

Tema 19

“Manejo clínico y tratamiento de las infecciones producidas por Retroviridae”

Tema 38

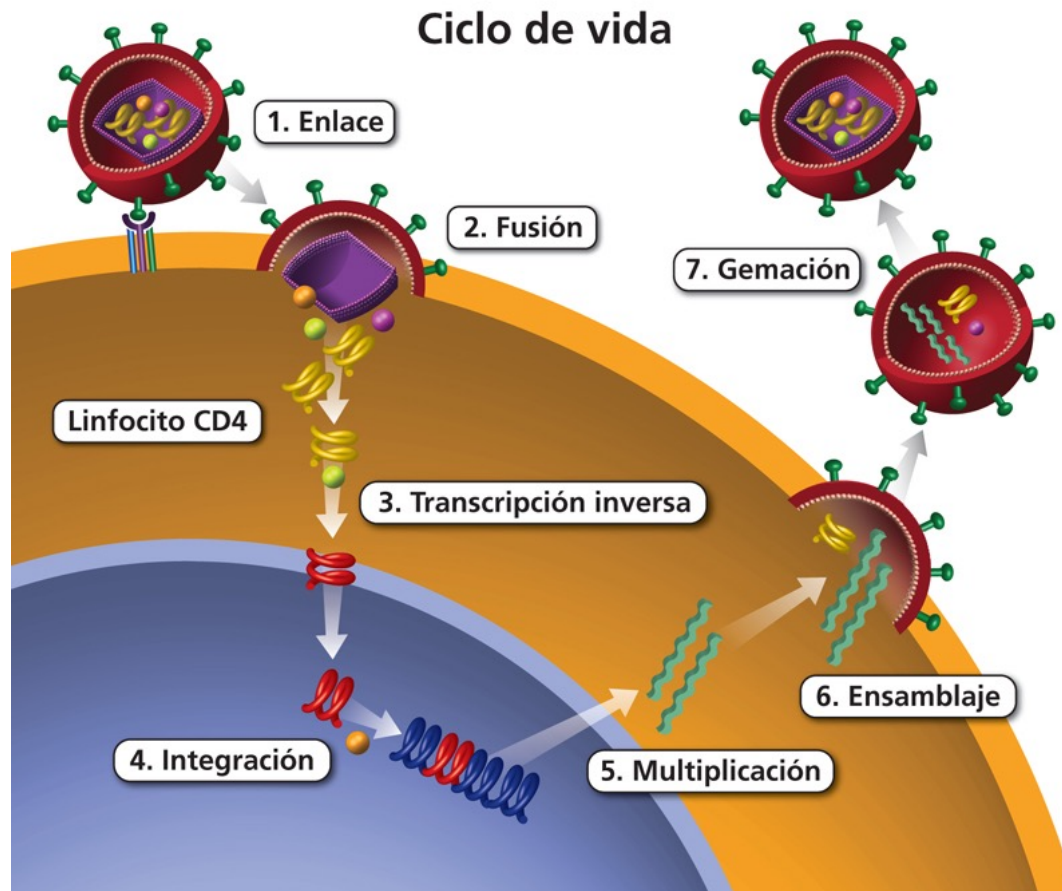
“Infecciones asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida”

Prof. Dr. Ignacio Pérez Valero
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Reina Sofía

Retrovirus

- Virus ARN
- Contiene una enzima: transcriptasa inversa
 - Convierte ARN – ADN
 - Se integra en el ADN de las células anfitrionas.
 - Induce la producción de ARN y proteínas virales y producir nuevos retrovirus
- Retro “al revés de los esperado”: ADN “produce” ARN y este proteínas

Retrovirus



Familia RETROVIRIDAE

- Virus de la leucemia humana de linfocitos T
 - Tipo 1 (HTLV 1)
 - Tipo 2 (HTLV 2)
 - Tipos 3 y 4 (HTLV 3 y 4)
- Virus de la inmunodeficiencia humana
 - Tipo 1 (VIH-1)
 - Tipo 2 (VIH-2)

HTLV

Epidemiología

- **HTLV-1**
 - ✓ Endémico de áreas geográficas localizadas (África central, cuenca del Caribe, zonas de Sudamérica y el suroeste de Japón).
 - ✓ Homología estrecha con los virus linfotrópicos T de primates: transmisión inter-especie)
- **HTLV-2**
 - ✓ Endémico de las tribus amerindias en todo el continente americano, y pigmeos de África central.
 - ✓ Hiperendémico en CDVP en Norteamérica y Europa
- **HTLV 3 y 4**
 - ✓ Casos limitados en Cazadores centroafricanos en estrecho contacto con primates no humanos (¿casos limitados de transmisión interespecie no establecidos en la especie humana?)

HTLV 1 y 2

Transmisión

- ✓ Transmisión vertical (predominantemente por la lactancia)
- ✓ Transmisión sexual (eficaz)
- ✓ Parenteral (muy eficaz)
- ✓ Transfusiones (muy eficaz)

HTLV Clínica

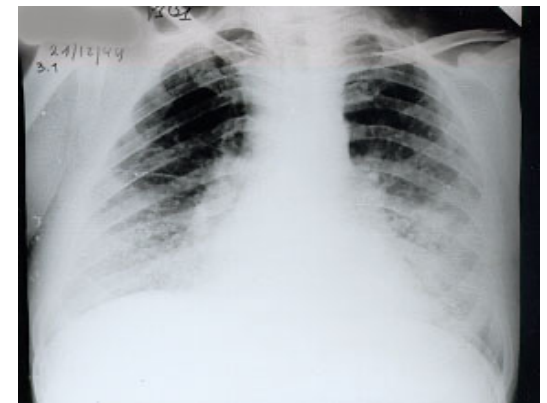
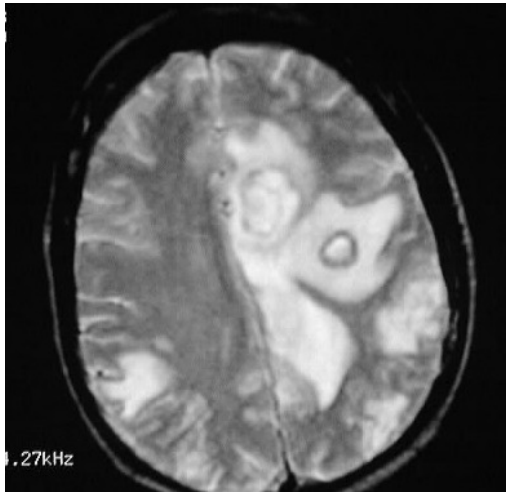
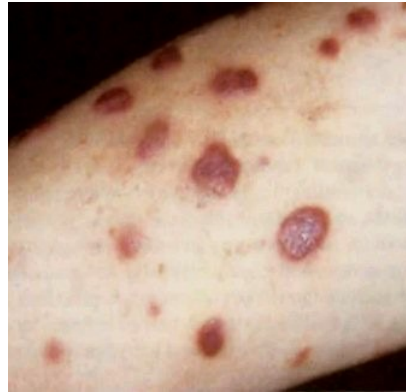
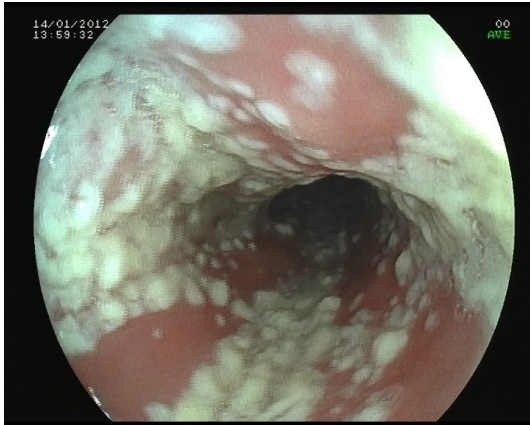
- HTLV-1:
 - Portadores asintomáticos
 - Leucemia/linfoma de células T
 - Mielopatía
- HTLV-2:
 - Portadores asintomáticos
 - Mielopatía

HTLV

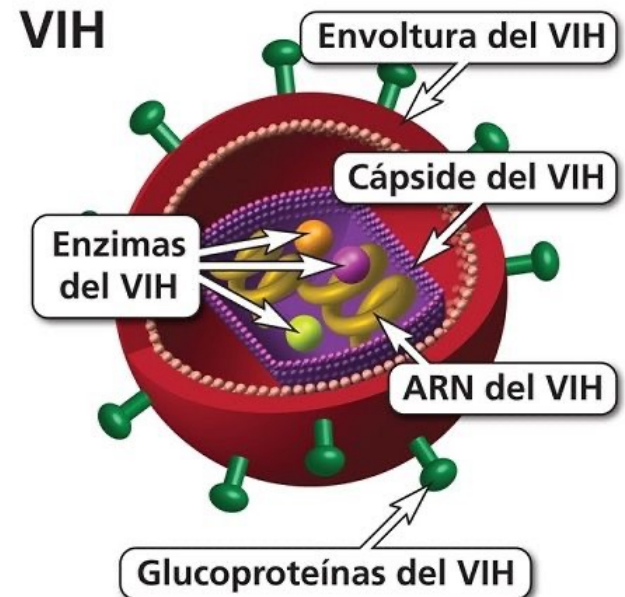
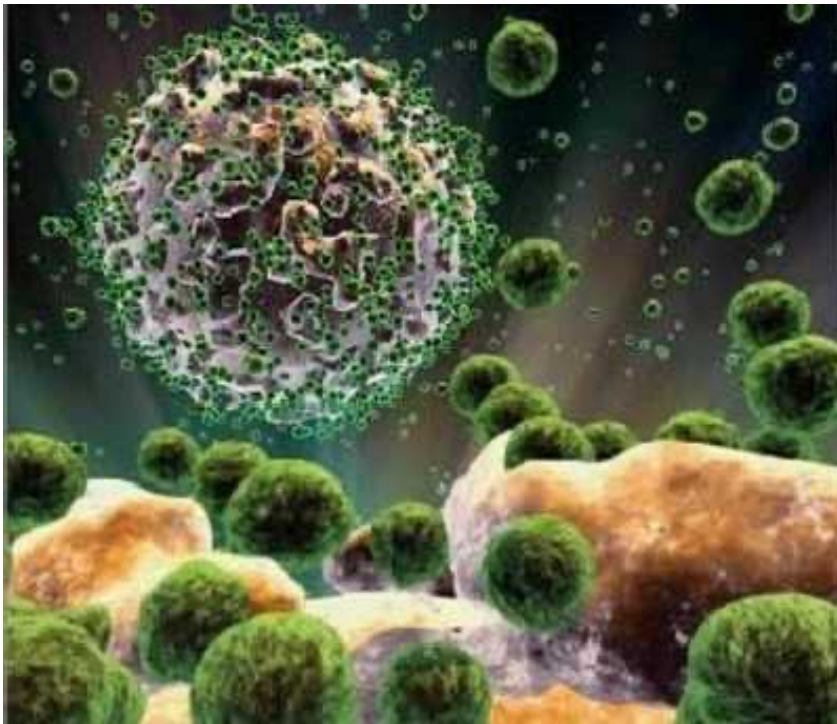
Prevención y tratamiento

- Prevención
 - Relaciones sexuales protegidas
 - Evitar (en lo posible) lactancia materna
 - Cribado universal pre-transfusional
- Tratamiento
 - No evidencia
 - Eficacia in vitro a ITIAN (AZT y lamivudina)
 - Tratamiento: no recomendado

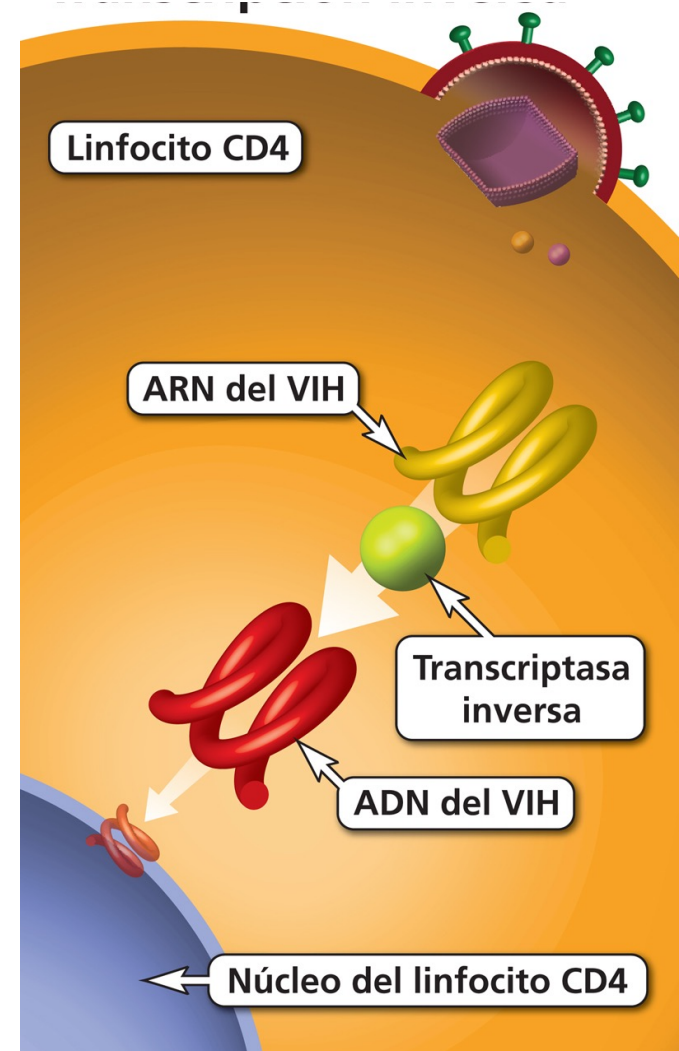
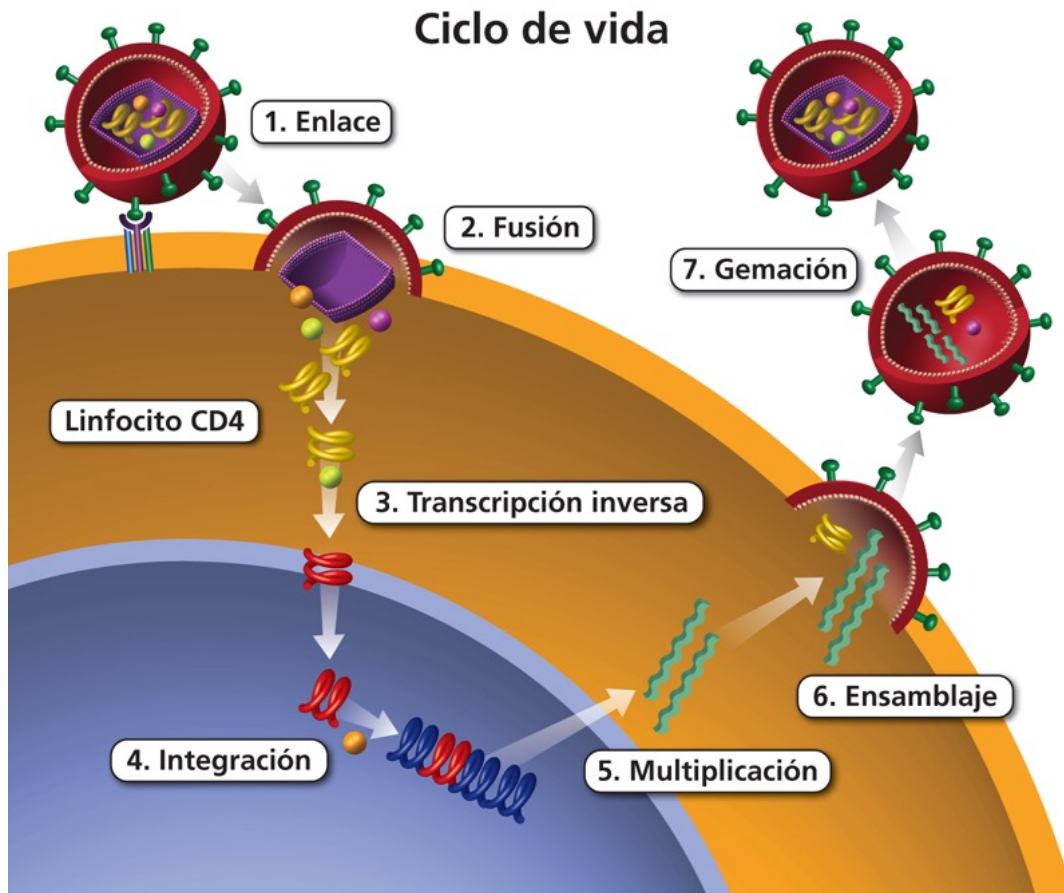
VIH: Descripción de la Enfermedad (1981)



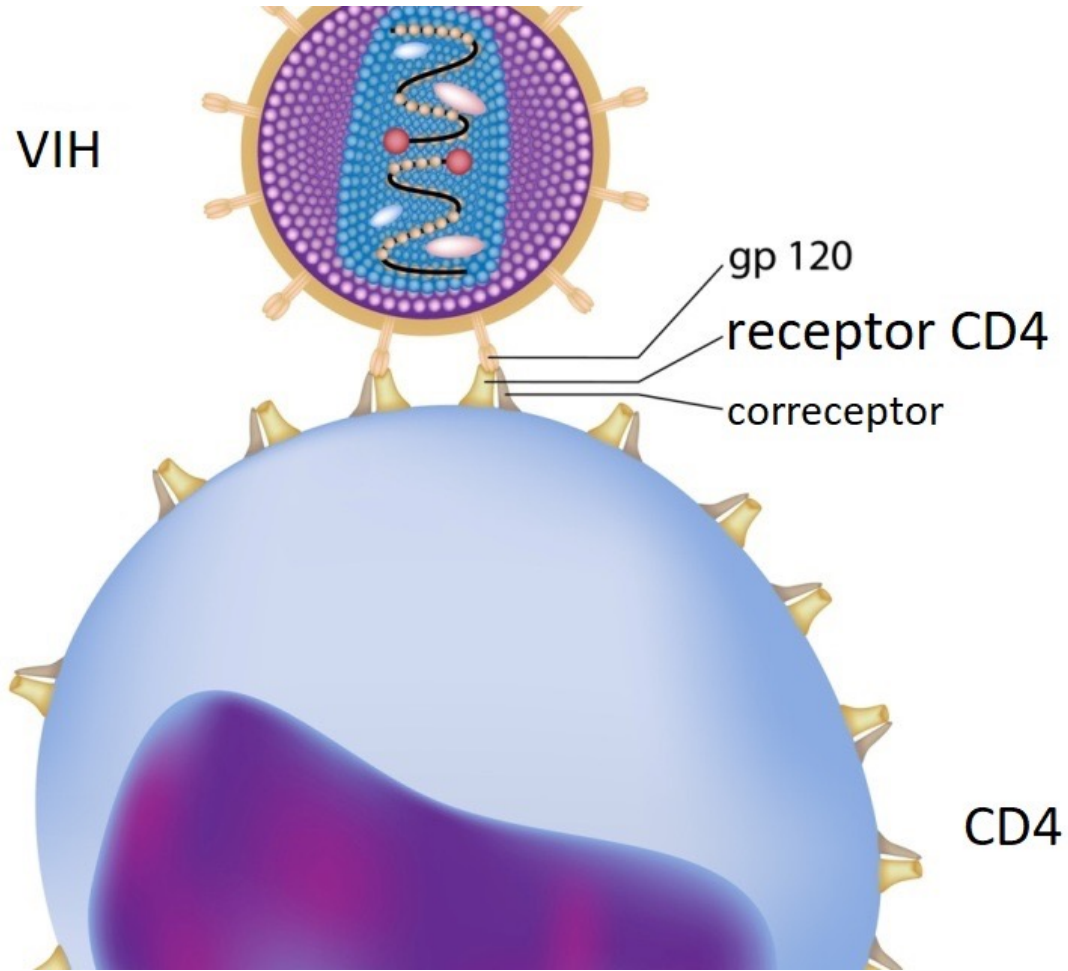
Identificación del agente 1983



La transcriptasa inversa o retrotranscriptasa



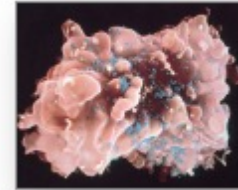
Tropismo del VIH por linfocitos T4



Destrucción progresiva de linfocitos T4 Y producción masiva de VIH



- Continua y durante todas las fases de la infección
- Producción viral media: **1 billón cada día**
- Aclaramiento viral: **2,1 días** (/48 h se renueva toda la población viral)

