UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE SALUD HUMANA

NIVEL DE POSTGRADO

ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA

Infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, relacionadas al conteo bajo de linfocitos CD4 que acuden al Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo mayo 2013 - septiembre 2014.

Tesis de grado previo a la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR: Dr. Pablo Andrés Fernández Trelles

DIRECTOR: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc, Oncólogo Clínico

Loja - Ecuador

2015

CERTIFICACIÓN

El suscrito, Dr. Raúl Pineda Ohoa, Docente de la Universidad Nacional de Loja, certifica que el egresado Pablo Andrés Fernández Trelles, realizó la tesis de postgrado previo a la obtención del título de Medicina Interna titulada: "Infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, relacionadas al conteo bajo de linfocitos CD4 que acuden al Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo mayo 2013 - septiembre 2014", bajo mi dirección, habiendo cumplido con las disposiciones reglamentarias establecidas para el efecto.

Dr. Raúl Pineda Ochoa

AUTORÍA

Las ideas, opiniones y contenidos expuestos en el presente trabajo de investigación y que aparecen como propias son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta investigación sin previo permiso escrito por parte del autor.

Pablo Andrés Fernández Trelles

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo, Pablo Andrés Fernández Trelles declaro ser autor de la tesis titulada: "Infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, relacionadas al conteo bajo de linfocitos CD4 que acuden al Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, durante el periodo mayo 2013 - septiembre 2014." Como requisito para optar el grado de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA; autorizo al Sistema Biliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el repertorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la universidad. La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice el tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los cinco días del mes de marzo del dos mil quince.

Dr. Fernández.

.....

Pablo Andrés Fernández Trelles

Cédula: 1103877997

Correo electrónico: paamfer@gmail.com

Teléfono: 0984397530

Director de tesis: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.

Tribunal de grado: Presidente: Dr. Fernando Patricio Aguirre Aguirre, Mg. Sc.

Vocal: Dra. Sara Felicita Vidal Rodriguez, Internista.

Vocal. Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán, Mg. Sc.

DEDICATORIA

A mi estimado padre, por los ejemplos de perseverancia, constancia y sabiduría que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, por sus consejos y apoyo incondicional.

Al Dr. Raúl Pineda por su asesoria en éste trabajo investigativo.

Al personal de la Clinica del Sida del HRIA que me proporcionaron información necesaria para el desarrollo de la investigación

ÍNDICE

pág.

Lista de contenidos

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

2. RESUMEN 2

3. ABSTRACT 3

4. INTRODUCCIÓN 5

5. REVISIÓN DE LITERATURA 10

5.1. Antecedentes históricos del VIH-sida. 10

5.2. Transmisión del virus VIH 10

5.3. Factores de riesgo 11

5.3.1. Carga viral 11

5.3.2. Enfermedades de transmisión sexual. 12

5.3.3. La falta de circuncisión 12

5.4.4.Antecedentes genéticos 12

5.4. Etiopatogenia 12

5.4.1. Estructura y componentes de VIH 12

5.4.2. Ciclo biológico de VIH 13

5.5. Patogenia y fisiopatologia 14

5.6. El VIH 1 y el VIH 2. 17

5.7. Historia natural 17

5.7.1. Infección aguda. 18

5.7.2. Infección crónica. 18
5.8. Estadíos de la infección 20
5.9. Manifestaciones clínicas 20
5.9.1. Infección asintomática 21
5.9.2. Evolución temporal 21
5.9.3. Signos y síntomas 21
5.9.4. Síntomas constitucionales 21
5.9.5. Adenopatías 22
5.9.6. Hallazgos orofaríngeos. 22
5.9.7. Ulceración mucocutánea dolorosa 22
5.9.8. Erupciones 22
5.9.9. Síntomas gastrointestinales 23
5.9.10. Hallazgos neurológicos 23
5.10. Infecciones oportunistas 23
5.10.1. Infección por mycobaterium tuberculosis 23
5.10.2. Neumonía por pneumocystis jiroveci 30
5.10.3. Infección por mycobaterium avium complex. MAC 33
5.10.4. Candidiasis mucocutánea. 35
5.10.5. Histoplasmosis 37
5.10.6. Toxoplasmosis cerebral 39
5.10.7. Enfermedad por citomegalovirus. 40
5.10.8. Enfermedad por virus del herpes simple. 43
5.10.9. Virus del papiloma humano 44
5.10.10. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. LMP 46
5.10.11. Neumonía Bacteriana aguda. 48
6. METODOLOGÍA 52

6.1. Tipo de estudio 52
6.2. Tiempo y lugar 52
6.3. Universo y muestra 52
6.4. Criterios de inclusión y exclusión 53
6.5. Medición de las variables 53
6.6. Instrumento y recolección de información 53
6.7. Hipotesis 54
7. RESULTADOS 55
8. DISCUSIÓN 59
9. CONCLUSIONES 62
10. RECOMENDACIONES 63
11. BIBLIOGRAFÍA 64

RESUMEN

La presente investigación se efectuó con el fin de conocer la correlación entre infecciones oportunistas con el contaje bajo de linfocitos CD4 (cúmulo de diferenciación 4) en pacientes VIH (virus de inmunodeficiencia humana) positivos que acuden al Hospital Regional Isidro Ayora, desde mayo 2013 a septiembre 2014. Fue un estudio observacional, tranversal, de correlación. Se utilizó un cuestionario diseñado con variables sociodemográficas y clínicas. Se tomó información a través del expediente médico de los pacientes. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de VIH positivos confirmados con prueba de Western blot cuya edad oscile entre los 13 a 75 años de edad, que presenten sintomatologia de infección y tengan cuantificación de linfocitos CD4 previo a la infección. Las variables analizadas fueron: género, grupo de edad, tipo de exposición al VIH, recuento de linfocitos CD4 e infecciones oportunistas. Se estudió a 158 pacientes. Al realizar el análisis se evidenció que la presencia de enfermedad oportunista con un conteo disminuido de linfocitos CD4 se arrojó resultados estadísticamente significativos, puesto que en el estadio 3 (<200 cél/mm^3) y 2 (200-500 cél/mm^3) de la enfermedad se reportaron 15 (ME: 103 cél/mm^3) (SD 64,8) (p<001) y 14 (ME: 318,2) (SD 75,5) (p<001) casos respectivamente. Sólo hubo 6 pacientes (ME: 568,67 cél/mm^3) (SD 64,8) (IC 95% 489,1-648,2) (p<001) con un recuento superior a 500 cél/mm^3. Se concluye que las infecciones oportunistas se relacionaron significativamente con un recuento bajo de linfocitos CD4 positivos. Palabras claves: Infección oportunista; linfocitos CD4; VIH; recuento bajo.

ABSTRACT

This research was conducted to know the correlation between opportunistic infections with low CD4 cell count (cluster of differentiation 4) in HIV positive patients (human immunodeficiency virus) attending the Regional Hospital Isidro Ayora, from May 2013 to September 2014. It was a, transversal, observational study of correlation. A questionnaire designed to sociodemographic and clinical variables was used. Information was taken through the medical records of patients. Inclusion criteria were patients with positive HIV diagnosis confirmed by Western blot test whose age range between 13-75 years of age, presenting symptomatology of infection and CD4 lymphocytes were quantified prior to infection. The variables analyzed were: gender, age, type of exposure to HIV, CD4 count and opportunistic infections. We studied 158 patients. When performing the analysis it was shown that the presence of opportunistic disease with a CD4 count decreased count, gave statistically significant results, as in stage 3 (<200 cells / mm3) and 2 (200-500 cells / mm3) of illness, were reported 15 (ME 103 cells / mm3) (SD 64.8) (p <.001) and 14 (ME: 318.2) (SD 75.5) (p <001) cases respectively. There were only 6 patients (ME: 568.67 cells / mm3) (SD 64.8) (95% CI 489.1 to 648.2) (p <001) with more than 500 cells / mm3 count. It was concluded that opportunistic infections were significantly associated with low CD4 positive lymphocytes. Keywords: Opportunistic infection; CD4 lymphocytes; HIV; low count.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se han observado a las infecciones oportunistas y diversos tipos de cáncer como complicaciones importantes de esta infección. La frecuencia y los tipos de las infecciones oportunistas son variables, se han observado diferencias regionales en relación con algunos factores ambientales, como las pobres condiciones sanitarias en los países en vías de desarrollo, además de las diferencias relacionadas con factores intrínsecos del individuo infectado como la depresión de la respuesta inmune.

En el 2012 se estimó que 35.3 millones de personas vivían con el VIH.[1] En África subsahariana, sobre todo el sur de África, tiene la mayor carga mundial de VIH (70.8%). La epidemiología global de la infección por el VIH ha cambiado notablemente como consecuencia de la ampliación del acceso a la terapia antirretroviral; en el 2012, 9.7 millones de personas en países de bajos ingresos y medianos ingresos habían comenzado la terapia antirretroviral.[2]

La prevalencia mundial del VIH se ha incrementado de 31.000.000 en el 2002, a 35.3 millones en 2012, debido a que la gente que comienza con terapia antiretroviral (TAR) están viviendo más tiempo, mientras que la incidencia mundial ha disminuido de 3.3 millones en el 2002, a 2.3 millones en el 2012. La reducción de la incidencia mundial del VIH es en gran parte debido a la reducción de la transmisión heterosexual. Actitudes positivas hacia las personas que se inyectan drogas (sobre todo en Europa Oriental) como restricción en la aplicación del tratamiento de sustitución de opiáceos y programas de agujas y jeringas, son estrategias eficaces de prevención que reducen la transmisión del VIH.[3]

La infección por VIH reduce la capacidad del sistema inmunológico para combatir las infecciones. Ciertas bacterias, virus, hongos y otros organismos, que no suelen causar infecciones en personas sanas, pueden causar infecciones en personas con un sistema inmunológico debilitado; éstos se

llaman infecciones oportunistas. Una manera de medir la resistencia del sistema inmunológico de un paciente con VIH es medir el recuento de células CD4 T. Cuando el recuento de células T está por debajo de 200 células/microlitro, el paciente ha desarrollado SIDA y está en riesgo de infecciones oportunistas.

Una enfermedad oportunista como lo es la tuberculosis continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países de ingresos bajos y medianos ingresos, especialmente en África.[4] La tuberculosis se duplicó en un año después de la infección por el VIH, con una incidencia muy alta de 25.7 por 100 personas por año en pacientes con recuentos de células T CD4 inferiores a 50 cél/ml.[5]

En nuestro país, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador no reporta índices de prevalencia de enfermedades oportunistas. No hay acuerdo sobre la cifra precisa del número acumulado de personas que viven con VIH desde que se reportó el primer caso. Justamente una de las grandes debilidades que tiene el país es la falta de un sistema de información y notificación sobre VIH eficiente y adecuado; sin embargo, se evidencia y acepta que existe un alto subregistro de los casos de VIH y de sida.

La infección por VIH sin tratamiento se caracteriza por el agotamiento progresivo de las células CD4 T, lo que aumenta el riesgo de coinfección con patógenos normalmente controladas por la respuesta inmune innata y adaptativa. Aunque los mecanismos que conducen a la depleción de células CD4 T son complejos, la susceptibilidad a las infecciones oportunistas en general se ha asociado con la disminución progresiva en los recuentos de células CD4 T.[6]

Actualmente, en el período post-TAR (terapia antirretroviral), las enfermedades oportunistas están relacionadas principalmente con el diagnóstico tardío y/o presentación a la atención, la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral y la resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales.[7]-[8] El diagnóstico y/o

presentación tardía de la atención es una de los aspectos más desafiantes de la epidemia del VIH.

Menores tasas de enfermedades oportunistas también se han asociado con un marcado descenso de la mortalidad, lo que sugiere que en la era del tratamiento antirretroviral potente, el riesgo de mortalidad está relacionada con el evento definitorio específico de SIDA.[9]

Durante muchos años las principales intervenciones para mejorar y prolongar la vida de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana fueron la profilaxis de las infecciones oportunistas y la asistencia por profesionales con experiencia en sida.[10] En los países con pocos recursos económicos, estas infecciones son todavía muy frecuentes y constituyen la principal causa de mortalidad asociada al VIH.

Muchos pacientes desconocen su condición y tienen su diagnóstico debutando con una enfermedad oportunista, otros conocen su diagnóstico pero no realizan tratamiento (a pesar de tener indicación) por factores psicosociales. Además pacientes bajo tratamiento no alcanzan adecuada respuesta virológica e inmunológica por mala adherencia, problemas farmacocinéticos, etc.

Por los motivos antes expuestos, ésta investigación se desarrolló con el propósito de:

- Conocer la correlación entre infecciones oportunistas con el contaje bajo de linfocitos CD4 en pacientes VIH positivos que acuden al Hospital Regional Isidro Ayora, desde mayo 2013 a septiembre 2014.

- Determinar la frecuencia de infecciones oportunistas en los pacientes VHI positivos y estratificada por género, grupo etáreo y tipo de exposición.

- Conocer la prevalencia de infección oportunista según el recuento de linfocitos CD4 positivos basado en el estadío clinico de la enfermedad.

Este trabajo investigativo fue de carácter observacional, tranversal, de correlación.

La obtención de muestra significativa se basó en una estimación de proporción en una distribución normal con nivel de confianza del 95%, margen de error del 3% y heterogeneidad del 50%.

La recolección de la información se fundó en un cuestionario diseñado con variables sociodemográficas y clínicas. Se tomó información a través del expediente clínico completo que de cada uno de los pacientes y los resultados se formularon mediante frecuencia y porcentaje expresadas en tablas de (2x2) y estadigrafos.

Para la relación entre dos variables se comparó medias utilizando la prueba de análisis de varianza (Anova) de un factor basados en los estadios clínicos del Centro de Control de Enfermedades (CDC 2008). Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 22 y hoja de datos excel 2013.

Al realizar el análisis, se estudió a 158 pacientes. La prevalencia de infecciones oportunistas fue del 20,3% (IC 95% 13,9-26,6).

La media del recuento de linfocitos CD4-T en los pacientes que padecieron infecciones oportunistas fue de 264,31 cél/mm^3 (SD 190,3) (IC 95% 195,7-332,9) (p<001), teniendo como umbral de corte un contaje <500cél/mm^3.

En relación de la presencia de enfermedad oportunista con un conteo disminuido de LCD4+ se observan resultados estadísticamente significativos, puesto que en el estadio 3 (<200 cél/mm^3) y 2 (200-500 cél/mm^3) de la enfermedad se reportaron 15 (ME: 103 cél/mm^3) (SD 64,8) (p<001) y 14 (ME: 318,2) (SD 75,5) (p<001) casos respectivamente. Sólo hubo 6 pacientes (ME: 568,67 cél/mm^3) (SD 64,8) (IC 95% 489,1-648,2) (p<001) con un recuento superior a 500 cél/mm^3.

Para finalizar, ésta investigación se concluye, que la candidiasis vaginal fue la enfermedad oportunista que se presentó con más frecuencia, en 8 de 32 pacientes. El grupo etáreo donde se concentró la infección estuvo entre los 13 a 50 años y las infecciones oportunistas predominaron en personas heterosexuales con el 78,1%.

La frecuencia de infección oportunista fue muy superior en el estadio 3 (SIDA) y 2 de la enfermedad

Por último se puede destacar, que las infecciones oportunistas se relacionaron significativamente con un recuento bajo de linfocitos CD4+

.

REVISIÓN DE LITERATURA

5.1. Antecedentes históricos del VIH-sida.

Desde la descripción original en 1981 de un grupo inusual de casos de neumonía por Pneumocystis carinii y sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales previamente sanos, avances sustanciales en la comprensión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se han logrado. La identificación de un retrovirus citopático en 1983 y el desarrollo de una prueba serológica de diagnóstico para el VIH-1 en 1985 han servido de base para el desarrollo de mejoras en el diagnóstico.

Además, la terapia fue alterada dramáticamente con la introducción de los medicamentos antirretrovirales en 1987 y revolucionó el tratamiento de combinación, conocida como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en 1996. En los tres años siguientes a la introducción del TARGA, la mortalidad, el SIDA, los diagnósticos que definen al mismo, y todas las hospitalizaciones disminuyeron de 60 a 80 por ciento. El estudio EuroSIDA, comparó los períodos de tratamiento, pre-TARGA y TARGA más tarde (1998 a 2002), se observó una reducción sostenida de la mortalidad y la progresión a SIDA en el curso TARGA.[11]

El crecimiento mundial abrumador de la pandemia por el VIH se ha igualado por una explosión de información procedente delos campos de la virología del VIH, la patogenia (tanto inmunológica como virológica) y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio VIH, el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas con la infección por el VIH y el desarrollo de vacunas.[12]

5.2. Transmisión del virus VIH

La infección del VIH por lo general se adquiere por contacto sexual, exposición a sangre contaminada, o la transmisión perinatal.

