GeSIDA
GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC

DOCUMENTO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS Y OTRAS COINFECCIONES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH (ACTUALIZACIÓN 2021)

ACTUALIZACIÓN 2021

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Previa 3
1. INTRODUCCIÓN 7
2. INFECCIONES POR PARÁSITOS 10
3. INFECCIONES POR HONGOS 17
4. INFECCIONES POR VIRUS 25
5. INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS 33
6. INFECCIONES BACTERIANAS 38
7. INFECCIONES IMPORTADAS 44
8. VACUNACIÓN 53
9. DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA (CONFLICTOS DE INTERÉS) 56

Previa

LISTADO DE ABREVIATURAS

AINE

Antiinflamatorios no esteroideos

CMV

Citomegalovirus

CV

Carga viral

CrAg

Antígeno criptocócico

F18-FDG PET/CT Fluorin-18

Fluorodeoxiglucosa tomografía por emisión de positrones

HTLV- 1

Virus linfotrópico T humano tipo 1

IO

Infecciones oportunistas

ITL

Infección tuberculosa latente

ITS

Infecciones de transmisión sexual

IV

Intravenosa

LAMP

Loop-mediated isothermal amplification

LBA

Lavado broncoalveolar

LCR

Líquido cefalorraquídeo

LMP

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

MAC

Mycobacterium avium complex

MNT

Micobacterias no tuberculosas

PCR

Reacción de la polimerasa en cadena

PIC

Presión intracraneal

PL

Punción lumbar

PVVIH

Personas viviendo con VIH

RM

Resonancia magnética nuclear

SNC

Sistema nervioso central

SK

Sarcoma de Kaposi

SPECT

Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SRI

Síndrome de reconstitución inmune

TAR

Tratamiento antirretroviral

TC

Tomografía axial computerizada

TCAR

Tomografía axial computerizada alta resolución

TMP/SMX

Trimetoprim / sulfametoxazol

VHH8

Virus herpes humano 8

VHS

Virus del herpes simple

VIH

Virus inmunodeficiencia humana

VJC

Virus John Cunningham

VO

Vía oral

VPH

Virus papiloma humano

VPH-AR

Virus papiloma humano de alto riesgo

VVZ

Virus varicela zoster

RESUMEN

Las infecciones oportunistas (IO) continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH. Generalmente estas se producen por un retraso en el diagnóstico del VIH y antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR). La inmunodepresión grave, puede ser consecuencia del fracaso virológico al TAR o más frecuentemente debido a una falta de adherencia a este.

El presente artículo actualiza las recomendaciones de prevención y tratamiento de diferentes infecciones oportunistas en pacientes con infección por VIH: parasitarias, fúngicas, víricas, micobacterianas, bacterianas y parasitosis u hongos importados.

ABSTRACT

Despite the huge advance that antiretroviral therapy (ART) represents for the prognosis of infection by the human immunodeficiency virus (HIV), opportunistic infections (OI) continue

to be a cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients. These are generally caused by a delay in the diagnosis of HIV and before starting antiretroviral treatment. Severe immunosuppression can be the consequence of virological failure to ART or more frequently due to lack of adherence.

This article updates the recommendations for the prevention and treatment of different opportunistic infections in HIV-infected patients: infections by parasites, fungi, viruses, mycobacteria, bacteria and imported parasites or fungus.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones oportunistas (IO) han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH desde el inicio de la epidemia [1]. Estas se producen años después de haber adquirido la infección por VIH y sin tratamiento antirretroviral (TAR), la muerte acontece en uno o dos años [2]. Una infección oportunista se define como aquella infección que se produce con más frecuencia o con mayor gravedad como consecuencia de una inmunodepresión severa debida a la infección por VIH [3].

La instauración de pautas eficaces de profilaxis primaria y secundaria frente a las principales IO fue el primer avance significativo para los enfermos, permitiendo un significativo descenso de mortalidad incluso antes de la era del TAR [4]. Con la introducción del TAR se asistió a un notable cambio en la evolución de la infección por VIH, con una drástica reducción de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas [5,6]. Sin embargo, continuamos en la actualidad, observando casos de IO en varias situaciones: pacientes que no se sabían infectados por el VIH y que debutan con una IO; enfermos que no reciben TAR por voluntad propia o por falta de seguimiento por el sistema de salud; falta de adherencia al TAR y excepcionalmente por un fracaso de este [7].

Se estima que aproximadamente un 25% de sujetos infectados por el VIH en España o están sin diagnosticar, o no tienen seguimiento apropiado en el sistema de salud o no tienen una carga viral del VIH indetectable [8]. La tasa de presentadores tardíos con cifras de CD4+ por debajo de 350 o 200 células/µl (45% y 25% respectivamente) es inaceptablemente alta[9]. Las oportunidades perdidas y el retraso diagnóstico de la infección por VIH son uno de los motivos que justifican que sigamos atendiendo a pacientes con IO. Aún se declaran en nuestro país aproximadamente 400 eventos definitorios de SIDA al año [9]. Por otro lado, una proporción muy importante del retraso diagnóstico recae en población inmigrante[9], que puede presentar infecciones importadas para las que hay menos alerta y sospecha clínica en nuestro entorno. Por estos motivos, el tratamiento de las IO sigue siendo un tema de plena actualidad en la asistencia de los pacientes infectados por el VIH.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculosis y la candidiasis esofágica son las tres IO más incidentes en España (alcanzando el 60% de todas las IO diagnosticadas en nuestro país). Debemos recordar que a pesar del TAR, hay infecciones que continúan siendo más frecuentes en sujetos infectados por el VIH que en la población general, aún con una mejora en las cifras de linfocitos CD4+, como por ejemplo la neumonía neumocócica, el herpes zóster o la tuberculosis. Por tanto, una correcta evolución inmuno- virológica no evita completamente una IO. Hay que subrayar que, además del tratamiento

y las profilaxis de las IO, es necesario enfatizar la adherencia al calendario vacunal. Por último, no hay que olvidar que, una vez diagnosticada una IO, es preciso iniciar el TAR en las dos

primeras semanas del diagnóstico salvo alguna excepción como la meningitis criptocócica por aumento de la mortalidad [10] .

En este documento se actualizan las recomendaciones previas de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH [11] . La fuerza de la recomendación y gradación de las pruebas que la sustentan se basan en una modificación de los criterios de la Infectious Diseases Society of America [12] . Según estos criterios cada recomendación debe ofrecerse siempre (A), en general (B) u opcionalmente (C) y ello basado en los datos obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados con resultados clínicos o de laboratorio (I), de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes (II) o de la opinión de expertos (III).

Por limitaciones editoriales de espacio se recomienda consultar las tablas donde se detallan las diferentes pautas de profilaxis y tratamiento, tanto preferentes como alternativas, y sus dosis correspondientes, así como las recomendaciones de vacunación en los pacientes con infección por VIH.

