intestinales y la linfadenitis. <sup>1</sup>

## 7. BARTONELOSIS- ANGIOMATOSIS BACILAR

---

### Etiología y epidemiología: <sup>1</sup>

La angiomatosis bacilar es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por proliferación neovascular en la piel y en otros órganos (peliosis). <sup>1,8</sup>

Es producida por bacterias del género *Bartonella* especie *henselae* y *quintana*. Ambas especies producen lesiones cutáneas. *Bartonella quintana* afecta más frecuentemente el tejido celular subcutáneo y óseo mientras que *Bartonella henselae* causa peliosis hepática y esplénica. <sup>1,2</sup>

Las complicaciones de la infección son poco frecuentes en la población pediátrica infectada por el VIH. Implican una fase intraeritrocitaria que parece proporcionar un nicho protector para *Bartonella* y que conduce a la infección persistente, frecuentemente recurrente, sobre todo en personas inmunocomprometidas. <sup>1,2</sup>

Los gatos son los reservorios naturales. Pueden tener episodios de bacteriemia asintomática cuando la bacteria se ha adaptado a la vida intraeritrocitaria. La infección es adquirida por los humanos a través del arañazo de los gatos. En comparación con los gatos adultos, los gatos pequeños (< 1 año de edad) son más propensos a tener *B. henselae*. El piojo del cuerpo *Pediculus humanus* transmite *Bartonella quintana* a los humanos. <sup>1,2</sup>

### Manifestaciones clínicas:

La presentación clínica más frecuente es una pápula que evoluciona a un nódulo violáceo de apariencia vascular. A medida que el nódulo aumenta de tamaño, se produce una ulceración central y sangrado. Este tipo de lesiones suele localizarse en los miembros superiores.

La angiomatosis bacilar también puede ser una enfermedad invasiva. Tanto *Bartonella henselae* como *quintana* pueden invadir el corazón (endocarditis subaguda, con cultivos negativos), cerebro (encefalopatía, convulsiones, neurorretinitis, mielitis transversa), hígado, bazo, laringe, nódulos linfáticos, huesos (osteomielitis) y el aparato digestivo. <sup>1,8</sup>

La peliosis hepática y esplénica puede manifestarse con fiebre, linfadenopatía, visceromegalia, anemia y aumento de la fosfatasa alcalina. A menudo puede presentarse como fiebre de origen desconocido (FOD), fiebre persistente o recurrente con bacteriemia. La mayoría de los pacientes con afectación visceral tienen síntomas sistémicos inespecíficos, como fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, anorexia y pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. <sup>1,8,9</sup>

### Prevención:

Reducción de la exposición a vectores de la enfermedad (gatos, sobre todo los cachorros).

No existe evidencia que apoye el uso de quimioprofilaxis para la bartonelosis, ante situaciones tales como después de un arañazo de gato **(CIII)**.

### Diagnóstico:

- Serología: detección de un incremento de cuatro veces los títulos de IgG entre la fase inicial y de convalecencia por inmunofluorescencia (IFA) o enzimoimmunoensayo (EIA). Puede tener reacción cruzada con *Coxiella* y *Chlamydia*. <sup>1,8,10,11</sup>
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre entera, suero o plasma puede identificar y diferenciar las diferentes especies de *Bartonella*. <sup>11</sup>

### Tratamiento:

Los fármacos de elección para el tratamiento de la bartonelosis sistémica son eritromicina y doxiciclina **(AII)**. El tratamiento con claritromicina o azitromicina se ha asociado con respuesta clínica, y cualquiera de éstos puede ser una alternativa para el tratamiento. **(BIII)** <sup>1,8</sup>

Para los pacientes con enfermedad grave, la administración IV puede ser necesaria inicialmente **(AIII)**. El tratamiento debe ser administrado durante 3 meses para la angiomasia bacilar cutánea y 4 meses para la peliosis bacilar, enfermedad del SNC, osteomielitis o infecciones graves, duración suficiente para prevenir recaídas **(AII)**. <sup>1,8</sup>

Se recomienda el tratamiento combinado con adición de rifampicina a la eritromicina o a la doxiciclina para los pacientes inmunodeprimidos con infecciones agudas que amenazan la vida **(BIII)**. Debido a que la doxiciclina tiene mejor penetración en el SNC que la eritromicina, se prefiere la combinación de doxiciclina y rifampicina para el tratamiento de la infección en el SNC, incluyendo la retinitis **(AIII)**.

#### Infecciones cutáneas - angiomasia bacilar: <sup>1</sup>

- eritromicina 30-50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) VO, dividida en 2-4 dosis, o 15 a 50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) en 4 dosis al día IV **(AII)**.
- doxiciclina 2-4 mg/kg/día (máx. 100 a 200 mg/día) VO o IV una vez al día o dividida en 2 dosis **(AII)**. En niños mayores de 8 años.

Duración del tratamiento: 3 meses

#### Infecciones del SNC, peliosis bacilar, osteomielitis, infecciones graves: <sup>1</sup>

- doxiciclina 2-4 mg/kg/día (máx. 100 a 200 mg/día) VO o IV una vez al día o dividida en 2 dosis **(AIII)**.

Duración del tratamiento: 4 meses

#### Alternativas

- azitromicina 5-12 mg/kg/día (máx. 600 mg/día) VO una vez al día **(BIII)**.
- claritromicina 15 mg/kg/día (máx. 1 g/día) VO dividida en 2 dosis **(BIII)**.

La supresión a largo plazo con eritromicina o doxiciclina puede ser considerada en pacientes con recaída o reinfección **(CIII)**.

Rifampicina 20 mg/kg/día (máx. 600 mg/día) VO o IV una vez al día o dividida en 2 dosis se puede utilizar en combinación con eritromicina o doxiciclina en pacientes con infecciones graves **(BIII)**.

La endocarditis es más frecuentemente causada por *B. quintana*, seguida por *B. henselae*. En ese caso se recomiendan 14 días de tratamiento con aminoglucósido **(AII)** más ceftriaxona (para tratar adecuadamente otras causas potenciales de endocarditis con cultivos negativos) con o sin doxiciclina durante 6 semanas **(BII)**. Para endocarditis por *Bartonella* documentada con cultivo positivo, se indicará doxiciclina durante 6 semanas más gentamicina IV durante los primeros 14 días **(BII)**.<sup>1,8</sup>

### **Seguimiento:**

Las lesiones en la piel suelen mejorar y resolverse después de un mes de tratamiento.

La peliosis bacilar responde más lentamente que la angiomatosis cutánea, pero las lesiones hepáticas suelen mejorar después de varios meses de terapia.

En pacientes inmunocomprometidos con recaída, el retratamiento debe continuar durante 4-6 meses; las recaídas repetidas deben ser tratadas de forma indefinida **(AIII)**.

Entre los pacientes que no responden al tratamiento inicial, se pueden considerar uno o más de los regímenes de segunda línea **(AIII)**.

### **Prevención de la recurrencia**<sup>1</sup>

Las recaídas en el hueso y la piel se han presentado cuando se administran antibióticos por un tiempo corto (< 3 meses), especialmente en los pacientes severamente inmunocomprometidos. Para un adulto que experimenta recaídas se recomienda la supresión a largo plazo de la infección con doxiciclina o un macrólido siempre que el recuento de células CD4 sea < 200 células/mm<sup>3</sup> **(AIII)**. Aunque no existen datos para los niños infectados por VIH, parece razonable que se sigan las mismas recomendaciones **(AIII)**.

### **Interrupción de la profilaxis secundaria**

No se dispone de datos específicos sobre la interrupción de la profilaxis secundaria.

## **8. INFECCIONES BACTERIANAS ENTÉRICAS: SALMONELLA, CAMPYLOBACTER Y SHIGELLA**

---

En niños con infección por el VIH con inmunodepresión grave la gastroenteritis puede presentarse como grave o persistente, o causada por microorganismos inusuales. Cuando están bajo TARV desarrollan gastroenteritis por los mismos agentes causales que los pacientes sin infección por el VIH.<sup>1</sup>

## Causas de gastroenteritis en niños infectados por el VIH <sup>1</sup>

Inmunodepresión mínima	Inmunodepresión grave
<p><b>Viral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotavirus</li> <li>• Adenovirus</li> <li>• Norovirus</li> <li>• Calicivirus</li> <li>• Astrovirus</li> </ul> <p><b>Bacteriana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Campylobacter</i> spp</li> <li>• <i>Shigella</i> spp</li> <li>• <i>Salmonella</i> spp</li> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> </ul> <p><b>Parasitaria, Protozoarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Giardia</i></li> <li>• <i>Cryptosporidium</i> spp</li> <li>• <i>Amebiasis</i></li> </ul> <p><b>Helmintos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ascaris lumbricoides</i></li> <li>• <i>Ancylostoma duodenale</i></li> <li>• <i>Trichuris trichiura</i></li> </ul>	<p><b>Viral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV</li> <li>• VHS</li> <li>• enteropatía por VIH</li> </ul> <p><b>Bacteriana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycobacterium avium</i> complex</li> </ul> <p><b>Parasitaria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cryptosporidium</i> spp</li> <li>• <i>Isospora belli</i></li> <li>• <i>Cyclospora</i> spp</li> </ul> <p><b>Hongos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cándida</i> spp</li> <li>• <i>Microsporidium</i></li> </ul>

### Evaluación de niños infectados por el VIH con diarrea:

- Coprocultivo: en búsqueda de *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Campylobacter* spp, *E. coli*
- Microscopía directa de heces: para ver huevos, quistes y parásitos
- Estudio virológico de heces (PCR, ELISA)
- Hemocultivos: si está febril
- Búsqueda de *C. difficile* en materia fecal (según el caso)
- Otras investigaciones deben llevarse a cabo en función de la situación clínica.

### Diarrea aguda: <sup>1</sup>

Considerar infección bacteriana invasiva si el paciente se presenta febril. Según el estado clínico, iniciar tratamiento con ceftriaxona IV.

Si hay resultados del coprocultivo:

*Salmonella* spp: ciprofloxacina o ceftriaxona

*Shigella* spp: ciprofloxacina

*Campylobacter* spp: eritromicina VO o ciprofloxacina

### Diarrea persistente (>14 días): <sup>1</sup>

La diarrea persistente es común en los niños infectados por el VIH y en algunos casos se requerirán estudios reiterados para identificar una causa de diarrea persistente inexplicable, que no responde al tratamiento estándar. Se sugiere considerar biopsia endoscópica yeyunal ± colonoscopia si la diarrea con cultivo negativo es persistente con envío de muestra para histopatología (descartar CMV, *Cryptosporidium* spp, hongos y

BAAR) y una muestra para cultivo (incluyendo micobacterias) y virología.

#### **Prevención de la exposición:**

- Alimentos: evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocinados (huevos, carnes, pescados y mariscos), productos lácteos y jugos de frutas no pasteurizados y tener en cuenta medidas para evitar la contaminación cruzada de los alimentos **(BIII)**.
- Animales de compañía: evitar el contacto con animales de compañía de menos de 6 meses, especialmente si tienen diarrea **(BIII)** y evitar también el contacto con cualquier animal con diarrea **(BIII)**, así como el contacto con reptiles, debido al riesgo de salmonelosis **(BIII)**.
- Viajes: los viajes a países en vías de desarrollo incrementan el riesgo de infecciones alimentarias o transmitidas por el agua, y los pacientes deben evitar los alimentos y bebidas posiblemente contaminados **(AII)**.

#### **Prevención de las recurrencias:**

- Los pacientes infectados por el VIH con antecedente de septicemia por *Salmonella* necesitan profilaxis secundaria a largo plazo para evitar las recurrencias **(BII)**.
- Es necesario determinar si los contactos domésticos de estos pacientes con salmonelosis o shigelosis son portadores asintomáticos, con el fin de adoptar medidas higiénicas estrictas o instaurar un tratamiento con antibióticos para evitar la transmisión recurrente **(CIII)**.

#### **Consideraciones especiales:**

- El lavado de manos de los niños tras el contacto con animales de compañía debe ser supervisado por adultos **(BIII)**.
- A los niños con inmunodepresión grave se les debe administrar tratamiento frente a la gastroenteritis por *Salmonella* con el fin de evitar su diseminación extraintestinal **(CIII)**.
- Los pacientes que hayan sufrido septicemia por *Salmonella* necesitan tratamiento a largo plazo para prevenir la recurrencia **(CIII)**. Siendo el fármaco de elección trimetoprima sulfametoxazol.

## **9. PARASITOSIS INTESTINALES:**

---

### **a. MICROSPORIDIOSIS:** <sup>1, 12-14</sup>

Los microsporidios son organismos intracelulares obligados formadores de esporas responsables de cuadros de diarrea en huéspedes inmunocomprometidos. Son organismos ubicuos e infectan a la mayoría de las especies animales con transmisión zoonótica y/o a través del agua. Actualmente se clasifican dentro del reino fúngico. Muchos microsporidios han sido reportados como patógenos en humanos, pero *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis* son los microsporidios más frecuentes que causan infección en pacientes que viven con VIH.

La incidencia de microsporidiosis ha disminuido con el uso generalizado de TARV, pero continúa presentándose en personas con recuentos de linfocitos T CD4 (CD4) <100 células/mm<sup>3</sup>, así como en personas sin VIH, con factores de riesgo como viajeros o receptores de trasplantes de órganos.

La manifestación más común de la microsporidiosis es la infección del tracto gastrointestinal. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, copiosa, acuosa y no sanguinolenta. Puede estar acompañado de dolor abdominal tipo cólico; la fiebre es poco común. La diarrea grave crónica puede provocar deshidratación, desnutrición y retraso en el crecimiento. También se han descrito afectación fuera del tubo digestivo: encefalitis, infección ocular, sinusitis, miositis e infección diseminada. Los síndromes clínicos pueden variar según la especie infectante.