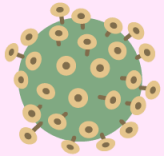


1,8-1,9 billones destruidos/día

- Existentes en total..... 10^{11}
- Infectados..... 10^{10}
- Destruídos/día..... 10^8-10^9

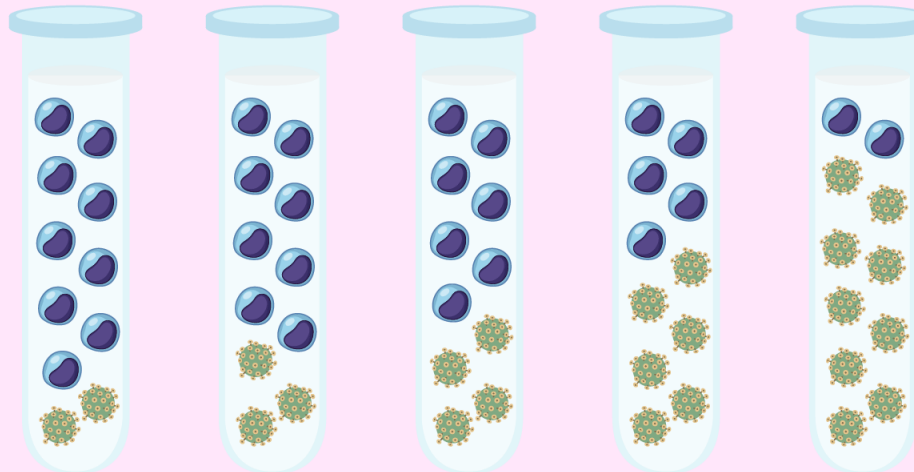
Carga viral y linfocitos CD4+

VIH



Linfocitos

Evolución del virus sin tratamiento

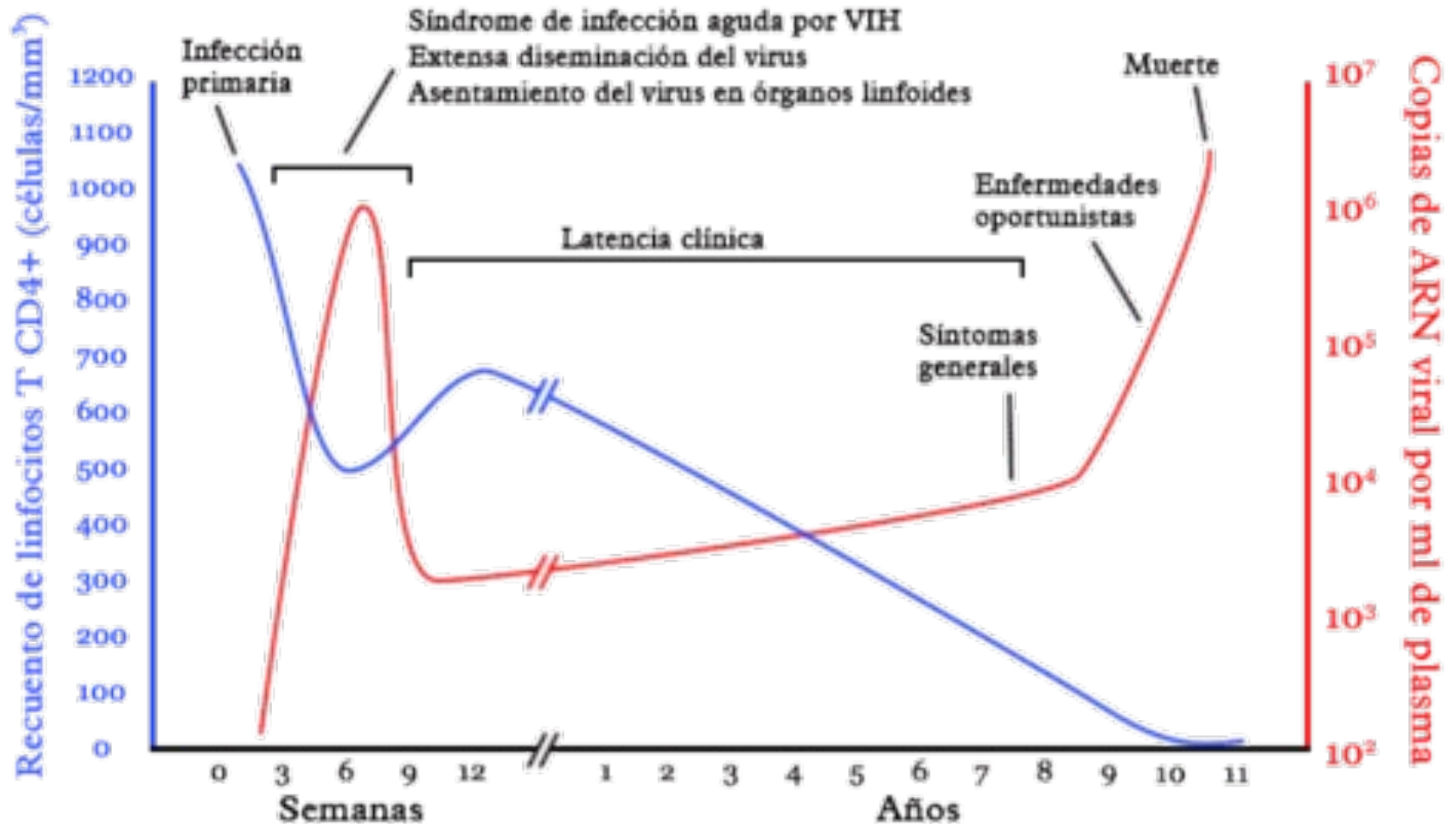


SIDA

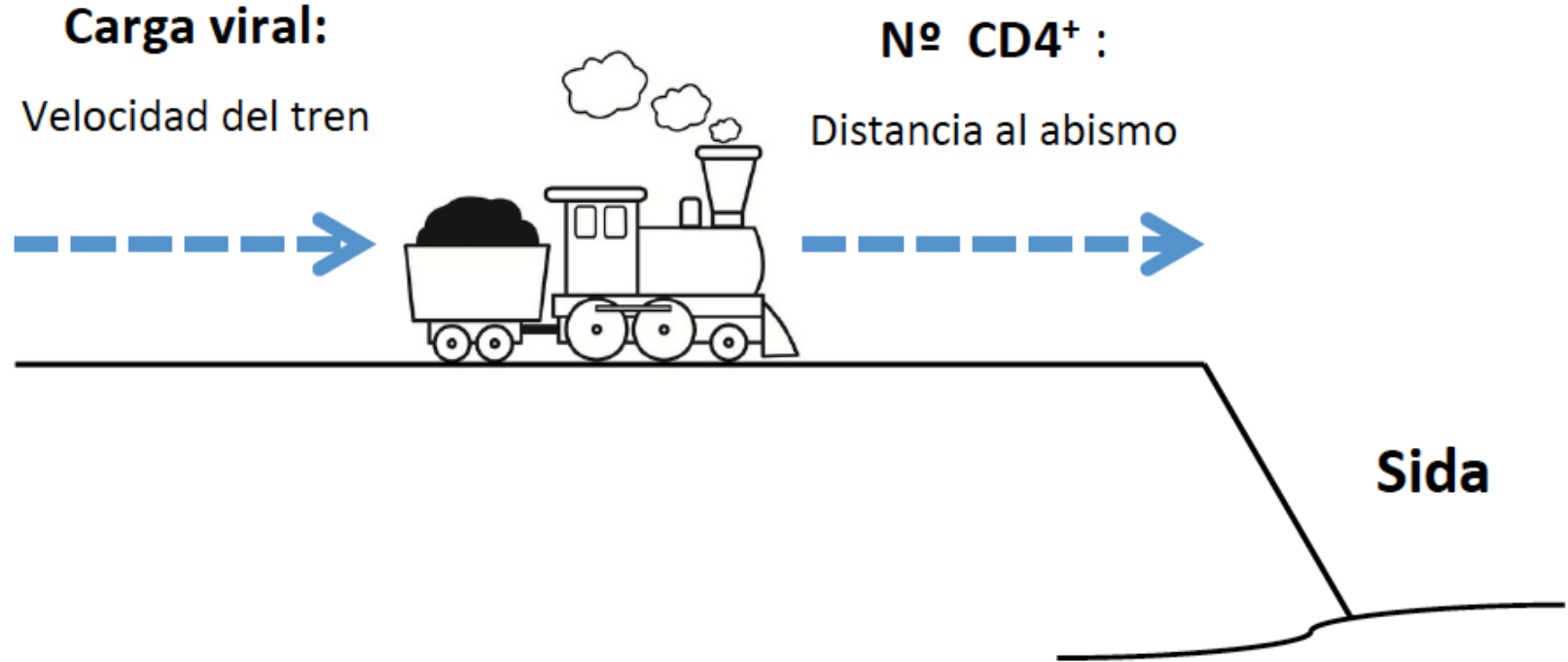
Última etapa de la infección del VIH.

Desarrollo de enfermedades oportunistas.

Deterioro progresivo de T4 y aumento de la carga viral

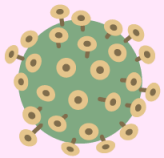


Historia Natural del VIH



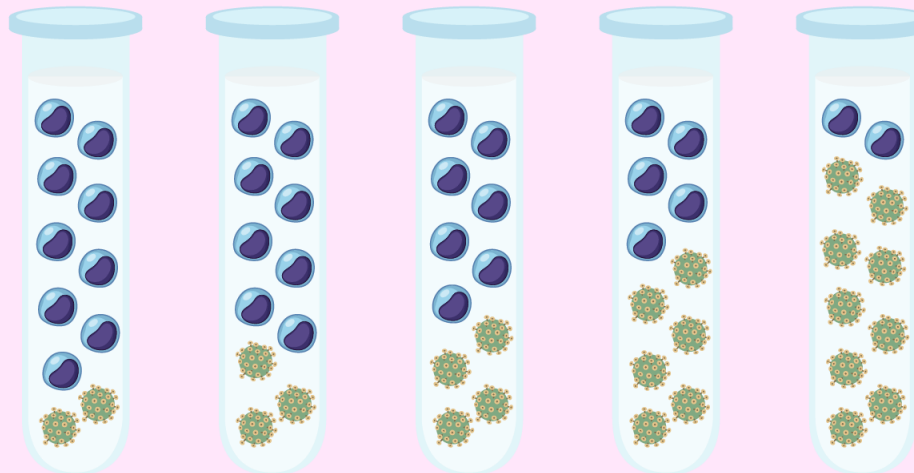
Inmunodepresión progresiva

VIH



Linfocitos

Evolución del virus sin tratamiento



SIDA

Última etapa de la infección del VIH.

Desarrollo de enfermedades oportunistas.

Historia Natural de la Infección VIH



Adaptado de: Fauci A, et al. Ann Intern Med 1996; 124:654.

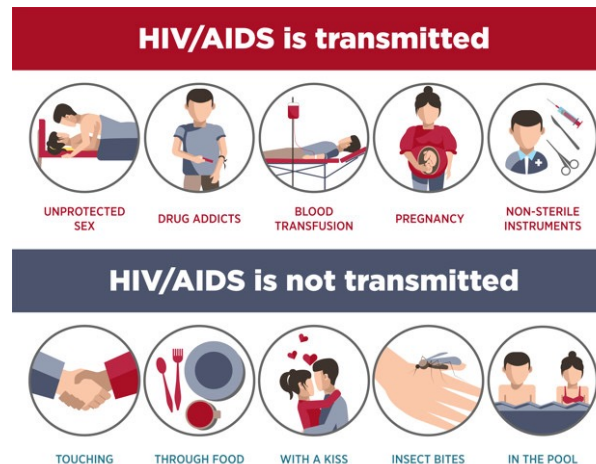
Diagnóstico de SIDA

CDC 2014

- Infecciones Bacterianas múltiples o recurrentes*
- Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar
- Carcinoma cervix invasivo†
- Coccidioidomycosis diseminada
- Cryptococcosis ó Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Cryptosporidiosis ó Isosporidiasis cronica intestinal (>1 mes)
- Infección por CMV (salvo síndrome mononucleosico), incluyendo retinitis
- Encefalopatía VIH§
- Herpes simple: Ulceras crónicas (>1 mes), bronquitis, neumonitis, o esofagitis (>1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma Burkitt, inmunoblastico o Linfoma Cerebral primario
- *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii* o de otras especies diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización
- Neumonía *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis por *Salmonella* recurrente
- Toxoplasmosis cerebral (en mayores de 1 año)
- Caquexia asociada al VIH ó Wasting syndrome §

¿Como se transmite el VIH?

- El VIH se transmite a través del intercambio de:
 - Sangre (órganos ó tejidos)
 - Leche materna
 - Semen
 - Secreciones vaginales
- Transmisión vertical de madre al hijo durante el embarazo y el parto.
- No se transmite por contactos ordinarios cotidianos o por compartir objetos o alimentos.



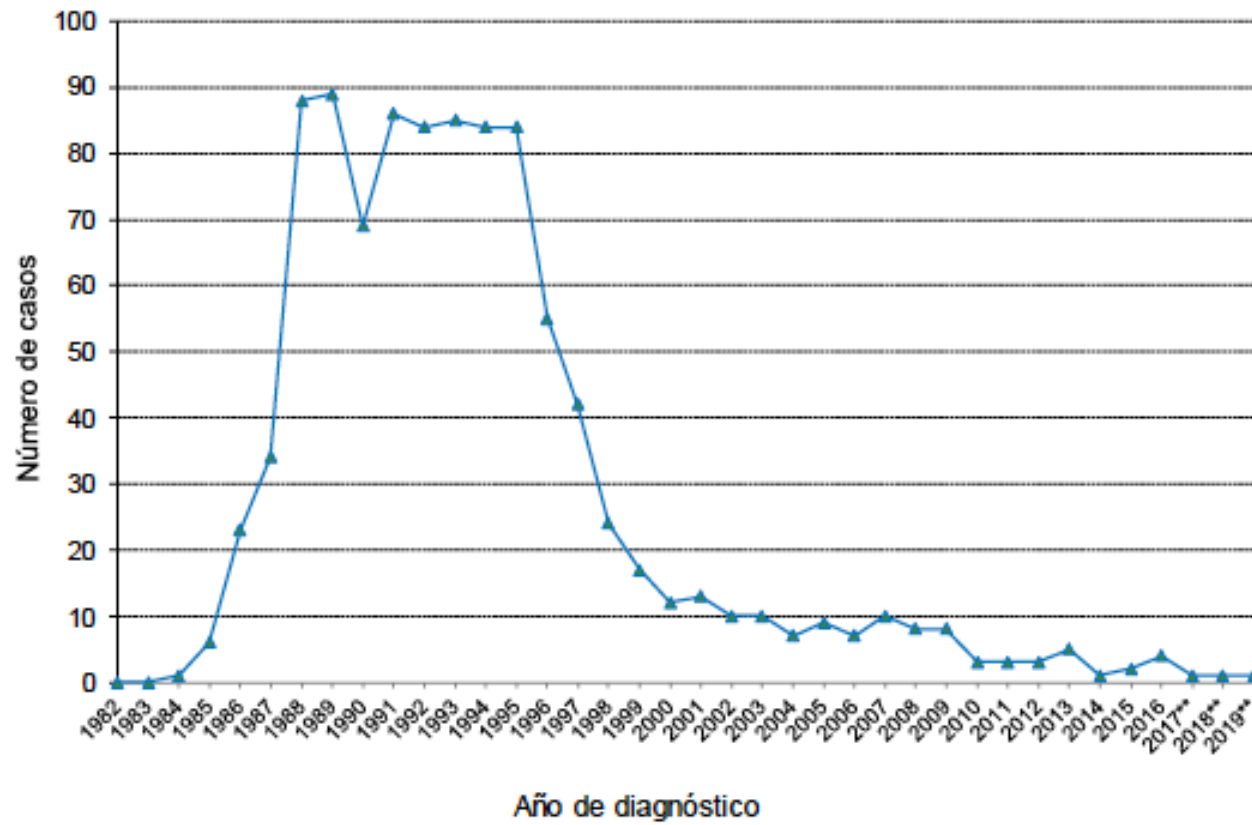
Situaciones de Riesgo

1. Relaciones sexuales (anales o vaginales) sin preservativo. La Presencia de ITS incrementa el riesgo
2. Compartir material de inyección (agujas, jeringuillas,...) en el consumo de drogas.
3. Inyecciones o procedimientos médicos con instrumental no esterilizado
4. Exposiciones parenterales accidentales (profesional o general).
5. Transfusiones sanguíneas o trasplantes de tejidos procedentes de personas infectadas
6. Hijo de madre con VIH
7. Lactancia materna

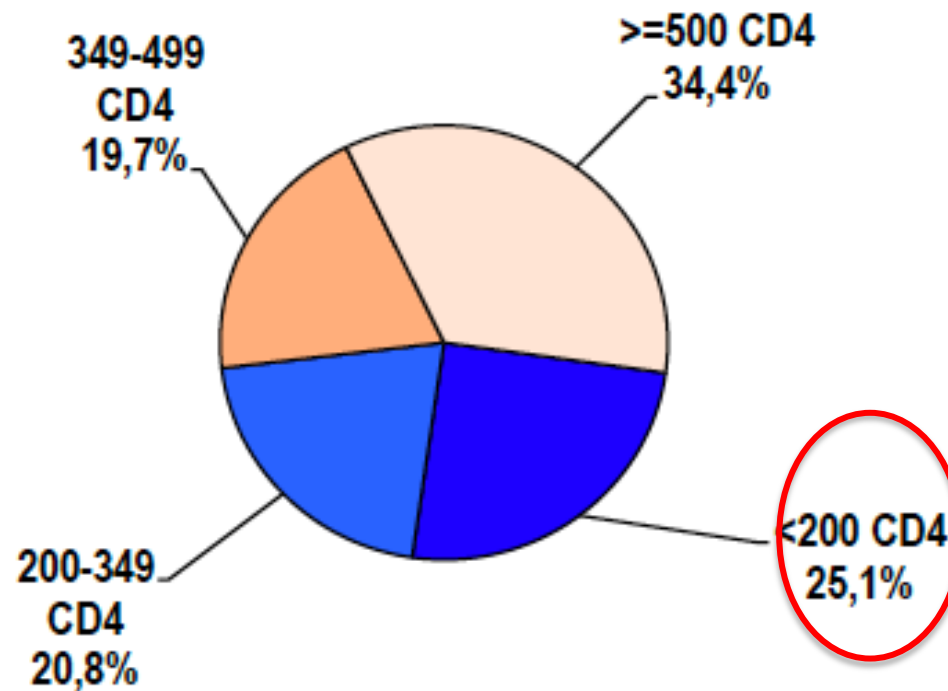
Epidemiología: Situación en España

- En 2021 2.786 nuevos diagnósticos (5,89/100.000 hab)
- Tasa corregida por retraso en la notificación: 7,41
- Hombres: 86,1%
- Transmisión (Sexual: 81,7%)
 - HSH: 56,3%
 - Heterosexual: 25,4%
 - CDP: 1,6%
- Transmisión por sexo
 - Hombres: HSH: 65,6% y Heterosexual: 16,6%
 - Mujeres: Heterosexual: 79,9%
- Origen
 - España: 61,4%
 - Otros países: 38,6%
- Período 2003 – 2021: 63.515 nuevos casos (tendencia Descendente)

