



Escuela de Verano  
Medicina Interna

Ronda, Málaga  
Palacio de Congresos  
Convento de Santo Domingo  
29Junio/2Julio\_2011

*Dr. Miguel Ángel Viejo Rodríguez*  
*Hospital Montecelo, Pontevedra*

# TALLERES: CASOS DE VIH



Varón de 41 años de edad.

Entre sus antecedentes destaca:

- Fumador de 20 cig/día,
- Bebedor de > 100 grs OH/día.
- Promiscuidad heterosexual.
- Herpes zóster intercostal en 2010.
- Dos ingresos por neumonía extrahospitalaria en 2007 y 2009.

Ingresar por un síndrome constitucional con astenia, anorexia y pérdida de 10 Kgs. de peso en el último mes. Así mismo, refiere tos no productiva y disnea de esfuerzo.

Es diagnosticado de TBC miliar.

En la analítica destaca: serología VIH positiva; CD4 5 % (150) y carga viral VIH de 1540000 copias/ml



Escuela de Verano  
Medicina Interna



**¿Cual sería la actitud global  
ante este paciente ?**



# Diagnósticos:

- TBC miliar
- Infección por VIH



## CUADRO CLÍNICO

- Astenia
- Anorexia
- Pérdida de 10 Kg. de peso en el último mes.
- Tos no productiva y disnea de esfuerzo



## TBC miliar

- La tuberculosis miliar es la diseminación hematológica del bacilo tuberculoso a múltiples órganos.
- Esta forma de presentación es grave en cualquier persona, principalmente en pacientes con inmunodepresión y más concretamente en pacientes con sida.
- Es importante la sospecha clínica para realizar un diagnóstico y tratamiento lo más temprano posible.
- Puede ser una manifestación primaria o una reactivación precoz o tardía, incluso años después.
- Puede ir asociada a meningitis tuberculosa, por lo que en caso de sospecha clínica debe confirmarse o descartarse su diagnóstico.



## TBC e infección por VIH

- La TBC y la infección por VIH son dos de las principales causas de mortalidad en los países en desarrollo.
- Actúan de una forma peligrosamente sinérgica desde la patogenia a la presentación clínica, el tratamiento y la prevención.
- La TBC ha sido, históricamente, la enfermedad oportunista más frecuente en nuestro medio.
- Sigue siendo una de las enfermedades indicativas de sida más frecuentes.
- Además, en los últimos datos disponibles de la OMS, España es el país europeo con mayor porcentaje de pacientes con infección por VIH en pacientes con TBC



## TBC miliar

- Cuadro clínico compatible (sin fiebre)
- Diagnóstico radiológico (las imágenes radiológicas micronodulares no son patognomónicas de esta entidad)
- Diagnóstico microbiológico.
  - Muestra de esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico o líquido cefalorraquídeo.
  - El estudio histológico y microbiológico de biopsia (hepática, médula ósea y transbronquial) presenta también una elevada rentabilidad diagnóstica.
  - **>> Cultivo y antibiograma (2 a 6 semanas) de cara al tratamiento**





# INFECCION POR VIH

- Serología VIH positiva
- CD4 5 % (150)
- 1540000 copias/ml



Situaciones clínicas diagnósticas de sida para adultos y adolescentes (>13).

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica \*\*
3. Carcinoma de cérvix invasivo\*
4. Coccidioidomicosis diseminada (diferente de pulmones y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptococosis, con diarrea de más de un mes
7. Infección por CMV, de un órgano diferente del hígado, bazo, ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes
8. Retinitis por CMV (con pérdida de visión)\*\*
9. Encefalopatía por VIH
10. Infecciones por VHS que cause 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 idesminada (diferente de pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12. Isoporiadiasis crónica (>1mes)
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalenteç
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por MAI o MK diseminada o extrapulmonar \*\*
18. Tuberculosis pulmonar\*
19. **Tuberculosis extrapulmonar o diseminada\*\***
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar \*\*
21. Neumonía por *P. jirovecii*\*\*
22. Neumonía recurrente\*
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva\*\*
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad\*\*
26. Wasting syndrome

\*\* Se acepta diagnóstico de presunción



- Clasificación en estadio de la infección por VIH-1 ó 2 y definición de sida para adultos y adolescentes (>13)

Estadio	Diagnóstico de laboratorio	Linfocitos CD4+ cel/ $\mu$ l	%	Evidencia clínica
1	+	>500	>29	No se requiere. Ausencia de enfermedad definitiva de sida (EDS)
2	+	200-249	14-28	No se requiere. Ausencia de EDS
3	+	<b>&lt;200</b>	<b>&lt;14</b>	<b>Presencia de EDS</b>
Desconocido	No hay datos	No hay datos	No hay datos	No hay datos



Por lo tanto tenemos un paciente con

- Infección VIH estadio 3
- TBC miliar



Y ahora:

- Que otros datos necesito del paciente?
- Que trato primero, el VIH o la TBC o ambos?
- Cuando los trato?
- Con que los trato y cuanto tiempo?
- Interacciones???
- Que otras medidas hay que tomar?



## Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración y seguimiento de los pacientes con infección por el VIH

---

- Valoración inicial
    - Exploración física completa
      - Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)
    - Hematimetría
    - Bioquímica (incluyendo glucemia, perfil hepático y lipídico)
    - Serología: VHB, VHC, VHA, Lúes, CMV y Toxoplasma
    - Estudio de poblaciones linfoides
    - Carga viral VIH
    - Estudio genotípico de resistencias
    - HLA B\*5701
    - Mantoux (**o quantiferón**) y radiografía de tórax
    - Valoración de la fibrosis hepática\*
  - Previo al inicio del TARV
    - Estudio de resistencias
  - Seguimiento (4 semanas post inicio y c/3-6 meses)
    - Hematimetría y bioquímica de rutina (con perfil lipídico)
    - Carga viral VIH y estudio de poblaciones linfoides
    - Estudio de resistencias, si fracaso virológico
    - Tropismo viral (si fracaso virológico)
- 

\*Si hepatitis crónica (optativo)



- Las bases del tratamiento de la TBC en pacientes coinfectados son, en esencia, similares a las de la población general utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias.



- Tras el diagnóstico de TBC, la prioridad es el tratamiento de la propia TBC
- Decidir iniciar 3 (HRZ) o 4 (HRZE).
  - Se basa en las tasas de resistencia primaria a H.
  - >4% o desconocida (raro en nuestro país)
  - Añadir 4 fármacos hasta conocer antibiograma
    - 2HRZE + 7 HR





- En pacientes infectados por VIH, se ha descrito un mayor riesgo de recurrencias de TBC (estudios de pocos pacientes con TARGA).
- Como norma general, el tratamiento debe durar 9 meses
- Pacientes con  $>200$  CD4, respuesta clínica y microbiológica, y buena recuperación inmune con TARGA podría acortarse a 6 meses.



**Tabla 6. Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH**

Fases del tratamiento	Fármacos (1)	Dosis pauta diaria	Dosis pauta intermitente (2)	Comentarios
<b>Fase inicial (2 meses)</b>	Isoniacida (H) +	5 mg/kg, (máx 300 mg)	Tres veces por semana: 10 mg/kg (máx 900)	Además de la contraindicación del tratamiento intermitente en pacientes con <100 CD4/ml, los datos disponibles de eficacia con regímenes intermitentes son más escasos que en VIH (-), por lo que es preferible la administración diaria también en pacientes con >100 CD4. En cualquier caso, si se utilizara, debería ser directamente observada
	Rifampicina (R) (3) +	10 mg/kg (máx 600 mg)	Tres veces por semana, 10 mg/kg, máx 600 mg	
	Piracinamida (Z) +/-	25 mg/kg; (máx 2 grs)	Tres veces por semana, 35 mg/kg /máx 3 grs)	
	Etambutol (E)(4)	25 mg/kg,	Tres veces por semana, 30 mg/kg	
Fase de continuación: 7 meses (5,6)	Isoniacida +	5 mg/kg, máx 300 mg	Si tres veces por semana, como lo señalado anteriormente. Si dos veces por semana, 15 mg/kg; máx 900	
	Rifampicina	10 mg/kg (máx 600 mg)	Misma dosis que la indicada en "fase inicial", tanto si dos como tres veces por semana	



- En caso de no poder administrar H o R, la duración es incierta... 12-18 meses
- Fundamental disponer, siempre que sea posible, de controles microbiológicos periódicos durante el tratamiento.
  - Positivo al 4<sup>o</sup>mes = fracaso.