La distribución de los modos de transmisión de la infección por el VIH varía en los distintos países. En las áreas con recursos limitados, el sexo vaginal es responsable del 70 a 80 por ciento de los casos de SIDA y el consumo de drogas, la transmisión perinatal y el uso de drogas inyectables (UDI) del 5 al 10 por ciento cada uno.[13] En contraste, durante los primeros 25 años de la epidemia en los Estados Unidos, el contacto sexual hombre a hombre y los UDI representaron alrededor de la mitad de los casos.[14]

El número estimado de casos de SIDA se mantuvo relativamente estable, pero el número de casos entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y los adultos y adolescentes heterosexuales aumentó, mientras que los casos entre los usuarios de drogas inyectables ha disminuido.[15]

La transmisión heterosexual era el modo más frecuente de contagio del VIH entre las mujeres.

En el Ecuador es de tipo concentrado, en la cual la prevalencia en la población general es menor a 1% y en poblaciones más expuestas (HSH fundamentalmente) es mayor al 5%.[16]

5.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la transmisión del VIH incluyen: la carga viral, la falta de circuncisión, el riesgo sexual, la presencia de enfermedades de transmisión sexual ulcerosa, el anfitrión y los factores genéticos.[17]

5.3.1. Carga viral

El factor más importante que aumenta el riesgo de transmisión sexual del VIH-1 es el número de copias por ml de plasma VIH-1 ARN (carga viral). La infección aguda por VIH, que causa una carga viral muy alta en el plasma en los primeros meses, es un importante motor de la epidemia del VIH.[18]

5.3.2. Enfermedades de transmisión sexual.

La presencia de enfermedades de transmisión sexual también aumenta el riesgo de adquirir el VIH como se demuestra en un estudio de 174 parejas monógamas de Uganda con discordante estado serológico del VIH.[19] La probabilidad de transmisión fue de aproximadamente cuatro veces mayor en los pacientes con úlcera genital en comparación con los que no tienen.

5.3.3. La falta de circuncisión.

La falta de circuncisión se asocia con el riesgo de transmisión del VIH en cohortes de parejas heterosexuales y los HSH.[20]

5.4.4.Antecedentes genéticos.

La similitud de los alelos HLA de clase I entre parejas discordantes VIH pueden afectar el riesgo de transmisión, mediante la selección de las cepas virales que son más propensos a escapar de la contención inmune de la pareja seronegativa.[21]

5.4. Etiopatogenia

5.4.1. Estructura y componentes de VIH

El VIH es un retrovirus de forma esférica y 100-120 nm de diámetro que está formado por un núcleo o core, un citoplasma y una membrana externa o envuelta. El core, constituido a su vez por una matriz y una membrana que la envuelve (nucleocápside), contiene dos cadenas de ARN, nueve genes (gag, pol, env, tat, rev, nef, vif, vpr y vpu) que regulan la replicación viral y tres enzimas (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa) esenciales para el ciclo vital del VIH. Tres de los mencionados genes codifican la formación de proteínas estructurales: gag la de las proteínas de la cápside (la p24 entre ellas) y de la matriz nucleares, pol la de las tres enzimas antedichas, y env la de la envuelta exterior. Los otros seis genes codifican otras tantas proteínas de igual denominación que desempeñan importantes funciones reguladoras en el ciclo biológico del VIH.[22]

La envoltura del VIH, que deriva de la membrana celular humana, a partir de la cual se forma durante el proceso de gemación de nuevas partículas, está integrada por una bicapa lipídica y una estructura proteica en forma de espícula, denominada Env, la cual está compuesta, a su vez, por la glicoproteína 41 (gp41), mediante la que se ancla a aquella, y la glicoproteína 120 (gp120) que se ubica en la zona externa de la gp41. Env es la encargada de interaccionar con el receptor CD4 y con los correceptores de quimiocinas CCR5 y CRCX4 de las células humanas, por lo que es esencial para la entrada en estas, y determina el tropismo celular del VIH. Además, es la responsable de que aún no exista una vacuna protectora frente a la infección por el VIH-1, ya que: a) la zona más externa de la gp120 tiene cinco regiones altamente variables; b) los azúcares que forman gran parte de su masa constituyen una malla exterior (escudo de glicanos) que impide la unión de los anticuerpos al VIH y c) el sitio donde se une con los correceptores CCR5 y CRCX4, su zona más vulnerable a la neutralización por anticuerpos, no existe realmente hasta que no se produce el cambio en la conformación de la gp120 inducido por la interacción con el receptor CD4 (enmascaramiento conformacional).[23]

5.4.2. Ciclo biológico de VIH

El blanco principal del VIH es la activación de los linfocitos CD4 T; la entrada es a través de las interacciones con los CD4 y los correceptores de quimiocinas, CCR5 o CXCR4. Otras células que portan CD4 y receptores de quimioquinas son también infectadas, incluyendo células T CD4 en reposo, monocitos y macrófagos, y células dendríticas. La infección por VIH-CD4 independiente de células puede ocurrir, en particular en los astrocitos[24] y las células epiteliales renales,[25] y la expresión génica posterior VIH tiene un papel importante en la patogénesis del trastorno asociada al VIH neurocognitivo (relacionado con astrocitos) y nefropatía (relacionado a las células epiteliales). Una gama de proteínas del huésped interaccionan con proteínas del VIH o ADN del VIH a cualquiera para restringir o promover la replicación del virus en tipos celulares específicos.

La transmisión del VIH a través de membranas mucosas se establece generalmente por un virus fundador, que tiene propiedades fenotípicas únicas que incluyen el uso de CCR5 en lugar de CXR4 para la entrada,[26] una mayor interacción con las células dendríticas, y la resistencia al interferón-α.[27] La transmisión del virus es fundador seguido por un rápido aumento de la replicación del VIH y luego una inducción notable de citoquinas inflamatorias y quimiocinas, que está en marcado contraste con la respuesta inicial mínima para otras infecciones virales crónicas, tales como la hepatitis B o hepatitis C.[28]

La carga viral después disminuye, el nivel de que se establece en gran parte es por las respuestas inmunes innatas y adaptativas. La matanza CD8 específica contra el VIH de las células infectadas productivamente mediadas por las células T ocurre pronto después de la infección, y la respuesta inmune adaptativa potente para el VIH selecciona para la aparición de mutaciones en epítopos clave, conduciendo a menudo a escape inmune.[29]

En algunos tipos de HLA, tales como individuos con alelo HLA-B27 infectadas con clado B, puede surgir una respuesta inmune efectiva, caracterizado por las células T específicas para el VIH con alta avidez, polifuncionalidad, y la capacidad de proliferar contra los péptidos inmunodominantes. Sin embargo, en casi todos individuos, el agotamiento progresivo de las células T específicas del VIH ocurre, caracterizados por una elevada expresión de muerte programada 1
(PD-1) en ambas células totales y específicas para el VIH T y una pérdida de la función efectora.[30]

5.5. Patogenia y fisiopatologia

La fisiopatología de la infección por el VIH/sida es un proceso sumamente complejo en el que están involucrados numerosos mecanismos del virus y del hospedador.[31] La secuencia de la misma se inicia, tras atravesar el VIH la barrera mucosa, con el atrapamiento de este por las células dendríticas, las cuales lo transportan por los conductos linfáticos aferentes hasta los ganglios linfáticos regionales. En ellos, entre el segundo y tercer día tras de la infección,

tiene lugar la presentación del VIH a los linfocitos CD4+ y la infección ulterior de los mismos. Una semana después de la infección se produce la diseminación hematógena del VIH a todos los órganos, la activación de los linfocitos CD4+, que al pasar del estado de latencia al activado se vuelven mucho más susceptibles a la infección por el VIH, y una rápida y masiva replicación de este, la cual, a su vez, provoca una gran destrucción de linfocitos CD4+. Esta es especialmente intensa (60-80 %) en el tejido linfoide intestinal (lámina propia de la mucosa y placas de Peyer), que constituye la diana principal del VIH, a consecuencia de la cual este resulta profundamente devastado.[32] Ya en esta fase inicial de la infección, el VIH se integra y acantona en sus reservorios celulares (principalmente linfocitos CD4+ en estado de reposo).

Entre las semanas 12 y 16 se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral, con lo que se inicia la fase crónica de la infección. No obstante, dicha respuesta inmunitaria resulta insuficiente, ya que, aunque logra reducir la replicación vírica, tanto la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ y de las células NK (natural killer) como la capacidad neutralizante de los anticuerpos específicos frente al VIH son incapaces de controlar la infección. Ello se debe a que este utiliza diversos mecanismos de escape, tales como: latencia en reservorios celulares, en los que está a salvo de las células CD8+, inhibición por Nef de la expresión de CD4 y HLA, gran variabilidad estructural de la envuelta, enmascaramiento de los epítopos de neutralización, evolución de variantes con mutaciones en los sitios cruciales para la interacción con HLA del hospedador, etc., que lo protegen de la acción de los anticuerpos.[33]

Como consecuencia de la depleción de linfocitos CD4+ en el tejido linfoide intestinal se produce un paso continuo de bacterias y otros microorganismos (translocación microbiana) a través de la mucosa intestinal. Esta translocación microbiana origina una hiperactivación persistente del sistema inmunitario,[34] la cual es responsable de una mayor activación de los linfocitos CD4+, y esta, a su vez, de un incremento de la replicación vírica y de la destrucción de los propios linfocitos CD4+, especialmente de los del tejido linfoide intestinal, que

se encuentran activados por la gran sobrecarga antigénica a la que constantemente están expuestos.

De esta forma se cierra el círculo vicioso que lleva a la debacle al sistema inmunitario. Hay que resaltar que esta destrucción afecta esencialmente a los linfocitos de fenotipo “memoria” (especializados en el reconocimiento de antígenos extraños), pues para adquirir esta función deben estar activados, y sobre todo a los específicos frente al VIH, con lo cual este aniquila de forma preferente los linfocitos encargados de reconocerlo, aumentando así el escape a la respuesta inmunitaria.[35]

No obstante, la activación inmunitaria no solo propicia la destrucción de los linfocitos CD4+ específicos, sino también de los linfocitos T restringidos contra otros antígenos, de los linfocitos B y de las células NK y presentadoras de antígenos.

Además de esta destrucción celular debida a un efecto citopático directo y a la apoptosis inducida por proteínas víricas (gp120, Tat, Vpr, etc.) así como a la propia respuesta inmunitaria (linfocitos CD8+, etc.), la depleción progresiva de células CD4+ obedece también a otros mecanismos no destructivos, entre los que cabe destacar: a) el bloqueo de la producción y maduración de sus precursores en el timo y la médula ósea; b) su secuestro en los ganglios linfáticos y el bazo; c) la senescencia y el agotamiento del sistema inmunitario provocados por la translocación microbiana intestinal, la replicación de virus herpes endógenos y el elevado número de ciclos de división celular que incesantemente han de efectuarse para intentar mantener el pool de linfocitos CD4+ (cada día se produce 1 billón de virones y se destruyen 108-109 billones de estas células[36] así como la fibrosis del tejido linfoide. En la etapa inicial de la infección predomina la destrucción directa y secundaria a apoptosis, mientras que cuando ya se ha establecido la respuesta inmunitaria intervienen también los otros mecanismos antedichos, los cuales llegan a ser los preponderantes en las fases avanzadas de la enfermedad.

Por último, la inflamación crónica resultante de la activación inmunitaria, a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias (interleucina 6 [IL6], factor de necrosis tumoral alfa [TNFa], etc.) y factores procoagulantes, origina daño endotelial y tisular sistémico, los cuales, a su vez, causan arteriosclerosis y diversas enfermedades no definitorias de sida.[37] El papel central de la activación inmunitaria en la patogénesis de la infección por el VIH es corroborado por la estrecha relación existente entre esta y la progresión de la enfermedad[38] y porque su ausencia es la principal característica diferencial de la infección por el VIH-1 respecto a la infección no patogénica producida por el virus de la inmunodeficiencia del simio Sooty mangabey (SIVsm), en la que sí existe también una elevada replicación viral.[39] Del mismo modo, la menor capacidad patogénica de la infección por el VIH-2 se debe a la menor activación inmunitaria que se produce en ésta.

5.6. El VIH 1 y el VIH 2.

El VIH-1 se encuentra en todo el mundo; sino se trata, casi siempre progresa a sida. El VIH-1 se puede dividir en diferentes grupos (M, N, O y P), cada uno de los cuales se pueden dividir en subtipos. Los mismos tienden a estar asociadas con una determinada zona geográfica y categoría de transmisión. El subtipo B es el más frecuente en América, Australia y Europa, mientras que el subtipo C predomina en África meridional y oriental.[40]

El VIH-2 (grupos A-H) se origina a partir de virus de imnunodefiencia simia (VIS) del sooty mangabey y que se encuentra principalmente en África Occidental. Se diferencia de VIH-1 en pacientes que tienen cargas virales inferiores, disminución de CD4 más lenta, menor tasa de transmisión vertical y una menor probabilidad (20-30%) de la progresión al SIDA. Una diferencia clínica importante es que el VIH-2 es inherentemente resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI).[41]

5.7. Historia natural

La infección por el VIH consta de dos etapas: a) aguda o primaria, de 12-24 semanas de duración y b) crónica, de 7-10 años de promedio. Desde un punto

de vista clínico, esta última puede subdividirse, a su vez, en una fase silente y otra sintomática, cuya parte más avanzada es el sida.

5.7.1. Infección aguda.

A partir de la primera semana ya puede detectarse la presencia de una carga vírica elevada, la cual refleja la intensa replicación del VIH que ocurre en ese momento debido a la inexistencia de una respuesta inmunitaria específica. Por ello, y pese a la alta concentración de virus que existe, no se detectan anticuerpos específicos frente al VIH durante un lapso de 4-12 semanas (periodo ventana o de eclipse), hecho de gran relevancia diagnóstica. Debido a la elevada viremia, el riesgo de transmisión del VIH es muy alto durante esta fase de la infección,[42] lo que tiene importantes implicaciones epidemiológicas. Asimismo, se detecta una depleción más o menos cuantiosa de linfocitos CD4+ en sangre periférica, resultado de la destrucción de los mismos por el propio VIH, que es mucho más intensa en el tejido linfoide intestinal.

Entre las semanas 12 y 16 aparece la respuesta inmunitaria específica, la cual, pese a ser deficiente, logra reducir la replicación del VIH hasta un punto de equilibrio dinámico entre producción y aclaramiento (set point) que prefigura el nivel de carga vírica que habrá durante buena parte de la fase crónica y constituye un marcador de la velocidad de progresión a sida.[43] De forma inversa, se produce una recuperación del número de linfocitos CD4+ circulantes, la cual suele alcanzar su nivel más alto tras el establecimiento del set point de la carga viral. En este momento finaliza la etapa aguda y comienza la crónica.

5.7.2. Infección crónica.

Tras recuperarse parcialmente al final de la fase aguda, el número de linfocitos CD4+ en sangre periférica inicia una caída paulatina (habitualmente de 50-60 células/ml/año), que persiste durante todo el periodo de infección crónica, en la cual se mantiene la profunda depleción de los mismos a nivel intestinal. Desde una perspectiva clínica, la fase silente de la infección crónica se caracteriza por

la ausencia total de síntomas o, a lo sumo, por la presencia de pequeñas adenomegalias en las cadenas ganglionares cervicales.

Transcurrido cierto tiempo, por lo general varios años, y coincidiendo con que la cifra de linfocitos CD4+ desciende por debajo de 350-300 células/ml, suelen presentarse algunas enfermedades oportunistas “menores”. Más tarde (promedio de 7-10 años), cuando la cifra de linfocitos CD4+ cae por debajo de 200 células/mm3, aparecen las enfermedades oportunistas definitorias de sida.