Habitualmente el diagnóstico se realiza mediante la observación directa de los microsporidios por microscopía óptica, con métodos de tinción en muestras de materia fecal o aspirados duodenales.

### **Tratamiento:** <sup>1</sup>

El TARV combinado es el tratamiento inicial para la microsporidiosis en niños HIV positivos (**AII\***). Debe indicarse adecuada hidratación, corrección de desequilibrios electrolíticos y suplemento nutricional (**AIII**).

Albendazol 15 mg/kg/día 2 veces por día (máx. 400 mg/dosis) está recomendado para la terapéutica inicial causada por microsporidiosis intestinal o diseminada, que no sea causada por *Enterocytozoon bienersi* y *Vittiforma corneae* (**AII\***). En estos casos se recomienda Fumagilina (no disponible en el país). Nitazoxanida es una alternativa razonable, si no se dispone de fumagilina, para el tratamiento de la diarrea por *E. bienersi* (**CIII**).

Para las queratoconjuntivitis por microsporidia se indican gotas oftálmicas de fumagillin, no disponible en Argentina (**BII\***) más albendazol VO (**BIII**).

**Profilaxis secundaria:** albendazol 15 mg/kg/día, 2 veces por día (máx. 400 mg/dosis)

Se recomienda mantener profilaxis secundaria en pacientes que ya no tienen signos y síntomas de microsporidiosis, con un aumento sostenido en sus recuentos de CD4 a >200 células/mm<sup>3</sup> durante 6 meses.

**Profilaxis primaria:** evitar consumir agua que no sea potable, lavar frutas y vegetales, higiene de manos frecuente ante exposición con personas infectadas o animales (**AIII**). Adicionalmente evitar comer carnes o mariscos poco cocidos (**BIII**).

## **b. CRIPTOSPORIDIOSIS:** <sup>1, 12- 14</sup>

*Cryptosporidium spp.* son parásitos protozoarios que causan enfermedades entéricas en humanos y animales. Las tres especies que más comúnmente infectan a los humanos son *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, y *Cryptosporidium meleagridis*. La criptosporidiosis sigue siendo una causa común de diarrea crónica en pacientes con SIDA en países en desarrollo. Los ooquistes viables en las heces pueden transmitirse directamente a través del contacto con humanos o animales infectados con *Cryptosporidium*, particularmente aquellos sintomáticos. Los ooquistes de *Cryptosporidium* pueden contaminar fuentes de agua recreativas y suministros públicos de agua, persistiendo a pesar de la cloración estándar, siendo frecuente la transmisión en piletas durante los meses de verano.

Los pacientes con criptosporidiosis suelen presentar diarrea acuosa, profusa, de inicio agudo o subagudo, acompañada de fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La gravedad de la enfermedad puede variar, siendo más grave en pacientes con mayor grado de inmunosupresión. La infección por *Cryptosporidium* en niños puede tener un impacto significativo en el estado nutricional y crecimiento de los pacientes. El epitelio de la vía biliar y el conducto pancreático pueden infectarse con *Cryptosporidium*, produciendo colangitis esclerosante y pancreatitis secundaria a estenosis papilar. También se ha reportado compromiso del aparato respiratorio.

El diagnóstico se realiza por examen directo de las muestras de materia fecal donde pueden identificarse los ooquistes de *Cryptosporidium*. Los métodos de concentración facilitan el diagnóstico. Se recomienda muestras en fresco y seriadas para incrementar la sensibilidad de la prueba. Los métodos moleculares multiplex (Filmarray®) se encuentran disponibles y poseen mayor sensibilidad, permitiendo identificar un mayor número de casos.

### **Tratamiento** <sup>1</sup>

El TARV combinado es la terapéutica de elección para la criptosporidiosis en niños con VIH (**AII\***). La recuperación inmunológica conduce a la resolución del cuadro clínico y es el pilar del tratamiento. Debe indicarse adecuada hidratación, corrección de desequilibrios electrolíticos y suplemento nutricional (**AIII**).

La terapéutica con nitazoxanida puede indicarse de forma combinada con el TARV en niños que viven con VIH (**AII**).

Nitazoxanida

- 1–3 años: (20 mg/ml de solución oral) 100 mg VO, 2 veces/día con comida
- 4–11 años: (20 mg/ml de solución oral) 200 mg VO, dos veces/día con comida
- ≥ 12 años: tableta de 500 mg VO 2 veces por día con comida

Duración de tratamiento: 3–14 días

**Profilaxis primaria:** no indicada

**Profilaxis secundaria:** debe ser continuado en pacientes con severa inmunosupresión (más de 6 meses) y hasta que los signos y síntomas se hayan resuelto **(BIII)**.

**Prevención:** evitar agua que no sea potable, lavar frutas y vegetales, higiene de manos frecuente ante exposición con personas infectadas o animales **(AIII)**.

### c. CYSTOISOSPORIASIS (anteriormente Isosporiasis):<sup>1, 12-14</sup>

La isosporiasis, también conocida como cystoisosporiasis, ocurre en todo el mundo, pero predominantemente en las regiones tropicales y subtropicales. Los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los infectados por el VIH, corren un mayor riesgo de padecer una enfermedad debilitante crónica. Aunque *Cystoisospora belli* completa su ciclo de vida en los seres humanos, los ooquistes que se desprenden de las heces de las personas infectadas deben madurar (esporularse) fuera del huésped, en el medio ambiente, para volverse infecciosos. Sobre la base de datos limitados, el proceso de maduración se completa en aproximadamente 1 a 2 días, pero puede ocurrir más rápidamente en algunos entornos. La infección resulta de la ingestión de ooquistes esporulados, como alimentos o agua contaminados. Después de la ingestión, el parásito invade los enterocitos en el intestino delgado. En última instancia, se producen ooquistes inmaduros y se eliminan en las heces.

#### **Manifestaciones clínicas:**

La manifestación más común es diarrea acuosa, no sanguinolenta, que puede estar asociada con dolor abdominal, calambres, anorexia, náuseas, vómitos y febrícula. La diarrea puede ser profusa y prolongada, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, lo que resulta en deshidratación severa, anomalías electrolíticas como hipopotasemia, pérdida de peso y malabsorción. También se han informado colecistitis alitiásica/colangiopatía, y artritis reactiva.

#### **Diagnóstico:<sup>1</sup>**

Por lo general, la infección se diagnostica mediante la detección de ooquistes de *Isospora* (dimensiones, 23 a 36 µm por 12 a 17 µm) en muestras fecales. Los ooquistes se pueden eliminar de manera intermitente y en niveles bajos, incluso en pacientes con diarrea profusa. El diagnóstico se puede facilitar mediante exámenes repetidos de heces con métodos sensibles, como técnicas modificadas a prueba de ácidos, en las que los ooquistes se tiñen de color rojo brillante, y microscopía de fluorescencia UV, bajo la cual se autofluorescen.<sup>2,17</sup> La infección también se puede diagnosticar mediante la detección de ooquistes en el duodeno en muestras de aspirados/mucosidad o etapas de desarrollo del parásito en muestras de biopsia intestinal.<sup>2,10</sup> Se ha documentado infección extraintestinal, como en el tracto biliar, ganglios linfáticos, bazo e hígado, en exámenes post-mortem de pacientes infectados con VIH.

#### **Prevención de la exposición**

Debido a que *I. belli* se adquiere al ingerir agua o alimentos infectados, evitar alimentos o agua potencialmente contaminados en áreas endémicas de isosporiasis puede ayudar a prevenir la infección.

#### **Tratamiento:<sup>1</sup>**

El TARV iniciado en niños antes de presentar inmunodeficiencia grave reduce la incidencia y previene las recurrencias de isosporiasis **(CIII)**.

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) 5 mg/kg/dosis, 2 veces por día por 10 días **(AI\*)**, si los síntomas

persisten se puede continuar con la misma dosis 3-4 veces por día por 10 días o prolongar el tratamiento por 3-4 semanas **(CIII)**.

Ante intolerancia a TMP-SMX se puede indicar:

- pirimetamina 1 mg/kg/dosis una vez por día (máx. 25 mg) por 14 días.
- ciprofloxacina 10-20 mg/kg/día 2 veces por día por 7 días **(CI\*)**.
- nitazoxanida **(CIII)** en las siguientes dosis según edad:
  - 1–3 años (20 mg/ml de solución oral) 100 mg VO, dos veces por día, con comida.
  - 4–11 años (20 mg/ml de solución oral) 200 mg VO, dos veces por día, con comida.
  - ≥ 12 años tabletas de 500 mg VO, 2 veces por día con comida.

**Profilaxis secundaria:** continuar hasta que se haya resuelto la inmunosupresión severa **(AII\*)**.

- TMP-SMX 2.5 mg/kg/dosis, 2 veces por día, 3 días por semana consecutivos o alternos.

Con intolerancia a TMP-SMX, puede recibir pirimetamina 1 mg/kg más ácido folínico 10-25 mg VO una vez por día **(BIII)**.

### Alternativa

- Ciprofloxacina 10–20 mg/kg/dosis 2 veces por día, 3 veces por semana

Se puede suspender la profilaxis con > de 200 CD4/mm<sup>3</sup> por 6 meses

## 10. ENFERMEDAD DE CHAGAS (EC)

La tasa de transmisión vertical de *T. cruzi* presenta diferencias regionales, variando de 1% en Brasil a 4%-12% en otros países del Cono Sur, y parece depender de factores ligados al parásito y al huésped. Las gestantes VIH positivas tendrían mayor posibilidad de transmitir la infección al recién nacido. El principal factor pre-disponible es la alta carga parasitaria que tienen, en general, los pacientes coinfectados con VIH y Chagas. El riesgo de transmisión vertical es sustancialmente mayor en la fase aguda (62%) que en la fase crónica (1,6%). El impacto de la enfermedad de Chagas en el transcurso del embarazo es controvertido. Algunos trabajos señalan la benignidad de esa asociación, mientras otros verifican elevada incidencia de complicaciones en la gestación y de mortalidad perinatal, así como hipotrofia neonatal, considerando las gestantes con EC como grupo de alto riesgo obstétrico. Las gestantes con cardiopatía chagásica tienen pronóstico estrechamente relacionado a la gravedad de la disfunción ventricular y la clase funcional en el inicio de la gravidez. La presencia de cardiopatía que sea asistida y sin mayor gravedad, no contraindica el embarazo.<sup>15</sup>

La alta posibilidad de cura de la EC congénita vuelve imperativo su diagnóstico temprano. En los primeros meses de vida, el diagnóstico de infección congénita se basa en estudios parasitológicos directos (microhematocrito o PCR) y debe ser realizado en todos los recién nacidos hijos de madres con EC. La técnica del microhematocrito tiene una sensibilidad variable, dependiendo entre otros de la experiencia del operador, la calidad de la muestra y el tiempo transcurrido desde la obtención de la misma. Si bien hay pocos estudios prospectivos que evalúen la sensibilidad del microhematocrito, en centros de referencia (que cuentan con personal altamente entrenado y dedicado exclusivamente a esta determinación) ha sido descrita entre el 45% y el 70%. Pero ha sido reportado que la sensibilidad cae a valores más bajos (hasta el 20%) en otros centros asistenciales. A su vez este método requiere un tiempo mínimo de observación al microscopio de 20 minutos y no pueden ser evaluados mediante programas de control de calidad (debido a que requieren la detección de parásitos vivos) por lo que no se pueden implementar acciones para la mejora continua de la calidad del diagnóstico. La PCR se considera la técnica diagnóstica de elección para este escenario entre las 24 hs de vida y los 10 meses de edad. Entre los diferentes estudios realizados, se obtuvo una sensibilidad

promedio de 93,2% y especificidad promedio de 99,4% para detección de ADN de *T. cruzi*. Después de los 10 meses de vida, el diagnóstico de EC está basado en pruebas serológicas. El estudio serológico se encuentra indicado en todo paciente VIH positivo procedente de área endémica o expuesto a riesgo de adquirir el *T. cruzi* (transfusiones de sangre, madre con EC) y en niños mayores de 10 meses, hijos de madres con EC, con pruebas directas negativas, para descartar la transmisión vertical. La serología también es de utilidad para el seguimiento, ya que permite valorar la respuesta al tratamiento.<sup>15-18</sup>

En general, los recién nacidos con EC son asintomáticos y, dentro de las alteraciones clínicas más frecuentes, se encuentran prematuridad, bajo peso, fiebre y hepatoesplenomegalia. En los niños mayores la importancia de la coinfección *T. cruzi*/VIH se debe al riesgo de reactivación de la enfermedad chagásica (EC) crónica, entidad infrecuente en pediatría, en el contexto de la inmunodepresión causada por el VIH, particularmente en aquellos con CD4 < 200 cél./mm<sup>3</sup>. La manifestación clínica más frecuente de la reactivación es la meningoencefalitis. La miocarditis es descrita en 30% a 40% de los casos. La reactivación de la EC en pacientes VIH positivos presenta alta letalidad, alcanzando 100% en aquellos no tratados o tratados tardíamente.<sup>16</sup>

La institución temprana del tratamiento se asocia con mejor pronóstico y reducción de la letalidad a 20% en los que completan 30 días de tratamiento específico.

El tratamiento de la infección chagásica debe ser realizado en todos los niños con EC congénito y en EC aguda o crónica. Se puede realizar desde el nacimiento con benznidazol o nifurtimox por 60 días, con resultados similares para ambas drogas y altos índices de cura. El tratamiento tripanocida en la fase aguda vertical reduce la gravedad de los síntomas y acortaría el curso clínico y la duración de la parasitemia detectable. El efecto tripanocida (demostrable por negativización de la parasitemia y/o de la serología) ocurre en más del 90 % en los casos congénitos tratados durante el primer año de vida. Se debe valorar las interacciones farmacológicas con las drogas antirretrovirales en aquellos niños con coinfección VIH/Chagas. El criterio de cura es la negatividad de la serología en las pruebas después del tratamiento. En casos tratados durante la fase aguda, la declinación se observa en el primer año y alcanza la negatividad en menos de 5 años. En niños mayores o adultos con infección crónica, la declinación es observada en los primeros 5 años y la negatividad ocurre, en general, hasta 10 años después.