## Recomendaciones de inicio de TAR en adultos con infección VIH-1 establecida

Medida	Recomendación	Evidencia
Situación	Se aconseja TAR independientemente del recuento de CD4	
Infección VIH sintomática Mujer gestante ARN de VIH > 100.000 copias/ml Rápida disminución de CD4 (>100/año) Coinfección por virus de la VHB o VHC Alto riesgo cardiovascular Nefropatía asociada al VIH Primoinfección sintomática Alto riesgo de transmisión del VIH (parejas serodiscordantes)		Ala Ala Alla Alla BIIa, Alla BIIa BIIa BIIa BIIa
Infección asintomática CD < 500 CD4 < 350 350 - 500		Ala Alla
Infección asintomática > 500 CD4	Debe considerarse TAR excepto si el paciente es controlador de élite (CV < 50 co/mL), o presenta CD4 estables o viremia baja sin TAR	



**Tabla 3. Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH**

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos	Nivel evidencia
≤350	Recomendar	A*, B**
350-500	Recomendar en determinadas ocasiones***	B
>500	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones***	B

\* < 200

\*\* 200-350

\*\*\* Cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC; CVP > 10<sup>5</sup> copias/ml; proporción de CD4 <14%; edad >55 años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía VIH. Si hepatitis B que requiere tratamiento, se recomienda iniciar el TARV

\*\*\* Considerar el tratamiento en parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión (Nivel B)



- Definir momento idóneo del TARGA?
  - Prioridad del tto antiTBC
  - Aumento de toxicidad
  - Riesgo de síndrome de reconstitución inmune
  - Inicio tardío en inmunodeprimidos = mayor mortalidad
  - Es discutible y los expertos sugieren demorar unas semanas el inicio del TARGA.



- Aproximación práctica
  - $CD4 < 100$ , esperar en torno a 2 semanas
  - Entre 100 y 200, probablemente se puede esperar a la fase de mantenimiento.
  - $> 200$  se puede iniciar durante la fase de mantenimiento
  - $> 350$ , esperar a acabar el tto de la TBC



- Las guías actuales recomiendan iniciar el tratamiento con 2ITIAN + 1ITINN o IP/r
- Rimaficinas son inductoras potentes de citocromo CYP3A.
- La rifabutina es una alternativa, aunque precisa ajuste de dosis
- IP/r+R...niveles infraterapeuticos





- 2 opciones
  - TARGA basado en INNTI (efavirenz), en que el único ajuste necesario sería aumentar la dosis de EFV a 800 mg/día a >60Kg.
  - Rifabutina en lugar de rifampicina. Presenta varios problemas:
    - Requiere ajuste de dosis (150mg/2d)
    - IP aumentar dosis o contraindicados
    - IP muy sensibles a la no toma de RFB
    - >100 CD4 desarrollo de resistencias tratados con rifamicinas en pautas intermitentes.



- En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada (CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>) en **tratamiento con rifampicina ó rifabutina 2 veces por semana** se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas.
- También se han descrito fracasos de tratamiento antituberculosos con aparición de resistencias en pacientes con inmunosupresión avanzada tratados con IP/r y **rifabutina 150 mg c/48 horas o tres veces por semana**. En estos casos valorar dosis mayores: rifabutina 300 mg tres veces semana.



- Por todo ello, es preferible utilizar INNTI
- Se consideran “pautas preferentes” las combinaciones avaladas por el mayor número de ensayos clínicos con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancias aceptables y fáciles de usar.



Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>
PAUTAS ALTERNATIVAS	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) <sup>3</sup>	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Nevirapina <sup>4</sup>  Atazanavir/r QD Darunavir/r QD Fosamprenavir/r BID Lopinavir/r QD ó BID Saquinavir/r BID  Raltegravir <sup>5</sup>
	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI)		Atazanavir Fosamprenavir BID Fosamprenavir/r QD  Maraviroc <sup>5</sup>
PAUTA EN CASO DE NO PODER USAR LAS PREVIAS	AZT+3TC+ABC C/s TDF		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Combinaciones de AN: AZT+d4T, 3TC+FTC ABC+ 3TC+TDF ddI+3TC+TDF d4T+ddI+ABC		



## Profilaxis primaria de las infecciones más frecuentes

- **Pneumocystis jiroveci.**
  - $<200$  CD4, candidiasis oral, FOD  $>20$  días, CD4  $<14\%$  o EDS.
  - TMP/SMZ 160/800 3 v/s
- **T. gondii.**
  - IgG+ y  $<100$  CD4.
  - TMP/SMZ 160/800 3 v/s.
- **Cryptococcus neoformans.**
  - Zonas de alta incidencia,  $<100$  CD4 sin TARGA o fracaso virológico.
  - Fluconazol 100 mg/día



- **CMV**
  - Casos seleccionados con  $<50$  CD4 o PCR+
  - Valganciclovir 900 mg/d VO
- **VZ**
  - Post-exposición a pacientes susceptibles
  - Ig específica o inespecífica
- **TB**
  - PPD +, contacto con pacientes TBC activa, sospecha de anergia cutánea en algunas situaciones.
  - Isoniacida 300mg/dia 9 meses



- Alcoholismo

- La H puede producir neuropatía periférica. Es recomendable la administración profiláctica de suplementos de piridoxina (10-50 mg/día) en pacientes alcohólicos.