La duración de esta etapa crónica varía considerablemente de unos pacientes a otros y depende del nivel de viremia existente durante la misma. Los factores que modifican la historia natural de la infección por el VIH, y por tanto su duración, se clasifican en tres grupos, según dependan del hospedador, del propio VIH o de la presencia de coinfecciones. Entre los primeros destacan determinados haplotipos de HLA, estrechamente correlacionados con la progresión o no progresión de la enfermedad, y diversas variantes genéticas que alteran la expresión de los correceptores celulares CCR5 o CCR2.[44]

El mejor marcador de progresión de la infección por el VIH es la intensidad de la activación inmunitaria, [45] aunque en la práctica clínica se utilizan con este fin el recuento de linfocitos CD4+ circulantes y la combinación de este con la carga vírica plasmática, cuya capacidad predictiva es superior a la de ambos parámetros por separado.[46]

Además de la inmunodeficiencia celular y de las enfermedades oportunistas derivadas directamente de ella, la infección por el VIH tiene otras consecuencias no menos importantes que dependen de la hiperactivación inmunitaria constante y de la inflamación crónica que ella misma provoca. Entre estas consecuencias cabe destacar un envejecimiento prematuro, determinadas comorbilidades, tales como enfermedad cardiovascular y cerebrovascular ateroscleróticas, trastornos neurocognitivos, osteopenia/osteoporosis, etc y múltiples neoplasias no definitorias de sida. Por todo ello, actualmente se considera que el VIH provoca una enfermedad

esencialmente inmunológica cuyas consecuencias no sólo son infecciosas sino también inflamatorias.[47]

El TAR modifica la evolución natural de la infección por el VIH suprimiendo la replicación de este y, consecuentemente, frenando la depleción progresiva de linfocitos CD4+ y recuperando en mayor o menor medida la cuantía de los mismos. No obstante, y pese a estos importantísimos beneficios virológicos, inmunológicos y clínicos, el TAR no suprime por completo la translocación microbiana intestinal, la hiperactivación inmunitaria ni el estado inflamatorio que esta induce.[48] Por ello, es capital diagnosticar precozmente la infección por el VIH e iniciar de forma temprana el TAR, antes de que el daño del sistema inmunológico sea considerable y las consecuencias del mismo irreversibles.

5.8. Estadíos de la infección

Para orientar el manejo clínico en VIH, existen dos clasificaciones ampliamente usadas internacionalmente: la del Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS); cualquiera de las dos clasificaciones puede ser empleada.

La no disponibilidad de medición de niveles de CD4 no debe ser un impedimento para realizar una adecuada clasificación.[49] En el 2008 el CDC revisaron la clasificación de la infección por el VIH y la combinaron con la definición de caso y de sida. La nueva clasificación para adultos y adolescentes mayores de 13 años exige un diagnóstico de laboratorio confirmado y comprende cuatro estadios, tres de ellos (1, 2 y 3) correlativos en función de la situación inmunológica y clínica y otro denominado “desconocido” que engloba a los pacientes carentes de información respecto al número y porcentaje de linfocitos CD4+ y la existencia de enfermedades definitorias de sida.[50]

5.9. Manifestaciones clínicas

La infección aguda por VIH puede presentarse como un tipo de síndrome de mononucleosis o como una constelación de síntomas inespecíficos. En algunos casos, la infección temprana por VIH puede ser asintomática.

Diferentes términos, incluyendo aguda, reciente, primaria e infección temprana por VIH, se han utilizado en la literatura para referirse a intervalos variables después de la infección inicial con el virus. Se utiliza el término "infección temprana por VIH" para referirse al período de seis meses aproximadamente después de la adquisición del VIH. Utilizamos el término "infección aguda por VIH" para referirse a la infección sintomática temprana, ya que esto refleja el uso común en la atención clínica.

5.9.1. Infección asintomática

Se estima que 10 a 60 por ciento de los individuos con infección temprana por VIH no experimentará síntomas,[51] aunque la proporción exacta es difícil estimar ya que los pacientes por lo general llegan a la atención a causa de los síntomas, y por lo tanto las infecciones asintomáticas a menudo no se detectan.

5.9.2. Evolución temporal

En los pacientes que tienen infección sintomática aguda, la hora habitual de exposición al VIH para el desarrollo de los síntomas es de dos a cuatro semanas, aunque el tiempo diez meses ha sido observado en los períodos de incubación.[52]

5.9.3. Signos y síntomas

Una variedad de síntomas y signos pueden ser vistos en asociación con la infección aguda sintomática por VIH. Esta constelación de síntomas también se conoce como el síndrome retroviral agudo.

5.9.4. Síntomas constitucionales

Fiebre, fatiga y mialgias son los síntomas más comunes reportados por los pacientes con infección aguda por VIH. Fiebre en el rango de 38 a 40°C está presente en la gran mayoría de los pacientes con infección por VIH aguda sintomática.

5.9.5. Adenopatías

Linfadenopatía no dolorosa que afecta principalmente los ganglios axilares, cervicales, y occipital es también común. La adenopatía a menudo se desarrolla durante la segunda semana de la enfermedad, concomitante con la aparición de una respuesta inmunitaria específica al VIH. Los nódulos disminuyen de tamaño después de la presentación aguda, pero un modesto grado de adenopatía tiende a persistir.[53] Hepatoesplenomegalia leve también puede ocurrir.[54]

5.9.6. Hallazgos orofaríngeos.

El dolor de garganta es una manifestación frecuente de la infección aguda por VIH. El examen físico revela edema e hiperemia faríngea, por lo general sin la ampliación de las amígdalas o exudado.

5.9.7. Ulceración mucocutánea dolorosa

La ulceración mucocutánea dolorosa es una de las manifestaciones más características de la infección aguda por VIH. Úlceras superficiales, fuertemente demarcadas con bases blancas rodeadas por una zona delgada de eritema se pueden encontrar en la mucosa oral, el ano, el pene o esófago.[55] Estas lesiones ulcerosas pueden reflejar enfermedad mucocutánea asociada con la infección aguda por VIH o infecciones de transmisión sexual que coinciden, como el virus del herpes simple, sífilis o chancro blando.[56]

5.9.8. Erupciones

La erupción generalizada es también un hallazgo común en la infección sintomática aguda por VIH. La erupción se produce normalmente de 48 a 72 horas después del inicio de la fiebre y persiste durante cinco a ocho días. La parte superior del tórax, región de cuello, y la cara son más frecuentemente implicados, aunque el cuero cabelludo y las extremidades, incluyendo las palmas de las manos y plantas de los pies, pueden verse afectados. Las lesiones son característicamente pequeñas (5 a 10 mm), bien circunscrita, oval o redonda, de color rosa a máculas o maculopápulas color profundamente rojo.[57] Erupciones vesiculares y pustulosas con urticaria también se han

reportado, pero no son tan comunes como una erupción maculopapular. El prurito es inusual y sólo leve cuando está presente.

5.9.9. Síntomas gastrointestinales

El tracto gastrointestinal es un objetivo principal durante la infección aguda, los pacientes con infección aguda por VIH se quejan a menudo de náuseas, diarrea, anorexia y pérdida de peso, con un promedio de 5 kg. Manifestaciones gastrointestinales más graves son poco frecuentes e incluyen pancreatitis y hepatitis.[58]

5.9.10. Hallazgos neurológicos

Dolor de cabeza, a menudo descrito como un dolor retroorbital exacerbado por el movimiento del ojo, acompaña con frecuencia a la infección aguda por VIH. Manifestaciones neurológicas más graves de la infección aguda por VIH también se han reportado, pero son inusuales.[59]

El primer síndrome neurológico grave en ser reconocido fue la meningitis aséptica, con dolor de cabeza severo, meningismo, fotofobia y linfocitosis en el análisis de líquido cefalorraquídeo.[60]

En raras ocasiones, una encefalopatía autolimitada puede acompañar una infección aguda por VIH. El sistema nervioso periférico también puede verse afectada por la infección aguda por VIH.

5.10. Infecciones oportunistas

5.10.1. Infección por mycobaterium tuberculosis

La intersección de la tuberculosis (TB) y la epidemia de VIH ha conducido a un dramático aumento en la incidencia mundial de la tuberculosis, resultando en aumentos notables en la morbilidad y la mortalidad en algunas partes del mundo. Esto es más notable en África, que lleva un tercio de todos los casos de tuberculosis.[61]

En los países desarrollados, todas las formas de TB son considerados como condiciones que definen el SIDA.[62] En contraste, el sistema de estadificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se utiliza en la mayoría de los países en desarrollo, todavía separa la tuberculosis pulmonar (etapa 3) de TB extrapulmonar (etapa 4 o SIDA).[63]

Desde qué la TB se produce comúnmente en personas inmunocompetentes, no es sorprendente que la tuberculosis se produce con una amplia gama de recuentos de CD4. Este recuento determina en gran medida las presentaciones clínicas y radiográficas de la tuberculosis.[64] Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis (TB) en el paciente infectado por el VIH están muy influenciados por el grado de inmunosupresión:

Tuberculosis pulmonar

Los pacientes con TB y principios de la enfermedad de VIH se presenta en forma similar a los pacientes VIH seronegativos, con cavitación en las zonas apicales pulmonares. Los síntomas de la tuberculosis pulmonar incluyen fiebre, tos, pérdida de peso, sudoración nocturna y malestar general. Como la inmunidad disminuye, la frecuencia de cavitación pulmonar, que es el sello de la TB pulmonar en adultos, se vuelve progresivamente menos común.[65] Una consecuencia de la menor frecuencia de cavitación pulmonar en la infección por VIH es que la hemoptisis se produce con menor frecuencia.

Enfermedad extrapulmonar

Los sitios más frecuentes de afectación extrapulmonar son los ganglios linfáticos y la pleura, pero prácticamente cualquier sitio pueden estar involucrados. Los ganglios linfáticos extratorácicos están involucrados en el 18 a 22 por ciento de los pacientes.[66] Los sitios más comunes son el cuello uterino (84%) y los ganglios axilares (18%).

La participación del sistema genitourinario en la infección por el VIH suele ser una manifestación de la enfermedad diseminada.La tuberculosis diseminada

puede presentar fiebre prolongada y sin síntomas pulmonares y es una causa común de muerte entre los pacientes infectados por el VIH hospitalizados.[67]

Diagnóstico

En los pacientes infectados por VIH con sospecha de tuberculosis (TB), las pruebas diagnóstico más importantes son las muestras seriadas de esputo para baciloscopia y cultivo. Una radiografía de tórax normal no elimina la posibilidad de la tuberculosis, por lo que las muestras de esputo aún debe obtener en los pacientes sintomáticos.[68] La imagen es una modalidad diagnóstica muy importante en la tuberculosis (TB) asociada con la infección por el VIH.[69]

La prueba Xpert MTB/Rif es también una importante herramienta diagnóstica capaz de detectar tanto complejo M. tuberculosis (MTB), y su resistencia a la rifampicina.[70]

En los pacientes con signos de enfermedad extrapulmonar, las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), ganglios linfáticos, líquido pleural o pericárdico se deben enviar para cultivo de micobacterias, dependiendo de la presentación clínica. En los pacientes con recuentos bajos de CD4 (especialmente <100 células / mm^3) la TB es común, los cultivos de sangre y orina también debe realizarse ya que estos tienen un buen rendimiento en este entorno. En una serie de 75 pacientes con SIDA y TB, micobacteriemia fue documentado en casi un tercio de los pacientes.[71]

La radiografía de tórax

En la tuberculosis pulmonar clásica, la cavitación pulmonar en los campos pulmonares superiores por lo general es muy sugestiva del diagnóstico. Sin embargo, a medida que disminuye la inmunidad, los pacientes son más propensos a tener resultados radiográficos atípicos, incluyendo infiltrados pulmonares no cavitarios con ninguna preferencia especial por los campos pulmonares superiores.[72]

Los patrones típicos de la tuberculosis primaria incluyen derrame pleural, linfadenopatía intratorácica (mediastino y hilio), o la consolidación del lóbulo medio o inferior, sin cavitación. Los patrones compatibles con post-primaria (reactivación) TB incluyen consolidación apical / posterior de los lóbulos superiores o consolidación de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores (sin adenopatía o derrame), propagación endobronquial (acinar o de 3 a 4 mm de sombras, a distancia de una cavidad o consolidación lóbulo superior), o bronquiectasias. Además existen patrones miliares, anomalías atípicos para la TB, como infiltrados difusos sugestivos de neumonía por Pneumocystis (PCP), cambios mínimos o radiografías de tórax normales.

La mayoría de los pacientes con recuentos de CD4 superiores a 200 células / mm^3 mostraron patrones post-primarias de la enfermedad (55 por ciento); sólo uno de estos pacientes tenían una radiografía de tórax normal. En comparación, los pacientes con <200 CD4 células / mm 3 fueron casi las mismas probabilidades de tener las radiografías de tórax normales (21 por ciento), ya que iban a tener patrones de post-primaria (23 por ciento). Esta tendencia se ha documentado en otros estudios y debe ser tenido en cuenta cuando se enfrenta a un paciente sintomático que tiene una radiografía de tórax normal.[73]

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada del tórax es más útil en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar que tienen anormalidades normales o inespecíficos en la radiografía de tórax. Las tomografías computarizadas muestran típicamente más lesiones que son visibles en la radiografía de tórax y son particularmente útiles en la detección de adenopatías. La adenopatía intratorácica asociada a la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH tiene un aspecto característico en la tomografía computarizada.[74] Los ganglios linfáticos aparecen hipodensos respecto a los tejidos blandos.

Los pacientes con características clínicas sugerentes de tuberculosis abdominal o en pacientes con sospecha de TB y de imagen de tórax negativo

deben someterse a imagen abdominal, ya sea con tomografía computarizada o una ecografía. La característica de imagen más sugerente para diagnóstico de la tuberculosis es linfadenopatía intraabdominal, que puede ser hipodensa en el centro.[75] Otras características que sugieren incluyen ascitis, engrosamiento peritoneal, pequeño engrosamiento intestinal e hipodensidades esplénica.

La prueba de la tuberculina

La utilidad de una prueba de la tuberculina depende del estado inmunológico del paciente y la prevalencia en la comunidad de la tuberculosis; las pruebas cutáneas de tuberculina son más propensos a ser negativos en pacientes con VIH, especialmente con recuentos inferiores de CD4.

La prueba cutánea de la tuberculina no es de valor para el diagnóstico de TB activa en adultos en las zonas donde la prevalencia de tuberculosis es alta debido a la prevalencia de pruebas positivas cutáneas es elevada en la población general. En contextos de baja prevalencia de tuberculosis, una prueba positiva de tuberculina en un paciente con síntomas y signos de TB compatibles puede apoyar el diagnóstico de la tuberculosis.

Una positiva prueba de la tuberculina es también una indicación para la terapia preventiva una vez TB activa ha sido excluido.

El esputo

Al menos dos muestras de esputo expectorado se deben recoger en todos los pacientes de SIDA con sospecha de TB, preferiblemente temprano en la mañana en días diferentes. El esputo inducido puede representar una alternativa atractiva a la broncoscopia, especialmente en zonas de escasos recursos con alta prevalencia de tuberculosis.El esputo inducido puede producir cultivos positivos en el 50 por ciento de los pacientes con derrames de origen tuberculoso, sin otra evidencia de enfermedad del parénquima en la radiografía de tórax.[76]

Broncoscopia

Aunque la broncoscopia es un método atractivo de diagnóstico de la tuberculosis, y coloca al profesional en un gran riesgo de infección, es una técnica sensible para el diagnóstico de la tuberculosis. Un diagnóstico inmediato se puede hacer de frotis de BAAR en aproximadamente la mitad de los pacientes, y la sensibilidad de los cultivos se aproxima al 100 por ciento.[77]

Toracocentesis y la biopsia pleural

Cuando la enfermedad pleural está presente, la tuberculosis se diagnostica fácilmente por toracocentesis y biopsia pleural.

Una baciloscopia del líquido pleural es positivo en sólo el 15 por ciento de los casos, pero los cultivos de líquido pleural tienen un rendimiento superior en los pacientes con SIDA en comparación con los que no tienen SIDA (60 a 90 por ciento frente a un 15 a 60 por ciento).[78] Cuando el diagnóstico no es claro, una biopsia pleural se debe realizar para hacer el diagnóstico con mayor rapidez.

La aspiración de nódulos linfáticos

La aspiración con aguja de los ganglios linfáticos agrandados periféricos es una prueba simple con un alto rendimiento y puede proporcionar un diagnóstico rápido de TB. Entre los pacientes con adenopatías extrapulmonares, la aspiración con aguja fina fue positiva en el 77% de los casos, y la biopsia con cultivo aumentó el rendimiento de 96%.

Otros sitios

La TB genitourinaria rara vez se produce en ausencia de otros sitios de la enfermedad extrapulmonar, aunque participa con frecuencia en la tuberculosis diseminada, incluso en ausencia de piuria. Las muestras de orina son de la mañana durante tres días consecutivos se debe recoger para cultivo de micobacterias.

Los cultivos de heces son útiles para el diagnóstico de la infección por el complejo Mycobacterium avium (MAC), pero son menos útiles para el diagnóstico de la tuberculosis.

Otros sitios deben ser ensayados de acuerdo a los signos y síntomas relacionados con el sistema de órganos. El sistema nervioso central es frecuentemente involucrado en TB diseminada.[79] Dado el número de infecciones oportunistas que afectan al sistema nervioso central en el SIDA, no debería haber un bajo umbral para la muestra del LCR.