Tablas:

Tabla 1. Profilaxis primaria

CD4+ < 200 cel/µl, CD4+ < 14%, muguet recidivante, u otra inmunosupresión relevante			
Pneumocystis jirovecii			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender/Reiniciar**
Linfocitos CD4+ < 200 cél/µl **(AI)** o <14% **(BII)**; candidiasis orofaríngea previa **(AII)** o con una enfermedad definitoria de sida **(BII)**	Cotrimoxazol (1 comp de TMP/SMX 80/400 mg o 1 comp de TMP/SMX 160/800 mg) una vez al día VO **(AI)** Cotrimoxazol (1 comp de TMP/SMX 160/800 mg) tres veces en semana VO **(BI)**	Si IgG toxoplasma (-) -Dapsona 100 mg/d VO **(BI)** -Clindamicina 300 mg/8 horas vo con Primaquina 15 mg al día **(BI)** -Atovacuona 1500 mg/día **(CIII)** -Pentamidina inhalada 300 mg /28 días **(BI)**. Si IgG toxoplasma (+) dapsona ó atovacuona junto con (pirimetamina 75 mg + ácido folínico 30mg) / 7 días **(CIII)**	Suprimir profilaxis tras ≥ 6 meses de TAR eficaz, si CD4+ >100 cél/µl y viremia indetectable durante ≥3 meses **(AI)**
CD4+ < 100 cel/µl			
Toxoplasma gondii			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender/Reiniciar**
Ac IgG+ anti-Toxoplasma y CD4+ <100 cél/µl **(AII)** -Todos los regímenes recomendados como profilaxis primaria frente a *Toxoplasma*, son eficaces frente a *Pneumocystis*	-Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg)/d vo. **(AII)**	- Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg) 3 v/sem vo. **(BIII)** -Trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 mg)/d vo. **(BIII)** -Dapsona 50 mg/d vo + Pirimetamina 75 mg/sem + ac. folínico 30 mg/sem vo **(BI)** -Atovaquona susp.1500 mg/día vo **(CIII)** -Atovacuona susp.1500 mg/d + Pirimetamina 25 mg/d+ ac. folínico 15 mg/d vo. **(CIII)**	**SUSPENDER:** -Pacientes que reciben TAR si CV indetectable y CD4+ >200 cél/µll (durante 3 meses **(AI)** -Pacientes con CD4+ entre 100-200 cél/µl que presentan CV indetectable en los últimos 3-6 meses **(BII)** **REINICIAR:** Si CD4+ < 100 cél/µl independientemente de CV **(AIII)**. Puede no ser necesario reintroducir si CD4+ entre 100 y 200 cél/µl y CV indetectable en los últimos 3-6 meses **(BII)** **RECORDAR:** -Descartar déficit de G6PD si recibe dapsona.
Cryptococcus neoformans			
Indicación	**Primera elección**	**Duración**	**Comentarios: inicio de TAR**
Pacientes asintomáticos en los que el cribado resulta positivo con CrAg en suero, pero sin afectación de SNC **(Tratamiento anticipado)**	**Inducción** Fluconazol 800 mg/24h vo (BIII) **Consolidación** Fluconazol 400 mg/24h vo (BIII)	**Inducción** 2 semanas **(BIII)** **Consolidación** 8 semanas **(BIII)**	Menor riesgo de reconstitución. No está claro el momento óptimo Parece prudente retrasarla 2-4 semanas tras inicio de tratamiento antifúngico **(BIII)**
CD4+ < 50 cel/µl			
M avium complex			
Indicación	**Primera elección**	**Duración**	**Comentarios**
Pacientes con CD4+ <50 cél/µl que mantienen viremia detectable	-Azitromicina 1.200 mg/sem VO -Claritromicina 500 mg/12 h VO	-Rifabutina 300 mg/24 h VO	La profilaxis primaria no está indicada si el paciente inicia TAR

Bibliografía:

1. Gottlieb M, Schroff R, Schanker H, et Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981;305:1425-31.

2. Bacchetti P, Osmond D, Chaisson RE, et al. Survival patterns of the first 500 patients with AIDS in San Francisco. J Infect Dis. 1988;157(5):1044-1047.

3. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Clin Infect Dis. 1995;21 Suppl 1:S1-11.

4. Lane CH, Laughon B, Falloon J, et al. Recent advances in the management of AIDS- related opportunistic infections. Ann Intern Med 1994;120:945-55.

5. Detels R, Munoz A, McFarlane G, et Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. JAMA. 1998;280(17):1497-1503.

6. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Lancet. 1998;352(9142):1725-1730.

7. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, et Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(1):23-31.

8. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de Estimación del Continuo de Atención del VIH en España, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2019.

9. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2020.

10. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4(5):e5575.

11. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Oct;34(8):517-23.

12. Kish Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:841-4.

2. INFECCIONES POR PARÁSITOS

Índice:

2.1. Toxoplasma gondii
2.2. Leishmania spp
2.3. Cryptosporidium spp. e Isospora belli

2.1. Toxoplasma gondii

El toxoplasma es un protozoo intracelular de distribución mundial que puede reactivarse en los pacientes con infección por VIH que presentan CD4+ <100 células/µl [1] . La seroprevalencia mundial se estima en torno al 44,2% [2] . Está indicado realizar una serología IgG anti-toxoplasma en la valoración inicial (**BIII**) y si es positiva realizar profilaxis primaria en pacientes con linfocitos CD4+ < 100 células/µl[3] (**AII**) (Tabla 1).

El principal síndrome clínico es la encefalitis focal (cefalea, síntomas neurológicos focales, a veces fiebre y/o crisis comiciales). Las manifestaciones extra cerebrales, no son habituales. La ausencia de IgG anti-toxoplasma positiva no descarta completamente el diagnóstico, aunque lo hace improbable [1] . La TC o RM muestran lesiones múltiples en sustancia gris cortical o ganglios basales, con captación en anillo y edema [1] . Las pruebas de neuroimagen funcional suelen ser negativas (SPECT con Talio o 18-FDG PET/CT). La PCR en LCR tiene alta especificidad (96-100%) pero baja sensibilidad (50%) [4] , sobre todo cuando el paciente ya ha iniciado el tratamiento. Se puede realizar un diagnóstico de presunción en pacientes con clínica, serología y radiología compatible y CD4+ < 100 células/µl, en los que se iniciará un tratamiento empírico con las pautas recomendadas [5,6] (Tabla 2). En caso de empeoramiento en la primera semana o no mejoría tras el 10º-14º día de tratamiento se deberá plantear un diagnóstico alternativo y valorar la realización de una biopsia cerebral [5,6] . Los corticoides se utilizarán en caso de efecto masa o edema y los fármacos anticomiciales sólo si hay antecedentes de crisis [5,6] . Se debe realizar profilaxis secundaria para evitar las recurrencias [6] (Tabla 1).

El síndrome de reconstitución inmune relacionado con el toxoplasma es poco frecuente (≈5%). Se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas y signos, y en algunos casos puede desenmascarar una toxoplasmosis no diagnosticada. El tratamiento no está estandarizado[7], pero incluye mantener el tratamiento antitoxoplasma, el TAR y valorar añadir o incrementar la dosis de corticoides, así como plantearse la posibilidad de diagnósticos alternativos.