## Síndrome de reconstitución inmune (SRI)

- Es una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica antígeno específica (RIAE) inducida por el TARGA, que se traduce en el comienzo clínico de las infecciones subclínicas preexistentes, el empeoramiento de las EI durante el tratamiento específico o la manifestación exuberante de enfermedades autoinmunitarias y de neoplasias.
- Incidencia poco precisada y es muy variable (20-30%)





- **PLAN**

- Iniciar tratamiento con 2 HRZE + 7 HR
- Tras 30 días de tto antiTBC iniciar TARGA con Tenofovir+Emtricitabina+Efavirenz
- Profilaxis de infecciones oportunistas con TMP/SMZ 160/800 3 v/s
- Prohibición del consumo de bebida alcohólicas y suplementar piridoxina 50 mg/d



- **SEGUIMIENTO**

- Vigilar a los 15-30 días de inicio de antiTBC tolerancia.
- Controles durante los antiTBC al mes y cada 2 meses con perfil hepático, resultados microbiológicos y radiológicos.
- Control VIH trimestral con CV y citometría CD3/CD4/CD8.
- Asegurar adherencia al tratamiento.



Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación
-----------------	------------------	--------------

*Análogos de nucleósido y nucleótido*

Abacavir	ZIAGEN	300 MG 60 COMP
Didanosina	VIDEX	400 MG 30 CAPS
Didanosina	VIDEX	250 MG 30 CAPS
Emtricitabina	EMTRIVA	200 MG 30 CAPS
Estavudina	ZERIT	40 MG 448 CAPS
Estavudina	ZERIT	30 MG 448 CAPS
Lamivudina	EPIVIR	300 MG 30 COMP
Tenofovir	VIREAD	245 MG 30 COMP
Zidovudina	RETROVIR	300 MG 60 COMP
Zidovudina	ZIDOVUDINA COMBINOPHARM	300 MG 300 CAPS

*Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos*

Efavirenz	SUSTIVA	600 MG 30 COMP
Nevirapina	VIRAMUNE	200 MG 60 COMP
<b>Etravirina</b>	<b>INTELENCE</b>	<b>100 MG 120 COMP</b>

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación
-----------------	------------------	--------------

*Inhibidores de la proteasa*

Atazanavir	REYATAZ	200 MG 60 CAPS
Atazanavir	REYATAZ	150 MG 60 CAPS
<b>Atazanavir</b>	<b>REYATAZ</b>	<b>300 MG 30 CAPS</b>
<b>Darunavir</b>	<b>PREZISTA</b>	<b>300 MG 120 COMP</b>
<b>Darunavir</b>	<b>PREZISTA</b>	<b>600 MG 60 COMP</b>
<b>Darunavir</b>	<b>PREZISTA</b>	<b>400 MG 60 COMP</b>
Fosamprenavir	TELZIR	700 MG 60 COMP
Indinavir	CRIXIVAN	400 MG 180 CAPS
Lopinavir+ Ritonavir comp	KALETRA	120 COMP
Nelfinavir	VIRACEPT	250 MG 270 COMP
Saquinavir	INVIRASE	500 MG 120 COMP
Ritonavir	NORVIR	100 MG 336 CAPS
Tipranavir	APTIVUS	250 MG 120 CAPS



Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación
<i>Inhibidores de la fusión</i>		
Enfuvirtida	FUZEON	90 MG/ML 60 VIALES
<i>Inhibidores de la unión</i>		
Maraviroc	CESENTRI	150 Y 300 MG COMP
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Raltegravir	ISENTRESS	400 MG 60 COMP



Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación
<b><i>Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación</i></b>		
Abacavir+ Lamivudina	KIVEXA	600/300 MG 30 COMP
Emtricitabina+ Tenofovir	TRUVADA	200/245 MG 30 COMP
Zidovudina+ Lamivudina	COMBIVIR	150/300 MG 60 COMP
Zidovudina+ Lamivudina+ Abacavir	TRIZIVIR	300/150/300 MG 60 COMP

***Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos***

Efavirenz + Emtricitabina+ Tenofovir	ATRIPLA	600 MG 200 MG 245 MG COMP
--	---------	---------------------------------



## Bibliografía

- J. González-Martín et al; Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis; Arch Bronconeumol.2010;46(5):255–274
- Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2010)
- Recomendaciones de Tratamiento de Infecciones Oportunistas Gesida/PNS 2008.
- A. Reyes-Corcho, Y Bouza-Jiménez; Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte; Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(2):110–121
- J.M. Gatell et al; Guía práctica del SIDA, Clínica, diagnóstico y tratamiento; edición 2011.



Escuela de Verano  
Medicina Interna



# GRACIAS