Epidemiología: Transmisión materno infantil

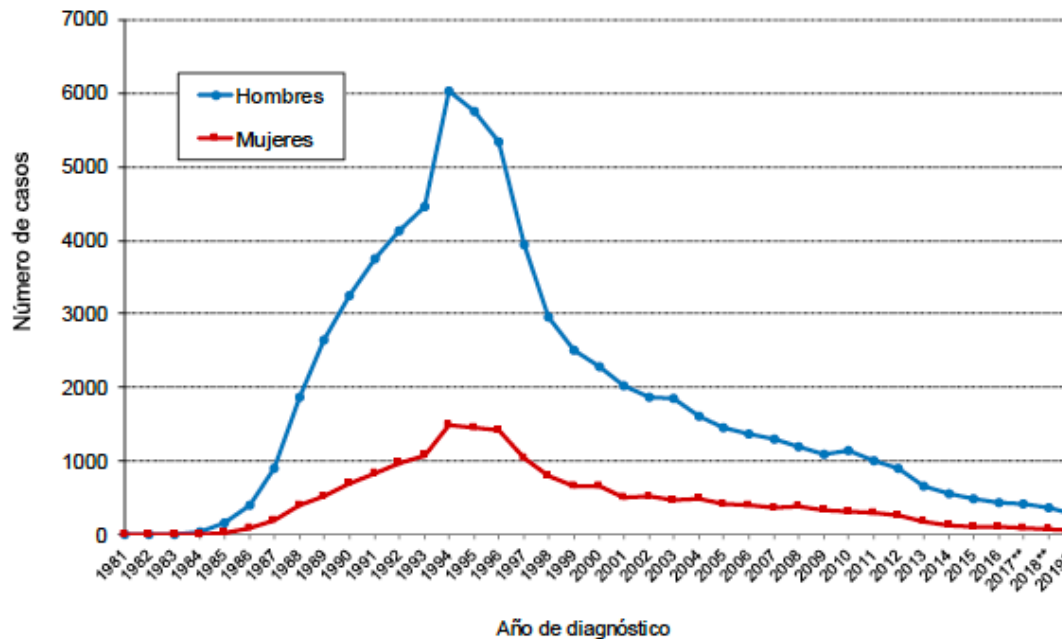


Enfermedad Avanzada (T4 < 200) cels/mL



Epidemiología: Casos De SIDA en España

- Año 2021: 340 casos de SIDA en España.
- Tasa corregida: 0,8/100.000 habitantes (no corregida)
- Período 1981 – 2021: 89.345 casos de SIDA
- Tendencia descendente desde 1996



Situación Mundial

Estimaciones mundiales sobre adultos y niños | 2021

Personas que viven con el VIH*	38,4 millones [33.9 millones–43.8 millones]
Nuevas infecciones por el VIH en 2021	1,5 millones [1.1 millones–2.0 millones]
Muertes relacionadas con el sida en 2021	650 000 [510 000–860 00]

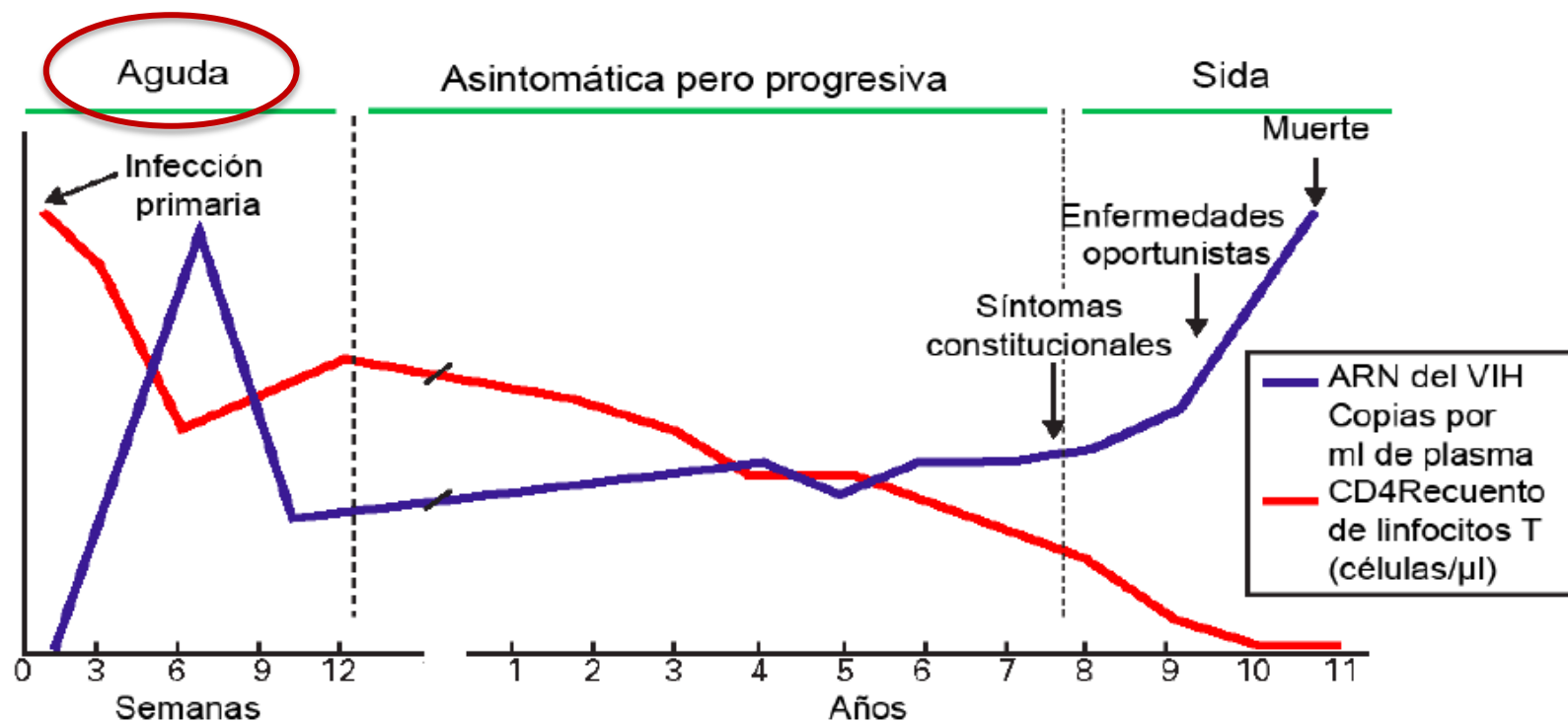
*58% en Africa

- El VIH continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial.
- Actualmente: personas con VIH en TAR y con cuidados adecuados perspectiva y calidad de vida similar a la población general

Impacto negativo del COVID/Crisis económica en el control del VIH

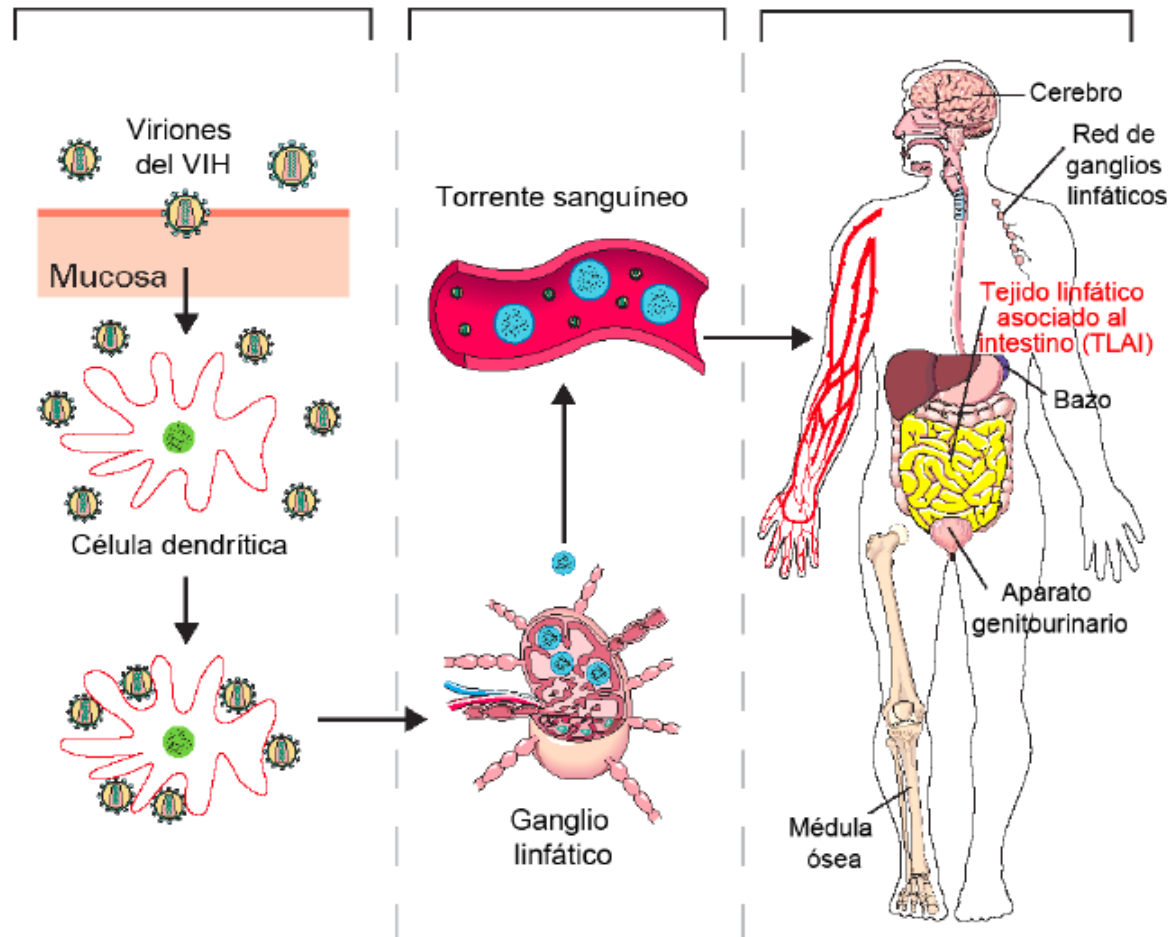
- La Reducción de nuevas infecciones en 2021 (3,6%) ha sido la mas baja desde 2016.
- Cada día, se infectan 4000 personas, (1100 15- 24 años),
- Si las tendencias actuales continúan, N.º de nuevas infecciones en 2025: 1.2 millones de personas (x 3 el objetivo: 370,000 nuevas infecciones.)
- Las muertes por Sida siguen y seguirán siendo una de las principales causas de muerte en muchos países.

Clinica de la Infección VIH



Adaptado de: Fauci A, et al. Ann Intern Med 1996; 124:654.

Infección aguda por VIH



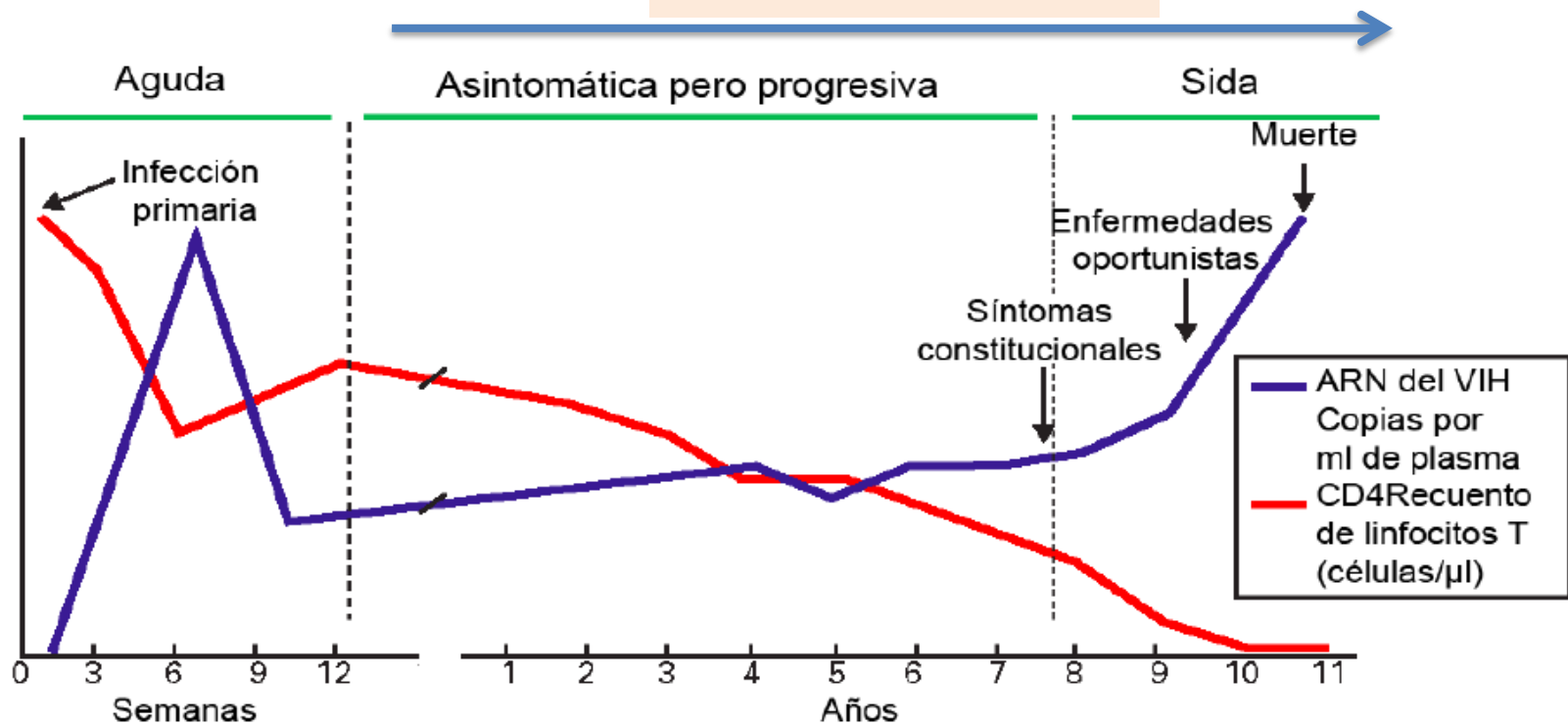
Infección aguda por VIH: Clínica

Síndrome Retroviral agudo

- **Inicio** 1-4 semanas tras el contagio
- Manifestaciones del SRA: inespecíficas y variables
- **Forma mas frecuente:** síndrome mononucleosis-like.
- Fiebre, sudoración, malestar general, mialgias, anorexia, náuseas, diarrea y faringitis no exudativa, linfadenopatías con/sin hepatoesplenomegalia
- **Exantema** troncular maculopapular: 68%
- Aftas orales
- Meningitis viral: cefaleas, fotofobia y meningismo.
- Otros síntomas neurológicos: encefalitis, neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barré
- Infecciones oportunistas (Neumonía PJ, meningitis criptococcica, candidiasis esofágica)
- **Resolución** en 10-15 días.

Infección Crónica asintomática

Infección Crónica



Adaptado de: Fauci A, et al. Ann Intern Med 1996; 124:654.

Infección Crónica

Asintomática o síntomas no SIDA

- **Asintomática**
- **Linfadenopatía generalizada persistente:** adenopatías en 2 o más localizaciones extrainguinales (cervicales anteriores y posteriores, submandibulares, occipitales y axilares) durante más de 3 meses, sin causa responsable
- **Síntomas sistémicos inespecíficos:** Fiebre de bajo grado ($T^a < 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), sudores nocturnos, diarrea intermitente y pérdida de peso ($< 10\%$) sin causa justificada
- **Enfermedad Oral:** candidiasis oral y leucoplasia oral vellosa (preceden a las IO), gingivitis y aftas
- **Enfermedad de la Piel:** Herpes Simple, herpes zoster, dermatitis seborreica, psoriasis.

Candidiasis oral

- Enfermedad avanzada
- T4: < 300 cesl/mL
- **Muguet ó candidiasis pseudomembranosa:** resulta imposible eliminar con un depresor lingual
- Tratamiento: Fluconazol y TAR



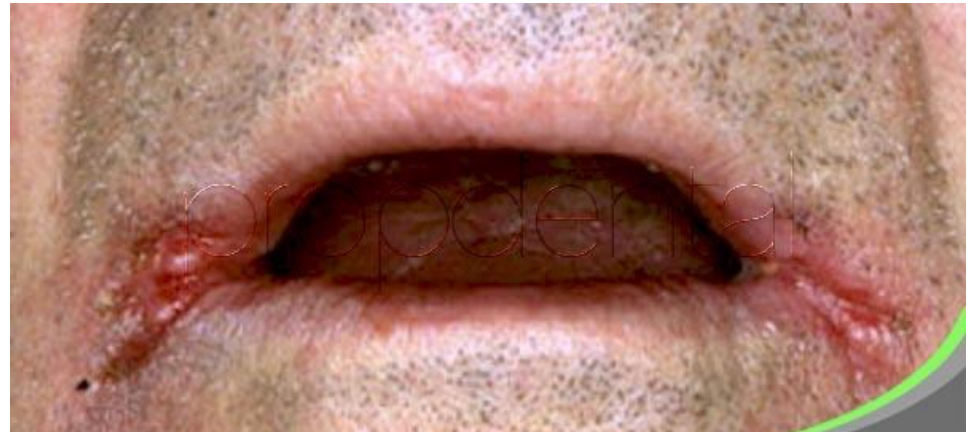
Candidiasis oral

- Enfermedad avanzada
- T4: 200-300 cesl/mL
- **Candidiasis atrofica ó eritematosa.** Pasa a menudo desapercibida
- Tratamiento: Fluconazol y TAR



Candidiasis oral

- Enfermedad avanzada. T4: 200-300 cesl/mL
- **Queilitis angular:** área lateral del labio, puede causar dolor, fisuras, eritema y dificultad para abrir la boca
- Tratamiento: Fluconazol



Leucoplasia oral Velloso

- Lesión elevada de color blanco borde lateral de la lengua que resulta imposible eliminar con un depresor lingual (diferencia con muguet)
- Su frecuencia aumenta conforme baja la cifra de CD4+ .
- Parece estar causada por la replicación del virus de Epstein Barr.
- Asintomática
- Tratamiento: TAR



Herpes Simple Recidivante



Herpes simple genital (tipo II)



Herpes simple labial (tipo I)

Tratamiento con aciclovir o derivados via oral

Herpes Zoster Recidivante



Tratamiento con aciclovir o derivados via oral ó iV (inmunodeprimidos)

Eccema o Dermatitis seborreica

- Alteración inflamatoria de las glándulas sebáceas
- Complicación precoz
- Eritema y la descamación (línea media de la frente, la cara y la ingle)



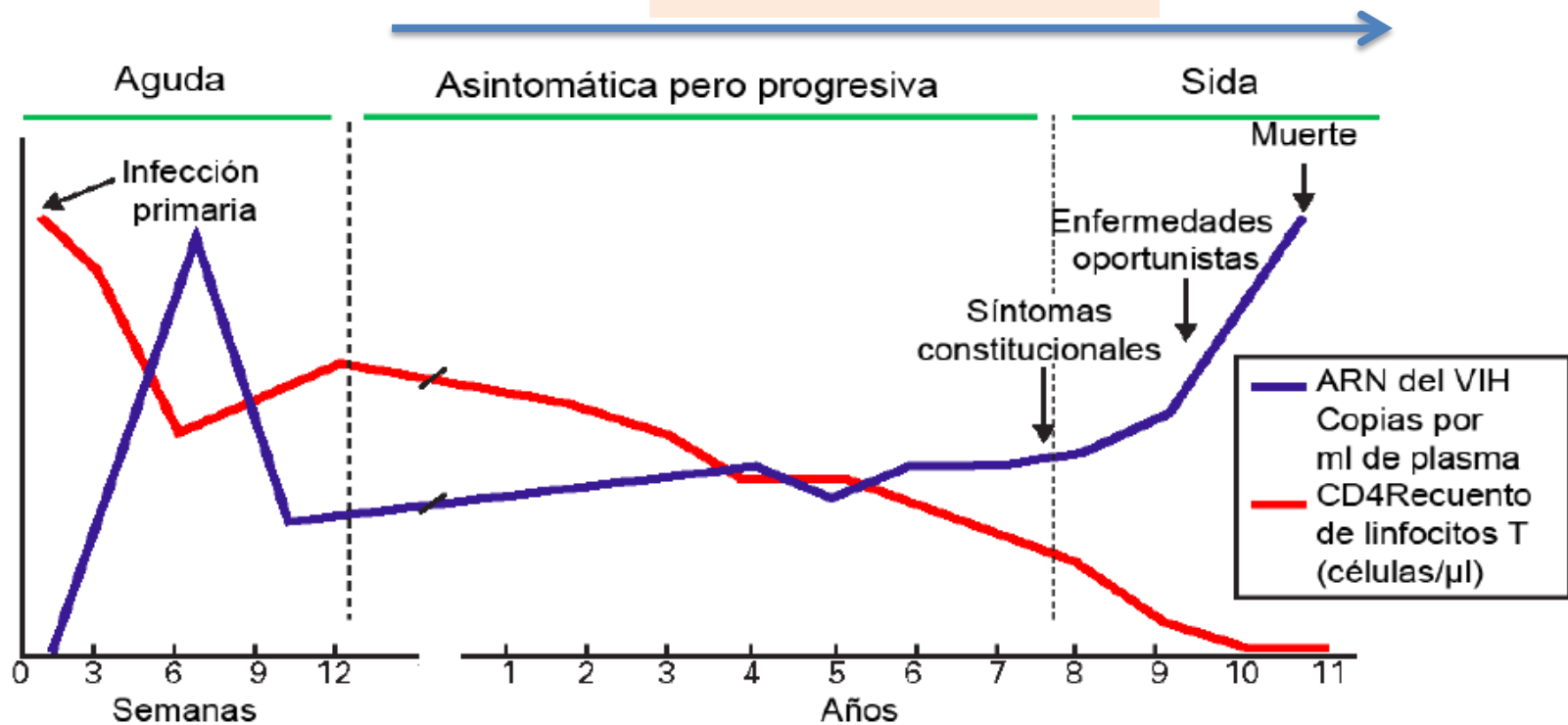
Psoriasis

- La psoriasis se presenta en el 5% de las personas infectadas con el VIH
- Placas escamosas rojizas.