2.2. Leishmania spp

La prevención de la exposición al parásito debe realizarse mediante el control sanitario de los perros en áreas zoonóticas (área mediterránea, donde predomina *L. infantum*); así como evitando la exposición a estos animales (especialmente por parte de pacientes

inmunodeprimidos) (**CIII**), las picaduras por flebotomos y el uso compartido de material para el consumo de drogas por vía intravenosa. No existen medidas de profilaxis primaria[8].

El tratamiento de elección de la leishmaniasis visceral es la anfotericina B liposomal (**AII**), o complejo lipídico [9] , en pautas diversas (Tabla 1). Se consideran fármacos alternativos la anfotericina B deoxicolato (toxicidad renal), los antimoniales pentavalentes (toxicidad pancreática y cardiaca) y la miltefosina (**BII**). En pacientes infectados por el VIH no se ha demostrado la eficacia terapéutica de paromomicina (**CIII**). Un ensayo clínico etíope pequeño ha demostrado mayor eficacia de la combinación de miltefosina con anfotericina liposomal en pacientes con fracaso al tratamiento de primera línea o con otros fármacos [10] (**CI**). Tras tratar la infección aguda se administrará profilaxis secundaria (**BII**). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (liposomal [**AII**] o complejo lipídico [**BI**]), son también de elección [8,9] . En caso de recidiva (frecuente en pacientes muy inmunodeprimidos) es preciso repetir el tratamiento inicial, usar otro régimen o la combinación de los fármacos anteriormente descritos [8,10] .

No existe recomendación segura sobre la retirada de la profilaxis secundaria frente a *Leishmania* [1,2] . Aunque algunos expertos recomiendan mantenerla indefinidamente, puede plantearse suspenderla en pacientes sin recidiva durante 6 meses, que mantienen linfocitos CD4+ >200-350 células/µl y carga viral indetectable durante >3 meses y, si es posible, con PCR para *Leishmania* en sangre o antígeno en orina negativos [11] (**CIII**). La profilaxis debe reiniciarse si la cifra de linfocitos CD4+ desciende a < 200 células/µl [8,9],12) (**CIII**)

2.3. Cryptosporidium spp. e Isospora belli

Cryptosporidiosis

Cryptosporidium spp. es un protozoo intracelular de distribución cosmopolita. La enfermedad en humanos suele estar causada por subespecies de *Cryptosporidium parvum*. Afecta especialmente a pacientes con linfocitos CD4+ <100 células/µl [13] . La trasmisión es fecal-oral a partir de una persona o animal infectado o de agua y alimentos contaminados. Se han descrito brotes en relación con viajes y actividades recreativas acuáticas. Es posible la trasmisión persona a persona durante el coito anal-oral.

Existen formas asintomáticas, pero típicamente produce diarrea moderada/grave acompañada de malestar general, náuseas, dolor abdominal o febrícula. En pacientes inmunodeprimidos cursa con diarrea crónica y malabsorción. En un 10-

30% de los pacientes con SIDA se han descrito manifestaciones extraintestinales (colecistitis, colangitis, hepatitis, y pancreatitis) [13] .

El diagnóstico se basa en la visualización por microscopía, tras concentración y tinción de Ziehl-Neelsen modificada de los ooquistes, inmunofluorescencia directa o reacción en cadena de la polimerasa [14] . Para las dos últimas existen test comerciales disponibles con sensibilidad y especificidad del 100% en el caso de la PCR múltiple frente al 87.5% de sensibilidad y el 100% de especificidad de la inmunofluorescencia [14] . La PCR no distingue quistes viables de no viables por lo que debe ser interpretada en el contexto clínico.

La profilaxis y tratamiento se muestran en la (Tabla 1) [15,17] . Diversos metaanálisis muestran ausencia de respuesta a nitazoxamida o paromomicina si no se acompañan de TAR [16,17] . Debe tenerse en cuenta que la nitazoxamida es una medicación extranjera. La prevención se basa en evitar el consumo de alimentos o agua contaminadas [15] .

Cystoisosporiasis

La cystoisosporiasis, anteriormente conocida como isosporiasis, es una parasitosis producida por el protozoo *Cystoisospora belli* [18]. Aunque su distribución es cosmopolita es más frecuente en zonas tropicales y subtropicales. Desde la generalización del TAR es muy infrecuente, apareciendo sobre todo en inmigrantes subsaharianos [19] .

El mecanismo de transmisión es fecal-oral por la ingesta de ooquistes bien persona a persona o por la ingesta de agua o alimentos contaminados. Clínicamente produce una diarrea acuosa acompañada de dolor abdominal, náuseas, vómitos y febrícula. Es junto con *Dientamoeba fragilis* el único protozoo capaz de producir eosinofilia. En pacientes con infección VIH con linfocitos CD4+ <50 células/µl puede producir diarrea crónica con deshidratación grave, alteraciones iónicas y síndrome de malabsorción [20] . Se han descrito casos de colecistitis alitiásica.

La emisión de quistes en las heces es intermitente y obliga a la realización de al menos tres muestras de heces separadas por un intervalo mínimo de veinticuatro horas. El diagnóstico se basa en la visualización de los ooquistes mediante microscopia óptica tras una técnica de concentración y teñido de las heces con tinción de Kinyoun o auramina.

El tratamiento de elección es el cotrimoxazol (Tabla 1) durante diez días **(AII)** ampliado a 3-4 semanas en caso de persistencia de la clínica **(BIII)** junto con medidas de

soporte general [21] . Aunque no existen datos suficientes que avalen la profilaxis primaria existen trabajos que vinculan el uso de cotrimoxazol como profilaxis para el *Pneumocystis jirovecci* con una disminución significativa de las infecciones por *Cystoisospora belli*.

Tablas:

Tabla 1. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por parásitos

Toxoplasma gondii

Cribado/Prevención

- Realizar serología IgG anti-*Toxoplasma* en la valoración inicial de todo PVVIH **(BIII).**
- Si es negativa se recomienda evitar el consumo de carnes y marisco crudo, lavar bien la verdura y la fruta, uso de guantes e higiene de manos tras realizar labores de jardinería y evitar contacto con excrementos de gatos **(BIII).**

Métodos diagnósticos

TC o RM cerebral: lesiones múltiples, sustancia gris cortical o ganglios basales, captación en anillo y edema.
- SPECT con Talio o 18FDG PET/CT no captación (diagnóstico diferencial con linfoma cerebral primario).
- Punción lumbar (si no contraindicada): PCR toxoplasma en LCR (E 96-100%; S 50%, disminuye con tratamiento).
- Biopsia cerebral.
- Diagnóstico de presunción: PVVIH con CD4<100 cél/µl, con clínica, serología y radiología compatible.