En un paciente con sospecha de enfermedad miliar, un examen de esputo negativo, biopsia de médula ósea, así como cultivos de sangre se debe realizar.[80] Los hemocultivos son positivos en el 49% de los pacientes con enfermedad diseminada y recuentos de CD4 inferior a 100 / mm 3.[81]

Pruebas moleculares

Ensayos de amplificación de ácidos nucleicos se utilizan para amplificar la cantidad de ADN de M. tuberculosis en muestras de diagnóstico. Estas técnicas son sensibles para la detección rápida de M. tuberculosis en una variedad de especímenes, incluyendo sangre, esputo, orina y por lo general en cantidades demasiado pequeñas para ser visto por técnicas de tinción de rutina.[82] Un ensayo de amplificación de ácido nucleico positivo en un paciente con frotis positivo BAAR probablemente representa TB.[83] Sin embargo, en un paciente con TB con baciloscopia negativa, la prueba de amplificación de ácido nucleico parece tener menor sensibilidad.[84]

La prueba Xpert MTB / RIF es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos automatizado que puede identificar tanto presencia de M. tuberculosis, así como la presencia de resistencia a la rifampicina. La prueba es precisa y factible utilizar en entornos con recursos limitados y entre los pacientes infectados por el VIH.[85]

Antígeno de detección en orina

La detección del antígeno lipoarabinomanano micobacteria (LAM) en la orina puede ser un ensayo de diagnóstico útil. El LAM en orina refleja la tuberculosis diseminada y es más probable que se detecten en los pacientes infectados por el VIH, especialmente en los pacientes con recuentos CD4 inferiores.[86]

5.10.2. Neumonía por pneumocystis jiroveci.

La incidencia de neumonía por Pneumocystis Jiroveci (NPJ) ha disminuido drásticamente después de la administración del tratamiento antirretroviral potente, y la adopción general de recomendaciones para la profilaxis de la PCP.[87]

La disminución en la incidencia con tratamiento antiretroviral se debe tanto a la mejora inmunológica cuando se mide el recuento de células CD4 y la supresión de ARN de VIH.[88]

Patogenia

El principal modo de transmisión de P. jirovecii es a través de la vía aérea. Los estudios serológicos muestran que la infección primaria ocurre temprano en la vida, con el 75% de los seres humanos infectados a la edad de cuatro años.[89]

Pneumocystis existe casi exclusivamente dentro de los alvéolos del pulmón.[90] Las formas tróficas primero se adhieren al epitelio. La interacción de Pneumocystis con células epiteliales alveolares y macrófagos alveolares inicia una cascada de respuestas celulares, tanto en las células del organismo y de pulmón.

La fagocitosis y la activación inflamatoria de macrófagos alveolares en respuesta a Pneumocystis se ven afectados en personas infectadas por el VIH, y pueden contribuir a la patogénesis de la infección. La acumulación de pruebas indica que las moléculas de betaglucano, son abundantes en la pared celular de Pneumocystis y son componentes importantes que conducen a la iniciación de la respuesta inflamatoria durante NPJ. La proteína de superficie más abundante de Pneumocystis es la glicoproteína de superficie (MSG).[91]

El control de la inmunidad de Pneumocystis implica la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias por los macrófagos alveolares y células epiteliales. En individuos sanos, las células CD4 T coordinan la respuesta inflamatoria del huésped mediante la activación de células efectoras inmunes

como monocitos y macrófagos, que son responsables de la eliminación del organismo. En contraste con las células T CD4 +, el papel de las células CD8 T + en la defensa del huésped contra Pneumocystis es más controvertida. Sin embargo, las células T CD8 + pueden tener algún efecto beneficioso, en particular en una situación de agotamiento crónico de CD4 +. Además de las células T, neutrófilos, reclutados por CXCL2 e IL-8, también participan en la inflamación pulmonar durante la NPJ.

Las personas sanas, así como aquellos con infección por VIH, enfermedad pulmonar subyacente y la inmunosupresión, pueden albergar Pneumocystis en su tracto respiratorio a pesar de no tener signos o síntomas de la enfermedad.
La prevalencia de la colonización de Pneumocystis entre los adultos sanos oscila de 0 a 20 por ciento,[92] y también se ha demostrado ser un colonizador común en pacientes hospitalizados con neumonía bacteriana y viral.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de NPJ entre los pacientes infectados por el VIH no es específica y puede ser imitado por una variedad de causas infecciosas y no infecciosas. Los pacientes suelen presentar una tríada de disnea progresiva de esfuerzo, tos no productiva y fiebre de varios días o semanas de duración, que a menudo se asocia con la incapacidad de realizar una inspiración máxima (no debido al dolor).[93] A pesar de que una tos productiva y opresión en el tórax puede ocurrir, el esputo purulento deben plantear la sospecha de infección bacteriana. Entre las personas infectadas por el VIH, los síntomas suelen ser de mayor duración que entre los no infectados por el VIH y entre los pacientes inmunosuprimidos médicamente.[94]

Los pacientes infectados por el VIH con frecuencia prolongan los períodos prodrómicos con manifestaciones clínicas sutiles durante 3 a 8 semanas; sin embargo, algunos individuos se presentan con un deterioro fulminante de los síntomas de más de 7 a 10 días, o menos.

En el examen físico, diversos grados de dificultad respiratoria (taquicardia, cianosis central) pueden ser evidentes, así como estigmas de la supresión inmune, incluyendo leucoplasia oral vellosa, molusco contagioso, dermatitis seborreica, y el sarcoma de Kaposi cutáneo (KS). La auscultación del tórax suele ser normal; rara vez, los crepitantes inspiratorios finos pueden ser escuchados.

Manifestaciones radiográficas

Los RX son inicialmente normales hasta en una cuarta parte de los pacientes con NPJ. Las alteraciones radiológicas más comunes son difusas, bilaterales, intersticial, o infiltrados alveolares.[95]

Los infiltrados en el lóbulo superior y neumotórax se puede ver de novo; sin embargo, una mayor incidencia de estos dos hallazgos se puede ver en los pacientes que usan aerosol de pentamidina como profilaxis.[96]-[97]

Otras presentaciones radiográficas menos comunes son: infiltrados lobulares o segmentarias, quistes, nódulos y derrames pleurales.

Tomografía computarizada de alta resolución

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) tiene una alta sensibilidad para la NPJ entre los pacientes VIH positivos.[98]

Hallazgos de laboratorio

Hay varios hallazgos de laboratorio que se observan en los pacientes infectados por VIH con NPJ.La incidencia de PCP en pacientes infectados por el VIH aumenta a medida que el recuento de CD4 disminuye[99] con la mayoría de los casos se producen cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 200 células / microlitro.

La hipoxia ocurre con la progresión de la PNJ. El gradiente alveolo-arterial de oxígeno se amplió en más de un 90 por ciento de los pacientes, que van de leves (diferencia alvéolo-arterial de O_2 <35 mm Hg) a grave (diferencia

alvéolo-arterial de oxígeno > 45 mm Hg)[100] La desaturación de oxígeno puede ocurrir con el ejercicio y es altamente sugestivo de un diagnóstico de PNJ.[101]

Los niveles plasmáticos elevados de 1-3-beta-D-glucano, un componente de la pared celular de P. jirovecii, se han encontrado en pacientes infectados por VIH con PNJ.[102]

5.10.3. Infección por mycobaterium avium complex. MAC

Epidemiología

Los organismos complejos Mycobacterium avium son omnipresentes en el medio ambiente, incluyendo el agua y el suelo.[103] El modo de infección para la infección por MAC se piensa que es a través de la inhalación o ingestión.

De persona a persona o de transmisión de fuente común de MAC no parece ser común; no hay necesidad de aislamiento de los pacientes hospitalizados con infección por MAC.

El riesgo de MAC en los pacientes con infección por el VIH aumenta cuando el número de células CD4 disminuye por debajo de 50 células/mm^3.

Los factores de riesgo para la enfermedad diseminada en los Estados Unidos y Finlandia incluyen: el conteo bajo de CD4, uso de piscina cubierta para nadar, broncoscopia anterior, consumo repetido de pescado o mariscos crudos o parcialmente cocidos, terapia con factor estimulante de granulocitos.[104]

Los pacientes con MAC diseminada también pueden tener una predisposición genética a la infección.

Patogenia

A diferencia de algunas otras infecciones oportunistas en el SIDA, el MAC se cree que representa la reciente adquisición en lugar de la reactivación ya que la infección latente no existe con este organismo. Las puertas de entrada para

el organismo parecen ser el tracto respiratorio y gastrointestinal con la siguiente bacteriemia y difusión a través de los vasos linfáticos.

No se han establecido los factores de virulencia para MAC. Un estudio ha sugerido que la virulencia diferencial entre las cepas, según la evaluación de la invasión de células o ensayos de replicación de macrófagos, varía entre las cepas colonizadoras en comparación con aquellos asociados con la enfermedad diseminada.[105]

Los mecanismos de interacción entre los MAC, virus VIH-1, y el sistema inmune también se comprenden de forma incompleta. En un estudio aumentaron el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y los niveles del receptor macrófago-trópico VIH, CCR5, se regularon por monocitos expuestos in vitro para los organismos MAC o antígenos.[106]

El factor estimulante de granulocitos fue identificado como un posible factor de riesgo epidemiológico para diseminación por MAC.[107]

Manifestaciones clínicas

Las dos formas principales de la infección por MAC en el VIH es la enfermedad diseminada y localizada.[108]

Los síntomas más comunes de la MAC diseminada son inespecíficos e incluyen: fiebre, sudores nocturnos, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso (que a menudo preceden a la aparición de la fiebre).[109]

En los adultos inmunocompetentes y niños, la linfadenitis focal es una presentación común de enfermedad por micobacterias no tuberculosas. En los pacientes con infección por el VIH, la enfermedad localizada era raro antes de la era TARGA.

Los síntomas de la enfermedad localizada han incluido fiebre, leucocitosis e inflamación focal en un ganglio linfático (cervical, intraabdominal, mediastinal). Otras presentaciones inusuales han incluido la mastitis.

Diagnóstico

El diagnóstico de MAC se realiza por aislamiento del organismo en cultivo de sangre o linfa del nódulo. Los cultivos se vuelven generalmente positivo en 7 a 10 días. La identificación de especies mediante sondas ADN distingue MAC de M. tuberculosis.

5.10.4. Candidiasis mucocutánea.

Epidemiología

La orofaringe y la candidiasis esofágica son comunes en pacientes infectados por el VIH.[110]

La mayoría de estas infecciones son causadas por Candida albicans. La aparición de candidiasis orofaríngea o esofágica es reconocida como un indicador de la supresión inmune y se observa más frecuentemente en pacientes con recuento de células CD4 T <200 células / mm 3, con enfermedad esofágica típicamente ocurren con recuentos de CD4 más bajos que la enfermedad orofaríngea.[111]

Por el contrario, la candidiasis vulvovaginal, ya sea episodio único o recurrente es común en las mujeres adultas, sanas y no sugiere infección por VIH. El advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha dado lugar a un descenso dramático en la prevalencia de candidiasis orofaríngea y esofágica y una marcada disminución en los casos de enfermedad resistente al tratamiento.

Manifestaciones clínicas

La candidiasis orofaríngea se caracteriza por lesiones blancas, indoloras, como placas cremosas que pueden ocurrir en la superficie bucal, paladar duro o

blando, la mucosa orofaríngea, o superficie de la lengua. Las lesiones pueden ser fácilmente raspadas con un depresor de lengua o de otro instrumento. Con menor frecuencia, placas eritematosas sin placas blancas se pueden ver en la parte anterior o posterior del paladar superior o difusamente en la lengua.

La candidiasis esofágica generalmente se presenta con dolor o ardor retroesternal junto con odinofagia; la candidiasis esofágica en ocasiones puede ser asintomática. El examen endoscópico revela placas blanquecinas similares a los observados como la enfermedad orofaríngea. En ocasiones, las placas pueden progresar a ulceraciones superficiales de la mucosa esofágica con exudados blanquecinos central o periférico.

En las mujeres infectadas por el VIH en estadio temprano, vulvovaginitis por cándida se presenta habitualmente como lo hace en las mujeres no infectadas por VIH, con secreción vaginal adherente blanco asociado a quemazón de la mucosa y picazón con recurrencias esporádicas. En las mujeres con inmunosupresión avanzada, los episodios pueden ser más graves y se repiten con mayor frecuencia. A diferencia de la candidiasis orofaríngea, la candidiasis vulvovaginal es menos común y rara vez refractaria al tratamiento con azoles.

Diagnóstico

La candidiasis orofaríngea generalmente se diagnostica clínicamente con base en la apariencia característica de las lesiones. En contraste con la leucoplasia vellosa oral, las placas blanquecinas de la candidiasis orofaríngea pueden ser raspados de la mucosa. Si se requiere la confirmación de laboratorio, los raspados pueden ser examinados al microscopio para la forma característica de levaduras o hifas, usando una preparación de hidróxido de potasio.

El diagnóstico definitivo de la candidiasis esofágica requiere la visualización endoscópica directa de las lesiones con demostración histopatológica de formas características de cándida en el tejido y la confirmación por cultivo de hongos.

El diagnóstico se realiza a menudo empíricamente basándose en los síntomas, más la respuesta al tratamiento o visualización de las lesiones, además sin examen histopatológico de frotis para hongos o cepillados. candidiasis vulvovaginal normalmente se diagnostica basándose en la presentación clínica, junto con la demostración de blastosphere característica y formas de levadura en las hifas vaginal secreciones cuando se examina al microscopio después de la preparación de hidróxido de potasio.

5.10.5. Histoplasmosis

Epidemiología.

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa importante entre los pacientes con SIDA avanzado y sigue causando morbilidad grave y mortalidad en las zonas endémicas, sobre todo en entornos de recursos limitados.[112] La histoplasmosis es la enfermedad definitoria de SIDA en hasta el 50 por ciento de los pacientes afectados.[113]

La histoplasmosis se encuentra en zonas templadas de todo el mundo. En estas regiones, el hongo se encuentra en altas concentraciones en los suelos contaminados con excrementos de aves o de murciélagos.[114] La transmisión se produce a través de la inhalación de esporas de H. capsulatum del suelo.

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en pacientes con SIDA.[115] La histoplasmosis ocurre generalmente tarde en el curso de la infección por el VIH, cuando el recuento de linfocitos CD4 están por debajo de 100 células / microlitro.

Presentación clínica

En el huésped inmunocompetente, la histoplasmosis puede presentarse como una enfermedad pulmonar leve autolimitada. Sin embargo, los pacientes con SIDA avanzado suelen desarrollar histoplasmosis diseminada progresiva (PDH), un febril, desperdiciando la enfermedad.[116]

Los síntomas comunes incluyen fiebre, sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso, náuseas, vómitos y disnea. El examen físico puede mostrar hepatoesplenomegalia y adenopatías. Las lesiones en la piel y las mucosas pueden ocurrir.

.

Aproximadamente 40 a 50 por ciento de los pacientes de SIDA con histoplasmosis diseminada progresiva tienen afectación pulmonar. La tos y la disnea son comunes, aunque estos pacientes rara vez pueden ser asintomáticos. Características de enfermedad severa incluyen un síndrome similar a la sepsis con fallo multiorgánico (incluyendo respiratoria o insuficiencia renal) o meningitis concomitante.[117]

Diagnóstico

La detección de Histoplasma antígeno en la sangre o en la orina es un método sensible para el diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada y la histoplasmosis pulmonar aguda,[118] pero es insensible para las formas crónicas de la infección pulmonar. El uso de un ensayo cuantitativo más reciente, se detectó antígeno en la orina en el 100% y en el suero en un 92% de los pacientes de SIDA con histoplasmosis diseminada. [119]

La detección de antígeno en el líquido de lavado broncoalveolar parece ser un método útil para el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar. H. capsulatum puede cultivarse a partir de sangre, médula ósea, secreciones respiratorias, o en otros sitios involucrados en > 85% de los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada, pero el organismo requiere varias semanas para crecer.[120]

El diagnóstico de la meningitis es a menudo difícil. El líquido cefalorraquídeo (LCR) usuales son una pleocitosis linfocítica, proteínas elevadas y bajos niveles de glucosa. Manchas por hongos suelen ser negativos, y los cultivos de LCR son positivos en una minoría de casos.[121]

5.10.6. Toxoplasmosis cerebral

Epidemiología

La encefalitis toxoplásmica (ET) es causada por el protozoo Toxoplasma gondii La enfermedad ocurre casi exclusivamente debido a la reactivación de los quistes tisulares latentes.[122] La infección primaria en ocasiones se asocia con la enfermedad cerebral o diseminada aguda.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica es poco frecuente entre los pacientes con recuento de linfocitos CD4 T > 200 células / mL. Los pacientes con recuentos CD4 <50 células/l se encuentran en mayor riesgo.[123] La infección primaria ocurre después de comer carne mal cocida, que contiene quistes de tejido o de la ingestión de ooquistes que se han desprendido de las heces de gato y esporulados en el ambiente, un proceso que toma por lo menos 24 horas.