### **Tratamiento:**<sup>16,17</sup>

Dos fármacos son comprobadamente tripanosomicidas: el nifurtimox y el benznidazol.

Nifurtimox: la dosis recomendada es de 10-20 mg/kg/día en niños por 60-90 días, y de 8 a 10 mg/kg/día en adultos durante 90-120 días, en tres tomas. Sus efectos colaterales son: anorexia (el más intenso y frecuente), dolor abdominal, náuseas, vómitos y adelgazamiento. La dosis máxima es de 720 mg/día.

Benznidazol: la dosis recomendada es de 5-10 mg/kg/día en niños, en dos tomas. La dosis máxima diaria recomendada es de 300 mg.

En prematuros/as o niños y niñas de bajo peso se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de la droga seleccionada, la que puede administrarse en una sola toma diaria. Luego se puede aumentar la dosis cada 48 a 72 horas, realizando control de hemograma hasta alcanzar la dosis terapéutica.

El efecto colateral más frecuente es la dermatitis urticariforme, que ocurre en hasta 30% al final de la primera semana de tratamiento, con buena respuesta terapéutica a antihistamínicos o corticosteroides. Cuando hay fiebre y adenomegalias, se debe suspender la medicación, así como en presencia de leucopenia o agranulocitosis (poco frecuente). Otros efectos adversos incluyen polineuropatía (generalmente al final del tratamiento), con dolor y/o hormigueo en los miembros inferiores o anorexia. Fue descrita la aparición de linfomas en conejos y ratones, sin correspondencia en humanos. Está contraindicado en gestantes y en insuficiencia renal y hepática.

## **II. LEISHMANIOSIS:<sup>1</sup>**

---

La leishmaniosis es causada por protozoos intracelulares obligados que sobreviven y se replican dentro de los macrófagos y otras células mononucleares. El género *Leishmania* se ha diferenciado tradicionalmente en múltiples especies que causan enfermedades cutáneas, mucosas y/o viscerales.

Después de la inoculación por la picadura de un flebótomo hembra infectado (de aproximadamente 2 a 3 mm de largo), los parásitos proliferan localmente en los fagocitos mononucleares, lo que da lugar a una pápula eritematosa, que por lo general crece lentamente hasta convertirse en un nódulo y luego una lesión ulcerativa con bordes elevados e indurados. Las lesiones ulcerativas pueden secarse y formar costras o puede desarrollar una base de granulación húmeda con exudado. Sin embargo, las lesiones pueden persistir como nódulos, pápulas o placas y pueden ser únicas o múltiples. Las lesiones suelen aparecer en áreas expuestas del cuerpo (p. ej., cara y extremidades) y pueden estar acompañadas de adenopatías satélite. La resolución espontánea de las lesiones puede tardar semanas o años, dependiendo, en parte, en la especie/ cepa de *Leishmania*, y por lo general resulta en una cicatriz plana y atrófica.

**Localización mucosa:** se refiere tradicionalmente a una enfermedad metastásica resultante de la diseminación del parásito desde la piel hasta la mucosa naso-orofaríngea/laríngea. La enfermedad de las mucosas suele manifestarse clínicamente meses o años después de las lesiones cutáneas originales. La leishmaniosis mucosa no tratada puede progresar y causar destrucción ulcerosa de la mucosa (p. ej., perforación del tabique nasal) y desfiguración facial.

**Leishmaniosis visceral:** después de la inoculación cutánea por un flebótomo infectado, el parásito se propaga por todo el sistema reticuloendotelial (es decir, dentro de los macrófagos en bazo, hígado y médula ósea) dejando una lesión cutánea mínima o nula en el sitio de la picadura.

Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia), hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Se ha reportado linfocitosis hemofagocítica como complicación de leishmaniosis visceral. Los casos avanzados de leishmaniosis visceral sin tratar casi siempre son fatales, ya sea directamente por la enfermedad o por complicaciones, como infecciones bacterianas secundarias o hemorragia. La infección visceral puede, alternativamente, ser asintomática o tener pocos síntomas.

La infección visceral latente puede reactivarse años o décadas después de la exposición en personas que desarrollan inmunodepresión (por ej., debido a una coinfección con VIH o quienes reciben terapia inmunosupresora). En aquellos pacientes con inmunosupresión avanzada (es decir, recuento de células de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, las manifestaciones de la leishmaniosis pueden ser tanto atípicas como más graves, y recaer después del tratamiento, especialmente la presentación visceral.

### **Manifestaciones clínicas:** <sup>1</sup>

El término leishmaniosis abarca síndromes cutáneo y visceral. La presentación clínica más común de la leishmaniosis en individuos infectados por el VIH es un síndrome de enfermedad visceral sistémica, pero la distribución varía geográficamente, reflejando diferencias en las especies predominantes de parásitos.

En pacientes con VIH y enfermedad visceral, los hallazgos clínicos y de laboratorio más comunes son fiebre (65%–100%), malestar sistémico (70%–90%), esplenomegalia (generalmente moderada) (60%–90%), hepatoesplenomegalia sin esplenomegalia (34%–85%), hepatoesplenomegalia (68%–73%), linfadenopatía (12%–57%) y pancitopenia (50%–80%). La anemia suele ser marcada, con <10 g de hemoglobina/dl (49%–100%), leucopenia moderada, con <2400 leucocitos/ $\mu$ L (56%–95%), y trombocitopenia.

### **Diagnóstico:** <sup>1</sup>

El estándar para el diagnóstico de leishmaniosis cutánea en pacientes coinfectados con VIH es la demostración del parásito por histopatología, cultivos y frotis en muestras de tejido (como raspados, aspirados y biopsias).

La leishmaniosis visceral también se puede diagnosticar mediante la demostración de parásitos en frotis de sangre (aproximadamente 50% de sensibilidad), preparaciones de frotis de capa leucocitaria, cultivos de sangre periférica y frotis o cultivos de médula ósea o aspirados esplénicos. Otros métodos útiles para la demostración de *Leishmania* en la sangre o el tejido de pacientes coinfectados incluye la detección por PCR (>95% de sensibilidad)

Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra antígenos de *Leishmania* tienen alta sensibilidad en pacientes inmunocompetentes, pero no deben usarse como prueba de tamizaje ya que en individuos con infección asintomática pueden dar positivas.

**Prevención de la exposición:** las medidas de protección personal incluyen minimizar la exposición nocturna al aire libre, usar ropa protectora y aplicar repelente de insectos en la piel expuesta.

**Prevención primaria:** no se recomienda la quimioprofilaxis primaria.

## **Tratamiento<sup>1</sup>**

### **Leishmaniosis visceral**

El perfil de toxicidad ha llevado a considerar la anfotericina B liposomal como el fármaco de elección para el tratamiento visceral en pacientes coinfectados con VIH (**AII**). La anfotericina B desoxicolato puede utilizarse como segunda elección en caso de no tener acceso a anfotericina B liposomal.

Anfotericina liposomal: 3 mg/kg/día, IV, días 1–5, 14, y 21 (dosis total 21 mg/kg)

En huéspedes inmunocomprometidos: 4 mg/kg/día, IV, días 1–5, 10, 17, 24, 31 y 38 (dosis total: 40 mg/kg).

### **Terapia alternativa:**

Miltefosina oral está aprobada para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, mucosa y visceral. La indicación aprobada por la FDA se limita a infección causada por especies particulares de *Leishmania* y para pacientes que tienen al menos 12 años de edad, con las siguientes dosis: de 30 a 44 kg: 50 mg, oral, dos veces x día por 28 días consecutivos. Y con  $\geq 45$  kg: 50 mg, oral, 3 veces por día por 28 días consecutivos.

El estibogluconato de sodio es un antimonio pentavalente que se indica a 20 mg/kg/día IV o intramuscular (IM) por 28 días consecutivos (**BII**).

Tanto la Miltefosina como el estibogluconato no se encuentran disponibles en el país.

La terapia de mantenimiento está indicada para la leishmaniosis visceral y recuento de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> (**AII**) con los siguientes esquemas:

- Anfotericina B liposomal 4 mg/kg cada 2 a 4 semanas (**AII**), o
- Complejo lipídico de anfotericina B 3 mg/kg cada 21 días (**AII**)

### **Interrupción de la terapia de mantenimiento crónico:**

Este punto es controvertido, algunos investigadores sugieren que la terapia puede interrumpirse después de un aumento sostenido ( $> 3$  a 6 meses) en el recuento de CD4 a  $> 200$  a 350 células/mm<sup>3</sup> en respuesta al TARV.

## **12. NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI (PCP)**

---

**Epidemiología en niños:** la mayoría de los seres humanos se infectan con *Pneumocystis jirovecii* tempranamente en la vida. Para las edades de 2 a 4 años, más del 80% de los niños en la mayoría de los países han adquirido anticuerpos para PCP.

Los niños infectados por el VIH, con inmunidad conservada son asintomáticos o tienen síntomas respiratorios leves. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) se produce casi exclusivamente en el huésped inmunocomprometido.

PCP sigue siendo una importante enfermedad indicadora de SIDA entre los niños infectados por el VIH. La mayor incidencia de PCP en los niños infectados por el VIH se encuentra en el primer año de vida, con casos en edades pico de 3-6 meses. Hubo una disminución del 95% en las tasas de PCP en niños luego de los tratamientos combinados de alta eficacia.

## Profilaxis y tratamiento de la neumonía por PCP <sup>1</sup>

Indicación	Elección	Alternativa	Comentarios
<b>Profilaxis primaria</b>	<p>TMP-SMX: 2,5-5 mg/kg/dosis (con SMX 12,5-25 mg/kg/dosis) <b>(AI)</b> dos veces por día.</p> <p>Dosificación basada en TMP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis diaria total no debe exceder 320 mg TMP y 1600 mg SMX.</li> </ul> <p>Esquemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dadas 3 días a la semana en días consecutivos o cada dos días</li> <li>todos los días (en total dosis diaria de TMP 5 mg/kg) dado en una sola dosis cada día</li> </ul>	<p><b>Dapsona: (AI)</b></p> <p>Los niños de edades comprendidas <math>\geq 1</math> mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 mg/kg/dosis, una vez x día, (máximo 100 mg) por vía oral</li> <li>o 4 mg/kg/dosis (máximo 200 mg) por VO una vez por semana</li> </ul> <p><b>Atovaquone: (AI)</b></p> <p>Los niños de entre 1-3 meses y &gt; 24 meses a 12 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 a 40 mg/kg/dosis por vía oral una vez al día con los alimentos.</li> </ul> <p>Los niños de entre 4 a 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>45 mg/kg/dosis VO una vez al día con alimentos</li> </ul> <p>Niños en edad <math>\geq 13</math> años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1500 mg (10 cc de suspensión oral) VO una vez al día <b>(BI*)</b></li> </ul> <p>Pentamidina en aerosol <b>(BI*)</b></p> <p>Los niños <math>\geq 5</math> años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>300 mg cada mes a través de nebulizador ultrasónico</li> </ul>	<p>Profilaxis primaria indicada para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos los niños con infección por VIH documentada o sospechada de edades comprendidas entre 4 a 6 semanas a 12 meses</li> </ul> <p>independientemente del recuento de células CD4 <b>(AII)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los niños de &lt;6 años con CD4 &lt;500 células / mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4 &lt;15%. Los niños de edades 6-12 años con CD4 &lt;200 células CD4 / mm<sup>3</sup> o porcentaje &lt;15% <b>(AII)</b></li> </ul> <p><u>Criterios para interrumpir la profilaxis primaria:</u></p> <p>No debe interrumpirse en menores de 1 año.</p> <p>Después de <math>\geq 6</math> meses de TARV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de 1 a &lt;6 años; Porcentaje de CD4 <math>\geq 15\%</math> o recuento de CD4 es <math>\geq 500</math> células/mm<sup>3</sup> durante &gt; 3 meses consecutivos, o</li> <li><math>\geq 6</math> años, porcentaje de CD4 <math>\geq 15\%</math> o CD4 <math>\geq 200</math> células/mm<sup>3</sup> durante &gt; 3 meses consecutivos. <b>(BII)</b></li> </ul>
<b>Profilaxis secundaria</b>	Igual que profilaxis primaria	Igual que profilaxis primaria	<p>Profilaxis secundaria indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los niños con episodio previo de PCP.</li> </ul> <p>Criterios para la Interrupción de profilaxis secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Igual que para la profilaxis primaria</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	TMP-SMX 3,75-5 mg/kg/dosis (basado en componente TMP) cada 6 horas por vía oral o IV dada durante 21 días (seguido por la profilaxis secundaria) <b>(AI)</b>	<p>Si existe intolerancia o no hay respuesta clínica a los 5-7 días de tratamiento:</p> <p><b>Pentamidina (AI*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 mg/kg/dosis IV/IM una vez al día es el primer régimen alternativo.</li> </ul> <p>Nota: la pentamidina puede ser cambiada a atovaquone después de 7-10 días de terapia IV.</p> <p><b>Atovaquone</b></p> <p>Dosificación diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niños de 1-3 meses y &gt; 24 meses a 12 años: 30-40 mg/kg/dosis por boca una vez al día con alimentos</li> <li>niños de edades 4-24 meses: 45 mg/kg/dosis por boca una vez al día con alimentos</li> </ul> <p>Dosificación de dos veces al día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niños de <math>\geq 13</math> años: 750 mg/dosis por vía oral dos veces al día</li> </ul>	<p>Después de neumonitis aguda leve a moderada resuelta: la TMP-SMX IV se puede cambiar a oral. Para la administración oral, la dosis diaria total de TMP-SMX también se puede administrar en 3 dosis divididas (cada 8 horas) <b>(AII)</b>.</p> <p>Indicaciones de corticosteroides <b>(AI*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PaO<sub>2</sub> &lt;70 mmHg con aire ambiente o gradiente de oxígeno alveolo-arterial &gt; 35 mm Hg</li> </ul> <p>Prednisona Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día durante 5 días, luego</li> <li>0,5-1 mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día durante 5 días, a continuación,</li> <li>0,5 mg/kg vía oral una vez al día para los días 11 a 21.</li> </ul> <p>La terapia supresiva crónica (profilaxis secundaria) está recomendada en niños con TMP / SMX luego del episodio de enfermedad inicial.</p>

El PCP sigue siendo una de las principales causas de muerte entre los lactantes y niños infectados por el VIH en el mundo en desarrollo.