Infección Crónica asintomática

Infección Crónica



Adaptado de: Fauci A, et al. Ann Intern Med 1996; 124:654.

Infecciones y Tumores Oportunistas

CDC 2014

- Infecciones Bacterianas múltiples o recurrentes*
- Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar
- Carcinoma cervix invasivo†
- Coccidioidomycosis diseminada
- Cryptococcosis ó Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Cryptosporidiosis ó Isosporidiasis cronica intestinal (>1 mes)
- Infección por CMV (salvo síndrome mononucleosico), incluyendo retinitis
- Encefalopatía VIH§
- Herpes simple: Ulceras crónicas (>1 mes), bronquitis, neumonitis, o esofagitis (>1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma Burkitt, inmunoblastico o Linfoma Cerebral primario
- *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii* o de otras especies diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización
- Neumonía *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis por *Salmonella* recurrente
- Toxoplasmosis cerebral (en mayores de 1 año)
- Caquexia asociada al VIH ó Wasting syndrome §

1.- Tumores y SIDA

- El VIH promueve directamente e indirectamente el desarrollo de Tumores
- Mas frecuentes y graves (mayor mortalidad) que en la población general.
- Tumores relacionados con el SIDA
 - Linfomas no Hodgkin
 - Carcinoma de Cervix invasivo
 - Sarcoma de Kaposi
- Mayoría de tumores relacionados con otras infecciones virales.
- El TAR disminuye la incidencia de tumores.

Tumores y SIDA

Infecciones y desarrollo de tumores

CANCER	Virus oncogénico asociado
Tumores definitorios de SIDA	
Linfoma no Hodgkin	Epstein Barr
Linfoma Burkitt	
Linfoma de SNC	
Linfoma inmunoblastico	
Sarcoma de Kaposi	HHV-8
CA Cérvix invasivo	HPV
Tumores no definitorios de SIDA	
Linfoma Hodgkin	Epstein Barr
Leiomiocarcinoma	
Hepatocarcinoma	VHC, VHB, VHD
Cancer Anal	HPV

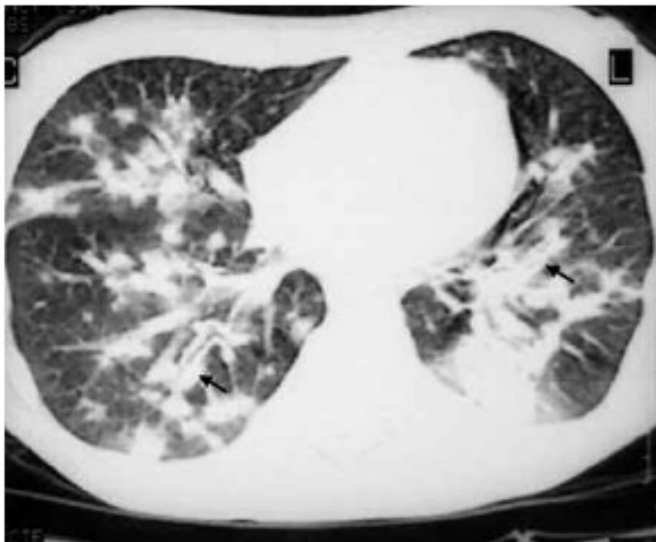
Sarcoma de Kaposi

HHV-8

- Afectación Cutánea/mucosa, localizada/extensa, única/múltiple
- Afectación Visceral (pulmonar o cualquier órgano) ó diseminada
- Relación con Herpes humano tipo 8 (HHV-8)
- Relación grado inmunocompromiso
- Tratamiento: TAR . Si afectación visceral: Valorar Quimioterapia

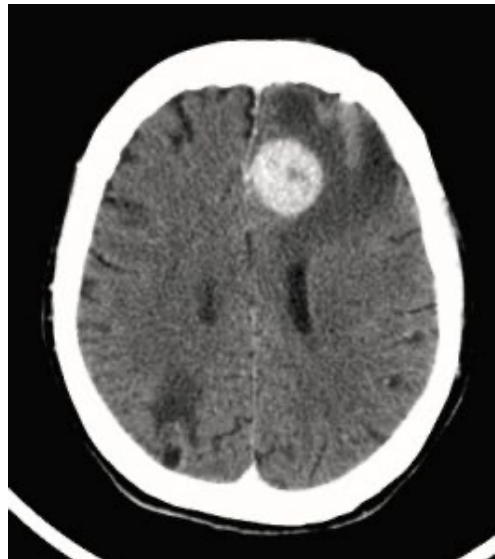


Sarcoma de Kaposi



Linfoma no Hodgking (células B)

- Linfoma Burkitt, Linfoma inmunoblastico o Linfoma Cerebral primario.
- Gravemente inmunodeprimidos
- Relacionados con el Virus de Epstein Barr
- Tratamiento: TAR y terapia oncológica



Carcinoma de Cérvix invasivo

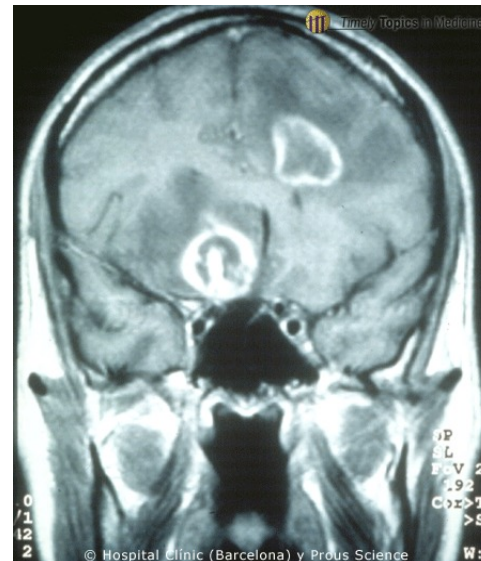
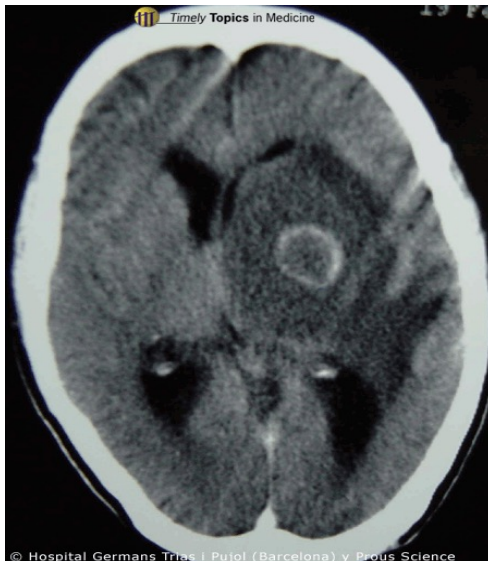
- Relación con papilomavirus humano (HPV)
- Diagnóstico precoz: revisión ginecológica con citología cervical anual
- Existe una vacuna eficaz frente al HPV

2.- Manifestaciones Neurológicas

- Debut del 10% de los pacientes
- Durante la evolución: 30-50% de los pacientes El 80% de los pacientes VIH positivos tiene
- Manifestaciones cognitivas: Puede ser la primera manifestación de la enfermedad
- Lesiones ocupantes de espacio del SNC
 - Toxoplasmosis Cerebral (+F)
 - Linfoma primario del SNC: neoplasia cerebral más frecuente relacionada con la infección por el virus de Epstein-Barr.
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva debida al poliomavirus JC, que provoca una desmielinización multifocal del SNC.
 - Encefalopatía VIH
- Meningitis
 - Tuberculosis, Criptococosis

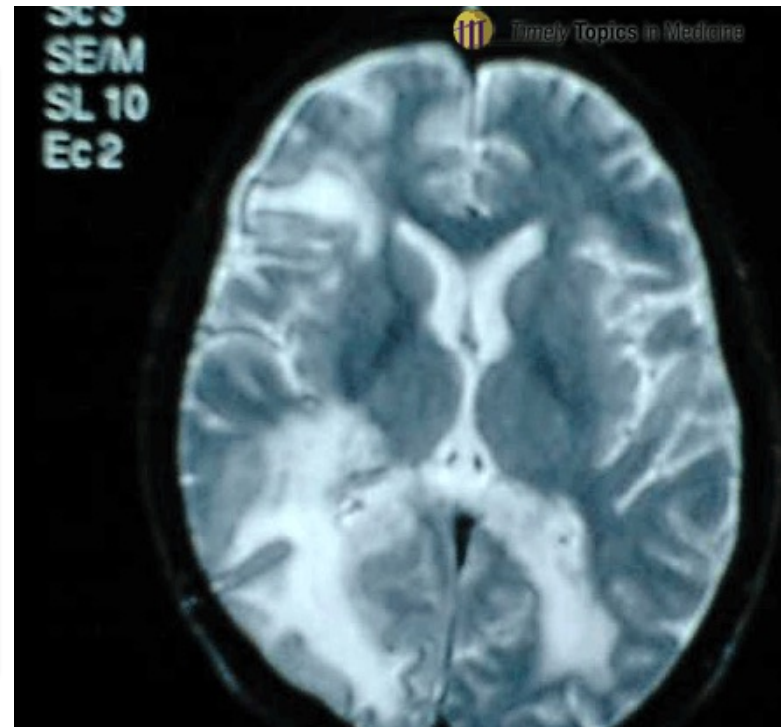
Toxoplasmosis cerebral

- Cefalea intensa, cuadro focal, deterioro del nivel de conciencia.
- T4 < 150 cels/mL
- TAC: LOEs únicas o múltiples, realce periférico
- Tratamiento
 - Pirimetamina + Sulfadiacina
- Prevención
 - Primaria TMP-SMX si T4 < 200 cels/mL
 - Secundaria: TMP-SMX hasta T4 > 200 cels/mL repetidamente.



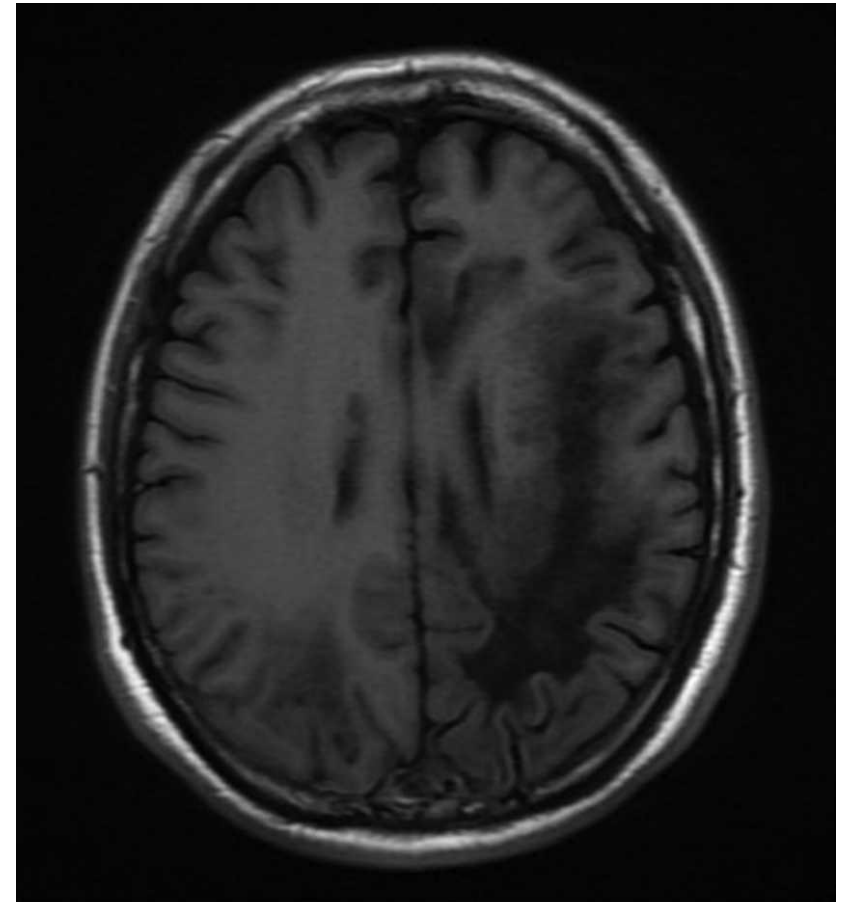
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

- Deterioro Cognitivo y sensitivo motor
- Puede tener Inicio focal
- Demencia con curso progresivo a muerte
- T4 < 50 cels/mL
- Aislamiento de virus JC (LCR)
- Imagen: afectación sustancia blanca
- No Tratamiento específico
- TAR



Encefalopatía VIH

- Causa: VIH
- Demencia progresiva a muerte
- Atrofia cortical (sustancia gris)
- Inmunodepresión avanzada (< 50 cels/mL)
- Tratamiento: TAR



3.- Manifestaciones Respiratorias

- La infección por VIH aumenta el riesgo de enfermedades respiratorias infecciosas y no infecciosas.
- Linfocitos CD4+ bajos aumentan el riesgo de todas las infecciones pulmonares.
- Los hallazgos RX son inespecíficos pero pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

Infiltrados intersticiales difusos

Pneumocystis jirovecii
Tuberculosis (VIH avanzado)
Histoplasma capsulatum
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
Toxoplasma gondii
Citomegalovirus

Infiltrados focales

Bacterias (Neumococo, Haemophilus)
M. tuberculosis
Legionella
Rhodococcus equi

Lesiones Cavitadas

Bacterias: P. aeruginosa, S. aureus
M. tuberculosis
C. neoformans
R. equi
Aspergillus
Nocardia
Mycobacterium avium
P. jirovecii

Adenopatías hiliares

M. tuberculosis
Histoplasma capsulatum
Coccidioides
Linfoma no Hodking
Mycobacterium avium

Rx Tórax Normal

M. Tuberculosis
P. jirovecci

Neumonía por *P. jirovecii*

- Fiebre, tos, disnea de evolución subaguda y progresiva
- Insuficiencia respiratoria grave: Hipoxemia, Aumento LDH, T4<200
- En ausencia de tratamiento: altísima mortalidad
- RxT: Patrón intersticial bilateral (PIB) que evoluciona a PI-alveolar-B progresivo



Neumonía por *P. jirovecii*



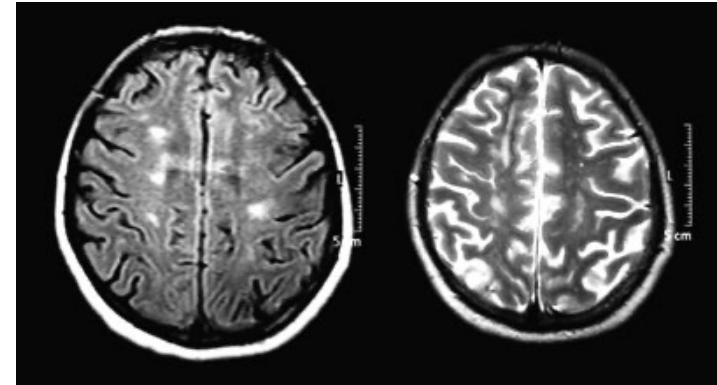
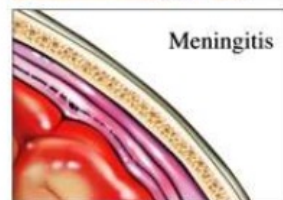
Neumonía por *P. jirovecii*

- Tratamiento:
 - TMP-SMX IV
 - Corticoides: disminuye la mortalidad (AI).
 - UCI
- Prevención
 - Primaria TMP-SMX si T4 < 200 cels/mL
 - Secundaria: TMP-SMX hasta T4 > 200 cels/mL (2 determinaciones en 3 meses).