Entre los pacientes con SIDA, la presentación clínica más común de la infección por T. gondii es la encefalitis focal con dolor de cabeza, confusión, o debilidad motora y la fiebre. Los pacientes también pueden presentarse con manifestaciones de interés secundario, incluyendo sólo dolor de cabeza no específico y síntomas psiquiátricos. Anormalidades neurológicas focales pueden estar presentes en el examen físico, y en ausencia de tratamiento, los resultados de progresión de la enfermedad con convulsiones, estupor y coma. Coriorretinitis, neumonía, y evidencia de afectación de otros órganos y sistemas multifocales son poco frecuentes en los pacientes con SIDA. La toxoplasmosis también puede manifiesta como una única lesión cerebral o encefalitis difusa sin evidencia de lesiones cerebrales focales en los estudios de imagen.[124]

Diagnóstico

Los pacientes infectados por VIH con ET son casi uniformemente seropositivos para anticuerpos IgG antitoxoplasma.[125] La ausencia de anticuerpos IgG hace un diagnóstico de toxoplasmosis improbable pero no imposible. Anticuerpos

anti-toxoplasma IgM por lo general están ausentes. El diagnóstico definitivo de ET requiere un síndrome clínico compatible; identificación de una o más lesiones masivas por TC, resonancia magnética u otros exámenes radiológicos y la detección del organismo en una muestra clínica. En los estudios de imagen, las lesiones suelen en forma de anillo y tener una predilección por los ganglios basales. La RM tiene una sensibilidad superior a la de los estudios de TC para el diagnóstico.

Si es seguro y factible, una punción lumbar se debe realizar con medición de PCR para T. gondii que tiene una alta especificidad (96% -100%), pero baja sensibilidad (50%), especialmente cuando ya se ha iniciado terapia especifica antitoxoplasma.[126] La mayoría de los médicos inicialmente se basan en un diagnóstico empírico, que puede ser establecido como una respuesta objetiva, documentada por la mejoría clínica y radiográfica a la terapia en ausencia de un diagnóstico alternativo probable.

5.10.7. Enfermedad por citomegalovirus.

Epidemiología.

La enfermedad causada por CMV ocurre en pacientes con inmunosupresión avanzada, por lo general aquellos con linfocitos CD4 T con recuento de <50 células/mm^3, o bien no están recibiendo o no han respondido a la terapia antirretroviral. Otros factores de riesgo incluyen las infecciones oportunistas anteriores, un alto nivel de viremia por CMV y alto niveles plasmáticos de ARN del VIH (> 100.000 copias/ml). Antes de terapia antirretroviral potente, se estima que 30% de los pacientes con SIDA experimentó retinitis por CMV en algún momento entre el diagnóstico de SIDA y muerte.[127]

Manifestaciones clínicas

La retinitis es la manifestación clínica más común de la enfermedad de los órganos diana de CMV. Se produce como enfermedad unilateral en dos tercios de los pacientes en su presentación, pero en última instancia, la enfermedad es bilateral en la mayoría de los pacientes en ausencia de terapia o la

recuperación inmune. En los pacientes con retinitis por CMV unilateral y recuento de CD4 <50 células /mm^3, las tasas de enfermedad contralateral se acercan a las de la era pre-TAR.[128]

La retinitis periférica puede ser asintomática o presentarse como escotomas o defectos del campo visual periférico. Lesiones que inciden en la mácula o el nervio óptico central de la retina están asociados a disminución de la agudeza visual o de los defectos del campo central. La retinitis por CMV es una retinitis necrotizante de espesor total, y el aspecto oftalmológico característica es que las lesiones de la retina-amarillo, blanco, mullido, con o sin hemorragia intraretinal, con poca inflamación del vítreo a menos que la exista recuperación inmunológica con TAR.[129]

En ocasiones, las lesiones de retinitis por CMV, en particular las lesiones periféricas, pueden tener un aspecto más granular. Ante la falta de TAR o terapia específica anti-CMV, retinitis progresa invariablemente, generalmente dentro de 10 a 21 días después de la presentación. La progresión de la retinitis se produce a saltos y causa un patrón brushfire característico, con un granulado, extremo blanco debe avanzar antes que una cicatriz atrófica gliótica.[130]

La colitis ocurre en el 5% y el 10% de los pacientes con SIDA y las enfermedades de los órganos diana por CMV.[131] Las manifestaciones clínicas más frecuentes son pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal, diarrea debilitante, y malestar general. En el colon, y especialmente en el ciego, el CMV puede producir la perforación y se presentan como un abdomen agudo. La hemorragia y la perforación pueden ser las complicaciones potencialmente mortales.

La esofagitis ocurre en un pequeño porcentaje de los pacientes con SIDA que sufren la enfermedad de órgano terminal por CMV y causa odinofagia, náuseas y molestias de vez en cuando dolor en epigastrio o retroesternal. La colitis y la esofagitis pueden causar fiebre. La neumonitis por CMV es muy poco común.

La enfermedad neurológica por CMV incluye demencia, ventriculoencefalitis y poliradiculomiolopatías.[132] Los pacientes con demencia causada por encefalitis por CMV tienen típicamente letargo, confusión y fiebre. Los pacientes con ventriculoencephalitis tienen un curso más aguda, con signos neurológicos focales, incluyendo parálisis de los nervios craneales o nistagmo y rápida progresión a la muerte. La poliradiculomiolopatía por CMV causa un síndrome de Guillian-Barre que se caracteriza por retención urinaria y progresiva debilidad bilateral de las piernas. Los síntomas clínicos generalmente progresan durante varias semanas para incluir la pérdida de control del intestino, vejiga y paraplejía fláccida.

Diagnóstico

La viremia por CMV puede ser detectada por PCR, ensayos de antígeno o de la cultivo. La viremia detectada por uno de estos ensayos puede estar presente en los pacientes libres de enfermedad con bajos recuento de células CD4, es decir, en ausencia de enfermedad de los órganos diana. [133] Casos diagnosticados por criterios clínicos más la respuesta a la terapia restante,[134] CMV por PCR puede ser particularmente útil en la evaluación de muestras de LCR o humor vítreo o acuoso; un resultado positivo es altamente sugestivo que el CMV es la causa de la enfermedad de los órganos diana.

La retinitis por CMV es generalmente diagnóstico basado en el reconocimiento de cambios en la retina característicos observados a través de una pupila dilatada durante un examen oftalmológico. El diagnóstico en ese ambiente tiene un valor predictivo positivo del 95%. En raros casos, el diagnóstico puede ser difícil y PCR de muestras acuosas o vítreos para CMV y otros patógenos, especialmente virus del herpes simple, el virus de la varicela zoster, y la toxoplasmosis, pueden ser útiles para establecer el diagnóstico.

La colitis por CMV se diagnostica normalmente basándose en la demostración de ulceraciones de la mucosa en la exploración endoscópica, combinados con con la demostración histopatológica de inclusiones intracitoplasmáticas intranucleares.[135]

La esofagitis por CMV se diagnostica por la presencia de úlceras en el esófago distal y pruebas de biopsia de cuerpos de inclusión intranucleares en las células endoteliales con una reacción inflamatoria en el borde de la úlcera.

El diagnóstico de neumonitis por CMV es difícil y requiere hallazgos clínicos y radiológicos compatibles (es decir, infiltrados intersticiales pulmonares difusas, fiebre y tos o disnea), la identificación de varios cuerpos de inclusión por CMV en el tejido pulmonar o citología, y la ausencia de otros patógenos que son más comúnmente asociados con neumonía.[136]

La enfermedad neurológica por CMV se diagnostica sobre la base de un síndrome clínico compatible y la presencia de CMV en el LCR o tejido cerebral, lo más a menudo reforzado con PCR.[137]

5.10.8. Enfermedad por virus del herpes simple.

Epidemiología

Las infecciones por el virus del herpes simple humano tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2) son comunes, con una seroprevalencia de HSV-1 en adultos en los Estados Unidos de aproximadamente 60% y una seroprevalencia de VHS-2 entre las personas edad ≥ 12 años de 17%.[138] En la mayoría de las personas infectadas por el VHS, las infecciones por VHS son reconocidos clínicamente . Sin embargo, independientemente de la gravedad clínica de la infección, la reactivación en las superficies mucosas se produce con frecuencia y puede resultar en la transmisión.

Manifestaciones clínicas

El herpes labial es la manifestación más común de la infección por VHS-1. Las manifestaciones clásicas incluyen un pródromo sensorial en la zona afectada, seguido rápidamente por la evolución de las lesiones de la pápula a vesícula, úlcera, y etapas de la corteza en el labio. El curso de la enfermedad en los pacientes no tratados es de 5 a 10 días. Las lesiones son recurrentes 1-12 veces al año y pueden ser provocados por la luz del sol o el estrés fisiológico.

El herpes genital es la manifestación más común de la infección HSV-2. Lesiones de las mucosas o de la piel genital típicos evolucionan a través de las etapas de la pápula, vesícula, úlcera, y la corteza. Las lesiones ulcerosas son generalmente el único escenario observado en las superficies mucosas, pero vesículas se ven comúnmente en la piel genital (por ejemplo, el cuerpo del pene, los muslos, pubis). Los síntomas locales podrían incluir un pródromo sensorial que consiste en dolor y prurito. Enfermedad de las mucosas en ocasiones va acompañado de disuria o secreción vaginal o uretral. La linfadenopatía inguinal es común con herpes genital, sobre todo en la infección primaria. [139] En pacientes inmunocomprometidos profundamente, pueden producirse extensas y profundas, ulceraciones que no cicatrizan. Estas lesiones han sido reportadas con mayor frecuencia en aquellos con recuento de linfocitos CD4 T <100 células/l y también pueden ser más comúnmente asociado con resistencia del VHS al aciclovir.[140]

Diagnostico

Debido a que las infecciones de la mucosa del VHS no se pueden diagnosticar con precisión por el examen clínico, especialmente en pacientes seropositivos al VIH, el diagnóstico de laboratorio debe llevarse a cabo en todos los casos.

El cultivo viral, la reacción en cadena de polimerasa y la detección de antígeno de VHS son métodos disponibles para el diagnóstico de lesiones mucocutáneas causadas por VHS. La reacción en cadena de la polimerasa es el método más sensible.

5.10.9. Virus del papiloma humano.

Epidemiología.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello de útero,[141] es el tercer cáncer más común en mujeres en todo el mundo de los cánceres cervicales.

La infección cervical por VPH es común y ocurre principalmente a través de la transmisión sexual, las relaciones sexuales con penetración no es estrictamente necesario para la transmisión de VPH, pero es el principal factor de riesgo para la infección por VPH; la prevalencia de VPH es baja en las mujeres jóvenes que reportan sólo el contacto sexual sin penetración.[142]

La gran mayoría de las infecciones por VPH cervical se resuelven o pueden convertirse en latente e indetectable, pero en un subgrupo de las mujeres, la infección persiste. Por lo menos 12 tipos de VPH se consideran oncogénicos, incluyendo VPH 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 y 59.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la infección por el VPH son en la mucosa genital, anal y verrugas orales. Los cánceres de las células escamosas y adenocarcinomas son de cuello uterino. Un subconjunto de cánceres de la orofaringe es causado por el VPH.[143]

Las verrugas orales, genitales y anales (condiloma acuminado) son generalmente plana, papular o crecimientos en la mucosa o epitelio pedunculado. Las lesiones pueden medir unos pocos milímetros a 1 a 2 cm de diámetro. La mayoría de las verrugas son asintomáticas, pero las verrugas se pueden asociar con prurito genital o malestar. El cáncer de cuello uterino también puede ser asintomática o manifestarse con sangrado, dolor o una masa palpable. De igual manera, los cánceres de células escamosas en estos sitios también pueden ser asintomáticos o pueden manifestar con hemorragia, dolor o una masa visible / palpable.

Diagnóstico

El diagnóstico de las verrugas genitales y orales se hace mediante inspección visual y puede ser confirmado por biopsia, aunque la biopsia es sólo necesario si el diagnóstico es incierto, las lesiones no responden a la terapia estándar, o las verrugas son pigmentadas, induradas, fijas, sangrado o ulcerada. No hay

datos apoyan el uso de la prueba del VPH para el diagnóstico o tratamiento de las verrugas genitales u orales visibles.[144]

Lo mismo citología (prueba de Papanicolaou) y las técnicas de colposcopia con biopsia se utilizan para detectar CIN entre el VIH-seronegativos y los pacientes VIH seropositivos. Los genitales y el canal anal se deben inspeccionar cuidadosamente en busca de verrugas, neoplasia intraepitelial o cáncer invasivo. Un examen digital de la vaginal, vulvar y perianal y el canal anal para palpar masas debe realizarse como parte de la evaluación de rutina.

Las indicaciones actuales para el uso de las pruebas de VPH son el único fin de la detección del cáncer cervical y de manejo; algunas organizaciones profesionales recomiendan el uso de estas pruebas para la clasificación de las mujeres con células atípicas ASC-US, el cribado de las mujeres mayores de 30 años de edad y el seguimiento de ciertas anormalidades cervicales.[145]

5.10.10. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. LMP

Epidemiología

La leucoencefalopatía multifocal progresiva se produce casi exclusivamente en individuos inmunodeprimidos. Hay, sin embargo, los informes de LMP que afectan a los pacientes que tienen condiciones asociadas con inmunosupresión mínima o oculta, como la cirrosis hepática y la insuficiencia renal.[146]

Manifestaciones clínicas

La LMP se manifiesta con déficits neurológicos focales, generalmente con un inicio insidioso y evolución constante. Debido a que las lesiones desmielinizantes pueden implicar diferentes regiones del cerebro, los déficits específicos varían de paciente a paciente. Cualquier región del sistema nervioso central puede estar involucrado, aunque algunas zonas parecen estar más favorecida, incluyendo los lóbulos occipitales (con hemianopsia), los lóbulos frontal y parietal (afasia, hemiparesia y déficits hemisensitiva) y los

pedúnculos cerebelosos y sustancia blanca profunda (dismetría y ataxia). implicación de la médula espinal es rara.[147]

A pesar de que las lesiones pueden ser múltiples, a menudo predomina clínicamente. Los síntomas y signos iniciales a menudo comienzan con déficits parciales (por ejemplo, debilidad en una pierna) que empeoran con el tiempo y que implican unos territorios más grande (por ejemplo, la evolución de hemiparesia) individuales que se expanden concéntricamente a lo largo de los tractos de la sustancia blanca. La naturaleza focal o multifocal de la patología es responsable de la consistencia de las presentaciones clínicas con síntomas y signos focales diferentes, en lugar de una encefalopatía más difusa, o demencia aislado, todos los cuales son poco frecuentes y sin signos focales concomitante. La evolución y el transcurso de tiempo de esta desmielinización junto con la progresión clínica durante varias semanas, a menudo proporciona una clave para el diagnóstico porque los otros principales trastornos cerebrales focales oportunistas (toxoplasmosis cerebral y linfoma primario del SNC) característicamente progresan en horas a días y los infartos cerebrales comienzan aún más abruptamente.

El dolor de cabeza y fiebre no son características de la enfermedad excepto en los casos graves de LMP inflamaroria, pero las convulsiones se desarrollan en casi el 20% de pacientes de LMP y se asocian con lesiones inmediatamente adyacentes a la corteza.[148]

Diagnóstico

El registro inicial de LMP depende de una combinación de hallazgos clínicos y de neuroimagen. El primer paso se suele identificar el cuadro clínico de la progresión constante de los déficits neurológicos focales. La resonancia magnética (RM) confirma casi siempre lesiones de sustancia blanca en distintas áreas del cerebro que corresponden a los déficits clínicos.

La espectroscopia por RM suele mostrar disminución de N-acetil aspartato y aumento de colina, relacionada con la pérdida axonal y destrucción de mielina, respectivamente, con cambios más grandes en el centro de las lesiones.[149]

En la mayoría de casos de LMP, las presentaciones clínicos y radiográficos combinados apoyan una diagnóstico presuntivo. El primer paso habitual en la confirmación del diagnóstico es analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la presencia de ADN de virus JC. El ensayo es positivo en el 70% y el 90% de los pacientes que no toman TAR, para quien un resultado positivo puede considerarse diagnóstica en el contexto clínico apropiado, es decir, aquellos con un inicio subagudo de anormalidades neurológicas focales y hallazgos radiológicos sugerentes.[150] El VJC puede ser detectable en el LCR de tan sólo el 60% de los pacientes tratados con TAR.