El modo de transmisión de la neumonía entre los infectados por el VIH a lactantes, niños y adultos no está bien establecido, pero es probable que sea la transmisión aérea de persona a persona.

### **Manifestaciones clínicas:**

Las características clínicas prominentes de PCP en los niños infectados por el VIH son fiebre, taquipnea, disnea y tos. La gravedad de estos signos y síntomas varía de un niño a otro. El inicio puede ser brusco o insidioso con síntomas inespecíficos tales como tos leve, disnea, falta de apetito, diarrea y pérdida de peso. Algunos pacientes pueden estar afebriles, pero casi todos tendrán taquipnea si presentan una neumonitis en la radiografía de tórax.

El examen físico algunas veces muestra rales basales bilaterales con evidencia de dificultad respiratoria e hipoxia.

Las manifestaciones extra pulmonares, a menudo están asociadas con una reacción inflamatoria localizada, y se encuentran en <2,5% de los adultos y niños.

### **Diagnóstico:**

La obtención de esputo inducido es difícil en niños <2 años a causa de las vías aéreas pequeñas y poca capacidad para producir esputo. Las complicaciones del procedimiento incluyen náuseas, vómitos, y broncoespasmo.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar es el procedimiento diagnóstico de elección para la mayoría de los lactantes y niños. La sensibilidad varía desde 55% a 97% y los resultados pueden ser positivos aún  $\geq 72$  horas después del inicio de tratamiento para PCP; el tratamiento no debe retrasarse a la espera de resultados.

La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial se recomienda sólo cuando el lavado broncoalveolar es negativo o no se ha llegado al diagnóstico a pesar de un cuadro clínico compatible con PCP. La sensibilidad es del 87% a 95%, y los quistes generalmente se pueden identificar hasta 10 días después del inicio del tratamiento.

Las técnicas de coloraciones que se utilizan son Gomori y metamina de plata, que tiñen las paredes quísticas de marrón o negro; el azul de toluidina, que tiñe las paredes de azul o lavanda. Se pueden usar además técnicas con anticuerpos fluorescentes y técnicas de PCR.

### **Seguimiento y eventos adversos (incluyendo SRI)**

Los parámetros clínicos de monitoreo de la condición de la enfermedad incluyen la temperatura, la frecuencia respiratoria, la saturación arterial de oxígeno. La mejoría clínica se puede esperar aproximadamente a los  $4,5 \pm 2,5$  días y mejoría radiológica en aproximadamente  $7,7 \pm 4,5$  días.

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) se ha asociado con menor frecuencia con PCP que con varias otras infecciones oportunistas en adultos infectados por el VIH y niños.

Si esta baja tasa está relacionada con la profilaxis para PCP es desconocido.

En los niños, las reacciones adversas a TMP-SMX incluyen erupciones cutáneas maculopapulares leves (28%) en la mayoría de los casos, pero rara vez eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, anormalidades hematológicas como, neutropenia (9,3%), trombocitopenia (8,8%), anemia megaloblástica o anemia aplásica (2,2%), molestias gastrointestinales (generalmente leves), hepatitis y trastornos renales (por ejemplo, nefritis intersticial). Si se produce una erupción urticariana o SJS, TMP-SMX debe suspenderse y no indicarse nuevamente **(AIII)**.

La reacción adversa más común de la pentamidina es la toxicidad renal, que se produce por lo general después de 2 semanas de tratamiento y puede ser evitado mediante la hidratación adecuada y cuidadosa monitorización de la función renal y electrolitos. Pueden ocurrir: hipotensión severa (sobre todo si es infundido rápidamente), intervalo QT prolongado, y arritmias cardíacas. La hipoglucemia (por lo general después de 5-7 días de tratamiento) o hiperglucemia, hipercalcemia, hiperpotasemia, pancreatitis y diabetes mellitus dependiente de insulina también se han informado. Los pacientes pueden reportar un sabor metálico o

amargo. Reacciones adversas graves a la pentamidina se han informado en aproximadamente el 17% de los niños que recibieron la droga.

Con dapsona y TMP, la reacción adversa primaria es la neutropenia reversible; otras reacciones incluyen las erupciones en piel, elevación de transaminasas séricas, metahemoglobinemia, anemia y trombocitopenia.

Atovaquone: Erupciones en la piel (10% -15%), náuseas y las enzimas hepáticas pueden aumentar levemente. Ninguna toxicidad grave o muerte se ha demostrado por el uso de Atovaquone en adultos o niños.

### 13. CANDIDIASIS

---

La candidiasis orofaríngea sigue siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en niños con VIH.

La esofagitis candidiásica puede presentarse en niños que no responden al TARV.

Los factores de riesgo para la aparición de candidiasis esofágica son el recuento de linfocitos CD4 por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup>, alta carga viral y neutropenia.

#### **Candidiasis orofaríngea:<sup>1</sup>**

- Forma no complicada: clotrimazol tópica o nistatina suspensión por 7 a 14 días **(AII)**.
- Forma moderada- grave: fluconazol oral durante 7 a 14 días **(AI)**. En caso de falta de respuesta, itraconazol oral, aunque su tolerancia es menor **(AI)**.

#### **Candidiasis esofágica:<sup>1</sup>**

- Fluconazol oral durante 14 a 21 días **(AI)**.
- En caso de intolerancia oral, puede usarse anfotericina B o equinocandinas.
- Para cuadros refractarios, itraconazol o voriconazol oral durante 14 a 21 días **(AIII)**.
- El tratamiento supresivo con fluconazol tres veces por semana se recomienda en casos de cuadros recurrentes.

#### **Candidiasis invasiva:<sup>1</sup>**

- En cuadros leves sin exposición previa a azoles se recomienda el uso de fluconazol **(AI)**.
- En cuadros moderados a graves, se recomienda el uso de equinocandinas **(AI)**.
- Como alternativa, puede iniciarse el tratamiento con anfotericina B y posteriormente completar el tratamiento con fluconazol **(BIII)**.
- Las formulaciones de anfotericina lipídica pueden emplearse en aquellos casos con intolerancia a anfotericina desoxicolato o pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad o en casos de coadministración con otras drogas nefrotóxicas **(BII)**.
- Candidemia: el tratamiento debe ser de 14 días o más luego de obtenidos los hemocultivos negativos, con resolución de la neutropenia (en caso de haberla) y resolución de los signos y síntomas de infección **(AII)**.
- Los catéteres centrales deben ser removidos siempre que sea posible en casos de candidemia **(AII)**.
- Para pacientes infectados con *Cándida glabrata* y *Cándida krusei*, se recomienda equinocandinas **(AII)**.

- Para pacientes con infecciones por *Cándida parapsilosis*, se recomienda fluconazol o anfotericina B **(AII\*)**.
- Antes del inicio de la terapia antifúngica se deberán evaluar las interacciones con los ARV, en particular con los inhibidores de la proteasa **(AIII)**.
- En el resto de las formas invasivas, su duración dependerá de las estructuras comprometidas y es la misma que en personas sin infección por el VIH.

**Prevención de recurrencias:** no está recomendada **(BIII)**.

**Dosis:**

- Fluconazol: 6 mg/kg/día (candidiasis mucosa) o 12 mg/kg/día (candidiasis invasiva).
- Itraconazol oral 2,5 a 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (la solución debe administrarse en ayunas y las cápsulas con comida para aumentar su absorción).
- Voriconazol: 9 mg/kg cada 12 h (IV) el primer día y luego 8 mg/kg cada 12 h **(BII)** en niños de 2-11 años
- Caspofungina: 50 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (máximo 70 mg/día)
- Micafungina: 2 -4 mg/kg/ día, siendo más alta en neonatos 10-12 mg/kg/día **(AII)**
- Anidulafungina en niños de 2-17 años: 0.75 mg/kg/dosis

#### 14. CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA O EXTRAPULMONAR:

---

**Manifestaciones clínicas:** puede tener manifestaciones clínicas sutiles e inespecíficas como fiebre y cefalea. La forma más frecuente es la de meningoencefalitis de días a semanas de evolución. La forma diseminada puede asociarse con lesiones cutáneas y compromiso pulmonar.<sup>1</sup>

**Diagnóstico:** mediante la detección de antígeno en suero, líquido cefalorraquídeo u otros tejidos y fluidos corporales.

La presión de apertura en la punción lumbar se encuentra aumentada. El antígeno de criptococo se detecta hasta en 90% de los pacientes con meningitis. Los cultivos de LCR, esputo y sangre pueden detectar también al microorganismo.

Se recomienda el tamizaje mediante la detección de antígeno en suero, en niños y niñas a partir de los 10 años de edad con recuento de linfocitos T CD4 menor a 100 cél./mm<sup>3</sup>.

## Profilaxis primaria, tratamiento y profilaxis secundaria:<sup>1, 19- 21</sup>

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
Profilaxis primaria	No recomendada	No recomendada	
Profilaxis secundaria	Fluconazol 6 mg/kg/día (máx. 200 mg) una vez por día VO	Itraconazol 5mg/kg/día solución oral, una vez x día (máx. 200 mg)	<p>Profilaxis secundaria indicada en: enfermedad documentada previa. La profilaxis secundaria debe durar 12 meses. Con fluconazol (AI*) Con itraconazol (BI*)</p> <p><b>Criterios para interrumpir profilaxis Secundaria (CIII)</b> Si se cumplen todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>\geq 6</math> años</li> <li>• Asintomática durante <math>\geq 12</math> meses de la profilaxis secundaria</li> <li>• Recuento de CD4 <math>\geq 100</math> células/mm<sup>3</sup> con la carga viral indetectable y en TARV durante <math>&gt;3</math> meses</li> </ul> <p><b>Criterios para reiniciar profilaxis secundaria (AIII)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de CD4 <math>&lt; 100</math> / mm<sup>3</sup></li> </ul>
Tratamiento	<p><b>1. Enfermedad del SNC</b> Inducción (AI): con anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día o liposomal 6 mg/día/día cada 24 horas IV durante un mínimo de 2 semanas. Consolidación (AI): fluconazol 12 mg / kg/día (día 1) y luego 10-12 mg/kg/día cada 24 horas (máx. 800 mg) IV o vía oral durante un mínimo de 8 semanas (AI)</p> <p><b>Las guías internacionales recomiendan la terapia de inducción con el agregado de flucitosina 25 mg/kg cada 6 horas VO (no disponible en nuestro país)</b></p> <p><b>2. Enfermedad localizada, incluyendo enfermedad pulmonar aislada (sin compromiso del SNC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fluconazol 12mg/kg (día 1) y luego 6-12mg/kg (máximo 600 mg) IV o VO cada 24 horas</li> </ul> <p><b>3. Enfermedad diseminada o severa, sin compromiso del SNC, enfermedad pulmonar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1mg/kg ó</li> <li>• anfotericina liposomal 3-5mg/kg ó</li> <li>• anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg IV una vez al día (<math>\pm</math> flucitosina)</li> </ul>	<p><b>1. Enfermedad del SNC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seguida por consolidación.</li> </ul> <p>Si flucitosina no se tolera o no está disponible (BI)</p> <p>a- Anfotericina B liposomal 6 mg/kg IV una vez al día ó anfotericina B complejo lipídico 5mg/kg IV una vez al día o anfotericina B desoxicolato 1- 1,5mg/kg IV una vez al día sola o en combinación con altas dosis de fluconazol (12 mg/kg en el día 1 y 10-12mg/kg [máx. 800 mg] IV).</p> <p>Si no se tolera la anfotericina:</p> <p>a- fluconazol 12 mg/kg (día 1) y luego 10- 12mg/kg (máx. 800 mg) IV o VO una vez al día más flucitosina 25 mg/kg 4 veces/ día VO (BII)</p> <p>Terapia de Consolidación (seguido de la profilaxis secundaria) (BI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• itraconazol 5-10mg/kg VO una vez al día o 2,5- 5 mg/kg dos veces por día (máx 200 mg/dosis) durante un mínimo de 8 semanas.</li> </ul> <p><b>2. Enfermedad localizada o aislada incluyendo enfermedad pulmonar (sin compromiso del SNC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anfotericina B 0,7-1 mg/kg o</li> <li>• anfotericina liposomal 3-5 mg/kg o</li> <li>• anfotericina complejo lipídico 5mg/kg IV una vez al día</li> </ul> <p><b>3. Enfermedad diseminada (sin compromiso del SNC) o severa o pulmonar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fluconazol 12mg/kg (día 1) y luego 6- 12mg/kg (máx. 600 mg) IV o vía oral una vez por día.</li> </ul>	<p>En los pacientes con meningitis, el cultivo debe ser negativo para iniciar la consolidación. La anfotericina liposomal y complejo lipídico son usadas en niños con insuficiencia renal o con reacciones relacionadas a la anfotericina desoxicolato. La formulación en jarabe de itraconazol es preferida por su mejor biodisponibilidad. Debe realizarse dosaje de concentraciones de itraconazol en sangre. No debe usarse acetazolamida para reducir la presión intracraneana. Las equinocandinas no son activas frente a criptococo y no deben usarse.</p>