Criptococosis

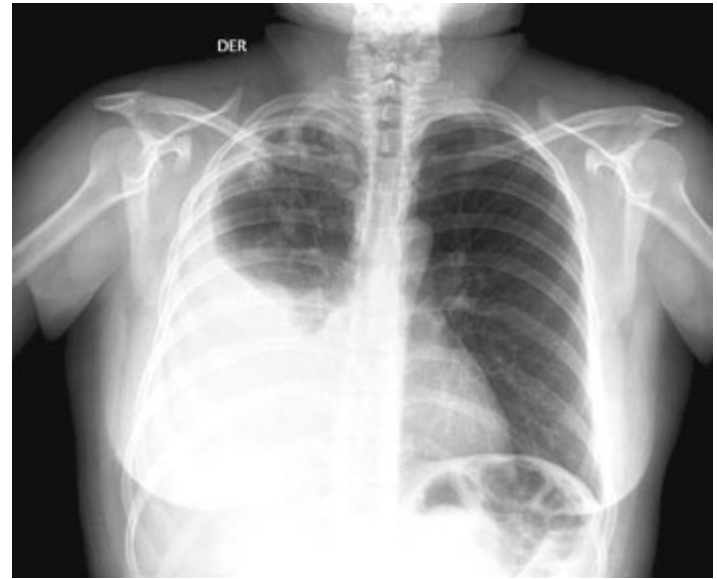
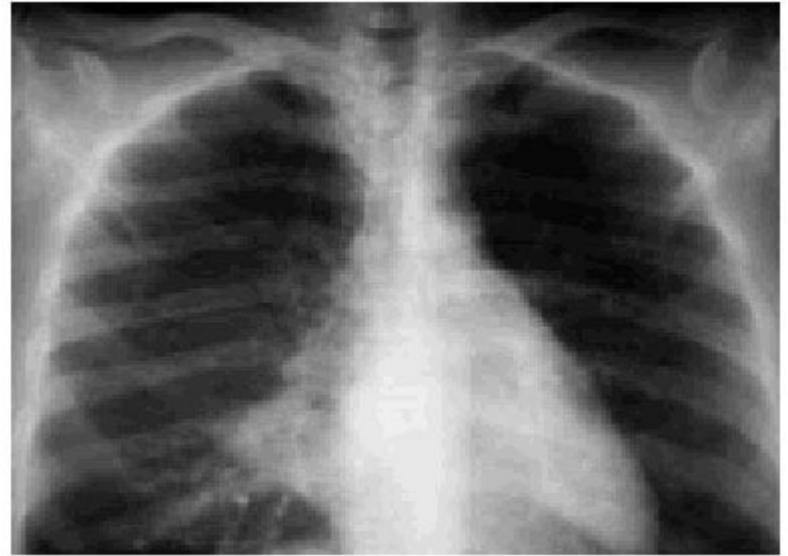
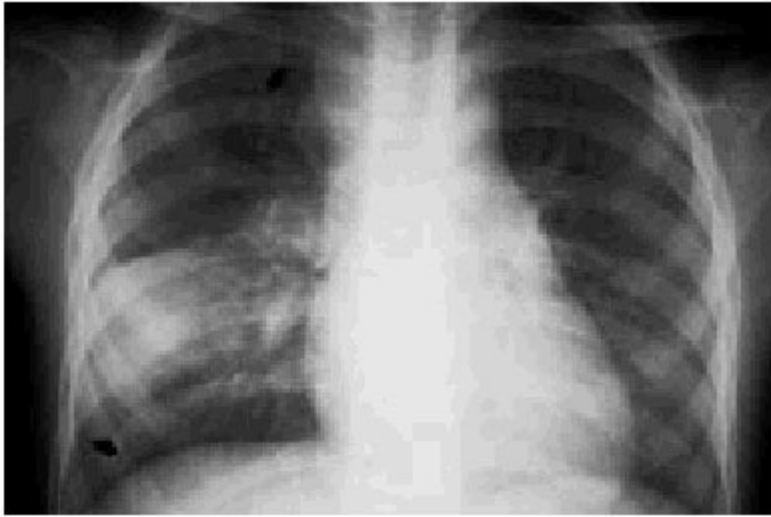
- Inmunodepresión grave < 50 cels/mL
- Clínica:
 - Diseminada
 - Pulmonar
 - Meningitis
 - LOEs Cerebrales
- Tratamiento:
 - Anfotericina B + 5-Flucitocina
 - Fluconazol: tratamiento de continuación



Tuberculosis

Efecto del deterioro inmunitario

- Infección oportunista mas frecuente en paciente con VIH (mundial)
- Una de las causas mas frecuentes de mortalidad en pacientes con VIH
- Puede presentarse en cualquier situación inmunológica
- Pacientes mas inmunodeprimidos:
 - Formas extrapulmonares y diseminadas
 - Mayor gravedad
 - Mayor mortalidad
- Pacientes menos inmunodeprimidos: TB habitual
- Test de Mantoux (PPD) frecuentemente negativo (inmunodeprimidos)
- Peor respuesta al tratamiento.



Tratamiento y Prevención

- **Tratamiento:** como en la población general
- **Prevención:** como en la población general
 - Contacto estrecho con paciente con TB bacilífera
 - Mantoux. positivo

4.- Manifestaciones Digestivas

- **Diarrea Crónica**
 - Isospora belli
 - Criptosporidium
- **Disfagia**
 - Candidiasis esofágica
 - Citomegalivirus
- **Caquexia VIH**

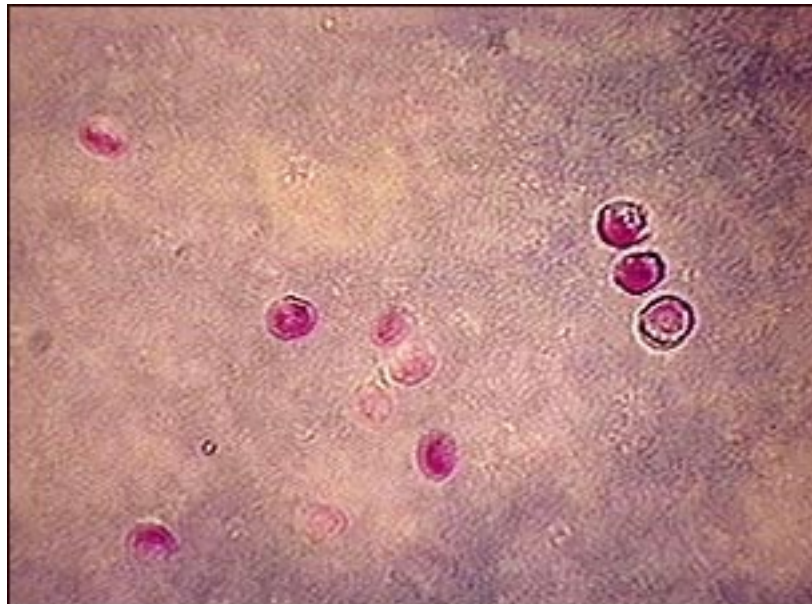
Isospora belli

- Diarrea Crónica emaciante
- T4 < 200 cels/mL. Isospora en examen heces
- Tratamiento:
 - TMP-SMX
- Secundaria:
 - TMP-SMX hasta T4 > 200 cels/mL (x2, durante 3 meses)



Criptosporidiasis

- Diarrea Crónica emaciante
- T4 < 50 cels/mL. Isospora en examen heces
- Tratamiento: desconocido
- TAR



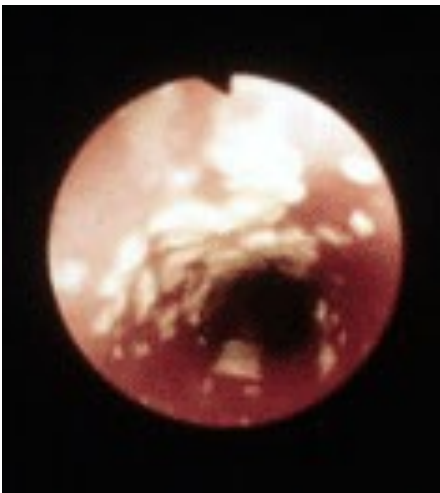
Candidiasis oral

Muguet o forma pseudomembranosa



Candidiasis esofágica

- **Clínica:** Disfagia
- Diagnóstico: Candidiasis oral + Disfagia = C. Esofágica
- Disfagia sin muguet: Endoscopia digestiva ó tratamiento empírico para Candida
- T4 < 200
- Tratamiento: Fluconazol
- Recidivante mientras la inmunodepresión no revierta: TAR
- Profilaxis secundaria

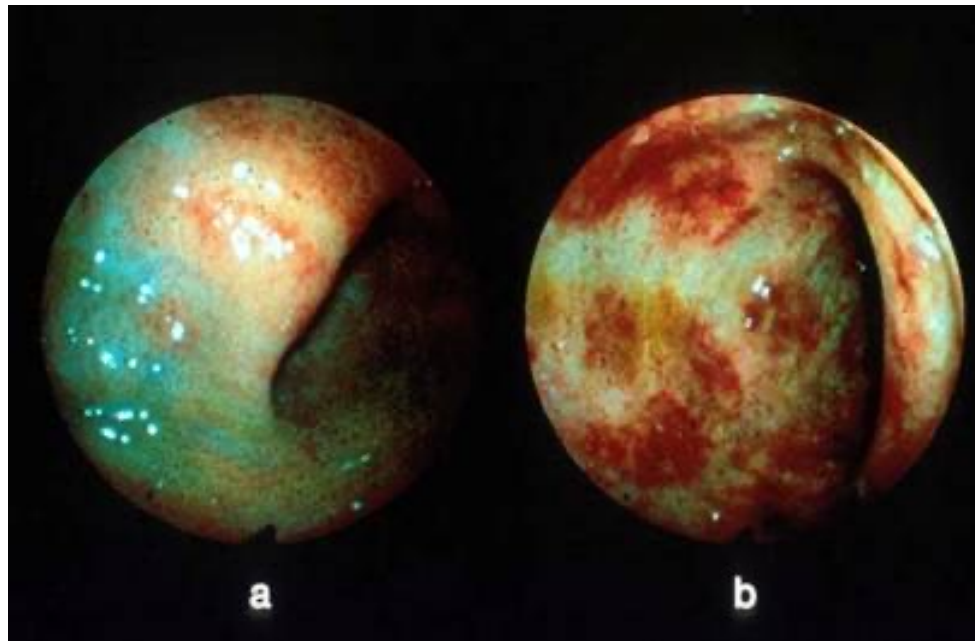


Esofagitis por Citomegalovirus

Clínica: Disfagia

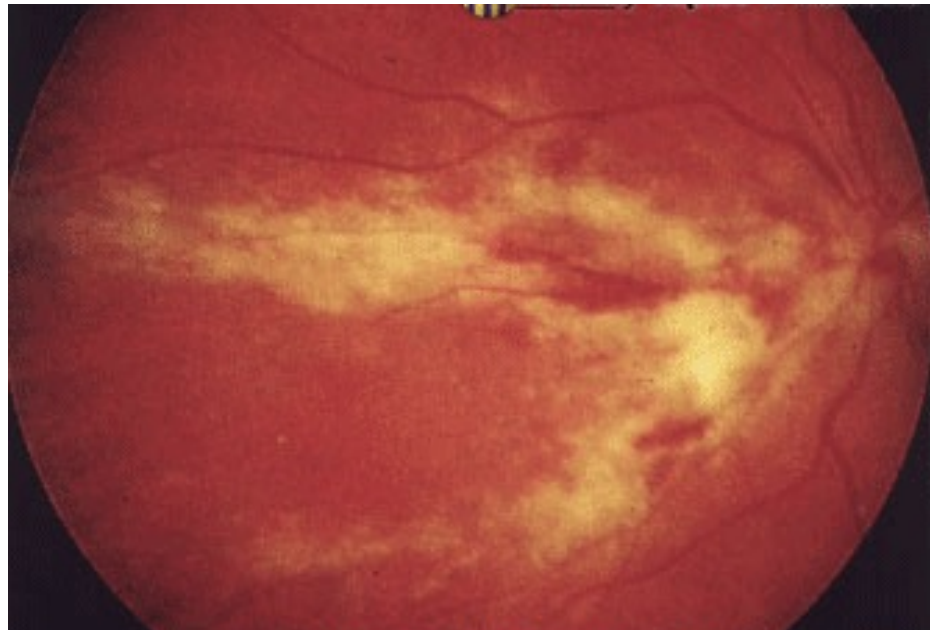
Sospecha:

- Disfagia sin muguet
- Disfagia que no remite con Fluconazol
- T4 < 50 cels/mL
- Afectación ocular
- Formas diseminadas u órgano específicas (encefalitis, neumonía...)



Infección diseminada por CMV

- **Clinica:**
 - Afectación ocular
 - Formas diseminadas u órgano específicas (encefalitis, neumonía...)
- **Diagnóstico:** Cuantificación de carga viral del CMV por PCR
- **Tratamiento:**
 - Ganciclovir o derivados/Foscarnet
 - TAR



Caquexia VIH

- Fiebre de bajo grado + sudoración profusa + Diarrea + Pérdida de peso progresiva
- Sin causa identificada
- Tratamiento: TAR



Casos Clínicos

Caso Clínico

- Varón de 31 años, HSH, acude por presentar cuadro constitucional de 2 meses de evolución y aparición de lesiones en piel y cavidad oral.
- Serología VIH +.
- ARN-VIH: 231000 cp/mL.
- Linfocitos CD4+: 121 cels/mL

¿Cual es el diagnostico mas probable?



Sarcoma de Kaposi



Caso Clínico

- Paciente con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral por abandono de este hace mas de 8 años.
- Presenta fiebre alta, tos y disnea progresiva de 2 semanas de evolución.
- Linfocitos CD4+: 55 cels/mL. ARN-VIH 145.000 cop/mL, Hemograma normal. SatPO2: 91%. Hemocultivos, cultivos y estudio de micobacterias en esputo negativos. RxT se muestra en la imagen. ¿Cual es el diagnóstico mas probable?

¿Cual es el diagnostico mas probable?



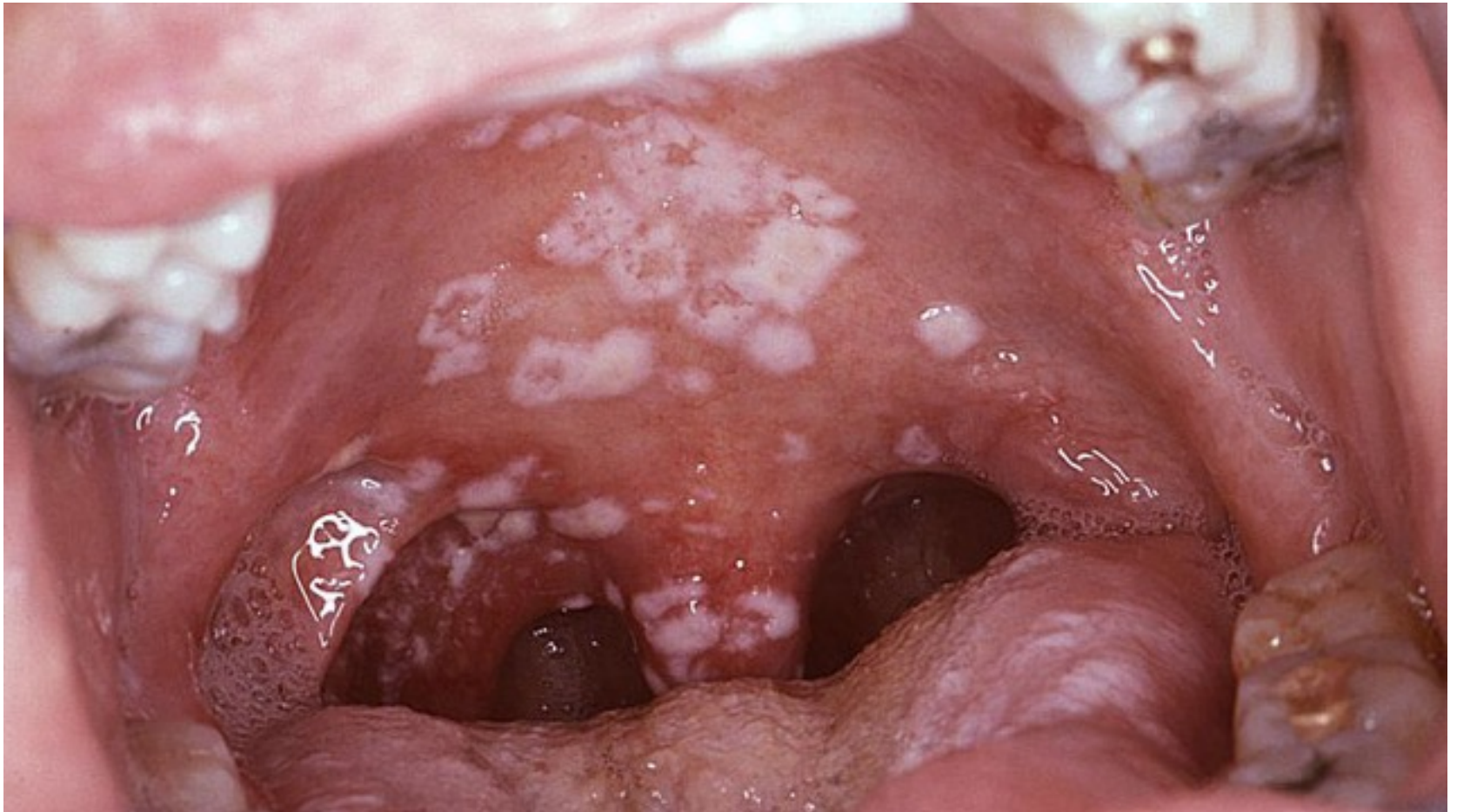
Neumonía por *P. jirovecii*



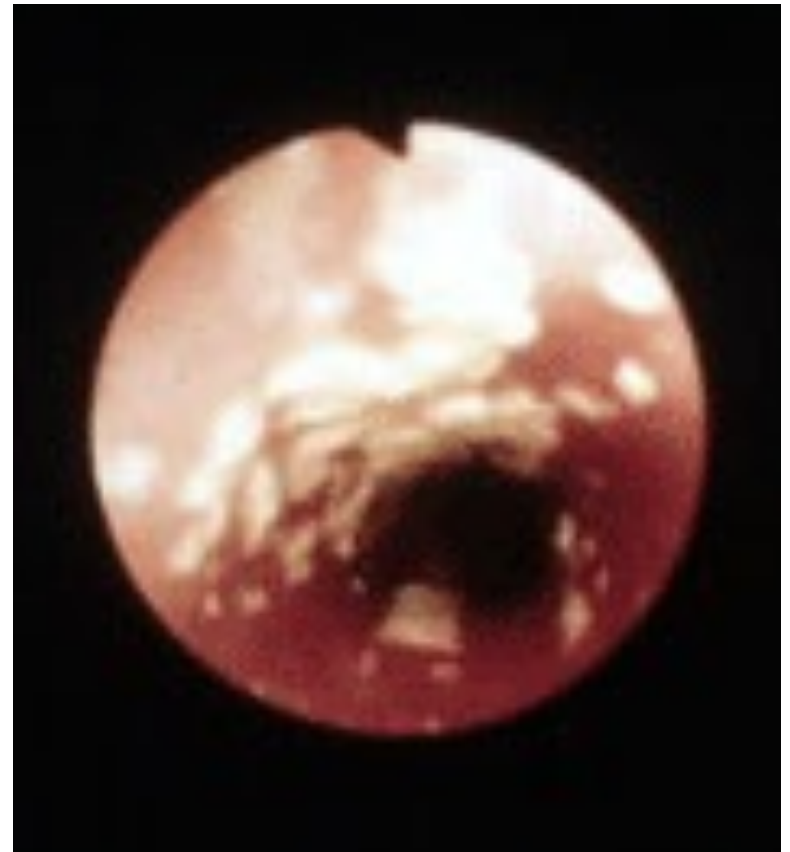
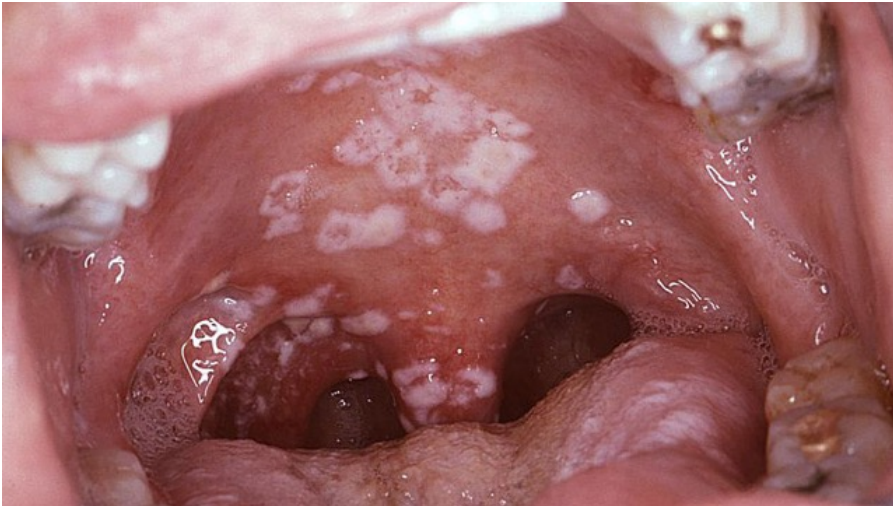
Caso (continuación)

- El paciente presenta disfagia moderada, en la exploración de la cavidad oral se observa (ver imagen).