En algunos casos, se requiere biopsia cerebral para establecer el diagnóstico. La LMP por lo general puede ser identificada por la citopatología característica de tejido, incluyendo oligodendrocitos con inclusiones intranucleares, astrocitos y macrófagos cargados de lípidos, con la identificación de la JCV.[151]

5.10.11. Neumonía Bacteriana aguda.

Epidemiología.

La neumonía bacteriana es una causa frecuente de morbilidad asociada al VIH y neumonía recurrente (2 o más episodios en un período de 1 año) que es una condición definitoria de SIDA. La incidencia de la neumonía bacteriana es mayor en las personas infectadas por el VIH que en los que no están infectados por el VIH.[152] Más recientemente, la incidencia de neumonía bacteriana en las personas infectadas por el VIH ha disminuido.

La neumonía bacteriana puede ser la primera manifestación subyacente a la infección por VIH y puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad del VIH y con cualquier conteo de CD4. Las altas tasas de neumonía bacteriana en las personas infectadas por el VIH probablemente es el resultado de múltiples factores, incluyendo defectos de células B cualitativos que dañan la capacidad de producir anticuerpos contra un patógeno específico; alteración de la función de los neutrófilos y factores como el uso de drogas inyectables, que están

asociadas con la infección por VIH subyacente. Los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de neumonía bacteriana incluyen bajo recuento de CD4 (<200 células/mm^3), el uso intermitente de la terapia antirretroviral, el tabaquismo, el consumo de drogas inyectables y la hepatitis viral crónica.

Etiología

En los individuos infectados por el VIH, como en los que no están infectados por el VIH, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus especies son las causas más frecuentemente identificados de neumonía bacteriana adquirida en la comunida. [153] Los patógenos bacterianos atípicos como Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, y Chlamydophila han sido reportadas como causas poco frecuentes de la comunidad adquiridas en la neumonía bacteriana en personas infectadas con el VIH. La frecuencia de Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus como patógenos adquiridos en la comunidad es mayor en los individuos infectados por el VIH que en los no están infectados. La resistencia a la infección por Staphylococcus aureus meticilinoresistente (MRSA), en particular, debe ser considerado como una posible etiología de la neumonía, ya que los brotes comunitarios de MRSA se han visto en los hombres que tienen sexo con hombres, en particular con un recuento menor de células CD4.[154]

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica y radiográfica de neumonía bacteriana en las personas infectadas por el VIH es similar a la de los que no están infectados por el VIH. Los pacientes con neumonías causadas por bacterias tales como S. pneumoniae o Haemophilus especies se caracterizan por tener un inicio agudo (3-5 días) de síntomas, como fiebre, escalofríos, dolor de pecho o pleuresía, tos productiva de esputo purulento y disnea. Ellos son a menudo presentan fiebre, taquicardia o hipotensión que puede ser un indicador de la sepsis. La taquipnea y disminución de la saturación arterial de oxígeno indican una neumonía de moderada a grave y los médicos deberían considerar seriamente la hospitalización de estos pacientes. Los pacientes con neumonía bacteriana suelen tener signos de consolidación focal, como egofonía, y/o derrame pleural

en el examen pulmonar. En contraste, el examen de pulmón a menudo es normal en los pacientes con neumonía por pneumocystis (PCP), y si es anormal, revela estertores inspiratorios. En los pacientes con neumonía bacteriana, los leucocitos son elevados. Un desplazamiento a la izquierda en la fórmula leucocitaria puede estar presente. Las personas con neumonía bacteriana característicamente exhiben consolidación lobular unilateral, focal, o segmentaria en la radiografía de tórax. Las personas con neumonía por S. pneumoniae o Haemophilus presente típicamente la consolidación, mientras que la presencia de cavitación pueden ser una característica más sugestivo de P. aeruginosa o S. aureus.

La severidad de la enfermedad y la oxigenación arterial deben evaluarse en todos los pacientes con neumonía. La medición no invasiva de la saturación arterial de oxígeno mediante oximetría de pulso es una prueba de detección apropiado. El análisis de gases en sangre arterial se indica para aquellos con evidencia de hipoxemia sugerido por la valoración no invasiva y los pacientes que tienen la taquipnea y/o dificultad respiratoria.

Diagnóstico

Los pacientes con síntomas clínicos y signos sugestivos deben tener radiografías de tórax posterioanteriores y laterales, si es posible. El diagnóstico clínico de neumonía bacteriana requiere un infiltrado demostrable. Dado el aumento de la incidencia de Mycobacterium tuberculosis en los individuos infectados por el VIH, el diagnóstico de la tuberculosis (TB) siempre debe ser considerado en pacientes infectados por el VIH que tienen neumonía. Aquellos con los hallazgos clínicos y radiológicos sugerentes de TB debe manejarse como potencialmente como TB. En los lugares donde la prevalencia de la tuberculosis es alta, la iniciación de la terapia empírica, tanto para la neumonía bacteriana y la tuberculosis puede ser adecuado para pacientes en los que ambos diagnósticos son consideraciones fuertes y después se llevan a cabo estudios de diagnóstico. A menudo, los infectados por VIH, el diagnóstico diferencial de la neumonía en individuos es amplia y un diagnóstico

microbiológico (gram-cultivo, lavado broncoalveolar) confirmado permite a los médicos dirigirse al agente patógeno específico.

METODOLOGÍA

6.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de carácter observacional, tranversal, de correlación

6.2. Tiempo y lugar

Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja en el periodo mayo 2013-septiembre de 2014

6.3. Universo y muestra

Lo constituyen 184 pacientes que acuden al servicio de VIH SIDA del Hospital Isidro Ayora.

La obtención de muestra significativa se basó en una estimación de proporción en una distribución rormal cuya fórmula es la siguiente:

$$x = Z(c/100)^2 r(100-r)$$

$$n = N x / ((N-1)E^2 + x)$$

n = tamaño de la muestra.

N = población: 184

r = Desviación estándar: 0,05.

$Z(c/100)$ = niveles de confianza: 95%

e = error muestral 0,03

n = 158

6.4. Criterios de inclusión y exclusión

- De inclusión
    1. Pacientes con diagnóstico de VIH positivos confirmados con prueba de Western blot.
    2. Pacientes cuya edad oscile entre los 13 a 75 años de edad
    3. Pacientes que presenten sintomatologia de infección.
    4. Pacientes con cuantificación de linfocitos CD4 previo a la infección.

- De exclusión
    1. Pacientes tratados con corticosteroides o interferon recientes
    2. Pacientes embarazadas
    3. Condiciones crónicas como esplenectomía, enfermedad hepática avanzada y esplenomegalia.
    4. Pacientes hospitalizados y de emergencia.

6.5. Medición de las variables

Variable independiente

Conteo bajo de linfocitos CD4.

Variable dependiente

Infecciones oportunistas

6.6. Instrumento y recolección de información

En la presente investigación, los datos se registraron en un cuestionario diseñado con variables sociodemográficas y clínicas. Se tomó información a través del expediente clínico completo que de cada uno de los pacientes involucrados en la investigación.

La prevalencia de cada infección oportunista se definió como el número de pacientes con al menos una infección dividido por el número total de pacientes participantes.

El recuento absoluto de LCD4-T (cél/mm^3) en la sangre total se determinó mediante citometría de flujo y uso de anticuerpos monoclonales que se realiza al paciente como protocolo cada 6 meses y tomando el último conteo previo a la infección. Se utilizó un recuento de células T CD4+ < 500 células/mm^3 como punto de corte para establecer el deterioro del sistema inmune.

Los resultados de las variables de estudio se formularon mediante frecuencia y porcentaje expresadas en tablas de contingencia (2x2) y estadigrafos. Se trabajó con intervalo de confianza del 95% para las variables de interés.

Para la relación entre dos variables se comparó medias utilizando la prueba de análisis de varianza de un factor (Anova) basados en los estadíos clínicos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades CDC año 2008, cumpliendo pruebas de normalidad y homocedasticidad, estableciéndose la significación estadística en una $p < 0,05$.

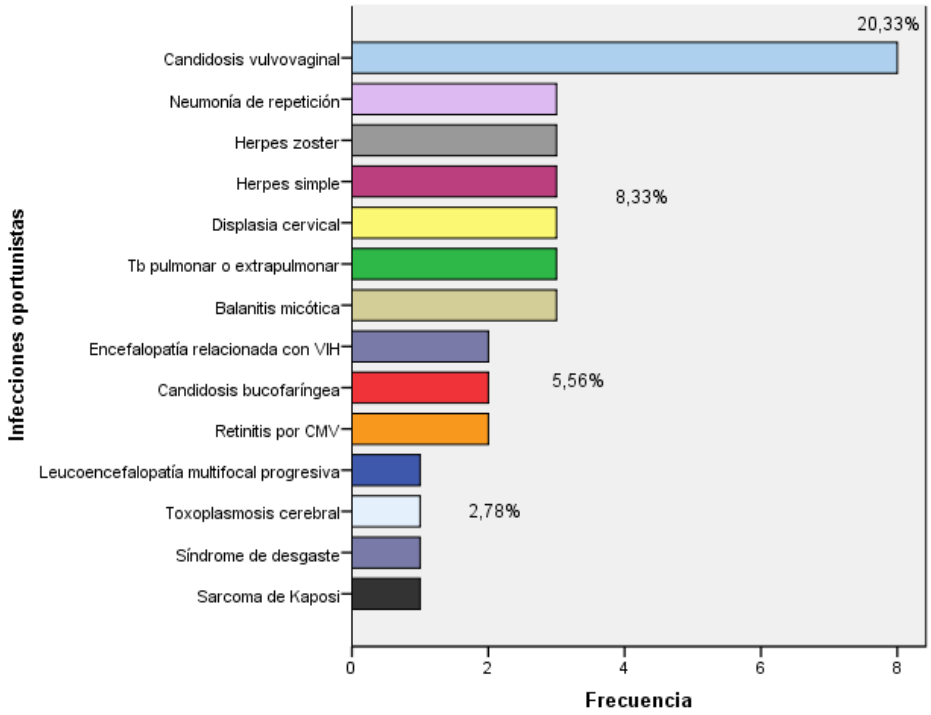
Todos los datos se procesaron en paquetes estadísticos con el programa SPSS 22 y hoja de cáculo de Excel 2013.

6.7. Hipotesis

El aparecimiento de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos están relacionadas con un conteo bajo de linfocitos CD4, se acepta la hipotesis, debido a los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Gráfico 1. Frecuencia de infecciones oportunistas. Hospital Isidro Ayora, 2014



Fuente: Base de datos

Interpretación.

De los pacientes evaluados, se encontraron 36 infecciones oportunistas donde la candidosis vulvovaginal fue la más representativa con 8 casos (20,33%). Enfermedades como la neumonía a repetición, displasia cervical, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, balanitis micótica, herpes zoster y simple figuraron con el 8,33% y 3 casos cada una. El 5,56% estuvo conformado por encefalopatía relacionada con VIH, retinitis por CMV y candidosis bucofaríngea con 2 casos cada una. Otras en número de 4 con un 11,1% en total.

Tabla 1. Infecciones oportunista estratificada por género. Hospital Isidro Ayora, 2014

			Infecciones oportunistas			
			Si	No	Total	IC 95%
Género	Masculino		19	96	115	67,1-80,4
		%	59,4	76,2	72,8	
	Femenino		13	30	43	19,6-32,9
		%	40,6	23,8	27,2	
Total			32	126	158	
		%	100			

Fuente: Base de datos

Interpretación.

La muestra de la población estuvo conformada por 115 pacientes pertenecientes al género masculino de los cuales 19 (59,4%) (IC 95% 61,1-80,4) presentaron infecciones oportunistas y el total del género femenino que corresponde a 13 pacientes, (40,6%) (IC 95% 19,6-32,9) poseen la enfermedad.

Tabla 2. Infecciones oportunistas distribuidas por grupo etáreo. Hospital Isidro Ayora, 2014

			Infecciones oportunistas			
			Si	No	Total	IC 95%
Grupo etáreo	13-35		15	67	82	45,6-58,2
		%	46,9	53,2	51,9	
	36-50		14	45	59	30,4-44,3
		%	43,8	35,7	37,3	
	51-70		3	14	17	6,3-15,8
		%	9,4	11,1	10,8	
Total			32	126	158	
		%	100			

Fuente: Base de datos

Interpretación: Se observó muy parecida la presencia de infecciones oportunistas en el grupo etáreo comprendido en la edad de 13 a 35 y 36 a 50 años con 15 (46,9%) (IC 95% 45,6-58,2) y 14 (43,8%) (IC 95% 30,4-44,3) pacientes respectivamente. Sólo 3 casos (9,4%) (IC 95% 6,3-15,8) hubieron en la edad comprendida entre 51 y 70 años y que padecieron la enfermedad.

Tabla 3. Infecciones oportunistas estratificada por tipo de exposición al VIH. Hospital Isidro Ayora, 2014

			Infecciones oportunistas			
			Si	No	Total	IC 95%
Tipo de exposición al VIH	Bisexual		2	11	13	4,4-13,3
		%	6,3	8,7	8,2	
	Heterosexual		25	73	98	55,7-69,0
		%	78,1	58,0	62,0	
	HSH		5	41	46	23,4-36,7
		%	15,6	32,5	29,2	
	Transexual		0	1	1	,0-2,5
		%	0,0	0,8	0,6	
Total			32	126	158	
		%	100			

Interpretación. Las infecciones oportunistas predominan considerablemente en la población heterosexual con 25 casos (78,1%) (IC 95% 55,7-69) de un total de 32. En contraste, hombres que tiene sexo con hombres (HSH) y bisexuales se evidenciaron en menor medida con 5 (15,6) (IC 95% 23,4-36,7) y 2 casos (6,3%) (IC 95% 4,4-13,3) respectivamente.

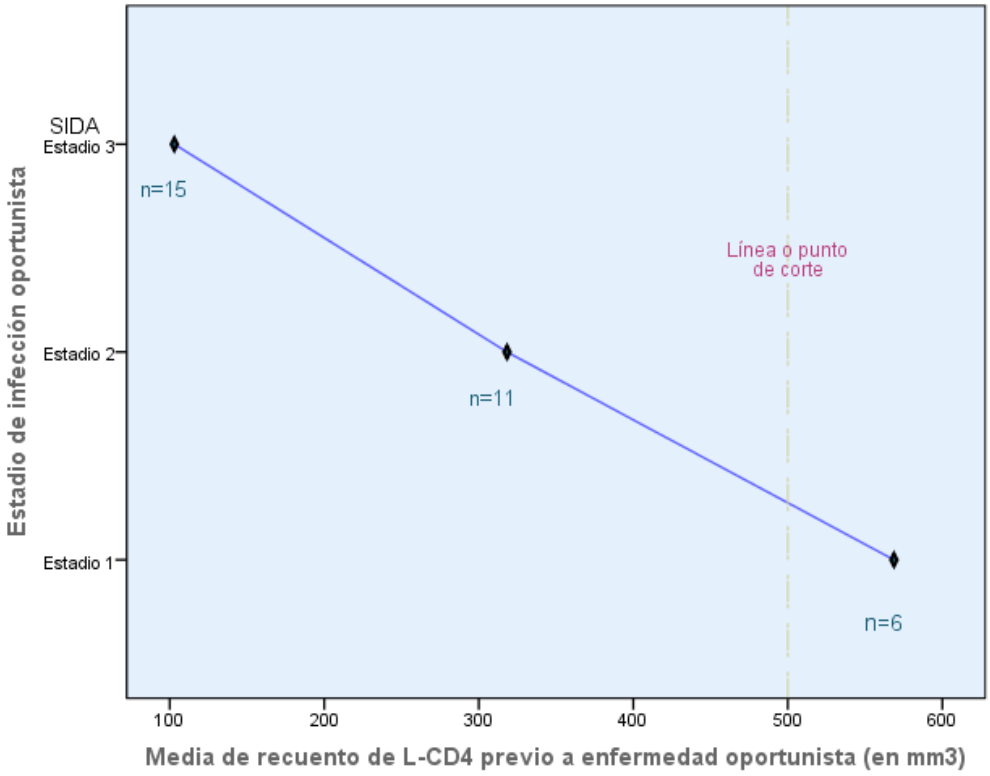
Tabla 4. Prevalencia de enfermedades oportunistas. Hospital Isidro Ayora, 2014

				n= 158	
			% válido	IC a 95% Inferior	IC a 95% Superior
Infección oportunista	Si	32	**20,3**	13,9	26,6
	No	126	79,7	73,4	86,1
	Total	158	100,0		

Fuente: Base de datos

Interpretación: La prevalencia global de infecciones oportunistas se estimó en el 20,3% (IC 95% 13,9-26,6) equivalentes a 32 pacientes de un total de 158.