**En pacientes con diagnóstico reciente de meningitis por *Criptococo*, se recomienda diferir el TARV hasta evidenciar respuesta clínica al tratamiento antifúngico:<sup>19</sup>**

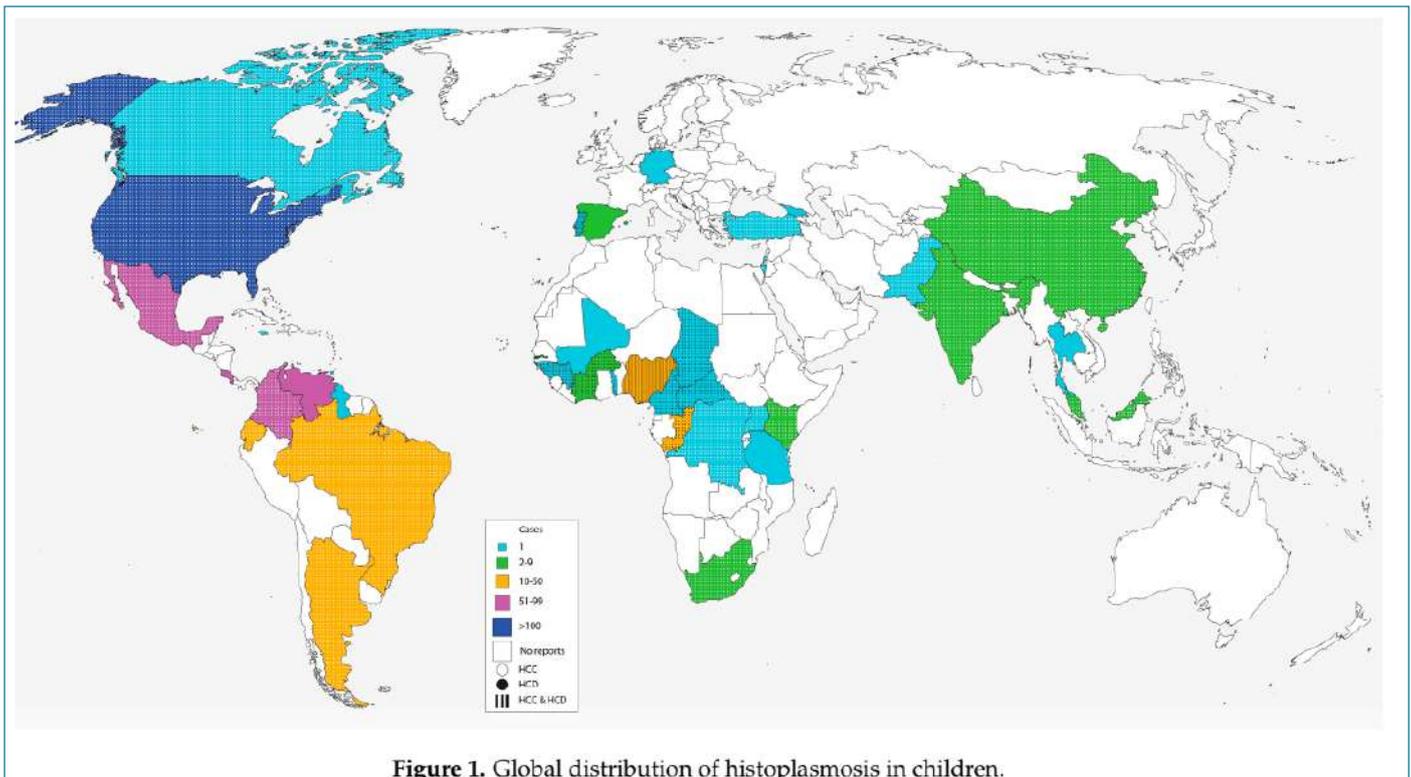
-Después de 2-4 semanas de tratamiento con anfotericina más flucitosina o fluconazol.

-O luego de 4-6 semanas de tratamiento con dosis altas de fluconazol.

## 15. HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuya característica radica en que su morfología cambia con la temperatura. En el medio ambiente crece como mohó, formando macro y microconidias (formas infectivas) presentes en la tierra y/o deyecciones de aves, murciélagos y roedores. A temperaturas mayores de 37° C, se encuentra en formas levaduriformes.

La infección en niños presenta alta endemicidad en América del Norte y del Sur. Un recuento de linfocitos T CD4 <150 células/mm<sup>3</sup> se asocia con un mayor riesgo de enfermedad sintomática en personas con VIH. Sin embargo, en pediatría, los casos en la población no VIH fueron más frecuentes en comparación con la población que vive con VIH a nivel mundial.



**Figure 1.** Global distribution of histoplasmosis in children.

Distribución mundial de histoplasmosis en niños. Casos totales por país/año.

Ekeng BE, Edem K, Amamilo I, et al. Histoplasmosis in Children; HIV/AIDS Not a Major Driver. J. Fungi 2021, 7, 530. <https://doi.org/10.3390/jof7070530>

La histoplasmosis se adquiere por inhalación de macroconidias que se forman en la fase micelial del hongo en el medio ambiente. La diseminación asintomática de la infección más allá de los pulmones es común y la inmunidad celular es fundamental para controlar la infección. La inmunidad celular disminuida puede conducir a la reactivación de una infección focal quiescente adquirida años antes; este es el presunto mecanismo para la aparición de la enfermedad en áreas no endémicas.

## Manifestaciones clínicas:<sup>1, 22, 23</sup>

Los pacientes con histoplasmosis pulmonar primaria aguda pueden presentar un amplio espectro de síntomas, que van desde disnea con fiebre alta hasta síntomas respiratorios leves y fiebre variable.

Las radiografías de tórax pueden mostrar adenopatías mediastínicas con o sin infiltrado pulmonar focal y/o un patrón similar al miliar difuso en exposición de alto inóculo; los hallazgos radiográficos pueden simular los de la tuberculosis.

Las manifestaciones clínicas comunes de histoplasmosis diseminada incluyen fiebre, fatiga, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan tos, dolor torácico y disnea. Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), gastrointestinales (GI) y cutáneas ocurren en un porcentaje menor de pacientes. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden presentar fallo multiorgánico. Los pacientes con histoplasmosis del SNC típicamente experimentan fiebre y dolor de cabeza, asociado o no a convulsiones, déficits neurológicos focales y cambios en el estado mental. La enfermedad GI generalmente se manifiesta como diarrea, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso. En pacientes con recuentos de CD4 >300 células/mm<sup>3</sup>, la histoplasmosis es a menudo autolimitada o presentan síntomas leves del tracto respiratorio.

## Diagnóstico:<sup>1, 24</sup>

La detección del antígeno de *Histoplasma* en sangre u orina es un método sensible para el diagnóstico rápido de histoplasmosis pulmonar diseminada y aguda, pero es poco sensible para las formas crónicas de infección pulmonar. Después de la resolución de la antigenemia, se pueden seguir las concentraciones de orina para controlar la eficacia del tratamiento y, posteriormente, para identificar las recaídas. La detección del antígeno en el líquido de lavado broncoalveolar también puede ser un método útil para el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar.

*H. capsulatum* se puede cultivar a partir de sangre (mediante la técnica de lisis y centrifugación), médula ósea, secreciones respiratorias o muestras de otros sitios afectados, pero el organismo requiere varias semanas para crecer. Las pruebas serológicas son menos útiles que los análisis de antígenos en pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada. El examen histopatológico del material de biopsia de los tejidos afectados a menudo muestra las características células de levadura en gemación de 2 a 4 µm de diámetro.

El diagnóstico de la meningitis por *Histoplasma* suele ser difícil. Los hallazgos habituales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son pleocitosis linfocítica, proteínas elevadas e hipoglucorraquia. El antígeno de *Histoplasma* se puede detectar en el LCR en un número mucho mayor de casos, y los anticuerpos contra *H. capsulatum* se observan en aproximadamente la mitad de los casos. Las tinciones fúngicas suelen ser negativas y los cultivos de LCR son positivos en una minoría de casos. Un resultado positivo de una prueba de antígeno o anticuerpo del LCR es diagnóstico de histoplasmosis. En los casos en los que ninguna de estas pruebas específicas sea positiva, es apropiado un diagnóstico presuntivo de meningitis por *Histoplasma* si el paciente tiene histoplasmosis diseminada y hallazgos de infección del SNC no atribuibles a otra causa. La meningitis acompaña con frecuencia a la Histoplasmosis primaria diseminada de la infancia, una entidad que no se ha asociado con un trastorno de inmunodeficiencia reconocido.

## Tratamiento:<sup>1, 24- 26</sup>

### I. Histoplasmosis pulmonar aguda primaria o histoplasmosis diseminada

- En casos moderados o severos, debe administrarse anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg (IV) una vez al día durante 1 a 2 semanas **(AI)** o hasta la mejoría clínica. En aquellos escenarios donde no se disponga de anfotericina B liposomal, puede administrarse anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg, con control de la función renal. Se continuará con itraconazol, comenzando con una dosis de carga 2-5 mg/kg/dosis (máximo 200 mg) por vía oral 3 veces al día durante los primeros 3 días, seguido de las dosis recomendadas administradas dos veces al día durante 12 meses.
- Los niños que presenten síntomas leves a moderados pueden recibir inicialmente itraconazol, iniciando con dosis de carga durante tres días, durante 12 meses **(AIII)**. Se prefiere solución de itraconazol a la formulación de cápsulas porque es mejor absorbida. La solución puede lograr concentraciones en suero 30% más altas que las logradas con las cápsulas.
- En aquellos pacientes con síntomas leves que presentan inmunidad celular funcional, es decir un

porcentaje de CD4 >20% o en  $\geq 6$  años, CD4 >300 células/mm<sup>3</sup>, puede administrarse itraconazol durante 12 semanas y controlar las concentraciones de antígeno de *Histoplasma* en orina para asegurarse de que las concentraciones disminuyan **(BIII)**. El antígeno urinario suele disminuir en respuesta al tratamiento y es útil para identificar las recaídas **(AIII)**.

- El fluconazol es una alternativa para pacientes con histoplasmosis leve y que no toleran el itraconazol o en quienes no se pueden alcanzar los niveles séricos deseados de itraconazol. El fluconazol es menos efectivo que el itraconazol y se ha asociado con el desarrollo de resistencia a los medicamentos.
- En pacientes con meningitis, la anfotericina B liposomal debe administrarse como terapia inicial a una dosis de 5 mg/kg IV al día durante 4 a 6 semanas **(AIII)**. Esta terapia IV inicial debe ser seguida por una terapia de mantenimiento con itraconazol oral durante  $\geq 12$  meses y hasta la resolución de los hallazgos anormales en el LCR **(AIII)**.

Los niños que viven con VIH y residen en un área endémica para histoplasmosis, pueden presentar como hallazgo granulomas en una radiografía de tórax lo que debe impulsar la evaluación del antígeno de *Histoplasma* en orina y anticuerpos séricos. Si alguna de estas pruebas es positiva, podrían beneficiarse con itraconazol durante 12 semanas **(BIII)**. Si estas pruebas son negativas, no es necesario utilizar la terapia y se recomienda un seguimiento clínico estrecho.

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
Profilaxis primaria	No indicada <b>(BIII)</b>		
Profilaxis secundaria	Itraconazol solución oral 5–10 mg/kg/dosis (máximo 200 mg) VO una vez por día	Fluconazol 3–6 mg/kg una vez x día (máximo 200 mg) VO	<p><u>Profilaxis secundaria está indicada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis documentada en un paciente con la función inmune alterada.</li> </ul> <p><u>Criterios para interrumpir la profilaxis secundaria <b>(AIII)</b></u></p> <p>Si se cumplen todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• porcentaje de CD4 &gt; 15% a cualquier edad o Recuento de células CD4 &gt; 150 células / mm<sup>3</sup> en niños de <math>\geq 6</math> años.</li> <li>• Niño que ya recibió <math>\geq 1</math> año de terapia de mantenimiento con itraconazol</li> <li>• Tratamiento ARV con adherencia completa por <math>\geq 6</math> meses.</li> <li>• hemocultivos negativos para <i>Histoplasma</i></li> <li>• Antígeno de <i>Histoplasma</i> suero &lt;2 ng / ml</li> </ul> <p>Se puede utilizar la misma dosificación de itraconazol inicial para cápsulas como para solución.</p>

No se recomienda el uso rutinario de medicamentos antimicóticos para la profilaxis primaria de la histoplasmosis en los niños **(BIII)**.

- En caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, la terapia antirretroviral debe continuar junto con la terapia antifúngica **(AIII)**.

## 16. COCCIDIOIDOMICOSIS

### Recomendaciones:<sup>1, 27</sup>

- No se recomienda la profilaxis primaria **(BIII)**.
- La infección pulmonar primaria o la infección diseminada sin compromiso del sistema nervioso central debe ser tratada inicialmente con anfotericina B **(AII)**. Luego pasar a fluconazol o itraconazol **(BIII)**. La duración total del tratamiento debe ser mayor de 1 año.