¿Diagnóstico mas probable?

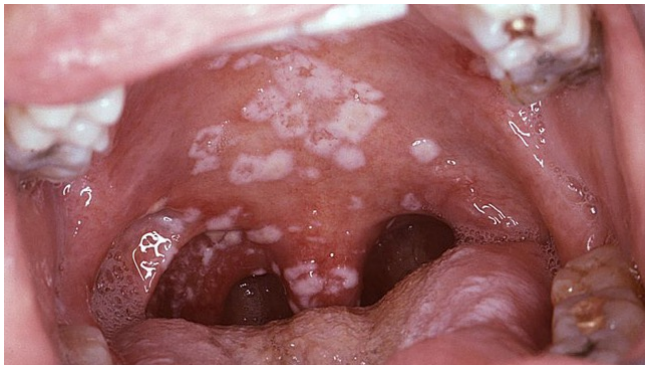


Candidiasis esofágica



Candidiasis esofágica

- Candidiasis oral + Disfagia = C. Esofágica
- T4 < 200
- Tratamiento: Fluconazol
- Recidivante mientras la inmunodepresión no revierta: TAR
- Profilaxis secundaria



+

Disfagia

=



Caso Clínico

Varón de 40 años con infección por VIH sin tratamiento ni profilaxis.

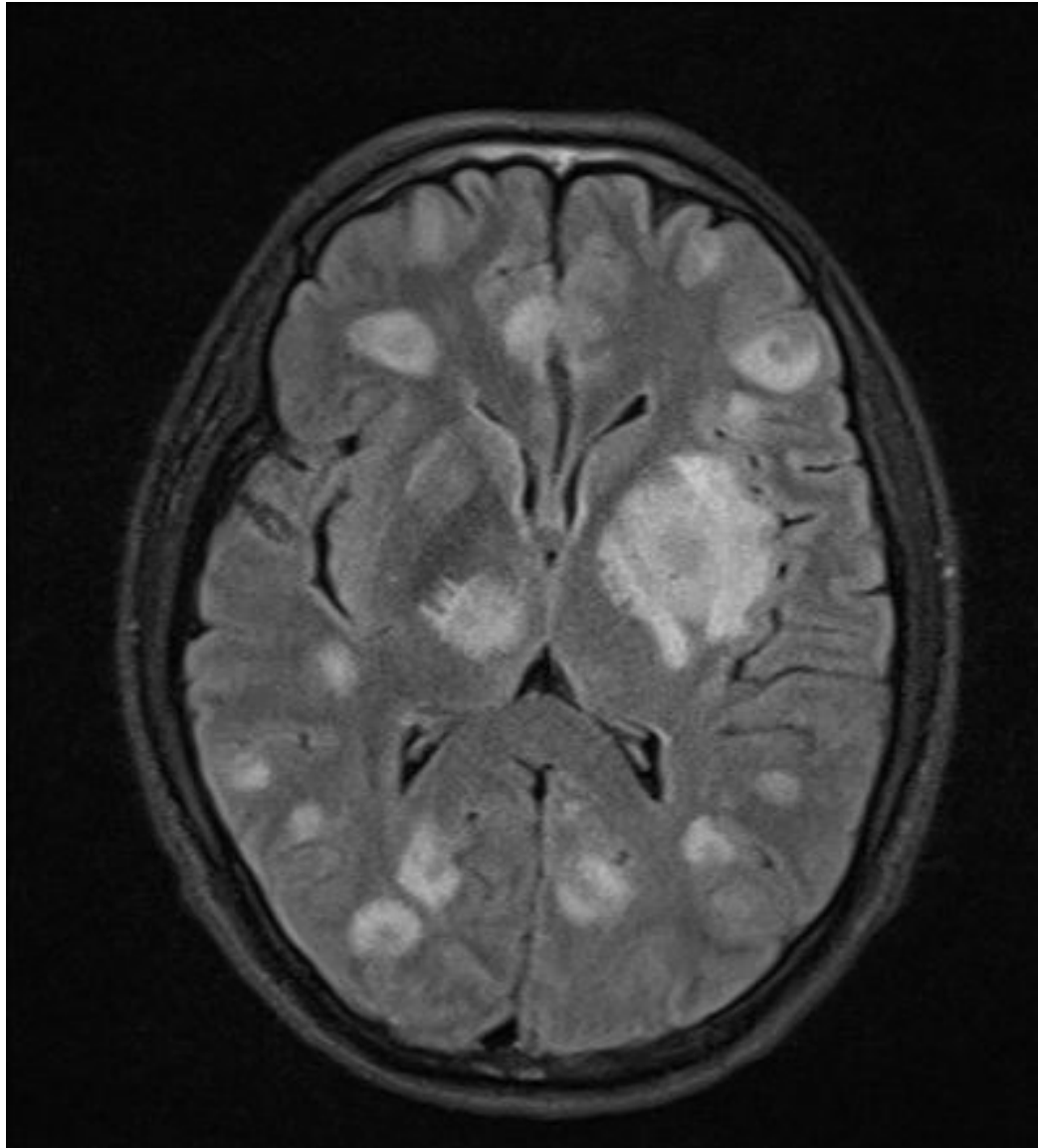
Presenta cuadro de fiebre, cefalea y deterioro progresivo del nivel de conciencia.

ARN-VIH: 153.000 cop/mL. Linfocitos CD4+: 96 cels/mL.

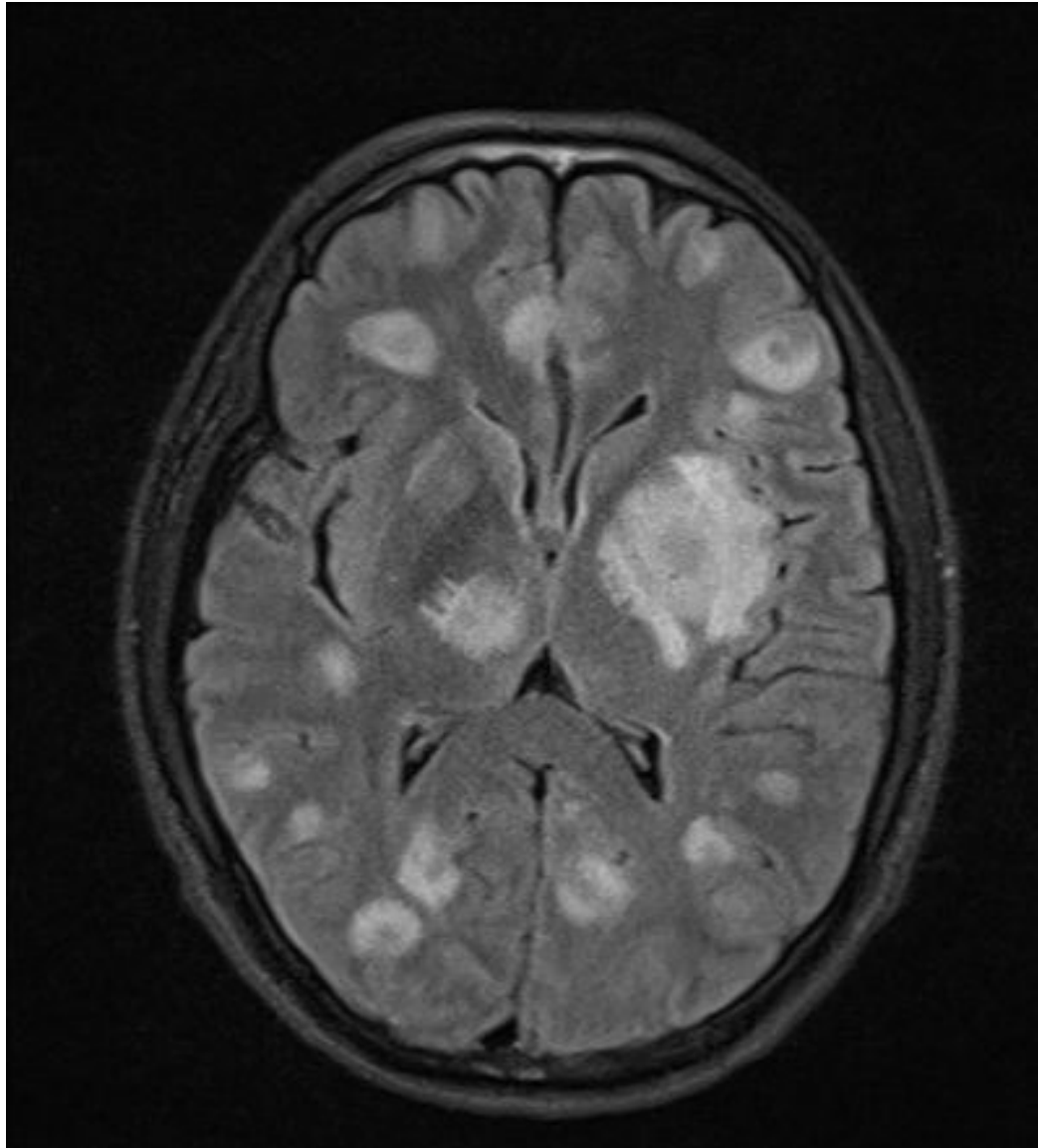
Radiografía de Tórax normal.

RNM de cráneo: se aprecia la siguiente imagen.
¿Cual es el diagnóstico mas probable?

¿Cual es el diagnóstico mas probable?

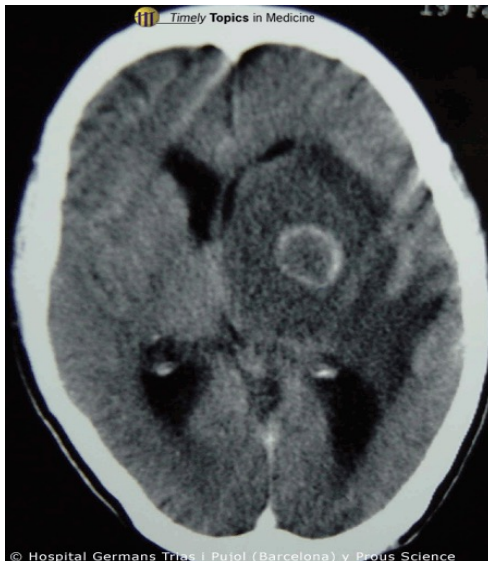


Toxoplasmosis cerebral



Toxoplasmosis cerebral

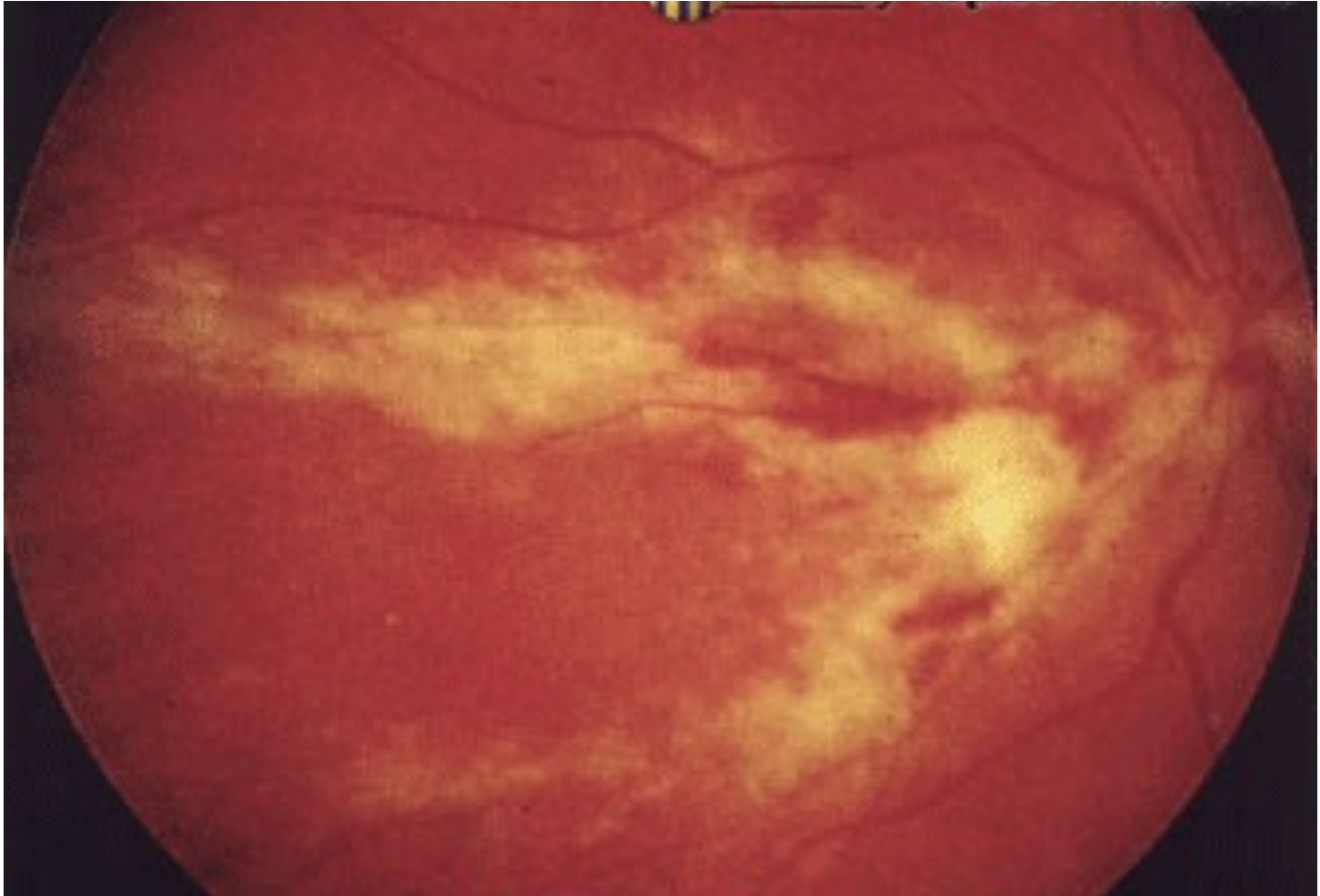
- Cefalea intensa, cuadro focal, deterioro del nivel de conciencia.
- T4 < 150 cels/mL
- TAC: LOEs únicas o múltiples, realce periférico
- Tratamiento
 - Pirimetamina + Sulfadiacina
- Prevención
 - Primaria TMP-SMX si T4 < 200 cels/mL
 - Secundaria: TMP-SMX hasta T4 > 200 cels/mL repetidamente.



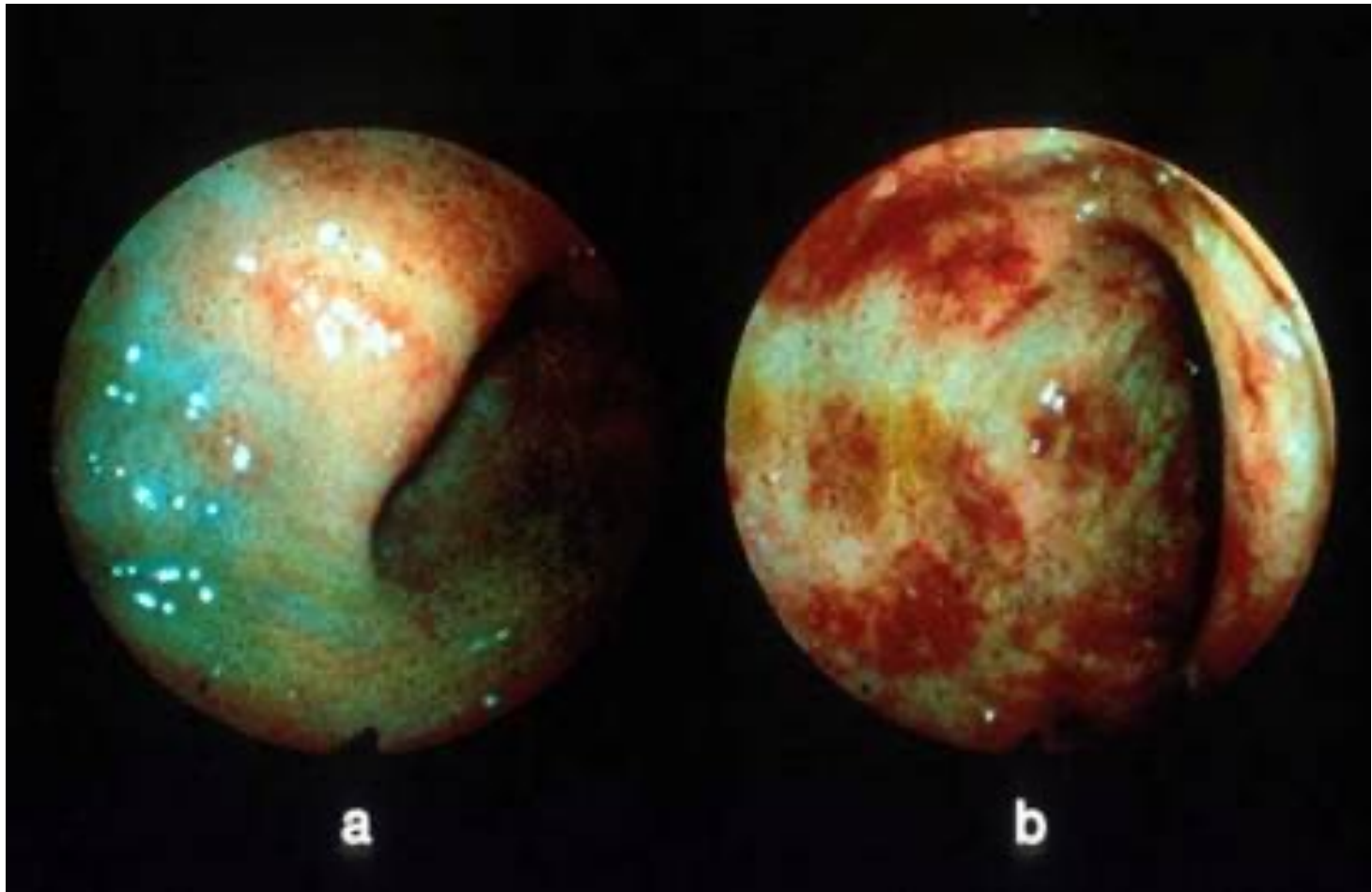
Caso Clínico

- Varón de 38 años, HSH, infección por VIH no tratada ni en seguimiento. Acude por presentar **perdida de agudeza visual** de 1 semana de evolución. Refiere: fiebre de bajo grado, diarrea, pérdida de peso y **disfagia**
- T4: 25 cels/mL. ARN-VIH: 147.000 cop/mL