Profilaxis primaria

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Suspender/reiniciar
-Ac IgG+ anti-*Toxoplasma* y CD4+ <100 cél/µl **(AII).** -Todos los regímenes recomendados como profilaxis primaria frente a *Toxoplasma*, son eficaces frente a *Pneumocystis*.	-Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg)/d vo. **(AII)**.	- Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg) 3 v/sem vo. **(BIII)**. -Trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 mg)/d vo. **(BIII)**. - Dapsona 50 mg/d vo + Pirimetamina 50 mg/sem + ac. folínico 25 mg/sem vo **(BI).** - Dapsona 200 mg/sem+ Pirimetamina 75 mg/sem + ac. folínico 25 mg/sem vo **(BI)**. - Atovaquona susp.1500 mg/día vo **(CIII)** -Atovacuona susp.1500 mg/d + Pirimetamina 25 mg/d+ ac. folínico 15 mg/d vo. **(CIII).**	**SUSPENDER:** - Pacientes que reciben TAR si CV indetectable y CD4 >200 cél/µl (durante 3 meses **(AI)**. - Pacientes con CD4 entre 100-200 cél/µl que presentan CV indetectable en los últimos 3-6 meses **(BII).** **REINICIAR:** Si CD4+ < 100 cél/µl independientemente de CV **(AIII)**. Puede no ser necesario reintroducir si CD4+ entre 100 y 200 cél/µl y CV indetectable en los últimos 3-6 meses **(BII).** **RECORDAR:** - Descartar déficit de G6PD si recibe dapsona.

Tratamiento

Indicación	Primera elección	Pautas alternativas	Comentarios
- Toxoplasmosis cerebral: - Diagnóstico de presunción: PVVIH con CD4+ <100 cél/µl, con clínica, serología y radiología compatible. - Enfermedad confirmada (biopsia cerebral, PCR en LCR) - Toxoplasmosis extracerebral *(menor respuesta)*.	- Pirimetamina 200 mg vo **(AI)** (dosis inicial), seguido de: - Si peso < 60 mg: **(AI)** - Pirimetamina 50 mg/d vo + Ac. folínico 15 mg/d + - Sulfadiazina 1000 mg/6h vo - Si peso >60 kg: **(AI)** - Pirimetamina 75 mg/d vo + Ac. folínico 15 mg/d + - Sulfadiazina 1500 mg/6h vo.	-Pirimetamina 200 mg (dosis inicial) + 50-75 mg/d (según peso) vo + Ac folínico 15 mg/d vo **(AI)** + -Clindamicina 600 mg/6h iv/vo **(AI)** *(añadir profilaxis Pneumocystis jirovecii)* -Trimetoprim 5 mg/kg/12h + sulfametoxazol 25 mg/kg/12h (Cotrimoxazol) iv o vo en 3-4 dosis.**(BI)** -Atovacuona susp 1500 mg/12h vo y -Pirimetamina 200 mg (dosis inicial) + 50-75 mg/d (según peso) vo + Ac folínico 15 mg/d vo **(BII)** ó -Sulfadiazina 1000-1500 mg/6h (según peso) **(BII)** -Atovacuona susp 1500 mg/12h vo **(BII)** -Pirimetamina 200 mg (dosis inicial) + 50-75 mg/d (según peso) vo + Ac folínico 15 mg/d vo + -Azitromicina 900-1200 mg/d vo **(CII)**	- Duración: Mínimo 6 semanas. Si la respuesta es parcial prolongar. **(BII)** - En la gestación la pauta de elección es la misma que en adultos **(BIII)** - En pacientes graves con incapacidad para la vo, o si la pirimetamina no está disponible se puede usar trimetoprim-sulfametoxazol iv **(BI)** - Si hay alergia a sulfamidas, se debe intentar la sensibilización **(BI)** y se puede usar atovacuona hasta lograrla **(CIII)** -Vigilar toxicidad hematológica. **Otros tratamientos:** - Corticoides: sólo si efecto masa o edema importante **(BIII)** - Anticomiciales: sólo si antecedentes o aparecen crisis. **(AIII)** - TAR: iniciar en los primeros 14 días **(AII)** - SRI: continuar TAR, tratamiento anti-toxoplasma y añadir o incrementar corticoides.

Profilaxis secundaria

Indicación	Primera elección	Duración	Suspender/reiniciar
- Todos los pacientes que han completado el tratamiento de la infección aguda.	-Pirimetamina 25-50 mg/d vo + Ac. folínico 15 mg/d **(AI)** + -Sulfadiazina 1000 mg/6 h o 2000 mg 12h vo **(AI)**	Pirimetamina 25-50 mg/d vo + Ac folínico 15 mg/d vo **(BI)** + Clindamicina 600 mg/8h vo **(BI)** *(añadir profilaxis Pneumocystis jirovecii)* - Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg)/12h vo. **(BII)** -Atovacuona susp 750-1500 mg/12h vo **(BII)** y -Pirimetamina 25 mg/d vo +Ac. folínico 15 mg/d vo **(BII)** ó -Sulfadiazina 1000 mg/6 ó 12h vo **(BII)** -Atovacuona 750-1500 mg/12h vo **(BII)** *(mayor tasa de recidiva)*	**SUSPENDER** - Paciente asintomático, CD4+ > 200 cél/ul durante más de 6 meses y CV indetectable. **(BI)** - Algunos autores incluyen la realización de una prueba de imagen para objetivar la resolución de las lesiones antes de retirar la profilaxis. **(CIII)** **REINICIAR** Si CD4+ < 200 cél/ul independientemente de la carga viral **(AIII)**

E: especificidad; S: sensibilidad; LCR: líquido cefalorraquídeo; Vo: vía oral; d: dosis; CV: carga viral; susp: suspensión; d: día; sem: semana; SRI: Síndrome de reconstitución inmune; PVVIH: pacientes que viven con VIH.

Leishmania spp.

Métodos diagnósticos

- Sugestivo en pacientes con infección por VIH con síndrome febril sin foco, pancitopenia, hipergamaglobulinemia policlonal y hepatoesplenomegalia
- Pruebas diagnósticas: Ag de *Leishmania* en orina, PCR *Leishmania* (de elección), visualización de macrófagos con amastigotes en aspirado de médula ósea, otros tejidos o bien cultivo.

Profilaxis primaria

Prevención de exposición: Control de los perros (en zonas endémicas), uso de insecticidas y prevención de picaduras por flebotomos.

Tratamiento

Enfermedad	Primera elección	Pautas alternativas	Comentarios
-Leishmaniasis visceral (kala-azar). Enfermedad sistémica, posible afectación local atípica.	Anfotericina B liposomal 2-4 mg/kg/d IV diario **(AII)** por 10 días consecutivos, o 4 mg/kg, los días 1-5, 10, 17, 24, 31	- Anfotericina B complejo lipídico 3 mg/kg/d IV (10 d)	-Es fundamental [illegible]

Bibliografía:

1. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 327:1643.

2. Safarpour H, Cevik M, Zarean M, et Global status of Toxoplasma gondii infection and associated risk factors in people living with HIV. AIDS. 2020 Mar 1;34(3):469-474.

3. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, et Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Jun 1;15(2):104-14.

4. Nogui FL, Mattas S, Turcato Júnior G, et al. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal Braz J Infect Dis. 2009 Feb;13(1):18-23.

5. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. N Engl J Med. Sep 30 1993;329(14):995-1000.

6. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine- sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1996 Feb;22(2):268-75.

7. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV- infected patients: a case series and review of the J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jun 2011;82(6):691-693.

8. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K et al; GESIDA/SEIMC Writing Committee. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Oct;34(8):517-23. doi: 10.1016/j.eimc.2016.02.025. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27056581.

9. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with

10. Diro E, Blesson S, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Admassu H, Kibret A, Ellis SJ, Bardonneau C, Zijlstra EE, Soipei P, Mutinda B, Omollo R, Kimutai R, Omwalo G, Wasunna M, Tadesse F, Alves F, Strub-Wourgaft N, Hailu A, Alexander N, Alvar A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Jan 17;13(1):e0006988.

11. Molina I, Fisa R, Riera C, et Ultrasensitive Real-Time PCR for the clinical management of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. Am J Trop Med Hyg 2013; 89:105-110.

12. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. Version 11.0. EACS; October 2021. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

13. Wang RJ, Li JQ, Chen YC, et Widespread occurrence of Cryptosporidium infections in patients with HIV/AIDS: epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. Acta Trop. 2018;187:257-263.

14. Adeyemo FE, Singh G, Reddy P et al Methods for the detection of Cryptosporidium and Giardia: From microscopy to nucleic acid based tools in clinical and environmental regimes. Acta Trop. 2018 ;184:15-28.

15. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ;1:CD004932.

16. Amadi B, Mwiya M, Sianongo et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. BMC Infect Dis. 2009 ;9:195.

17. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. Clin Infect Dis. 2000;31:1084- 92.

18. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/ dpdx/cystoisosporiasis/index.html (Último acceso on May 24, 2021).

19. Lagrange-Xélot M, Porcher R, Sarfati C, , et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. HIV Med. 2008; 9: 126-

20. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, et Clinical manifestations and therapy of Isospora belli infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1986;315:87-90.

21. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;132:885-888.

22. Ebrahimzadeh A, Bottone Persistent diarrhea caused by Isospora belli: therapeutic response to pyrimethamine and sulfadiazine. Diagn Microbiol Infect Dis. Oct 1996;26:87- 89.

3. INFECCIONES POR HONGOS

Índice:

3.1. Pneumocystis jirovecii
3.2. Cryptococcus neoformans
3.3. Candida albicans
3.4. Aspergillus fumigatus
3.5. Microsporidiasis

3.1. Pneumocystis jirovecii

Las tres causas más importantes de infección pulmonar por hongos son *Pneumocystis jirovecii, Aspergillus spp.* y *Cryptococcus spp*. Los factores de mal pronóstico identificados en un meta-análisis son la edad avanzada, el sexo femenino, el retraso en el diagnóstico, la insuficiencia respiratoria, los tumores sólidos, la lactato deshidrogenasa elevada, la albúmina sérica baja y la coinfección bacteriana, por *Aspergillus* o por citomegalovirus [1]. La elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH> 500 U/L) aumenta en presencia de daño pulmonar, y puede ser una prueba complementaria útil (**CIII**).

El tratamiento recomendado es el cotrimoxazol intravenoso con ajuste de dosis en caso de disfunción renal [2] (**AI**). Los corticosteroides tienen un beneficio demostrado en los individuos infectados por el VIH con enfermedad grave. En la enfermedad grave, los corticosteroides deben iniciarse en un plazo de 72 horas [3] (**AI**). Debería esperarse una mejora en 5-7 días. Deben realizarse investigaciones (lavado broncoalveolar) para detectar infecciones respiratorias concomitantes si no hay mejora clínica o empeoran los síntomas [2,4] (**BII**). Se recomienda asociar equinocandinas [4,5] o cambiar a tratamientos alternativos si hay toxicidad por cotrimoxazol o fracaso del tratamiento (**CIII**). El uso de ácido folínico no es aconsejable porque puede aumentar el fracaso terapéutico (**CIII**).

Para profilaxis primaria y secundaria se recomienda ver la (Tabla 1).

El riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SRI) en los pacientes que reciben tratamiento para ambas infecciones se ha considerado bajo.

La secuenciación del genoma debería servir para identificar nuevas dianas para el tratamiento, lo que es especialmente importante con la aparición de la enfermedad resistente. La presencia de una mutación en un caso que no responde, o que se está deteriorando, ciertamente apoya la necesidad de cambiar la terapia [5].

No es necesario aislamiento respiratorio de los pacientes, pero se debería evitar que compartan habitación con personas inmunodeprimidas que no reciben profilaxis.

3.2. Cryptococcus neoformans

C.neoformans es un hongo encapsulado de distribución universal con importante poder patógeno en PVVIH en estadio avanzado (CD4+ <100 células/µl) sin TAR. La prevalencia de infección en estos pacientes en España es ≈7% [6] , aunque el uso de TAR ha disminuido la incidencia de enfermedad sintomática. No está indicada la profilaxis primaria en nuestro medio, pero sí el cribado para un diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos con recuentos de CD4+ <100 células/µl [7] . La criptococosis se presenta como meningitis subaguda, con cefalea, fiebre y malestar general, además de sintomatología por elevación de presión intracraneal (Pic): letargia, alteraciones conductuales, trastornos visuales. La criptococosis pulmonar se manifiesta con tos, disnea y alteraciones radiológicas (consolidación lobar, infiltrados nodulares o intersticiales bilaterales). Es rara la afectación pulmonar aislada en PVVIH, que normalmente presentarán formas diseminadas (lesiones cutáneas, infiltración de médula ósea, hígado, próstata...) o meningitis concomitante, que debe buscarse activamente, aunque el paciente esté asintomático.

El diagnóstico precoz es clave para reducir la morbi-mortalidad, al iniciarse tratamiento antifúngico que evitará la meningitis [8] . Por ello, debe determinarse el antígeno de criptococo (CrAg) en plasma/suero en todos los pacientes con CD4+ <100 células/µl (**AII**) [6,7] . Si resulta positivo se realizará una punción lumbar (PL) para descartar infección del SNC. La meningitis criptocócica se diagnostica mediante determinación de CrAg en líquido cefalorraquídeo (LCR), visualización directa del hongo (tinción con tinta china), PCR o cultivo de LCR (que permite conocer la sensibilidad a antifúngicos).

Aquellos pacientes con CrAg positivo en plasma/suero que no presentan afectación del SNC (LCR negativo para CrAg) deben recibir tratamiento anticipado con fluconazol a las dosis indicadas en la (Tabla 1)(**BIII**).

El tratamiento de la meningitis criptocócica consiste en 3 fases [7] : *inducción* (2 semanas, siempre y cuando haya mejoría clínica y se negativice el cultivo del LCR), *consolidación* (siguientes 8 semanas) y, posteriormente, *mantenimiento* o *profilaxis secundaria*, que debe prolongarse mínimo un año, con posibilidad de retirar el antifúngico tras ese tiempo si han pasado al menos 3 meses con CD4+ >100 células/µl y carga viral indetectable (**BII**) [9] . Los fármacos de elección se muestran en la (Tabla 1). Pueden requerirse PL repetidas o derivación del LCR para controlar la PIC. Está contraindicado el uso de esteroides para el control de la PIC, por asociarse a peor pronóstico (**AI**). Se recomienda diferir el TAR entre 4-6 semanas (**AI**) por el mayor riesgo de mortalidad asociado a su inicio precoz [10] , probablemente por reconstitución inmune. En la (Tabla 1) se especifica el tratamiento de las formas extrameníngeas.