Gráfico 2. Test de ANOVA. Infecciones oportunistas y su correlación con conteo bajo de LCD4. Hospital Isidro Ayora, 2014



Fuente: Base de datos

Interpretación:

La media del recuento de linfocitos CD4-T en los pacientes que padecieron infecciones oportunistas fue de 264,31 cél/mm^3 (SD 190,3) (IC 95% 195,7-332,9) (p<001), teniendo como umbral de corte un contaje <500cél/mm^3.[155] Existe un efecto estadisticamente significativo en la presencia de enfermedad oportunista con un conteo disminuido de LCD4 T debido a que en el estadio 3 (<200 cél/mm^3) y 2 (200-500 cél/mm^3) de la enfermedad se reportaron 15 (ME: 103 cél/mm^3) (SD 64,8) (p<001) y 14 (ME: 318,2) (SD 75,5) (p<001) casos respectivamente. Sólo 6 pacientes (ME: 568,67 cél/mm^3) (SD 64,8) (IC 95% 489,1-648,2) (p<001) existieron con un recuento superior a 500 cél/mm^3.

DISCUSIÓN

El principal efecto de la infección de la infección por el VIH es el eventual destrucción del sistema inmunológico, lo que hace que los pacientes sean susceptibles a infecciones oportunistas.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran la escasa prevalencia de infecciones oportunistas presente en los pacientes que acuden al Hospital Isidro Ayora correspondiendo al 20,3%. Un hallazgo parecido se vio en un estudio donde las infecciones aparecieron en 66 de 194 pacientes (34,3%).[156] Con el aumento y mejora de la atención médica de los paciented infectados por el VIH, la tasa de longevidad y surpevivencia entre los pacientes ha aumentado notablemente y por lo tanto las infecciones oportunistas pueden ser detectadas con más frecuencia.[157]

La frecuencia de diversas infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el VIH difiere entre los países. En contraste con mis resultados, Mycobacterium tuberculosis fue la infección oportunista más frecuente en el mundo.[158,159,160,161] Otro estudio muestra la infección de VIH en coinfección con tuberculosis entre los adultos con una frecuencia del 20 % en Sudáfrica.[162] En la presente investigación, las infeciones micóticas tales como candidosis vulvovaginal, bucofaríngea y balanitis fue el diagnóstico de IO más común con un 34,22%. Aunque Cándida Albicans causa más del 95% de las candidiasis orofaríngea, sólo es la causa en el 75%-85% de los casos de candidiasis vulvovaginal.[163,164]

La infeccción por cándida puede presentanse aún en casos tempranos de SIDA. Esto ocurre debido a que la infección de los macrófagos derivados de los monocitos sanguíneos perféricos por HIV (los cuales son responsables de la fagocitosis de Cándida albicans opzonida) no esta en relación con el nivel de expresión de CD4 en la superficie de la célula.[165] Otro estudió demostró que la mayor parte de las infecciones fúngica oportunistas en pacientes VIH positivos fue la candidiasis, tanto en la variente mucocutánea e invasiva.[166]

No hubo preferencia en cuanto al género de padecer enfermedad. Los adultos conjuntamente con los jóvenes son propensos a infecciones oportunistas asociadas con el SIDA. Esto puede ser debido a que las personas tienen relaciones sexuales sin protección o muy pocos jóvenes reciben la información precisa y apropiada que necesitan.

En cuanto a los mecanismos de transmisión, este trabajo encontró una gran proporción de los afectados han adquirido la infección a través de mecanismos heterosexuales. En los países industrializados y América Latina, la transmisión se centró en hombres teniendo sexo con hombres HSH y adictos a drogas parenterales. Así, en México y Perú, la práctica común es hombres sexo con hombre, en Argentina, la práctica más común ha sido la drogadicción, y, en los países del Caribe, se asemeja al estudio realizado.[167]

En cuanto a la situación inmunológica, el recuento de células CD4+ se ha demostrado que es un marcador muy importante a través de las diversas etapas de la infección por VIH. La media en este estudio fue 264,31 cél/mm^3, cercano al estadio 3 (SIDA). Según varias investigaciones, esto se traduce en una media de 84-85 cél/ul/año[168] y una disminución del recuento de células CD4 de 14%/año, después de la infección por VIH.[169] Los linfocitos CD4+ son el blanco principal de VIH y están progresivamente destruyéndose por el virus.

Con respecto al recuento de linfocitos CD4, el presente estudio demostró que la disminución del conteo de linfocitos CD4 en los pacientes se asocia con el aparecimiento de enfermedades oportunistas y mientras más bajo se encuentre el valor de CD4 más frecuente será la infección: estadio 3 (<200 cél/mm^3) (ME: 103) (SD 64,8) (p<001) y estadio 2 (200-500 cél/mm^3) (ME: 318,2) (SD 75,5) (p<001). El aumento de la frecuencia de las infecciones oportunistas con la disminución significativa de los recuentos CD4 observada en mi estudio indica que el valor predictivo de los niveles de CD4 para el desarrollo del SIDA y su implicación importante para la adquisición de infecciones oportunistas que usualmente complica el SIDA está bien documentado. Así, en un estudio, el recuento de células CD4+ T disminuyeron 24,1 cél/l por 3 meses en intervalos en donde los

participantes tenían infecciones oportunistas (IO) en comparación con un aumento de 21,3 cél/l por 3 meses en intervalos en donde no tenían IO (IC 95 = 13,7 a 109,7, p=0,012).[170] En otro estudio en Francia, de cohorte prospectivo en 143 pacientes con VIH e infecciones parasitarias oportunistas relacionados con recuentos de células CD4+ < de 100 cél/mm^3, encontraron una frecuencia importante de 17% y una mediana L-CD4 de 32 cél/mm^3.[171]

CONCLUSIONES

1. La candidiasis vaginal fue la enfermedad oportunista que se presentó con más frecuencia, en 8 de 32 pacientes. El grupo etáreo donde se concentró la infección estuvo entre los 13-50 años e imperó en personas heterosexuales con el 78,1%.

2. La frecuencia de infección oportunista fue muy superior en el estadio 3 (SIDA) y 2 de la enfermedad con 15 y 14 casos respectivamente.

3. Las infecciones oportunistas se relacionaron significativamente con un recuento bajo de linfocitos CD4+, cuya media fue de 264,31 cél/mm^3, esto es uno de los factores clave para decidir el inicio de quimioprofilaxis y evaluar las complicaciones clínicas.

RECOMENDACIONES

1. Disponer de sistemas integrados de vigilancia y registro que incluyan la infección por el VIH y notificación de infecciones oportunistas, no solamente el elemento de definición clínica de caso de SIDA sino su componente inmunológico (medido según los niveles de CD4).

2. Fortalecer el monitoreo del estado inmunológico de los pacientes mediante el contaje de LCD4 por lo menos cada 6 meses y así determinar cuando iniciar profilaxis o cuando iniciar tratamiento antirretroviral.

3. Utilización periódica del estadio y situaciones clínicas de infección por VIH según CDC para clasicar a las infecciones oportunistas de acuerdo a CD4.

4. Educar a las personas a no abandonar su tramiento antiretroviral ya que estas prácticas conlleva al deterioro progresivo de su sistema inmune y por ende a la aparición de enfermedades oportunistas.

BIBLIOGRAFÍA

[1] UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2013
[2] WHO Global Update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. June 2013
[3] Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P, Rhodes T, C Latkin, M Hickman Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why they are needed, and approaches of individual structural combination Lancet, Volume 376, 2010 pp. 285-301
[4] Glaziou P, D Falzon, Floyd K, M Raviglione Global epidemiology of tuberculosis Semin Respir Crit Care Med, Volume 34, 2013, pp. 3-16
[5] Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners J Infect Dis, Volume 191, 2005, pp. 150-158
[6] Kapil K. Saharia, Richard A. Koup.T cell susceptibility to HIV Influences Outcome of Opportunistic Infections. Cell 2013, Vol.155 (3): 505-514
[7] Buchacz K., RK Baker, Jr. Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, RM Novak, et al. AIDS-defining opportunistic diseases in American patients, 1994-2007: a cohort study
[8] I. Perbost, B. Malafronte, C. Pradier, LD Santo, B. Dunais, Counillon E., et al. In the era of highly active antiretroviral therapy, why patients are infected with HIV still admitted to the hospital for inaugural opportunistic infection? HIV Med. Volume 6, 2005, pp. 232-239
[9] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Clin Infect Dis 2009; 48: 1138.
[10] Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxa- zole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. JAMA. 1988;259:1185-9.
[11] Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, et al. Summary of notifiable diseases - United States, 2003 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 52: 1.
[12] Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition> Part 8 Infectious Diseases. Chapter 189 Disease by human immunodeficiency virus: AIDS and related disorders Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane
[13] Adler MW. ABC of AIDS: Development of the epidemic. BMJ 2001; 322: 1226.
[14] Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, et al. The spread, treatment and prevention of HIV-1: evolution
of a global pandemic. J Clin Invest 2008; 118: 1244.
[15] Centers for Disease Control, Prevention Division of HIV / AIDS, 2005.
[16] Guía de Atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH 2012. Pág:14
[17] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 Rakai Project Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 921.
[18] Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF Acute HIV-1 infection N Engl J Med, vol 364, 2011, pp. 1943-1954
[19] Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis 2005; 191: 1403.
[20] Baeten JM, Donnell D, Kapiga SH, et al. Male circumcision and risk of HIV-1 transmission from men to women: a prospective multinational study in African HIV-1 serodiscordant couples. AIDS 2010; 24: 737.

[21] Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, et al. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing among serodiscordant heterosexual couples Zambia. Lancet 2004; 363: 2137.
[22] Delgado R. Características virológicas del VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:58-65.
[23] Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:216-26.
[24] Liu Y, Liu H, BO Kim, et al.CD4-independent infection of astrocytes by human immunodeficiency virus type 1: requirement for human mannose receptor J Virol, Volume 78, 2004, pp. 4120-4133
[25] Chen P, Chen BK, Mosoian A, et al. Virological synapses allow the absorption of HIV-1 gene expression in renal tubular epithelial cells J Am Soc Nephrol, Volume 22, 2011, pp. 496-507
[26] BF Keele, EE Giorgi, JF Salazar-Gonzalez, et al.Identification and characterization of transmitted virus envelopes founders and early primary HIV-1 infectan Proc Natl Acad Sci USA , Volume 105, 2008, pp. 7552-7557
[27] Parrish NF, Gao F, Li H, et al.Phenotypic properties of the founder of transmission of HIV-1,Proc Natl Acad Sci EE.UU. , Volumen 110 , 2013 , pp. 6626-6633
[28] Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al.Induction of systemic cytokine cascade surprising before peak viremia in the type 1 human immunodeficiency virus acute infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections J Virol, Volume 83, 2009, pp. 3719-3733
[29] N Goonetilleke, MK Liu, JF Salazar-Gonzalez, et al. The Core Clinical CHAVI B The first T cell responseto the virus / founder transmission contributes to control of acute viremia in HIV-1 infection J Exp Med, Volume 206, 2009, pp. 1253-1272
[30] Trautmann L, L Janbazian, Chomont N, et al.Upregulation of PD-1 on HIV-specific CD8 T cells leads to the reversible + Immune Dysfunction Nat Med, Volume 12, 2006, pp. 1198-1202
[31] Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:216-26.
[32] Cadogan M, Dalgleish AG. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. Lancet Infect Dis. 2008;8:675-84.
[33] Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med. 2009;60:471-84.
[34] Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G,Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nature Med. 2006;12:1365-71.
[35] McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease.Nature. 2001;410:974-9.
[36] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995;373:123-6.
[37] Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med. 2009;60:471-84.
[38] Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascón R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subse- quent CD4+ T-cell changes independent of viral load. Blood.2004;104:942-7.
[39] Silvestri G, Paiardini M, Pandrea I, Lederman M, Sodora D. Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. J Clin Invest.2007;117:3148-54.
[40] Witvrouw M., C. Pannecouque, K. Van Laethem, J. Desmyter, E. De Clercq, AM Vandamme Activity of reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV-2 and SIV AIDS, Volume 13, 1999, pp. 1477-1483

[41] T. Sterling, R. Chaisson General clinical manifestations of infection with the virus human immunodeficiency virus (including the acute retroviral syndrome and oral, skin, kidney, eye and heart disease)G. Mandell, J. Bennett, R. Dolin, prinicples and practice of infectious diseases, sixth edn, 2005, Elsevier Ch 117
[42] Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, Powers KA. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2010;5:277-82.
[43] Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma.Science. 1996;272:1167-70.
[44] Cadogan M, Dalgleish AG. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. Lancet Infect Dis. 2008;8:675-84.
[45] Hazenberg MD, Otto SA, Van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. AIDS. 2003;17:1881-8.
[46] Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marrares of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997;126:946-54
[47] Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annu Rev Med. 2011;62:141-55
[48] Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activa- tion and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. Inmunol Rev. 2013;254:326-42
[49] Guía de Atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH 2012. Pág: 25
[50] Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infec- tion among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years, United States, 2008. MMWR 2008;57(RR10):1-8.
[51] Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents.2012. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected adolescents-1. Department of Health and Human Services.
[52] Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C from a needlestick injury. N Engl J Med 1997; 336: 919.
[53] Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of HIV infection presenting as a primary glandular fever-like illness. BMJ 1988; 297: 1363.
[54] Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS 1991; 5:01.
[55] Lapins J, H Gaines, Lindbäck S, et al. Skin and mucosal characteristics of symptomatic primary HIV-1 infection. AIDS Patient Care STDs 1997; 11:67.
[56] Stamm WE, Handsfield HH, break AM, et al. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 1988; 260: 1429.
[57] Lapins J, H Gaines, Lindbäck S, et al. Skin and mucosal characteristics of symptomatic primary HIV-1 infection. AIDS Patient Care STDs 1997; 11:67.
[58] Molina JM, Welker And Ferchal F, et al. Hepatitis associated with primary HIV infection. Gastroenterology 1992; 102: 739.
[59] Meersseman W, Van Laethem K, Lagrou K, et al. Fatal brain necrosis in primary HIV infection. Lancet 2005; 366: 866.
[60] Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. Isolation of HTLV-III from neural tissue and cerebrospinal fluid of patients with neurological syndromes associated with acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1985; 313: 1493.
[61] Chaisson RE, Martinson NA. Tuberculosis in Africa - combating HIV crisis driven. N Engl J Med 2008; 358: 1089.

[62] From the Centers for Disease Control and Prevention of Diseases. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA 1993; 269: 729.
[63] World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. WHO Press, Geneva, Switzerland 2006.
[64] Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients infected with human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1292.
[65] Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology 1994; 193: 115.
[66] Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Medicine (Baltimore) 1991; 70: 384.
[67] von Reyn CF, Kimambo S, Mtei L, et al. Disseminated tuberculosis infection in human immunodeficiency virus: ineffective immunity, polyclonal disease and high mortality. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15: 1087.
[68] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents infected with HIV: recommendations of CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009; 58: 1.
[69] Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. Tuberculosis associated with HIV infection: clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis 2010; 50 Suppl 3: S223.
[70] O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, et al. Assessment / RIF test Xpert MTB in hospital tertiary referral in an environment where TB and HIV are highly endemic. Clin Infect Dis 2012; 55: 1171.
[71] Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients infected with human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1292
[72] Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with HIV infection Human immunodeficiency. N Engl J Med 1991; 324: 1644.
[73] Standards of Diagnosis and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Disease Prevention was adopted by the Board of ATS Administration, July 1999 This statement was approved by the Council of the Infectious Diseases Society of America, September 1999 Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376.
[74] Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, et al. Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Chest 1993; 103: 1433.
[75] Koh DM, PR Burn, Mathews G, et al. Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients. Assoc Can J Radiol 2003; 54:45.
[76] Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. The yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723.
[77] Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, et al. El papel de la broncoscopia en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes con riesgo de infección por VIH. Chest 1992; 102: 143.
[78] Relkin F, Aranda CP, Garay SM, et al. Pleural tuberculosis and HIV infection. Chest 1994; 105: 1338.
[79] Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology 1994; 193: 115.