Fondo de Ojo



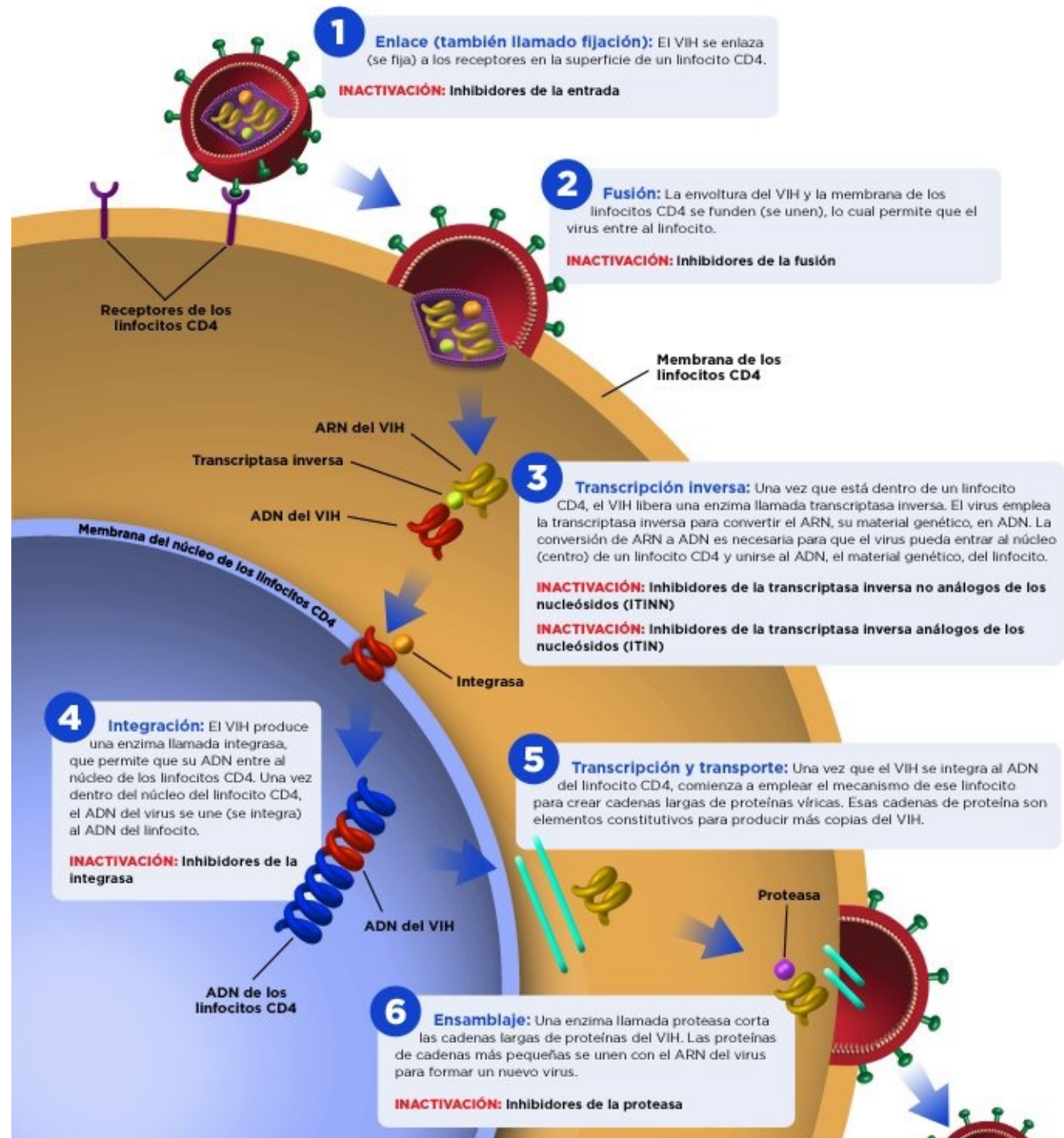
Endoscopy



Diagnostico

- **Caso Clínico:**
 - Corioretinitis por CMV
 - Esofagitis por CMV
- **Diagnóstico:** Cuantificación de carga viral del CMV por PCR
- **Tratamiento:**
 - Ganciclovir o derivados /Foscarnet
 - TAR

Tratamiento antirretroviral

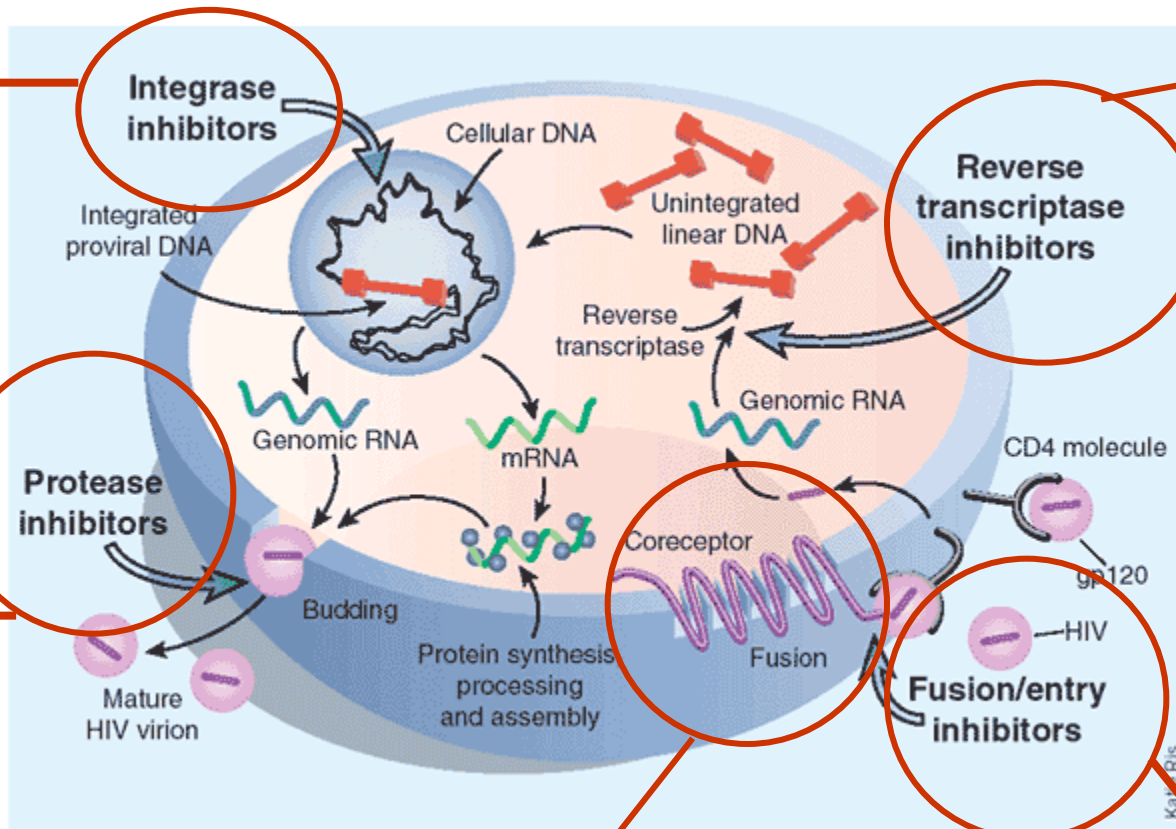


Farmacos Antirretrovirales:

31 fármacos: 11 preferentes/alternativos

Raltegravir
Elvitegravir
Dolutegravir
Bictegravir
Cabotegravir

Indinavir
Saquinavir
Ritonavir
Nelfinavir
Fosamprenavir
Atazanavir
Lopinavir
Tipranavir
Darunavir



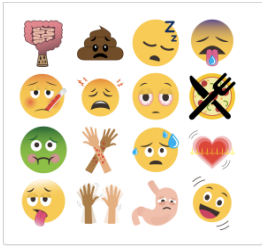
Efavirenz
Nevirapina
Etravirina
Rilpivirina
Doravirina

AZT
DDC
DDI
3TC
D4T
TDF
ABV
FTC
TAF

Maraviroc

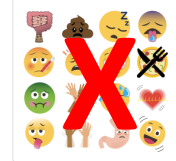
Enfuvirtide
Fosemtavir

La evolución del TAR



Problema	
Efectos adversos	Frecuentes
Nº Comp/dosis	Alto
Interacciones	Alto riesgo

Optimización del TAR

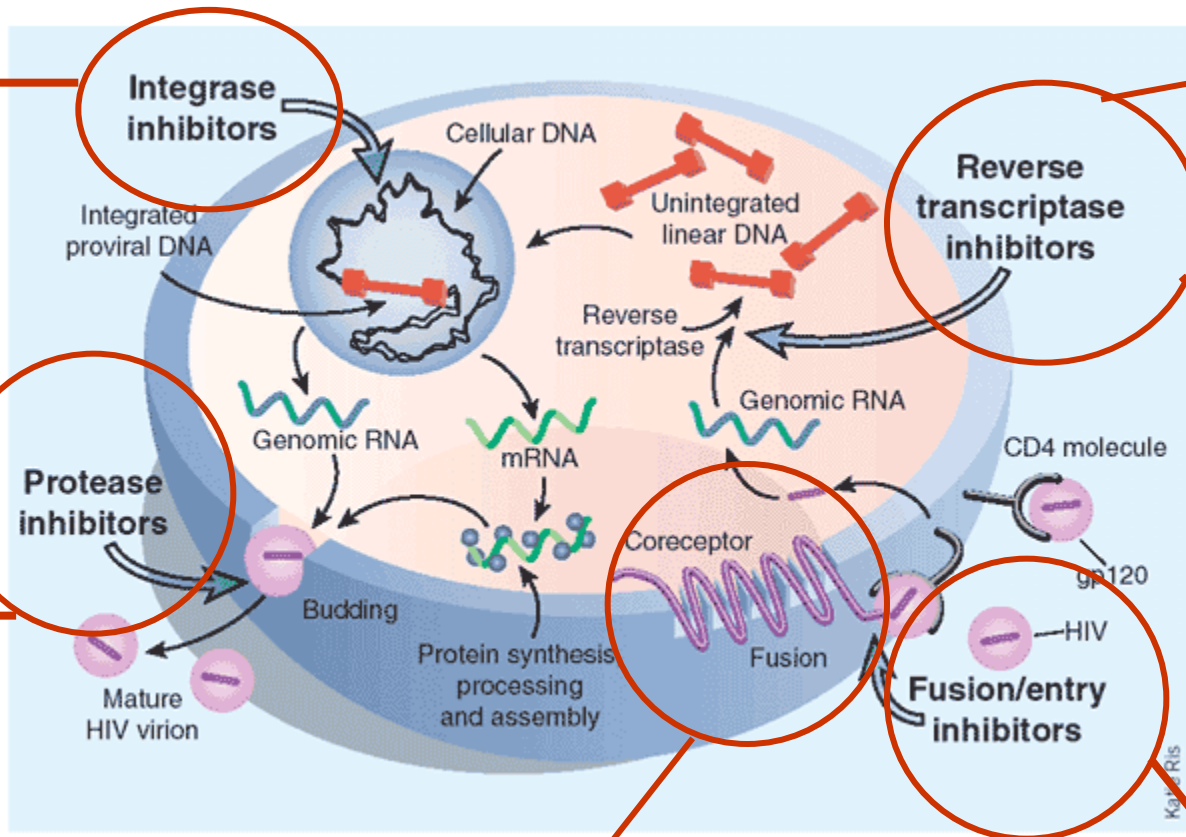


Problema	
Efectos adversos	Muy bajo
Nº comp/dosis	1 comp/dia
Interacciones	Bajas



Farmacos Antirretrovirales: 16 fármacos

Raltegravir
Elvitegravir
Dolutegravir
Bictegravir
Cabotegravir



Efavirenz
Nevirapina
Etravirina
Ralpivirina
Doravirina

AZT
DDC
DDI
3TC
D4T
TDF
ABV
FTC
TAF

Indinavir
Saquinavir
Ritonavir
Nelfinavir
FPV
Atazanavir
Lopinavir
Tipranavir
Darunavir

Maraviroc

Enfuvirtide

¿A que pacientes tratar?



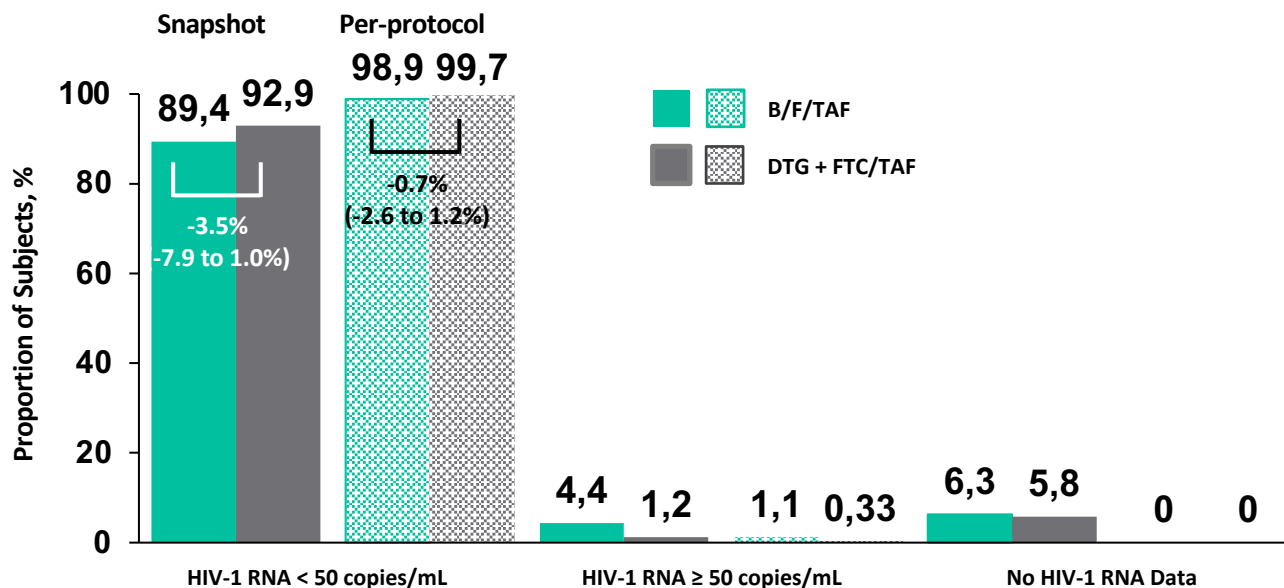
Recomendaciones

Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1¹ **(A-I)**

El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico² **(A-III)**

TAR actual: altamente eficaz

B/F/TAF vs TAF/FTC + DTG (Estudio GS-1490)

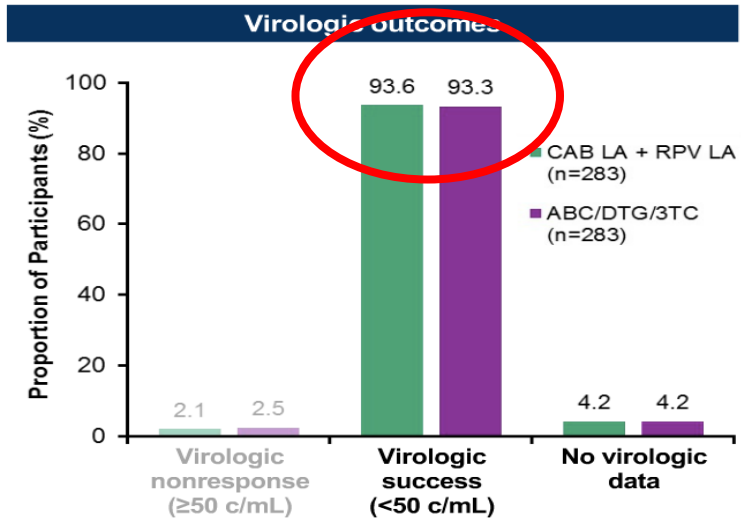


La persona que toma bien el TAR suprime la carga viral

TAR de mantenimiento Long-Acting: Cabotegravir + Rilpivirina / 2 meses



Cada 2 meses

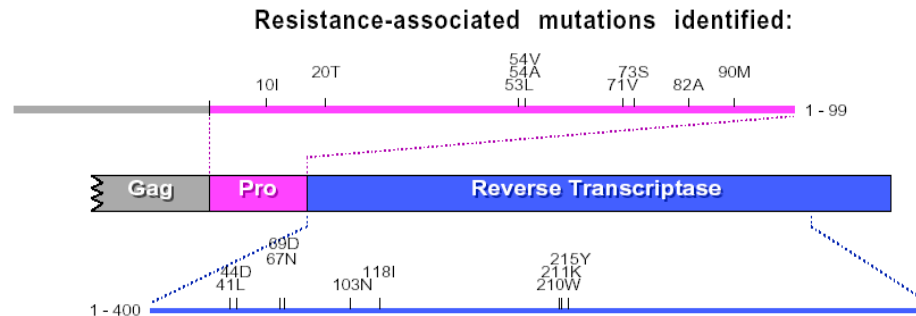


Parámetros para elegir el tratamiento inicial

- **La Carga viral plasmática:** Algunos regímenes tienen menor eficacia en pacientes con CV alta (>100.000)
- **Linfocitos CD4:** Algunos regímenes tienen menor eficacia en pacientes con T4 bajos (< 200 cels/mL)
- **Estudios de Resistencia**
- **Factores genéticos:** **HLA5701** asociado a reacciones de hipersensibilidad a abacavir.
- **Comorbilidades:**
 - VHB: Requiere Tenofovir (TAF ó TDF)
 - Ins. Renal.

Test de resistencia, HLA-B 5701 y tropismo

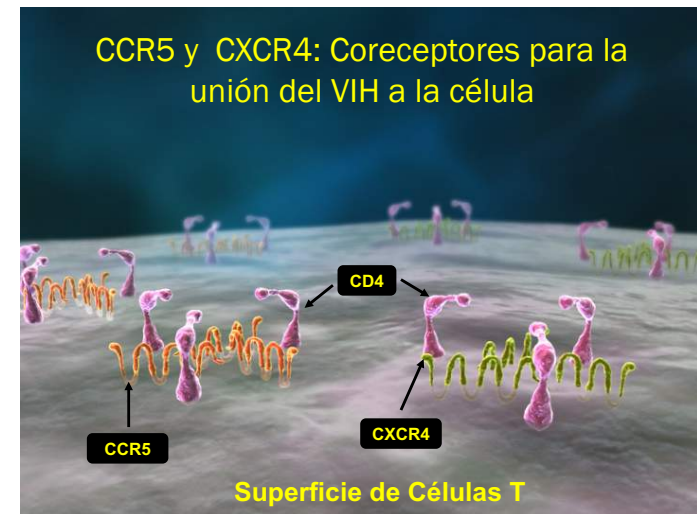
Determinar test de resistencias: al inicio de tratamiento y en cada fracaso del TAR



HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

Simon Mallal, M.B., B.S., Elizabeth Phillips, M.D., Giampiero Carosi, M.D., Jean-Michel Molina, M.D., Cassy Workman, M.B., B.S., Janez Tomazič, M.D., Eva Jägel-Guedes, M.D., Sorin Rugina, M.D., Oleg Kozyrev, M.D., Juan Flores Cid, M.D., Phillip Hay, M.B., B.S., David Nolan, M.B., B.S., Sara Hughes, M.Sc., Arlene Hughes, Ph.D., Susanna Ryan, Ph.D., Nicholas Fitch, Ph.D., Daren Thorborn, Ph.D., and Alastair Benbow, M.B., B.S., for the PREDICT-1 Study Team*

Determinar HLA-B5701 en todo paciente en el que consideremos tratar con Abacavir



Determinar Tropismo en todo paciente en el que consideremos tratar con Maraviroc

¿Con que regimen iniciar tratamiento?*

Inhibidor de la Integrasa + 1 ó 2 Inhibidores de la transcriptasa inversa AN

- Bictegravir + TAF + FTC
- Dolutegravir + TAF + FTC
- Dolutegravir + Abacavir + FTC
- Dolutegravir + 3TC