- En forma alternativa, la anfotericina B se combina con triazólicos, como fluconazol, en pacientes con enfermedad diseminada y continua con triazólicos después que se suspende la anfotericina B **(BIII)**.
- No hay evidencia de que las preparaciones lipídicas de anfotericina sean más efectivas que la anfotericina desoxicolato. Las preparaciones lipídicas son preferidas en base a su mejor tolerancia y menor riesgo de nefrotoxicidad comparadas con la anfotericina desoxicolato **(AII)**.
- La enfermedad leve (por ejemplo, neumonía focal) puede ser tratada con fluconazol (6-12mg/kg/día) o itraconazol (5-10mg/kg/dosis cada 12 horas por 3 días, luego 2-5 mg/kg/dosis cada 12 horas) monoterapia **(BII)**.
- Itraconazol (5mg/kg/dosis cada 12 horas) es de elección para el tratamiento de las infecciones óseas **(AII)**.
- Debe realizarse la determinación de concentraciones séricas de itraconazol en sangre para asegurarse la efectividad del tratamiento, niveles dentro del rango de no toxicidad, monitoreo luego de cambios en las dosis empleadas y evaluación de la adherencia **(BIII)**.
- Fluconazol (12mg / kg / dosis cada 24 horas) es la droga de elección para coccidioidomicosis meníngea **(AII)**.
- En enfermedad diseminada, enfermedad pulmonar difusa y meningitis está indicado fluconazol o itraconazol como profilaxis secundaria **(AII)**. Una vez iniciada la profilaxis secundaria, por haber presentado enfermedad aguda o moderada y coccidioidomicosis de cualquier localización no meníngea, debe recibir terapia supresiva de por vida, a pesar de recibir TARV con reconstitución de CD4 **(BIII)**.

## 17. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

La infección por CMV se puede adquirir en el útero (CMV congénito) o de forma horizontal por contacto con leche materna, saliva, orina o fluidos que contengan virus; también por transfusión de sangre o trasplante de órganos infectados. Durante la lactancia y la niñez temprana, la infección por lo general ocurre como consecuencia de la ingestión de viriones en la leche materna de madres infectadas por CMV o por exposición al virus excretado en la saliva o la orina. La infección ocurre a edades más tempranas en lugares donde el saneamiento no es óptimo. Entre los adolescentes, la transmisión sexual es el principal modo de adquisición de CMV.

La prevalencia de la infección por CMV entre las mujeres embarazadas VIH positivas es más alta que en la población general, aproximadamente el 90% presentan coinfección, por lo que el riesgo de transmisión vertical de CMV podría ser mayor en recién nacidos hijos de madres con ambas infecciones.

Los niños infectados por el VIH parecen tener un mayor riesgo de infección por CMV durante la primera infancia que los niños no infectados, particularmente durante los primeros 12 meses de vida.

### Clínica:<sup>1</sup>

Aproximadamente el 10% de los recién nacidos con infección congénita por CMV son sintomáticos. Los síntomas más frecuentes son bajo peso para la edad gestacional, ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, déficit auditivo. La infección congénita por CMV se asocia con pérdida de audición de inicio tardío en niños. Se recomienda que los hijos de madres que se infectaron con CMV durante el embarazo o aquellos en quienes se ha documentado transmisión intrauterina del VIH sean evaluados para detectar la presencia de CMV congénito mediante PCR CMV en orina **(CIII)**. Los lactantes con infección congénita por CMV (sintomáticos y asintomáticos) deben ser evaluados para pérdida de audición en intervalos de 6 meses durante al menos los primeros 3 años de vida **(AII)**.

En los pacientes VIH positivos con CMV adquirido, la retinitis es la manifestación más frecuente de la en-

fermedad. Ocurre como enfermedad unilateral en dos tercios de los pacientes en el momento de la presentación, pero la enfermedad finalmente progresa afectando ambos ojos en la mayoría de los pacientes en ausencia de terapia o recuperación inmunitaria.

La retinitis periférica puede ser asintomática o presentarse con moscas volantes, escotomas o defectos del campo visual periférico. Las lesiones de la retina posterior, especialmente las que afectan la mácula o el disco óptico, se asocian con disminución de la agudeza visual o defectos del campo visual central. La retinitis por CMV es una infección retiniana necrosante de espesor total. El aspecto oftalmológico característico es el de lesiones esponjosas de color blanco amarillento, con o sin hemorragia intrarretiniana. La característica más típica es el borde de la lesión, que tiene “satélites” diminutos, granulares y puntiformes de aspecto seco en la interfaz entre la retina afectada y la normal. Ocasionalmente, las lesiones pueden tener solo una apariencia granular en toda la lesión. Los niños con recuentos de células CD4  $<100$  células/mm<sup>3</sup> tienen más probabilidades de desarrollar retinitis por CMV que aquellos con recuentos más altos; sin embargo, el número de CD4 es menos predictivo del riesgo de enfermedad por CMV en niños pequeños.

La neumonitis por CMV es poco común en niños con VIH. Es un proceso intersticial con disnea de inicio gradual y tos seca; los hallazgos auscultatorios pueden ser mínimos. El CMV se detecta con frecuencia en el lavado broncoalveolar (LBA) usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de ADN, sin embargo, no se ha demostrado que la PCR de CMV en BAL tenga valor diagnóstico en personas con VIH. Se debe continuar la búsqueda de patógenos más probables.

La manifestación gastrointestinal más frecuente es la colitis por CMV en niños con VIH. Se presenta con dolor abdominal y hematoquecia. La colonoscopia es inespecífica y demuestra eritema difuso, hemorragia submucosa y ulceraciones mucosas difusas.

Otras manifestaciones clínicas como alteraciones hepáticas, renales o de sistema nervioso central (SNC) son raras en niños.

### **Diagnóstico:**<sup>1, 28</sup>

Para diagnosticar infección congénita por CMV, debe realizarse una PCR CMV en orina obtenida dentro de los 21 días del nacimiento, pero idealmente dentro de los 14 días de nacido **(BI)**. La PCR en orina tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99%.

La prueba de PCR en saliva puede ser una alternativa, pero un resultado positivo debe ser confirmado a través de una muestra de orina **(BI)**. Después de los 21 días, se puede realizar PCR CMV en muestra de sangre seca en papel de filtro tomada al nacer para el estudio de errores congénitos. La sensibilidad es relativamente baja, y una prueba negativa no puede descartar definitivamente un diagnóstico de CMV congénito **(BI)**.

Debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos, un resultado positivo de anticuerpos (IgG) contra el CMV en un lactante menor de 12 meses no necesariamente indica infección en el lactante. La determinación de anticuerpos para CMV está recomendada a partir del año y luego anualmente para los niños CMV negativos con inmunosupresión  $< 100$  cél./mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4  $< 10\%$  **(BI)**.

La retinitis por CMV generalmente se diagnostica en base a los cambios característicos en la retina observados en un examen oftalmoscópico realizado por un oftalmólogo experimentado. El diagnóstico en ese entorno tiene un valor predictivo positivo del 95%. En algunos casos, el diagnóstico puede no estar claro y la PCR de muestras de humor vítreo o acuoso para CMV y otros patógenos, especialmente el virus del herpes simple, el virus de la varicela zóster y el *Toxoplasma gondii*, puede ser útil para establecer el diagnóstico. Sin embargo, un resultado negativo no descarta la infección. Una respuesta a la terapia anti-CMV empírica también puede ser un indicador de diagnóstico importante.

La colitis por CMV generalmente se diagnostica en base a la observación de ulceraciones de la mucosa en el examen endoscópico, combinado con el estudio anatomopatológico donde se observan inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas características en tinciones con hematoxilina y eosina. La detección de ADN CMV mediante PCR, a partir de una biopsia no es suficiente para establecer el diagnóstico de colitis o esofagitis por CMV en ausencia de cambios histopatológicos, porque un número considerable de pacientes con niveles bajos de CD4 pueden eliminar el CMV y tener resultados positivos en ausencia de enfermedad clínica.

El diagnóstico de neumonitis por CMV requiere hallazgos clínicos y radiológicos consistentes (es decir, infiltrados intersticiales pulmonares difusos, fiebre y tos o disnea), la identificación de múltiples cuerpos de inclusión por CMV en tejido pulmonar o citología, y la ausencia de cualquier otro patógeno que sea más co-

mún asociado con neumonitis. La detección de CMV por PCR en ausencia de estos criterios generalmente representa excreción, en lugar de enfermedad clínica.

La infección por CMV en SNC se diagnostica con clínica compatible y la presencia de PCR CMV positiva en el LCR.

La viremia por CMV puede estar presente en ausencia de enfermedad en niños con VIH y recuentos bajos de células CD4, por lo que no se recomienda su monitoreo.

#### **Tratamiento:** I, 28- 30

- Ganciclovir/valganciclovir son los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV congénita o adquirida, incluyendo la retinitis y la enfermedad diseminada (por ejemplo, colitis, esofagitis, enfermedad del SNC) **(AI\*)**.
- CMV congénito: aunque valganciclovir es ahora el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos, en aquellos recién nacidos con enfermedad severa, particularmente si la absorción es incierta, el ganciclovir intravenoso es, por lo tanto, preferido en las primeras etapas del tratamiento hasta que la terapia oral pueda tolerarse de manera confiable **(CI)**. El tratamiento debe prolongarse 6 meses.
- Retinitis por CMV: valganciclovir **(AI)** oral, ganciclovir intravenoso **(AI)** o la inducción con ganciclovir IV seguida de mantenimiento con valganciclovir oral **(AI)** son terapias de primera línea para tratar la retinitis por CMV. El período de inducción dura un mínimo de 14 a 21 días y se encuentra determinado por la respuesta clínica basada en el examen de la retina. La etapa de mantenimiento, o profilaxis secundaria, se inicia cuando se evidencia mejoría clínica, inmediatamente luego de finalizada la inducción en la retinitis por CMV.
- Para los pacientes que tienen colitis o esofagitis, muchos especialistas recomiendan el tratamiento durante 21 a 42 días **(CII)** o hasta que los signos y síntomas hayan desaparecido. El ganciclovir IV generalmente es la terapia de elección y puede cambiarse a valganciclovir oral una vez que el paciente pueda tolerar y absorber los medicamentos orales **(BI)**.
- Foscarnet es un medicamento alternativo para el tratamiento de la enfermedad o para infecciones por CMV resistentes a ganciclovir en niños **(AI\*)**.
- La terapia de combinación con ganciclovir y foscarnet retrasa la progresión de la retinitis en pacientes en los que la monoterapia falló y se puede utilizar como tratamiento inicial en niños con enfermedad que pueda comprometer la visión **(BIII)**.

#### **Prevención:** I

##### Profilaxis primaria

La profilaxis primaria con agentes antivirales en personas coinfectadas por CMV y VIH generalmente no se recomienda **(BIII)**. La mejor forma de prevenir la enfermedad por CMV es a través del tratamiento antirretroviral para mantener el recuento de células CD4 >100 células/mm<sup>3</sup>. Los niños severamente inmunodeprimidos (recuento de células CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>) pueden beneficiarse con controles oftalmológicos frecuentes **(CIII)**. Se debe aconsejar a los niños mayores que notifiquen los síntomas visuales que puedan presentar.

##### Profilaxis secundaria

Después de la terapia de inducción, la profilaxis secundaria (terapia crónica de mantenimiento) se recomienda para la mayoría de formas de la enfermedad por CMV hasta la reconstitución inmune o, en ausencia de reconstitución inmune, para el resto de la vida **(AI\*)**. Los regímenes recomendados incluyen: ganciclovir IV, valganciclovir oral, foscarnet IV, ganciclovir combinado IV y foscarnet y cidofovir parenteral **(AI\*)**.

La terapia de mantenimiento crónica no se recomienda de forma rutinaria para la enfermedad gastrointestinal, pero se debe considerar si se producen recaídas **(BII\*)**. El rol de la terapia de mantenimiento para neumonitis por CMV no se ha establecido **(CIII)**.

Reconociendo las limitaciones de los datos en niños, pero basándose en la creciente experiencia en adultos,

se puede considerar la interrupción de la profilaxis en niños que están recibiendo TARV y tienen un aumento sostenido (>6 meses) en el porcentaje de CD4 >15% en niños de edad <6 años, o para niños ≥6 años (como para adultos), un aumento en el recuento de células CD4 a >100 células/mm<sup>3</sup> **(CIII)**. Cuando la manifestación de la enfermedad por CMV es ocular, tales decisiones deben tomarse en estrecha consulta con un oftalmólogo y deben tener en cuenta factores como la magnitud y la duración del aumento del recuento de células CD4, la ubicación anatómica de la lesión retiniana, la visión en el ojo contralateral y la viabilidad de un seguimiento oftalmológico periódico **(CIII)**.

Todos los pacientes con enfermedad oftálmica por CMV en los que se suspendió la terapia de mantenimiento deben continuar con un control oftalmológico regular a intervalos de 3 a 6 meses para la detección temprana de recaídas por CMV y uveítis de reconstitución inmunitaria (SRI) **(AII\*)**. Para los pacientes con cualquier enfermedad por CMV, la carga viral de CMV o antigenemia no se recomiendan para la monitorización rutinaria **(BIII)**.

La profilaxis secundaria debe ser restituida si se interrumpió por SRI cuando el porcentaje de CD4 disminuye a < 15% en menores de 6 años y a < 100 cél./mm<sup>3</sup> en mayores de 6 años **(BIII)**.