[80] Munseri PJ, Talbot EA, Bakari M, et al. Bacteraemia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania. Scand J Infect Dis 2011; 43: 696.
[81] Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients infected with human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1292.
[82] Schluger NW, Rom WN. The chain reaction of the polymerase in the diagnosis and assessment of lung infections. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 11.
[83] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents infected with HIV: recommendations of CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009; 58: 1.
[84] Havlir DV, Barnes PF. La tuberculosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. N Engl J Med 1999; 340: 367.
[85] Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, et al. Xpert® MTB / RIF test for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014.
[86] Minion J, Leung E, Talbot E, et al. The diagnosis of tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011; 38: 1398.
[87] Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, et al. HIV-associated Pneumocystis pneumonia. Proc Am Thorac Soc 2011; 8: 294.
[88] Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (Cohere) Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to stop prophylaxis of Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with primary HIV infection with undetectable viral load and a CD4 count <200 cells / microliter cells? Clin Infect Dis 2010; 51: 611.
[89] Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics 1978; 61:35
[90] Catherinot E, F Lanternier, Bougnoux ME, et al. Pneumocystis jirovecii. Infect Dis Clin North Am 2010; 24: 107.
[91] Stringer, JR, Keely SP. Gene expression of the surface antigen of Pneumocystis carinii. Infect Immun 2001; 69: 627.
[92] Catherinot E, F Lanternier, Bougnoux ME, et al. Pneumocystis jirovecii. Infect Dis Clin North Am 2010; 24: 107
[93] A. Malin, R. Miller
Pneumocystis carinii pneumonia: presentation and diagnosis Rev Med Microbiol, Volume 3, 1992, pp. 80-87
[94] Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the syndrome of acquired immunodeficiency and patients with other immunodeficiencies Ann Intern Med, Volume 100, Issue 5, 1984, pp. 663-671
[95] DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Radiographic patterns of Pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest 1987; 91: 323.
[96] Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, et al. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia. Ann Intern Med 1990; 112: 750.
[97] Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. Chest 1995; 108: 946.
[98] Hidalgo A, Falco V, Mauleón S, et al. Accuracy of high resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii and Pneumocystis carinii pneumonia in non-AIDS patients. Eur Radiol 2003; 13: 1179.

[99] Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 1993; 329: 1922.
[100] Miller RF, Huang L, Walzer PD. Pneumocystis pneumonia associated with human immunodeficiency virus. Clin Chest Med 2013; 34: 229.
[101] Smith DE, Forbes A, Davies S, et al. The diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients positive for HIV antibodies by simple outpatient assessments. Thorax 1992; 47: 1005.
[102] Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1> 3) beta-D-glucan as a diagnostic test for Pneumocystis jirovecii HIV related. Clin Infect Dis 2011; 53: 197.
[103] Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al. Environmental risk factors for infection with Mycobacterium avium complex. Am J Epidemiol 2006; 164: 32.
[104] Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, et al. The international epidemiology Disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. MAC Group International Studies. AIDS 1996; 10: 1025.
[105] Ohkusu K, Bermudez LE, Nash KA, et al. Differential virulence of strains of Mycobacterium avium isolates from HIV-infected patients with M. avium complex disease disseminated. J Infect Dis 2004; 190: 1347.
[106] Wahl SM, Greenwell-Wild T, Peng G, et al. Mycobacterium avium complex increases macrophage HIV-1 production and enhances the expression of CCR5. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 12574.
[107] Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, et al. The international epidemiology
Disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. MAC Group
International Studies. AIDS 1996; 10: 1025.
[108] Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents infected with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Society of Infectious Diseases of America. 2013
[109] Grinsztejn B, Fandinho FC, Veloso VG, et al. Mycobacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1997; 157: 2359.
[110] Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. August 9, 1984; 311 (6): 354-358.
[111] Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms of infection with human immunodeficiency virus. A prospective study of 110 patients. Arch Intern Med. August 1991, 151 (8): 1567 1572
[112] Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Uberaba, MG, Brazil. Mycoses 2008; 51: 136.
[113] Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. South Med J 1990; 83: 624.
[114] Murray JF, J. Mills pulmonary infectious complications of infection by human immunodeficiency virus. Part II. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1582.
[115] Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, et al. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. Clin Infect Dis 2000; 30: 877.
[116] Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis syndrome in Acquired immunodeficiency: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 361

[117] Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis syndrome in acquired immunodeficiency: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 361.
[118] Swartzentruber S, L, Rhodes Kurkjian K, et al. The diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by detecting antigen. Clin Infect Dis. December 15, 2009; 49 (12): 1878-1882.
[119] Connolly PA, MM Durkin, Lemonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Histoplasma antigen detection by a quantitative enzyme immunoassay. Clin Vaccine Immunol. December 2007; 14 (12): 1587-1591.
[120] J Trigo. Approach to the diagnosis of endemic mycoses. Clin Chest Med. June 2009, 30 (2): 379-389,
[121] Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and treatment of central nervous system histoplasmosis. Clin Infect Dis. March 15, 2005; 40 (6): 844-852.
[122] Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central nervous-system-toxoplasmosis in Western Europe and North America. Lancet. April 9, 1983; 1 (8328): 781-784.
[123] Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and drug users injecting. Ann Intern Med. January 1984; 100 (1): 36-42.
[124] Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse "encephalitis" cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. J Neurol. July 1989, 236 (5): 273-277.
[125] Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titers on
presence of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005 / ACTG 154 Trial Group.
AIDS. November 1996; 10 (13): 1521-1527.
[126] RT Mesquita, AP Ziegler, RM Hiramoto, Vidal JE, VL Pereira-Chioccola. Quantitative real time PCR for the diagnosis of cerebral toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus Brazilian. Journal of medical microbiology. June 2010; 59 (Pt 6): 641-647.
[127] The DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Punctures Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. January 2002; 133 (1): 61 48.
[128] The DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Punctures Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy :. 2 Second eye involvement and retinal detachment. Ophthalmology. December 2004, 111 (12): 2232-2239.
[129] The DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Punctures Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. January 2002; 133 (1): 61 48-.
[130] Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. Am J Ophthalmol. March 2008; 145 (3): 397-408.
[131] Dieterich DT, M. Cytomegalovirus colitis Rahmin in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991; 4 Suppl 1: S29-35.
[132] Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system infection, AIDS and CMV. J Infect Dis. August 1995; 172 (2): 527-531.
[133] Deayton JR, Professor Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Lancet. June 26, 2004; 363 (9427): 2116-2121.

[134] The DA, Martin BK, Forman MS, MO Ricks, R Cytomegalovirus, Viral Resistance Analysis G. Cytomegalovirus (CMV) DNA load in the blood, the progression of CMV retinitis, punctures and the emergence of resistant CMV in patients CMV retinitis. J Infect Dis. August 15, 2005; 192 (4): 640-649.
[135] Dieterich DT, M. Cytomegalovirus colitis Rahmin in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991
[136] Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis. July 1996; 23 (1): 76-81.
[137] Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) can be predicted in HIV infected chain reaction CMV polymerase and antigenemia test patients. AIDS. March 1997, 11 (3): F21-28.
[138] Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. JAMA. August 23, 2006; 296 (8): 964-973.
[139] Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital infections with herpes simplex virus: clinical manifestations, course and complications. June 1983 Ann Intern Med, 98 (6):. 958-972
[140] Safrin S, Elbeik T, Phan L, et al. The correlation between the response to acyclovir and foscarnet therapy and consequently isolates in vitro from herpes simplex virus in patients infected with human immunodeficiency virus susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. June 1994, 38 (6): 1246-1250.
[141] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 8 September 2007; 370 (9590): 890-907
[142] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. . Infection of genital human papilloma virus: incidence and risk factors in a cohort of college women American journal of epidemiology. February 1, 2003, 157 (3): 218-226.
[143] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med May 10, 2007, 356 (19). 1944-1956.
[144] CDC. . Treatment guidelines for sexually transmitted diseases, 2002 Centers for Disease Control and Prevention. Recommand Rep MMWR May 10, 2002.; 51 (RR-6): 1-78.
[145] Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. . Cancer screening in the United States, 2013: A review of the current guidelines of the American Cancer Society, the current problems in cancer detection, and the new focus on the detection of cervical cancer and cancer screening Lung CA :. a journal of cancer doctors in March 2013; 63 (2): 87-105.
[146] Gheuens S, T, Pierone Peeters P, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with minimal or occult immunosuppression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 247.
[147] Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of PML in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Journal of Neurovirology. October 2007; 13 (5): 474-476.
[148] Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. January 24, 2006; 66 (2): 262-264.
[149] Shah R, AK Bag, Chapman PR, JK Cure. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Radiol Clin. June 2010, 65 (6): 431-439.
[150] Koralnik IJ, Boden D, VX Mai, Lord CI, Letvin NL. Load JC virus DNA in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. January 15, 1999; 52 (2): 253-260.
[151] Jochum W, Weber T, Frye S, Hunsmann G, Lucas W, Aguzzi A. Detection of JC virus by anti-VP1

immunohistochemistry in brains with progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol (Berl). September 1997,94 (3): 226-231.
[152] Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. La neumonía bacteriana en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Las complicaciones pulmonares de la infección por el VIH Grupo de Estudio. N Engl J Med . 28 de septiembre 1995; 333 (13) :845-851.
[153] Polsky B, Gold JW, Whimbey E, et al. La neumonía bacteriana en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Ann Intern Med . 01 1986; 104 (1) :38-41
[154] Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, et al. La aparición de resistentes a múltiples fármacos,, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina clon de la comunidad asociada USA300 en hombres que tienen sexo con hombres. Anales de medicina interna . 19 de febrero 2008, 148 (4) :249-257.
[155] Laurence J. subconjuntos de células T en la salud, las enfermedades infecciosas, e idiopática T CD4 + linfocitopenia. Ann Intern Med 1993; 119:55.
[156] Nermin K Saeed, Eman Farid, Afaf E Jamsheer. Prevalence of opportunistic infections in HIV-positive patients in Bahrain: a four-year review (2009-2013)Infect Dev Ctries 2015; 9(1):060-069.
[157]Catania JA, Osmond D, Stall RD, Pollack L, Paul JP, Blower S, Binson D, Canchola JA, Mills TC, Fisher L, Choi KH, Porco T, Turner C, Blair J, Henne J, Bye LL, Coates TJ (2001) The continuing HIV epidemic among men who have sex with men. Am J Public Health 91: 907-914.
[158] Valencia Ortega ME, Holguin Fernandez A, Moreno Celda V, Alvarez Ferrero A,LagoNunezM,GonzalezLahozJ.Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e inmigración. MedClin(Barc). 2007;128:302–4.
[159] Pérez-Molina JA, López-Vélez R, Navarro M, Pérez-Elías MJ, Moreno S. Clinico epidemiological characteristics of HIV infected immigrants attend e data tropical medicine referral unit. J Travel Med. 2009;16:248–52.
[160] Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:826-35.
[161] Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE (2010) HIV infection- related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis 3: S223-S230.
[162] Ingrid V. Bassett, MD, MPH, Bingxia Wang, PhD, [...], and Kenneth A. Freedberg, MD, MSc Intensive Tuberculosis Screening for HIV-Infected Patients Starting ART in Durban, South Africa. Clin Infect Dis. 2010 October 1; 51(7): 823–829.
[163] Sobel, J.D. Vulvovaginal candidiasis: A comparison of HIV-positive and -negative women. Int J STD AIDS 2002; 13: 358-362.
164 Dahl, K.M., Keath, E.J., Fraser, V.J., Powderly, W.G. Molecular epidemiology of mucosal candidiasis in HIV-positive women. AIDS Res Hum Retroviruses 1997; 13: 485-491.
165 Crowe SM, Vardaxis NJ, Kent SJ, Maerz AL, Hewish MJ, McGrath MS, Mills J (1994) HIV infection of monocyte derived macrophages in vitro reduces phagocytosis of Candida albicans. J Leukoc Biol 56: 318-327.
166 Anwar KP, Malik A, Subhan KH (2012) Profile of candidiasis in HIV infected patients. Iran J Microbiol 4: 204-209.
167 Cohen J. HIV/AIDS: Latin America & Caribbean. Overview: the overlooked epidemic. Science. 2006;313:468-9.
168 Moss y col., 1988 AR Musgo , D Bacchetti , D Osmond , et al. La seropositividad para el VIH y el desarrollo de la condición de SIDA o relacionado con el SIDA: Tres años de seguimiento de la cohorte del Hospital General de San Francisco Br Med J , Volumen 296 , 1988 , pp. 745-750
[169] Hughes et al., 1994 MD Hughes , DS Stein , HM Gundacker , FT Valentine , JP Phair PA Volberding. Dentro de la asignatura variación de linfocitos CD4 en la

infección por virus de la inmunodeficiencia humana asintomática: implicaciones para la vigilancia pacientes J Infect Dis , Volumen 169 , 1994 , pp. 28-36

[170] Ekwaru JP, Campbell J, Malamba S, Moore DM, Were W, Mermin J (2013) The effect of opportunistic illness on HIV RNA viral load an CD4+ T cell count among HIV-positive adults taking antiretroviral therapy. J Int AIDS Soc 16: 17355.

[171]Pavie J, Menotti J, Porcher R, Donay JL, Gallien S, Sarfati C, Derouin F, Molina JM (2012) Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era. Int J Infect Dis 16: e67767-9.

ANEXOS

ANEXO 1. Estadio clínico según CDC (2008)

Estadio	Diagnóstico de laboratorio	Linfocitos CD4+[1] cél/µl	%	Evidencia clínica
1	+	> 500	> 29	No se requiere Ausencia de enfermedad definitoria de sida[2]
2[4]	+	200- 499	14-28	No se requiere Ausencia de enfermedad definitoria de sida[2]
3 (sida)[3]	+	< 200	< 14	Presencia de una enfermedad definitoria de sida[5]
Desconocido	+	nd	nd	nd

Comentarios. [1]Si el valor absoluto y el porcentaje no son concordantes se acepta el peor. [2]Ver Tabla 2. [3]Ver Tabla 2. La presencia de una enfermedad definitoria de sida prevalece sobre la cifra o el porcentaje de linfocitos CD4+ y obliga a clasificar al pacientes en el estadio 3 (sida). [4]La última clasificación de la OMS subdivide este estadio en dos (denominados 2 y 3) según que la cifra de linfocitos CD4+ esté por encima o debajo de 350. [5]La clasificación de la OMS lo denomina estadio 4 con el mismo límite de linfocitos CD4+. nd: no hay datos

ANEXO 2. Situaciones clínicas de infección por VIH

TABLA 2. SITUACIONES CLÍNICAS DIAGNÓSTICAS DE SIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES (>13 AÑOS). CONTIENE LAS 23 CATEGORÍAS ACEPTADAS EN LAS CLASIFICACIONES DE 1986 Y 1987 Y LAS 3 NUEVAS DE LA CLASIFICACIÓN DE 1993. SE HA MANTENIDO SIN CAMBIOS EN LA CLASIFICACIÓN DE 2008

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica[1]
3. Carcinoma de cérvix invasivo[2]
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5. Criptococosis, extrapulmonar
6. Criptosporidiosis, con diarrea de más de un mes
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes
8. Retinitis por citomegalovirus[1]
9. Encefalopatía por VIH
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes)
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalente
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *Mycobacterium avium-complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar[1]
18. Tuberculosis pulmonar[2]
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada[1]
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar[1]
21. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*[1]
22. Neumonía recurrente[2]
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva[1]
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad[1]
26. *Wasting syndrome*

Comentarios. Para niños menores de 13 años no son aplicables las categorías 3, 18 y 22 y hay que añadir la categoría de «infecciones bacterianas múltiples o recurrentes», lo que hace un total de 24 categorías. [1]Se acepta el diagnóstico de presunción. [2]Categorías clínicas incorporadas en la clasificación de 1993

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos

CÓDIGO DE PACIENTE: …….

1. GÉNERO: MASCULINO FEMENINO
OTRO

2. EDAD: ……

3. TIPO DE EXPOSICIÓN AL VIH:
Heterosexual
HSH
Bisexual
Uso de drogas intravenosa
Transfusiones de sangre

4. RECUENTO DE LINFOCITOS CD4:

Previo a IO en ml/mm3

5. INFECCIÓN OPORTUNISTA:

Angiomatosis bacilar
Candidosis bucofaríngea
Candidosis vulvovaginal
Displasia cervical/carcinoma en situ
Enfermedad inflamatoria pélvica
Herpes zoster
Leucoplasia vellosa bucal
Listeriosis
Neuropatía periférica
Púrpura trombocitopénica idiopática
Cáncer cervical invasor
Candidosis de bronquios, traquea y pulmones
Candidosis esofágica
Retinitis por citomegalovirus
Coccidioidomicosis
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis intestinal crónica
Encefalopatía relacionada con VIH
Herpes simple
Histoplasmosis
Isosporosis intestinal crónica
Leucoencefalopatía multifocal
Linfoma de Burkit
Mycobacterium avium
Tb pulmonar o extrapul
Neumonía de repetición
Neumonía por P. jiroveci
Sarcoma de Kaposi
Toxoplasmosis cerebral

6. CATEGORÍAS CLÍNICAS SEGÚN CD4 (CDC)

Categorías según CD4	Categorías clínicas ver (anexo 2)		
	A	B	C
500 cél/mm^3			
200-499 cél./mm^3			
< 200 cél./mm^3			