3.3. Candida albicans

La mayoría de las infecciones por *Candida spp.* en personas con VIH están causadas por *Candida albicans*. Las formas clínicas más frecuentes son las candidiasis de mucosas orofaríngea, esofágica y vulvo-vaginal.

La candidiasis orofaríngea se observa con gran frecuencia en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/µl y se considera un marcador clínico de inmunodepresión avanzada. El diagnóstico es clínico y no se requiere el cultivo salvo en caso de sospecha de resistencia a antifúngicos. La candidiasis esofágica se presenta habitualmente con cifras más bajas de linfocitos CD4+ y es una de las enfermedades definitorias de sida. La endoscopia digestiva permite confirmar el diagnóstico y descartar otras formas de esofagitis (p. ej por CMV). Aunque la candidiasis vulvo-vaginal no indica obligatoriamente inmunodepresión, las mujeres con VIH pueden tener episodios más agresivos y recurrencias más frecuentes, especialmente en casos de inmunodepresión avanzada.

La prevención primaria de las infecciones por *Candida spp.* no está indicada debido a la escasa morbimortalidad, alta eficacia del tratamiento y al riesgo de selección de resistencia a los antifúngicos (**AIII**).

El tratamiento de elección de la candidiasis oral y orofaríngea es fluconazol (**AI**) y como alternativas itraconazol o posaconazol (**BI**). En el caso de afectación exclusivamente orofaríngea se puede utilizar un tratamiento tópico con clotrimazol o miconazol (**BI**) o bien nistatina en solución (**BII**)[11-12].

La candidiasis esofágica requiere tratamiento sistémico. El tratamiento de elección es fluconazol (**AI**), por vía oral o intravenosa en función de la severidad de los síntomas y la dificultad para la toma de fármacos por vía oral[11-12]. También puede utilizarse itraconazol por vía oral (**AI**) y, como alternativas (en caso de resistencia o toxicidad), voriconazol (**BI**), isavuconazol (**BI**), anfotericina B (**BI**) o equinocandinas (**BI**), si bien se ha reportado mayor frecuencia de recidiva con equinocandinas en comparación con fluconazol[11, 13-14]. Si no se consigue respuesta al tratamiento inicial se recomienda estudiar otras posibles causas y/o descartar resistencia a los fármacos empleados.

La candidiasis vulvo-vaginal puede tratarse en la mayoría de los casos con pautas cortas de fluconazol (**AII**) o itraconazol (**BII**) por vía oral o de forma tópica con clotrimazol o miconazol (**AII**). Los episodios más severos o recurrentes deben tratarse con pautas de mayor duración.

La profilaxis secundaria no está recomendada. En casos de recidivas muy frecuentes se puede utilizar tratamiento supresor con fluconazol (diario en caso de esofagitis, tres veces

por semana en caso de candidiasis oral o vulvo-vaginal) y deberá descartarse resistencia a azoles.

3.4. Aspergillus fumigatus

Aunque pueden darse casos de infección invasora por *Aspergillus fumigatus* en personas con VIH severamente inmunodeprimidas, su incidencia es baja y aparece habitualmente asociada a otros factores de riesgo como neutropenia, tratamiento corticoideo u otras infecciones oportunistas concomitantes.

La prevención primaria no está recomendada.

El tratamiento de la aspergilosis invasora es similar al de otros pacientes inmunodeprimidos y depende de la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento de elección es voriconazol (**AI**) o isavuconazol (**AI**) y como alternativas pueden utilizarse anfotericina B liposomal (**AII**), posaconazol (**BII**) o equinocandinas (**BII**). La duración del tratamiento no está bien establecida. Se recomienda un mínimo de 6-12 semanas y debe individualizarse en función de la duración de la inmunodepresión, localización de la enfermedad y evolución clínica. Debe mantenerse, al menos, hasta alcanzar una cifra de linfocitos CD4+ > 200 células/µl [15,16] .

3.5. Microsporidiasis

Los microorganismos del género *Microsporidia* se clasificaron inicialmente como protozoos, pero han sido reclasificados como hongos [17] . Son de distribución cosmopolita y la mayoría de las infecciones sintomáticas ocurren en pacientes con infección por VIH con linfocitos CD4+ <100 células/µl, aunque su frecuencia ha disminuido con la generalización del TAR[18] . La infección se adquiere por ingesta o inhalación de las esporas mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados, persona a persona o por contacto con animales.

Las especies que afectan al hombre con mayor frecuencia son el *Enterocytozoon bieneusi*, seguido de *Encephalitozoon spp.*, especialmente *Encephalitozoon intestinalis*. Clínicamente lo más frecuente es la aparición de diarrea que conduce a la malabsorción, pero también puede producir encefalitis, infección ocular, sinusitis, miositis e infección

diseminada. *E. bieneusi* se asocia con malabsorción, diarrea y colangitis. *E. cuniculi* se asocia con hepatitis, encefalitis y enfermedad diseminada. *E. intestinalis* se asocia con diarrea, infección diseminada y queratoconjuntivitis superficial. *Anncaliia, Vittaforma* y *Trachipleistophora* se asocian con queratoconjuntivitis. *Trachipleistophora* está asociado con encefalitis y enfermedad diseminada.

El diagnóstico se basa en la detección por microscopía o por técnicas de detección genómica de las esporas en heces, fluidos corporales o biopsias tisulares. En el caso de la microscopía debe utilizarse una tinción de tricrómico modificada que presenta una sensibilidad del 64% y una especificidad del 100%. Para el diagnóstico de especie es necesaria la microscopía electrónica. Se han desarrollado reacciones en cadena de la polimerasa y LAMP con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97.9% pero no están disponibles comercialmente [19,20] .

El tratamiento se muestra en la (Tabla 1) [21] . Debe tenerse en cuenta que la fumagilina es medicación extranjera.