### Profilaxis y tratamiento para CMV en niños I, 28- 30

Indicación	Preferido	Alternativo	Comentarios
Profilaxis primaria	No recomendado		
Profilaxis secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ganciclovir 5 mg / kg de peso corporal IV una vez al día, o</li> <li>• Para los niños mayores que pueden recibir dosis de adulto (basado en su SC): tabletas de valganciclovir 900 mg por vía oral una vez al día con los alimentos, o</li> <li>• Para niños de 4 meses a 16 años, solución oral de valganciclovir (solución 50 mg / ml) a la dosis de 7 mg x SC x ClCr vía oral una vez día con los alimentos (dosis máxima de 900 mg / día) o</li> <li>• foscarnet 90-120 mg/kg IV una vez al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cidofovir 5 mg/kg/dosis IV cada semana.</li> </ul>	<p>Profilaxis secundaria indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enfermedad diseminada previa, retinitis, enfermedad neurológica o enfermedad GI con recaída</li> </ul> <p>Criterios para la Interrupción de Profilaxis Secundaria <b>(CIII)</b></p> <p>Se deben cumplir los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Completados ≥6 meses de TARV</li> <li>• Alta oftalmológica de la retinitis</li> <li>• Edad &lt;6 años con porcentaje de CD4 ≥15% durante &gt;6 meses consecutivos</li> <li>• Edad ≥6 años con recuento de células CD4 &gt; 100 células/mm<sup>3</sup> durante &gt;6 meses consecutivos</li> <li>• Para la retinitis; control cada 3-6 meses con oftalmólogo para valorar recaída o SRI con uveítis. <b>(AII*)</b></li> </ul>
Tratamiento	<p>Infección congénita sintomática con compromiso neurológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ganciclovir 6 mg/kg/dosis IV cada 12 h o Valganciclovir 16 mg/kg/dosis cada 12 h por 6 meses</li> </ul> <p><b>Enfermedad diseminada con retinitis: Terapia de inducción seguida de terapia crónica supresiva:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ganciclovir 5 mg/kg/dosis IV cada 12 h por 14-21 días</li> <li>Luego 5 mg/kg/dosis una vez por día</li> </ul> <p>Para los niños mayores que pueden recibir dosis de adulto (basado en su SC): tabletas de valganciclovir 900 mg por vía oral cada 12 horas con los alimentos, por 14-21 días, seguido de valganciclovir 1 vez al día.</p> <p>Para niños de 4 meses a 16 años, solución oral de valganciclovir (solución 50 mg / ml) a la dosis de 7 mg x SC x ClCr vía oral cada 12 horas, por 14-21 días, seguido de valganciclovir una vez día con los alimentos (dosis máxima de 900 mg/día)</p> <p><b>Enfermedad del SNC (BII*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ganciclovir 5 mg/kg /dosis cada 12 h IV más Foscarnet 60 mg/kg/dosis IV cada 8 h (o 90 mg/kg/dosis IV cada 12 h) seguido de terapia supresiva crónica.</li> </ul>	<p><b>La enfermedad diseminada y Retinitis (AI*)</b></p> <p><b>Terapia de inducción (Seguido por terapia supresiva crónica):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• foscarnet, 60 mg/kg/dosis cada 8 h o 90 mg /kg/dosis IV cada 12 horas x 14 a 21 días, a continuación, 90-120 mg/kg/dosis IV una vez al día para supresión crónica</li> </ul> <p><b>Alternativas para la Retinitis (Seguido de terapia supresiva crónica: (CIII)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• valganciclovir 900 mg por dosis por vía oral dos veces al día por 14-21 días, seguido de la terapia de supresión crónica (opción en niños mayores que pueden recibir la dosis de adulto basado en SC)</li> <li>• ganciclovir IV más foscarnet IV <b>(BIII)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las inyecciones intravítreas de ganciclovir, foscarnet o cidofovir se utilizan en adultos para la retinitis, pero no son prácticas para la mayoría de los niños.</li> <li>• La combinación de ganciclovir y foscarnet se asocia con efectos adversos, y el tratamiento óptimo para la enfermedad neurológica es desconocido, particularmente si reciben TARV optimizado. <b>(BII*)</b></li> <li>• La terapia supresiva crónica (profilaxis secundaria) es recomendada en adultos y niños después de la terapia inicial de enfermedad diseminada, retinitis, enfermedad neurológica o enfermedad GI con recaída.</li> </ul>

## 18. INFECCIONES POR VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS) <sup>1</sup>

---

- Aciclovir es la droga de elección para el tratamiento local y diseminado de las infecciones por VHS en lactantes y niños, independientemente de su condición de infección por el VIH **(AI)**.
- La enfermedad neonatal por VHS debe ser tratada con aciclovir IV a 20 mg/k/dosis cada 8 h durante 21 días para la infección del SNC y diseminada, y 14 días para la infección cutáneo-mucosa **(AI)**.
- En la forma neurológica, debe repetirse una punción lumbar previa a la suspensión del tratamiento con aciclovir. En caso de persistencia de PCR VHS positiva en LCR debe prolongarse el aciclovir durante 7 días más **(BII)**.
- Se recomienda iniciar tratamiento supresivo con aciclovir 300 mg/m<sup>2</sup> cada 8 h VO durante 6 meses a aquellos neonatos con infección diseminada, cutaneomucosa y neurológica. Esta medida ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de recurrencia y mejora el desarrollo neurológico posterior **(AI)**.
- Para el primer episodio de lesiones orolabiales o genitales en niños y adolescentes con VIH se pueden tratar con 7 a 10 días de aciclovir oral **(AI)**.
- Los niños con inmunodepresión severa y lesiones mucocutáneas moderadas a severas deberían ser tratados inicialmente por vía IV y podrían requerir tratamientos más prolongados **(AI\*)**.
- Las lesiones mucocutáneas recurrentes generalmente se tratarán con 5 días de aciclovir oral **(AI\*)**.
- Las alternativas a aciclovir oral en adolescentes y adultos incluyen valaciclovir y famciclovir **(AI\*)**.
- Los pacientes con necrosis retinal aguda deben recibir TARV más tratamiento con aciclovir IV por 10-14 días, seguidos de profilaxis con aciclovir o valaciclovir por 4-6 semanas **(AIII)**.
- Para la queratoconjuntivitis se usa trifluridine local (no disponible en el país) o aciclovir oral solo, algunos expertos indican la combinación **(AII\*)**.
- El tratamiento de elección para las infecciones resistentes a aciclovir es el foscarnet **(AI\*)**.
- Niños y adolescentes con herpes labial o genital recurrente pueden recibir diariamente terapia supresiva con aciclovir oral **(AI\*)**, otras opciones serían Valaciclovir y famciclovir **(AI\*)**.

## 19. VIRUS VARICELA ZÓSTER:

---

### Prevención de la exposición: <sup>1</sup>

1. Niños y adultos infectados por el VIH que no tienen evidencia de inmunidad a la varicela deben evitar la exposición a personas con varicela o zóster **(AIII)**.

### Profilaxis pre- exposición, vacunación: <sup>1,31,32</sup>

1. Los contactos familiares de pacientes infectados por el VIH deben recibir la vacuna contra la varicela si carecen de evidencia de inmunidad para evitar la posibilidad de transmisión de virus salvaje de la varicela-zóster a sus contactos con infección por VIH **(AIII)**.
2. Se recomienda la vacunación frente a la varicela en todos los niños con infección por el VIH con porcentaje de linfocitos CD4  $\geq 15\%$  en los menores de 5 años y un porcentaje de linfocitos CD4  $\geq 15\%$  y recuento  $\geq 200/\text{mm}^3$  en los mayores de esta edad durante por lo menos 6 meses **(AII)**.

3. Los niños entre 12 meses y 12 años de edad deben recibir dos dosis, la primera a los 15 meses y un refuerzo a los 4-6 años. Si se aplicara en otro momento, se podrá administrar la segunda dosis con un intervalo mínimo de tres meses con respecto a la primera dosis. Los mayores de 13 años de edad, deben recibir dos dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas entre ambas. Considerar previamente la posibilidad de realizar serología para varicela, para evaluar la inmunidad frente al virus si el antecedente de haber tenido la enfermedad fuese negativo o incierto **(AIII)**.

**Profilaxis primaria, postexposición:** indicada para pacientes sin antecedente de varicela o con serología negativa o sin antecedente de vacunación. Algunos expertos recomiendan la profilaxis con inmunoglobulina a pacientes con inmunocompromiso severo (categoría 3 de CDC) y con alta carga viral de VIH **(BIII)**. Algunos expertos recomiendan iniciar aciclovir con la aparición del rash.

1. Inmunoglobulina: inmunoglobulina VVZ intramuscular tan pronto como sea posible (idealmente dentro de las 96 horas, pero potencialmente beneficioso hasta 10 días) después del contacto cercano **(AII)**. No disponible en nuestro país.
2. Una alternativa a la inmunoglobulina VVZ es la inmunoglobulina IV estándar que debe administrarse dentro de las 96 horas del contacto.
3. Cuando no es posible el uso de inmunoglobulina, algunos expertos recomiendan el uso de aciclovir vía oral a partir del 7° o 10° día desde el contacto con el caso índice.

#### **Tratamiento:** <sup>1</sup>

- Niños con categoría 1 y 2 de CDC y varicela leve: aciclovir vía oral 80 mg/kg/día cada 6 h durante 7 a 10 días o hasta 48 horas sin aparición de nuevas lesiones.
- Niños con categoría 3 de CDC o varicela grave: aciclovir intravenoso 30 mg/kg/día cada 8 h durante 7 a 10 días o hasta 48 horas sin aparición de nuevas lesiones.
- Para pacientes con zóster no complicado e inmunodepresión moderada: aciclovir oral por 7 a 10 días.
- En casos de zóster diseminado, multi metamérico o pacientes con inmunodepresión grave se indica aciclovir IV hasta la resolución del compromiso cutáneo y visceral. Luego puede pasar a aciclovir oral hasta completar 10 a 14 días totales.
- Necrosis retiniana externa progresiva: aciclovir o ganciclovir IV más foscarnet IV más ganciclovir intravítreo **(AIII)**. La cirugía de la retina adyuvante se recomienda a veces, junto con corticosteroides y/o dosis bajas de aspirina **(BIII)**.
- Necrosis retiniana aguda: aciclovir IV durante 10 a 14 días seguido por valaciclovir vía oral durante 4 a 6 semanas.
- Alternativas a aciclovir oral en adolescentes mayores incluyen valaciclovir y famciclovir **(AI)**.
- El tratamiento de elección para los casos de VVZ resistentes a aciclovir es el foscarnet IV durante 7 días **(AII)** o hasta que no haya nuevas lesiones durante al menos 48 horas **(AIII)**.

## **20. VIRUS HERPES HUMANO TIPO 8 (VHH-8)**

---

- Se recomienda la supresión eficaz de la replicación del VIH con el TARV para reducir el riesgo de sarcoma de Kaposi asociado al virus del herpes humano 8 (VHH-8) **(AIII)**.
- No se recomienda la prueba de rutina para identificar pacientes seropositivos para el VHH-8 seropositivos **(BIII)**.

- La supresión eficaz de la replicación del VIH está indicada para todos los pacientes con evidencia de SK activos y otros trastornos linfoproliferativos malignos asociados al virus del herpes humano 8 **(AIII)**.
- Se recomienda el uso de ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral para el tratamiento de la enfermedad multicéntrica de Castleman asociada a VHH-8 **(BIII)** y puede ser un complemento útil para el tratamiento del linfoma primario de cavidades asociado a HHV-8 **(BIII)**.
- La quimioterapia adecuada, en combinación con el TARV, se debe considerar para los pacientes con sarcoma de Kaposi visceral o linfoma primario de cavidades **(BII \*)**.

## 21. COINFECCIONES VIH/ HEPATITIS B

### Epidemiología: <sup>1,33</sup>

En los pacientes con infección por el VIH, la Hepatitis B tiene un mayor riesgo de evolucionar al estado de portador crónico y producir una enfermedad rápidamente progresiva.

Los lactantes tienen un 90% de riesgo de evolucionar hacia la cronicidad. Las tasas de seroconversión tras la vacunación son más bajas que en la población general y sólo un 25-50 % de los niños alcanzan títulos protectores de anticuerpos. El título de anticuerpos disminuye más rápidamente que en la población general. Aproximadamente el 42 % de los niños infectados por el VIH que seroconvierten después de la serie de tres dosis mantienen títulos de anticuerpos protectores a los 13-18 meses de la inmunización.

### Marcadores serológicos: <sup>1</sup>

El HBsAg es el primer marcador detectado en suero y precede a la elevación de las transaminasas y al inicio de los síntomas.

El HBeAg se correlaciona con la replicación viral, la actividad de la ADN polimerasa, la infectividad y la severidad de la enfermedad hepática.

En las infecciones autolimitadas, el HBsAg se elimina en 1 a 2 meses y el anti HBs aparece durante el período de convalecencia. Anti HBs indica inmunidad contra el VHB.

La seroconversión de HBeAg se define como la pérdida del HBeAg seguida de la producción de anticuerpos de tipo anti HBe que normalmente indica el paso del estado de infección activa al de portador inactivo.

### Tamizaje: <sup>1,33</sup>

1. Todas las mujeres embarazadas deben hacerse la prueba de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante una visita prenatal temprana **(AI)**. La prueba debe repetirse al final del embarazo para las mujeres con HBsAg negativos en alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) **(BIII)**.
2. Los lactantes, niños y adolescentes con diagnóstico de infección por el VIH deben ser testados para Hepatitis B con la determinación de HBsAg tan pronto como sea posible después del diagnóstico de VIH **(AII)**.
3. Los recién nacidos de madres con HBsAg positivo deben testarse con HBsAg y anti HBs una vez completada la vacunación, entre los 9 y los 12 meses de vida (al menos 2 meses posteriores de haber completado el esquema de vacunación) **(AI)**.

### Inmunización: <sup>1,33</sup>

1. Todos los recién nacidos de madres HBsAg positivas, incluidas las mujeres infectadas por el VIH, deben recibir la vacuna monovalente contra la hepatitis B al nacimiento y la inmunoglobulina para

hepatitis B lo más precozmente posible (hasta 1 semana de nacido). Luego recibirán las dosis del calendario oficial de inmunizaciones a los 2, 4 y 6 meses en forma de vacuna quintuple (Hepatitis B, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* y difteria) **(AI)**.