TAF: Tenofovir Alafenamina. FTC: Emtricitabina. 3TC: Lamivudina

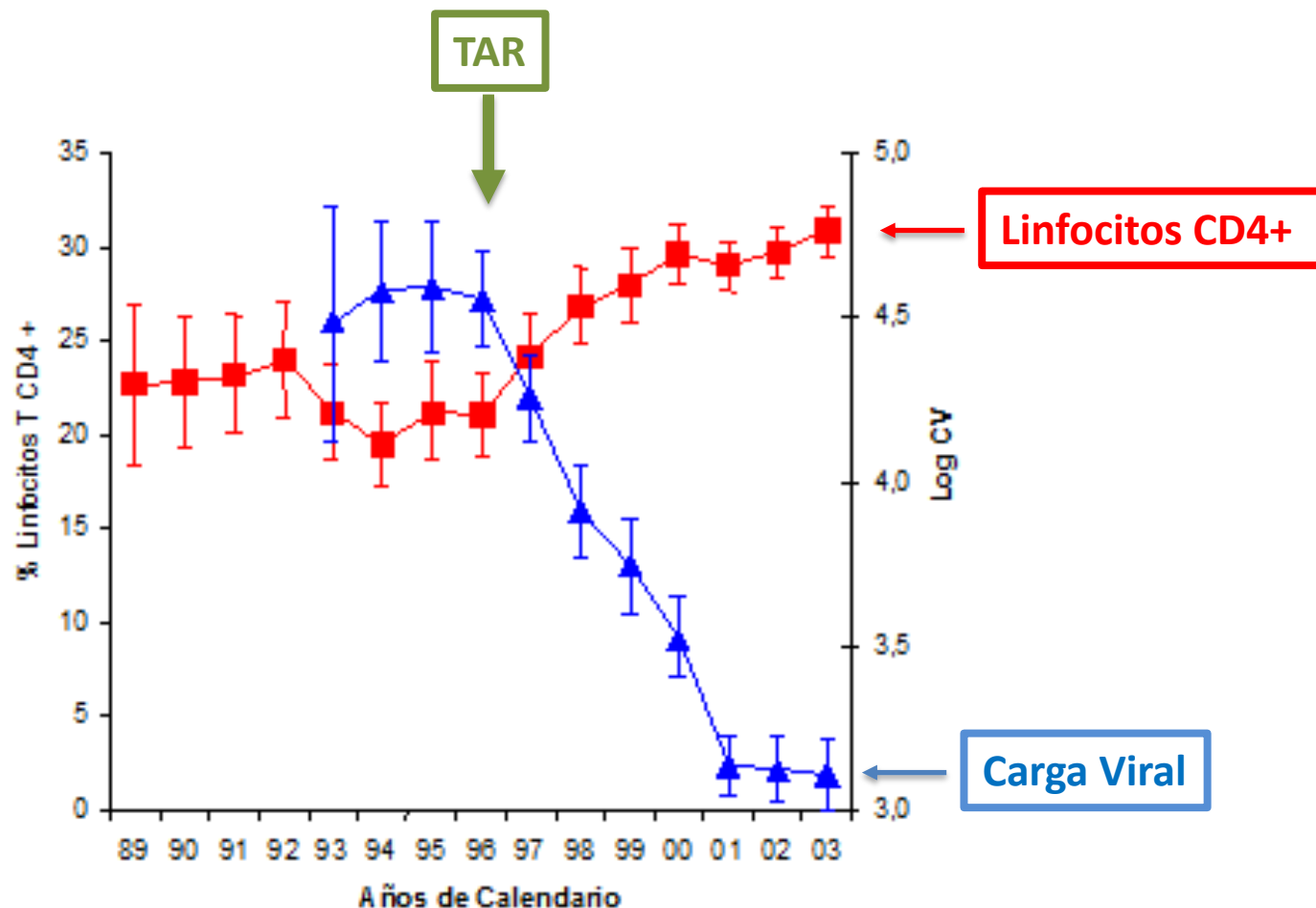
*Pautas preferentes

Parámetros para seguir tratamiento e elegir el tratamiento

- **Carga viral plasmática:** criterio fundamental para evaluar la eficacia del TAR. Objetivo: suprimir la replicación viral de forma completa y duradera (ARN-VIH < 50 cels/mL)
- **Linfocitos CD4:** criterio de progresión de la enfermedad. Profilaxis de Infecciones oportunistas si < 200 cels/mL
- **Estudios de Resistencia:** Si un régimen no eficaz para Optimizar el TAR de rescate

Carga viral y linfocitos CD4+

Efecto del Tratamiento Antirretroviral



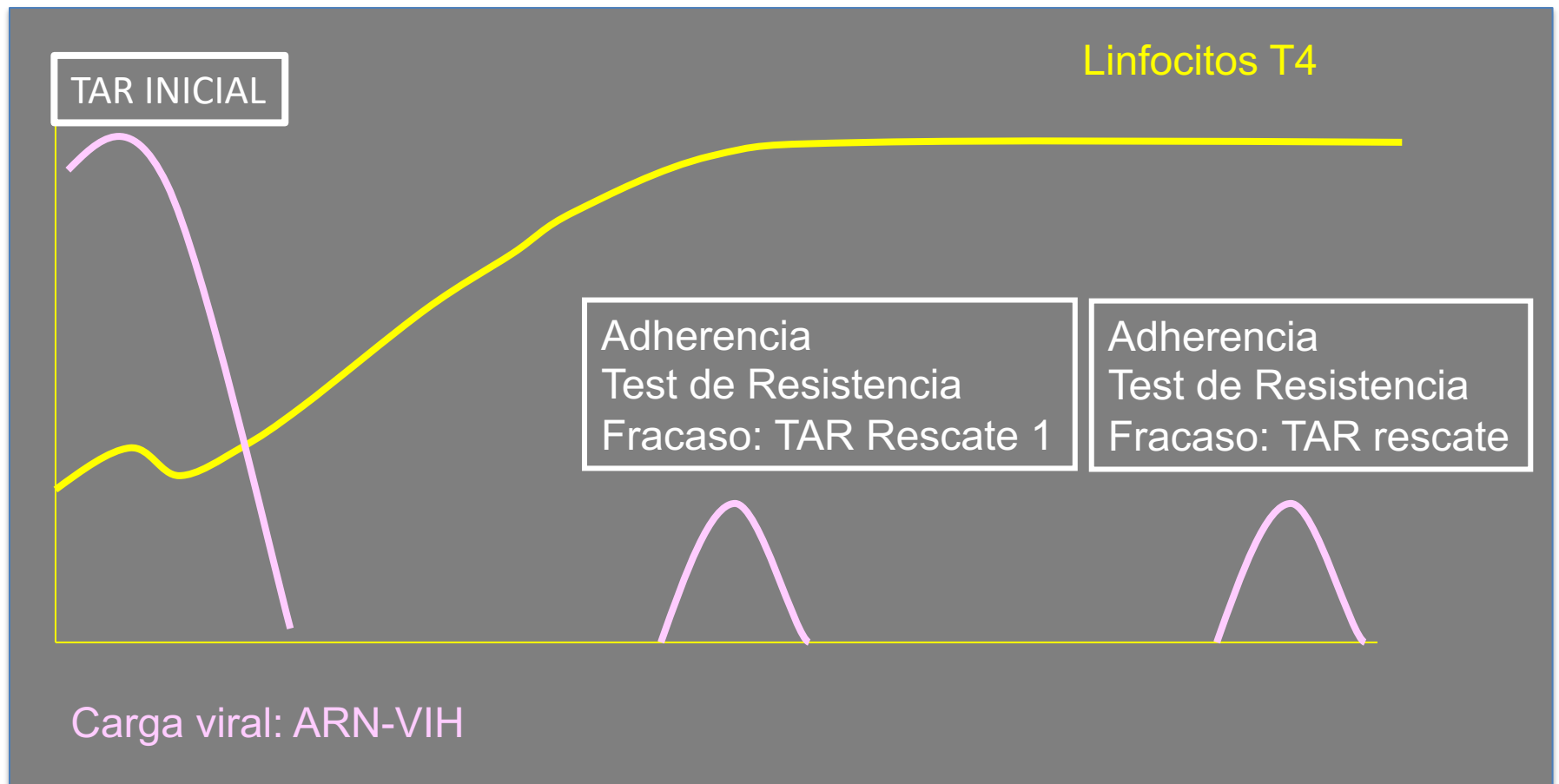
Factores que condicionan el éxito del TAR

- Adherencia al tratamiento
- Tolerabilidad y efectos adversos
- Interacciones farmacológicas (rifampicina)
- Complejidad del tratamiento

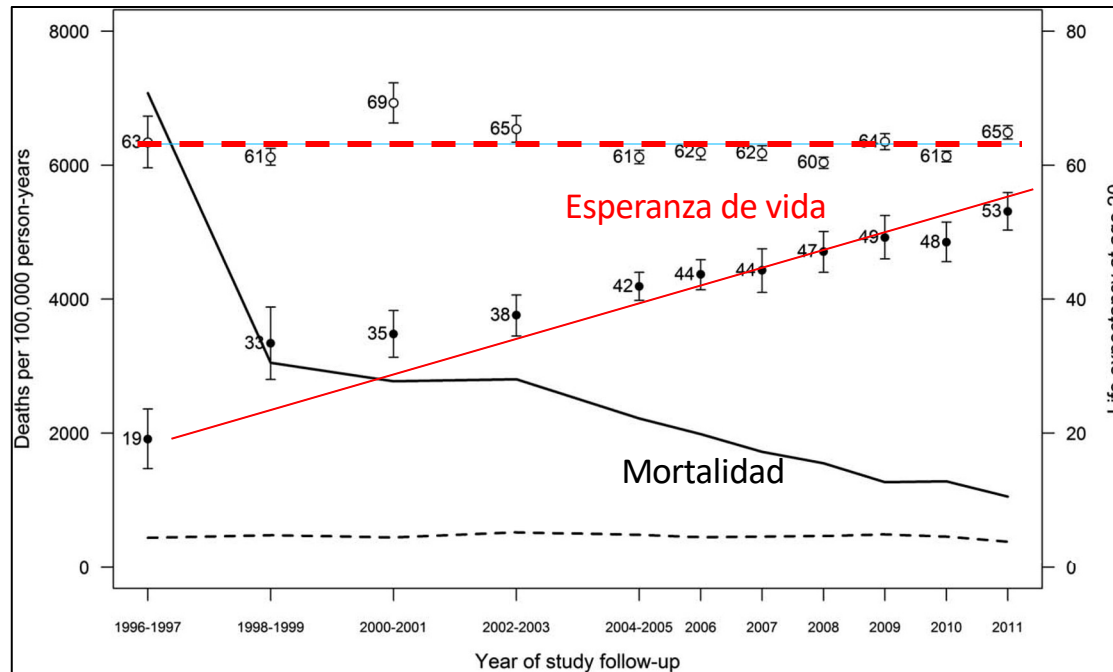
Fracaso al Tratamiento antirretroviral

- Definición:
 - CVP >50-200 copias/mL transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR, confirmada en una segunda muestra.
 - CVP > 50-200 copias tras haber estado suprimida, confirmada en una segunda muestra
 - Blips: valores de CVP entre 50 y 500 copias/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 copias/mL.
- Manejo
 - Evaluar adherencia, efectos adversos, interacciones....
 - Test de resistencia
 - Cambio de tratamiento guiado por el test de resistencias

¿cómo evaluamos el éxito o fracaso de un régimen de TAR?: ARN-VIH



Esperanza de vida de PLWH se acerca a la de la población general



Síndrome de reconstitución Inmune

- Restauración de la respuesta inmunológica tras inicio del TAR que provoca:
 - Respuesta clínica infecciones subclínicas preexistentes y asintomáticas
 - Agravamiento paradójico de IO tras iniciar tratamiento específico
- Pacientes con T4 < 100 cels/mL que inician TAR en los que se produce una respuesta inmune.
- Frecuente en pacientes con Tuberculosis
- Tratamiento:
 - No debe interrumpirse ni el TAR ni el tratamiento de la TB
 - Formas leves: antiinflamatorios no esteroideos
 - Formas moderadas/grave: Prednisona mejora los síntomas sin provocar efectos adversos añadidos
- Prevención en pacientes TB y T4<100:
 - Prednisona (40 mg/día, 2 semanas, seguido de 20 mg/día, 2 semanas más)

TAR en situaciones especiales: Embarazo

- Transmisión: Intrauterino, **intraparto** ó lactancia.
- Serología VIH al inicio del embarazo, repetirla en el 3^a trimestre si es negativa, especialmente si existen factores de riesgo.
- Iniciar el TAR lo mas precozmente posible, por el riesgo transmisión intrauterina
- Elección del régimen de TAR basado en el estudio de resistencias.
- Si no hay resistencias
 - Tenofovir (TAF ó TDF) o Abacavir +
 - 3TC o FTC +
 - RAL o DTG (excepto en el primer trimestre del embarazo.
- Cesárea electiva en semana 38 si carga viral no suprimida.
- Evitar la lactancia

TAR en situaciones especiales: Infecciones oportunistas

- En la mayoría de las IO, salvo meningitis criptocócica, iniciar TAR lo antes posible (2 primeras semanas tras el inicio del tratamiento de la IO).
- En Meningitis criptocócica: diferir el inicio del TAR 5 semanas (riesgo de mayor mortalidad asociada con un inicio mas precoz)
- Tuberculosis
 - Si T4 <50 células/mL: iniciar en las dos primeras semanas
 - Si T4 >50 células/mL, puede retrasarse el inicio del TAR hasta finalizar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso (8 semanas).
 - Meningitis tuberculosa, demorar TAR hasta las 8 semanas, independiente de la cifra de linfocitos CD4+.
 - TAR de elección basado en Efavirenz (interacción con Rifampicina)

VIH-2

- Endémica de África Occidental
- Infectados por VIH-2 en el mundo: entre 1 y 2 millones
- Transmisión: Igual que VIH-1
- Serología de Cribado detecta VIH-1 y VIH-2
- La infección por VIH-2 se caracteriza por evolución mas lenta (un estadio asintomático más largo), y valores de CVP más bajos
- No disponemos de pruebas comerciales para medir la CVP de VIH-2 ni para analizar las resistencias

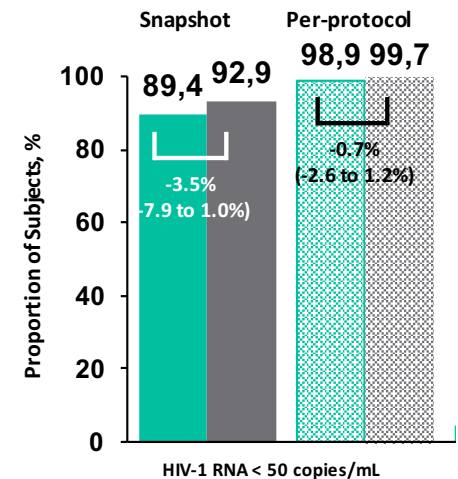
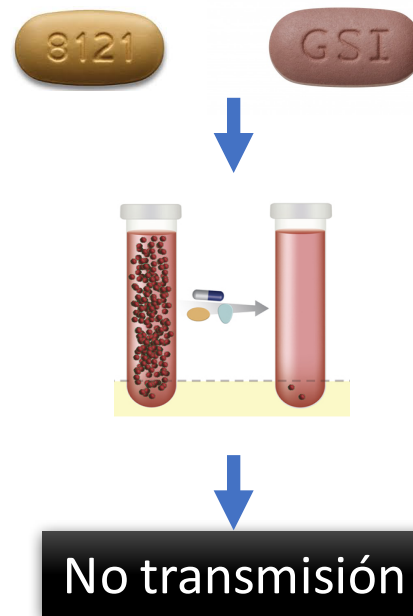
TAR en situaciones especiales

VIH-2

- Criterios de inicio del TAR: Igual que VIH-1
- Sensibilidad a ITIAN: Tenofovir (TAF y TDF), Abacavir, FTC y 3TC
- Sensibilidad a Inhibidores de la Integrasa: Raltegravir, Dolutegravir y Bictegravir
- Sensibilidad variable frente a los IP/r
- Resistencia intrínseca a ITINN (Efavirenz, Rilpivirina, Doravirina) y Enfuvirtida.

Tratamiento antirretroviral como prevención

TAR como prevención de transmisión del VIH



Embarazada que consigue suprimir Carga viral no transmite VIH a su recién nacido

TAR como prevención de transmisión heterosexual

ENSAYO CLINICO HPTN 052

- N= 1763 Parejas serodiscordantes
- Miembro con VIH (T4 350 -550 cels/mL) aleatorizado a
 - TAR inmediato
 - TAR diferido (CD4 < 250 cels/mm³ o SIDA)

	TAR Inmediato	TAR diferido	p
N	886	877	
Infección VIH	1	27	<0.001

Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2011

TAR como prevención de transmisión en parejas HTS

PARTNER 1

1166 parejas heterosexuales serodiscordantes

- HIV + TAR y ARN-VIH < 200 copies/mL
- No uso de método de barrera

No new infections were phylogenetically related to the initially positive partner's virus

TAR como prevención de transmisión en parejas HSH

PARTNER 2

783 parejas gay serodiscordante

- HIV + TAR y ARN-VIH < 200 copies/mL
- HIV - : No PEP or PreP
- No uso de método de barrera

No new infections were phylogenetically related to the initially positive partner's virus

Riesgo de transmisión del VIH si ARN-VIH
está suprimido es **CERO**

“Indetectable” = “Intransmisible”

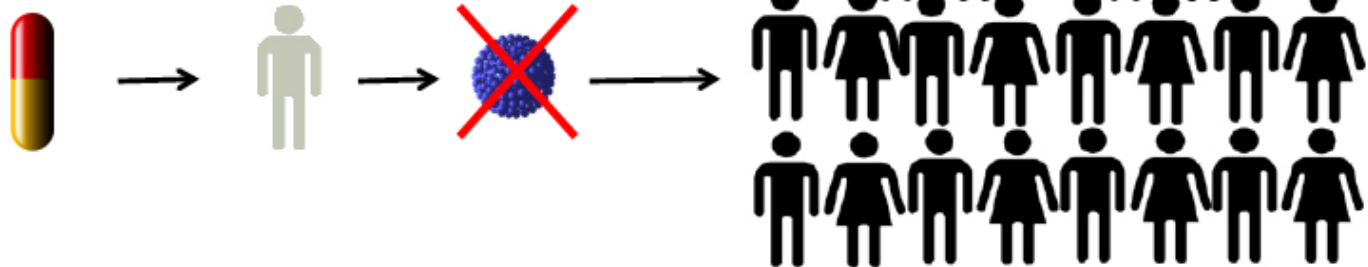
Tratamiento antirretroviral como prevención

1.- TAR Universal

ANTES:



AHORA:



TAR como prevención de la transmisión del VIH:
2.- Iniciar TAR lo antes posible: Test & treat

GETTING TO ZERO PREVENTING HIV



TEST



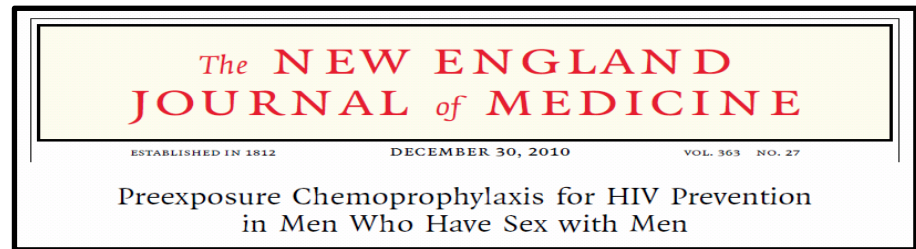
TREAT



PREVENT

TAR como prevención de la transmisión del VIH: 3.- Profilaxis PreExposición (PrEp)

Persona sin VIH que va a realizar prácticas de riesgo y toma TAR para prevenir la infección



PrEp aprobada en España en 2019

- Use of TDF/FTC (Truvada®) for HIV PrEP
- Approved by FDA in July 2012 for use “in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk”



Profilaxis postexposición

- Objetivo: prevenir infección por VIH tras una exposición cierta ó probable al virus .
 - Exposición cierta: Relaciones sexuales con infectado por VIH...
 - Exposición probable (violación, relaciones sexuales de riesgo, accidentes parenterales...).
- Manejo
 - Inicio lo mas precoz posible (en las primeras horas)
 - No eficaz > 48 ó 72 horas
 - Investigar la fuente si es posible
 - Determinación basal de serología
 - TAR: Raltegravir ó Bictegravir mas TAF/FTC 28 dias
 - Control evolutivo de VIH