2. A los 11 años de edad se indicará un esquema de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) con vacuna monovalente a aquellos niños que no estén inmunizados.
3. Una vez completo el esquema primario contra la Hepatitis B deben ser testeados mediante la determinación de anti-HBs y HBsAg 1-2 meses después de completar la serie de vacunación. Si los niveles de anti-HBs son <10 mUI / ml y el resultado del HBsAg es negativo, deben ser revacunados con una segunda serie de 3 dosis de la vacuna contra el VHB y deberán ser re-testeados 1 a 2 meses después con anti-HBs **(AIII)**.

### Tratamiento de la Hepatitis B crónica: <sup>1,33</sup>

1. La terapia antiviral no se justifica en niños sin enfermedad hepática necroinflamatoria **(BIII)**. El tratamiento no se recomienda para niños con infección crónica por VHB inmunotolerantes (es decir, con niveles de transaminasas séricas normales, HBeAg positivo, a pesar de ADN del VHB detectable) o portadores inactivos (por ejemplo, con niveles de transaminasas normales, HBeAg negativos, a pesar de ADN del VHB detectable) **(BII)**.
2. Las indicaciones para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en los niños coinfectados VIH/VHB son los mismos que en los niños mono infectados por el VHB:
  - a. Evidencia de replicación viral: carga viral de VHB en suero mayor a 10.000-100.000 UI/ mL durante más de 6 meses y elevación persistente de los niveles de transaminasas séricas (por lo menos dos veces el límite superior de la normalidad durante > 6 meses), o
  - b. Evidencia de hepatitis crónica en la biopsia hepática **(BII)**.

### Esquemas antivirales: <sup>33,34</sup>

1. Niños con coinfección por el VIH/ VHB que requieren tratamiento para el VHB y se encuentran recibiendo un esquema con lamivudina (o emtricitabina) puede incluirse el IFN-  $\alpha$  **(BIII)**, o adefovir si puede recibir dosis de adultos **(BIII)** o usar tenofovir disoproxil fumarato (TDF) si el niño tiene más de 2 años de edad **(BIII)**.
2. Lamivudina y emtricitabina deben ser consideradas intercambiables para el tratamiento de la hepatitis B crónica, pero no aditivas **(BIII)**.
3. Niños coinfectados VIH/VHB: deben mantener de manera indefinida el tratamiento con lamivudina y otras drogas con actividad con VHB incluso si la seroconversión de HBeAg ocurre **(CIII)**.

## 22. COINFECCIÓN VIH/ HEPATITIS C:

---

### Epidemiología: <sup>1,34</sup>

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en niños es menor que en adultos. Oscila entre 0,5% (en Europa Occidental) hasta 10 a 15% (en África). La epidemiología en pediatría ha cambiado en las últimas décadas, con una disminución de las infecciones a partir de productos sanguíneos mientras que la transmisión a partir de madres infectadas se ha mantenido sin cambios. Sin embargo, en los países donde el uso de heroína y otras drogas intravenosas es frecuente en la población de niños y adolescentes se ha observado un incremento de casos de esta infección.

## Vías de transmisión: <sup>34</sup>

La principal vía de contagio en niños es a partir de la infección materna. Se calcula que el 5% de los niños nacidos de mujeres con VHC adquieren la infección. El riesgo de transmisión aumenta con la viremia elevada y la infección por el VIH. Los adolescentes pueden adquirir la infección mediante conductas de riesgo tales como el uso de drogas intravenosas o intranasales o al compartir equipos de tatuajes.

## Manifestaciones clínicas:

El recién nacido puede presentar bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), muerte neonatal, necesidad de internación en el período neonatal. Algunos lactantes pueden tener una fase inicial de elevación de las transaminasas y viremia elevada. Independientemente de los síntomas, alrededor del 25 al 50% de los lactantes infectados controlarán la infección en forma espontánea.

La enfermedad hepática generalmente es de lenta evolución y la cirrosis o el hepatocarcinoma son infrecuentes. Algunas comorbilidades como la obesidad y la coinfección con el VIH pueden acelerar su progresión clínica.

## Diagnóstico: <sup>34</sup>

**I. Exposición perinatal:** todo recién nacido hijo de una mujer con infección por el VHC debe ser estudiado:

- Niño menor de 18 meses de edad: detección de ARN viral en sangre por técnicas de biología molecular (reacción en cadena de polimerasa, real time cuantitativa qRT-PCR). Al menos una determinación entre los 2- 6 meses de edad y otra a los 12 meses **(AII)**.
- Niño mayor de 18 meses de edad: una sola determinación de anticuerpos IgG VHC, un resultado positivo debe confirmarse mediante la detección de ARNVHC por PCR **(AI)**.

## Según los resultados podemos definir: <sup>34</sup>

### I. Infección excluida:

a. Dos PCR VHC negativa realizada entre los 2 a 6 meses de edad y a los 12 meses y una serología negativa a los 18 meses de edad **(BI)**.

### 2. Infección confirmada:

a. Dos PCR VHC positivas separadas por al menos 3 meses durante el primer año de vida **(BI)** o

b. Una serología VHC positiva luego de los 18 meses de edad confirmada con PCR VHC **(BI)**

- Los niños con serología reactiva a los 18 meses de edad deben realizarse CVVHC a los 3 años de edad para definir infección crónica por el VHC **(AI)**
- Los hermanos de un niño con diagnóstico de infección por el VHC que sean hijos de la misma madre deben ser estudiados para detectar la infección **(CI)**

**2. Exposición no perinatal:** se recomienda estudiar a niños y adolescentes con evidencia clínica de hepatitis, incluida una elevación inexplicada de transaminasas **(BI)**, infección por el VIH **(AI)**, víctimas de abuso sexual o con antecedentes de múltiples parejas sexuales **(BI)**, también ante la sospecha o antecedentes de uso de drogas ilícitas **(BII)**.

• En aquellos niños con infección confirmada debe realizarse la genotipificación para guiar la selección y la duración del tratamiento **(BII)**.

## Tratamiento en niños: <sup>34</sup>

- El objetivo del tratamiento es alcanzar la cura de la infección para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones **(AI)**.
- Se debe lograr carga viral indetectable en sangre a las 12 semanas luego de un tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) **(AI)**.

- Todos los niños con infección crónica por elVHC deben ser considerados para recibir tratamiento **(AI)**.
- La biopsia hepática no está indicada de rutina, pero cada caso debe ser evaluado en forma individual **(AI)**.
- No debe retrasarse el inicio del tratamiento en presencia de fibrosis y cirrosis, manifestaciones extrahepáticas y comorbilidades que aumentan el riesgo de progresión de enfermedad hepática (trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos y tratamientos inmunosupresores) **(AI)**.
- En niños menores de 3 años de edad: no se recomienda el tratamiento antiviral debido a que presentan una tasa de curación espontánea que oscila entre 12- 65% y no se conocen los eventos adversos asociados a drogas en este grupo etario **(BII)**.
- En niños menores de 12 años de edad el inicio del tratamiento debe ser individualizado según genotipo, gravedad de la enfermedad hepática, potenciales eventos adversos asociados, posibilidad de respuesta y comorbilidades **(CI)**. Entre los 3 y 12 años de edad pueden usarse antivirales de acción directa (AAD) como ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir.
- No se recomienda el tratamiento con esquemas de interferón pegilado y ribavirina en niños menores de 12 años de edad **(CI)**.
- Los esquemas libres de interferón son la mejor opción en niños mayores de 12 años de edad con un peso mayor de 35 kg **(CI)**.
- A partir de los 12 años de edad, la FDA aprobó el uso de los antivirales de acción directa ledipasvir/sofosbuvir.
- Los niños que no reciben tratamiento deben ser evaluados anualmente con transaminasas, bilirrubina, albúmina, carga viral VHC y hemograma con plaquetas para detectar enfermedad hepática crónica. Realizar coagulograma en presencia de cirrosis **(BII)**.
- En aquellos pacientes con enfermedad hepática significativa (por ej. cirrosis) se recomienda ecografía abdominal una o dos veces por año para vigilar la presencia de hepatocarcinoma. Esta situación es muy poco frecuente en pediatría **(BII)**.
- Ante la presencia de manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia, glomerulonefritis y fibrosis avanzada se debe iniciar tratamiento precoz para disminuir la morbimortalidad asociada **(CI)**.

### **Prevención:** <sup>34</sup>

- Todos los pacientes con infección por elVIH deben ser tamizados para VHC. La cesárea y la inhibición de la lactancia materna no han demostrado modificaciones en la transmisión perinatal. En caso de madres coinfectadas VIH/VHC la decisión debe basarse en el estado de la infección por el VIH **(AII)**.
- Los adolescentes deben ser informados sobre los riesgos de adquirir la infección por ciertos procedimientos tales como los tatuajes y *piercings*, evitar el uso de drogas intravenosas y relaciones sexuales no protegidas **(BIII)**.
- Debe informarse a los padres que la infección por elVHC no se transmite por contacto casual y que por lo tanto los niños infectados no constituyen un riesgo para otros niños. Pueden participar en actividades escolares, deportes y otras actividades sin restricciones **(BI)**.
- Se debe educar a los miembros de la familia y a los niños infectados sobre las vías de transmisión. Deben tener conocimiento sobre las precauciones universales a implementar en el hogar y en la escuela, evitando la exposición a la sangre **(BI)**.
- Ante la presencia de derrame de sangre (incluida sangre seca) usar guantes y limpiar el área del derrame con lavandina diluida (1 en 10 partes de agua) **(BI)**.

- Las personas infectadas deben evitar compartir cepillos de dientes, rasuradoras, alicates, pinzas de depilación, entre otros elementos de uso personal que podrían contaminarse con sangre, para evitar la transmisión de la infección.
- Todos los niños deben recibir esquemas completos contra VHB y VHA. Una vez terminado el esquema, debe evaluarse la seroconversión (títulos mayores de 10 UI/mL para VHB y detección de IgG anti VHA).
- Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol debido a que el alcohol favorece a la progresión de la infección **(BI)**.
- No existe evidencia de que el uso de paracetamol favorezca la progresión de la infección en pacientes con función hepática normal. Deben usar dicho fármaco en las dosis recomendadas durante el menor tiempo posible **(BII)**.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Acceso: Mayo de 2022.
2. Githinji L, Zar H. Respiratory complications in children and adolescents with Human Immunodeficiency Virus. *Pediatr Clin N Am* 2021; 68:131–145.
3. du Plessis A, Andronikou S, Zar H. Chest imaging findings of chronic respiratory disease in HIV-infected adolescents on combined antiretroviral therapy. *Pediatr Respir Rev* 2021; 38:16–23
4. Boettiger D, Thien An V, Lumbiganon P et al. Severe recurrent bacterial pneumonia among children living with HIV. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41: e208–e215.
5. Durlach R, Freuler C, Messina M y col. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita 2020. *Medicina (Buenos Aires)* 2021; 81:257-268.
6. Berger J, Aksamit A, Clifford D et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013; 80:1430-1438.
7. Anand P, Hotan G, Vogel A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6: e618.
8. Akram S, Anwar M, Thandra K, et al. Bacillary Angiomatosis. [Updated 2021 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448092/>
9. Mosepele M, Mazo D, Cohn J. Bartonella infection in immunocompromised hosts: immunology of vascular infection and vasoproliferation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 612809.
10. Koehler J, Sánchez M, Tye S et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003; 37:559-566.
11. Pons I, Sanfeliu I, Nogueras M et al. Seroprevalence of Bartonella spp infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008; 8:58.
12. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41:677–701.

13. Marcos L, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:295–301.
14. Rodríguez-Pérez E, Arce-Mendoza A, Montes-Zapata E et al. Opportunistic intestinal parasites in immunocompromised patients from a tertiary hospital in Monterrey, Mexico. *Infez Med* 2019; 27:168-174.
15. Scapellato P, Bottaro E, Rodríguez-Brieschke M. Mother-child transmission of Chagas disease: ¿could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42:107-109.
16. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI-PLUS. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2022.
17. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 22: e2907.
18. Benatar A, Danesi E, Besuschio S et al. Prospective multicenter evaluation of real time PCR kit prototype for early diagnosis of congenital Chagas disease. *EBioMedicine* 2021;69: 103450.
19. Saag M, Graybill R, Larsen R et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 710-8.
20. Pappas P, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1775-83.
21. Avery R, Shah S, Licht D et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med*. 2010; 363: 891-3.
22. Ekeng B, Edem K, Amamilo I et al. Histoplasmosis in children; HIV/AIDS not a major driver. *J Fungi (Basel)* 2021, 7, 530.
23. Ekeng B, Edem K, Akintan P et al. Histoplasmosis in African children: clinical features, diagnosis and treatment. *Ther Adv Infect Dis* 2022; 9: 20499361211068592
24. Perez F, Caceres D, Ford N et al. Summary of guidelines for managing histoplasmosis among people living with HIV. *J Fungi (Basel)* 2021; 7: 134.
25. Fischer G, Mocelin H, Severo C et al. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 4:172- 177.
26. Diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington, D.C.: PanAmerican Health Organization and World Health Organization; 2020.
27. Galgiani J, Ampel N, Blair J et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2016;63: e112-146.
28. Luck S, Wieringa J, Blázquez-Gamero D et al. Congenital Cytomegalovirus: A European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 12:1205-1213.
29. Kimberlin D, Lin C, Sánchez P et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16–25.
30. Kimberlin D, Jester P, Sánchez P et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933–943.
31. Civen R, Marin M, Zhang J et al. Update on Incidence of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination, Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:1132- 1136.

32. Son M, Shapiro E, LaRussa P et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201:1806-1810.
33. Comisión de HIV/ SIDA de la Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones de diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV. Tratamiento de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Manejo de las comorbilidades. 2019.
34. Comisión de HIV/ SIDA de la Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. 2020.