Tablas:

Tabla 2. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por hongos

Pneumocystis jirovecii

Métodos diagnósticos

- Identificación del patógeno mediante inmunofluorescencia y PCR (en el líquido de lavado broncoalveolar idealmente y en el esputo inducido en caso contrario), sensibilidad de ≥97% y un valor predictivo negativo (VPN) ≥ 99%
- La prueba de (1-3) beta-D-glucano (BDG) en suero puede ser útil para los casos difíciles en los que hay una discrepancia entre el cuadro clínico y los hallazgos de la PCR, o para marcar la diferencia entre colonización e infección (sensibilidad ≥ 90% y VPN ≥97%)
- Radiología y TCAR (opacidades bilaterales en vidrio deslustrado que predominan en los ápices y que no afectan a la periferia. Otros hallazgos que pueden aparecer son nódulos, neumotórax y, raramente, cavidades)

Profilaxis primaria

Indicación	Primera elección	Duración	Suspender/reiniciar
Linfocitos CD4+ < 200 cél/µl **(AI)** o <14% **(BII)**; candidiasis orofaríngea previa **(AII)** o con una enfermedad definitoria de sida **(BII)**	Cotrimoxazol (1 comp de TMP/SMX 80/400 mg o 1 comp de TMP/SMX 160/800 mg) una vez al día VO **(AI)** Cotrimoxazol (1 comp de TMP/SMX 160/800 mg) tres veces en semana VO **(BI)**	Si IgG toxoplasma (-) - Dapsona 100 mg/d VO **(BI)** - Clindamicina 300 mg/8 horas vo con Primaquina 15 mg al día **(BI)** - Atovacuona 1500 mg/día **(CIII)** - Pentamidina inhalada 300 mg /28 días **(BI)**. Si IgG toxoplasma (+) - Dapsona ó atovacuona junto con (pirimetamina 75 mg + ácido folínico 30mg) / 7 días **(CIII)**	Suprimir profilaxis: tras ≥ 6 meses de TAR eficaz, si CD4+ >100 cél/ul y viremia indetectable durante ≥ 3 meses **(AI)**

Tratamiento

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Comentarios
Formas graves: si el paciente tiene disnea en reposo, la Pa O2es ≤70 mm Hg, la saturación de O2 es < 91% o gradiente alveolo-capilar > 35 mm Hg.	**Formas graves** - Cotrimoxazol (5mg/Kg de TMP + 25 mg/kg SMX cada 6-8 horas) **(AI)** - Prednisona oral (en las primeras 72 h de inicio de tratamiento): días 1-5: 40mg/12h días 6-10: 40 mg/ día; días 11-21: 20 mg/día **(AI)** Si no respuesta 5-7 días valorar asociar equinocandinas **(CIII)** o pautar tratamiento alternativo **(BII)** **Formas leves-moderadas** Cotrimoxazol 160mg/800mg cada 6-8 horas vo **(AI)**	**Formas graves** - Clindamicina 600-900 mg iv 8 h +primaquina 15 mg/día vo **(BI)** - Pentamidina 4 mg/Kg iv/24 horas administrada en al menos 1 hora. Puede reducirse la dosis a 3 mg/Kg iv/24 horas en caso de toxicidad. **Formas leves-moderadas** - Clindamicina 300-450 mg vo 6-8 h + primaquina15-30 mg/día vo **(BI)** - Atovacuona 750 mg/12 h vo **(BI)** - Dapsona 100mg/+trimetoprim 5mg/kg 6-8h vo o iv.	Algunos autores recomiendan en las formas graves añadir desde el inicio equinocandinas al tratamiento con cotrimoxazol **(CIII)**. Cuando el paciente mejore, puede cambiarse el tratamiento con cotrimoxazol a vía oral. Considerar el comienzo de TAR dentro de las dos semanas siguientes al tratamiento activo de *P. jirovecii.* Antes de utilizar primaquina y dapsona descartar déficit de G6PDH. Mantener el tratamiento 3 semanas.

Profilaxis secundaria

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Suspender/reiniciar
Todos los pacientes que han completado el tratamiento de la infección aguda **(AI)**	Igual que en profilaxis primaria.		Igual que en profilaxis primaria.

Cryptococcus neoformans

Cribado

Indicado en todos los pacientes con CD4+ <100 cél /µl mediante determinación de CrAg en suero o plasma **(AII)**. Si es positivo se realizará punción lumbar para descartar infección asintomática del SNC

Métodos diagnósticos

- PL en todos los pacientes (incluidos asintomáticos con CrAg positivo): medición de Pic y determinación de CrAg mediante látex o lateral *flow assay** (sensibilidad 93-100%), tinción con tinta china (sensibilidad 60-80%) y cultivo (sensibilidad 95%) de LCR.
- Si sospecha de criptococosis pulmonar: radiografía de tórax, tinción y cultivo de esputo, plantear lavado broncoalveolar (permitirá diagnóstico diferencial con otras infecciones) donde se realizará tinción con tinta china y cultivo. Siempre hay que descartar infección diseminada con determinación de CrAg, toma de hemocultivos y PL.
- Determinación de CrAg en suero/plasma (positivo en virtualmente el 100% de infectados por VIH con criptococosis). Hemocultivos si sospecha de infección diseminada.

Profilaxis primaria

No está indicada en España porque hay medios para hacer cribado

Tratamiento

Enfermedad	Primera elección	Segunda elección	Otros tratamientos	Inicio de TAR	Duración
Meningitis criptocócica	**Inducción** Una de las siguientes: - Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/24h iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo **(AI)** - Anfotericina B deoxicolato 0.7-1 mg/Kg/24h iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo **(AI)** **Consolidación** Fluconazol 400 mg/24h vo **(AI)**	**Inducción** Una de las siguientes: - Anfotericina B complejo lipídico 5 mg/Kg/24h + flucitosina 25 mg/kg/6h vo **(BI)** - Anfotericina B deoxicolato 0.7-1 mg/Kg/24h iv o Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/24h iv + fluconazol 800 mg/24h vo/iv **(BI, BIII)** - Fluconazol 400- 800 mg/24h vo/iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo **(BII)** **Consolidación** Itraconazol 200 mg/24h vo **(CI)**	PL de repetición para disminuir la PIC. Si el paciente no tolera PL repetidas o la PIC persiste elevada, colocar drenaje **(BIII)**. Contraindicados para manejar la PIC: corticoides **(AI)**, manitol **(AIII)**, acetazolamida **(AI)**	Diferir el inicio entre 4-6 semanas **(AI)**. Puede ser prudente posponerlo hasta que se haya completado la fase de consolidación: 10 semanas **(BIII)** Tener en cuenta interacciones entre azoles y antirretrovirales. Riesgo de reconstitución inmune en 30% de pacientes: continuar con antifúngicos y TAR y reducir PIC **(AII)**. Si persisten síntomas graves: curso corto de corticoides **(CIII)**	**Inducción** Al menos 2 semanas **(AI)**. Si el cultivo de LCR persiste positivo al final de las 2 semanas, prolongar la fase de inducción hasta negativización **(BIII)** **Consolidación** 8 semanas **(AI)**
Enfermedad diseminada (sin afectación de SNC) o criptococosis pulmonar con afectación difusa.	Mismas pautas que en caso de meningitis criptocócica **(BIII)**			Menor riesgo de reconstitución. No está claro el momento óptimo Parece prudente retrasarla 2-4 semanas tras inicio de tratamiento antifúngico **(BIII)**	Misma duración que en caso de meningitis criptocócica.
Criptococosis pulmonar con síntomas leves-moderados e infiltrado pulmonar focal con bajos títulos de CrAg en suero/plasma**	**Inducción** Fluconazol 800 mg/24h vo **(BIII)** **Consolidación** Fluconazol 400 mg/24h vo **(BIII)**			Menor riesgo de reconstitución. No está claro el momento óptimo Parece prudente retrasarla 2-4 semanas tras inicio de tratamiento antifúngico **(BIII)**	**Inducción** 2 semanas **(BIII)** **Consolidación** 8 semanas **(BIII)**
Pacientes asintomáticos en los que el cribado resulta positivo con CrAg en suero, pero sin afectación de SNC **(Tratamiento**	**Inducción** Fluconazol 800 mg/24h vo **(BIII)** **Consolidación**			Menor riesgo de	

Bibliografía:

1. Liu, Y.; Su, L.; Jiang, S.J.; Qu, H. Risk factors for mortality from Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) innon-HIV patients: A meta-analysis. Oncotarget 2017, 8, 59729–59739.

2. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Available online: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/ adult_oi.pdf

3. Wang, I.; Liang, H.; Ye, L.I.; Jiang, J.; Liang, B.; Huang, J. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. Exp. Ther. Med. 2016, 11, 683–687.

4. Yu-Shan Huang , Chun-Eng Liu , Shih-Ping Lin et al. Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with Pneumocystis pneumonia. AIDS 2019 Jul 1;33(8):1345-1351. doi: 10.1097/QAD.0000000000002207.

5. White, P.L.; Backx, M.; Barnes, R.A. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. Expert Rev.Anti. Infect. Ther 2017, 15, 435–447.

6. Pérez-Jacoiste Asín MA, Bisbal O, Iribarren JA, Pérez-Rivilla A, Mican R, Dronda F, et al. Cryptococcal infection in HIV-infected patients with CD4+ T-cell counts under 100/

7. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. Version 11.0. EACS; October 2021. Disponible en: https:// eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf Última consulta 4 de noviembre de 2021.

8. Temfack E, Bigna JJ, Luma HN, Spijker R, Meintjes G, Jarvis JN, et al. Impact of routine cryptococcal antigen screening and targeted pre-emptive fluconazole therapy in antiretroviral naive HIV-infected adults with less than 100 CD4 cells/mL: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2018;66:1122e32.

9. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martínez E, de Quirós JC, Cinque P, et Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004; 38: 565-71.

10. Eshun#Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV# positive people with cryptococcal meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2018: CD009012.

11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 updateby the Infectious Diseases Society of Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.

12. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. HIV AIDS (Auckl). 2010;2(1):89-101.

13. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole forthe treatment of esophageal candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;39(6):770-775.

14. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel- group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis. 2004;39(6):842-849.

15. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.

16. Garcia-Vidal C, Ana Alastruey Izquierdo A, Aguilar Guisado M, et al. Documento de consenso del GEMICOMED perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Cínica (SEIMC) sobre el tratamiento de las infecciones invasoras producidas por Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019 Oct;37(8):535-541. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gemicomed/dcientificos/ documentos/gemicomed-dc-2018-Management_of_aspergillosis.pdf.

17. Heyworth Genetic aspects and environmental sources of microsporidia that infect the human gastrointestinal tract. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2017;111:18-21.

18. Wang ZD, Liu Q, Liu HH, Li S, Zhang L, Zhao YK, et Prevalence of Cryptosporidium, microsporidia and Isospora infection in HIV-infected people: a global systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2018;11:28.

19. Saigal K, Khurana S, Sharma A, Sehgal R, Malla Comparison of staining techniques and multiplex nested PCR for diagnosis of intestinal microsporidiosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 ;77:248-9

20. Nur Suaidah Nasarudin S, Shazalina Zainudin N, Bernadus M, Mohd Nawi A, Hanafiah A, Osman E. Loop-mediated isothermal amplification for rapid molecular detection of Enterocytozoon bieneusi in faecal specimens. J Med Microbiol. 2015 ;64:1329-1334.

21. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, Balkan S, Derouin F; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 090 Study Group. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med. 2002 ;346:1963-9.

4. INFECCIONES POR VIRUS

Índice:

4.1. Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2)
4.2. Virus varicela zóster (VVZ)
4.3. Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)
4.4. Citomegalovirus (CMV)
4.5. Virus JC
4.6. Virus papiloma humano

4.1. Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2)

Las formas clínicas más frecuentes son el herpes genital [1] , generalmente producido por VHS-2, y el orolabial, habitualmente debido al VHS-1. En el herpes genital son frecuentes las recurrencias. La infección por VHS-2 aumenta el riesgo de contraer el VIH de dos a tres veces [2,3] , y en pacientes coinfectados puede aumentar los niveles de ARN del VIH en la sangre y las secreciones genitales [4] .

El tratamiento es más eficaz si se inicia precozmente, en el período prodrómico o en el primer día tras la aparición de las lesiones. El tratamiento antivírico con análogos de nucleósidos es eficaz, seguro y bien tolerado, y en el caso del herpes genital, podría reducir el riesgo de transmisión del VIH-1.

El tratamiento de la encefalitis herpética es similar al empleado en los pacientes inmunocompetentes, y debe iniciarse cuando se sospeche el diagnóstico.

La esofagitis y la proctitis herpética responden al aciclovir intravenoso pudiéndose, tras estabilidad clínica, continuar por vía oral.

Ha de considerarse la posibilidad de resistencia a los antivíricos cuando las lesiones no mejoran después de 7-10 días de un tratamiento correcto y confirmarlo mediante un estudio de sensibilidad.

La profilaxis primaria no está recomendada (**AIII**) [5] y no existen vacunas. La profilaxis secundaria debe plantearse ante recurrencias graves o para reducir su número. La terapia supresora anti-VHS para prevenir la transmisión de VHS-2 a parejas susceptibles no se recomienda para personas con coinfección por VIH/VHS-2 que no están en TAR (**AI**) [6] . No hay evidencia sobre el uso de terapia supresora para prevenir la transmisión genital de VHS-1.

4.2. Virus varicela zóster (VVZ)

La incidencia de infecciones por VVZ en los pacientes infectados por el VIH es mucho mayor que en la población general y pueden aparecer con cualquier cifra de linfocitos CD4+, pero el riesgo de enfermedad es mayor con recuentos <200 células/µl. Las infecciones por VVZ en adultos sin causas conocidas de inmunodepresión, obligan a descartar

infección por VIH. Las formas de presentación y el curso clínico de las infecciones por VVZ pueden modificarse en pacientes con inmunodepresión avanzada. El TAR reduce la incidencia de herpes zóster, aunque el riesgo de este sigue siendo tres veces mayor que en la población general[7] y aumenta en el período de 6 meses inmediatamente posterior al inicio del TAR [8] .

El tratamiento del herpes zóster localizado va dirigido a prevenir la diseminación de la infección, acortar la duración de los síntomas y reducir el riesgo de neuralgia postherpética. No se recomienda el uso de corticoides.

En casos de varicela, herpes zóster diseminado o con afectación visceral es preferible iniciar aciclovir IV. La necrosis retiniana aguda suele responder también al tratamiento con aciclovir IV a dosis altas, que puede continuarse con valaciclovir vo (**BIII**). En algunos casos puede considerarse también tratamiento intravítreo (**BII**).

La resistencia del VVZ a los análogos de nucleósidos es excepcional, pero puede existir y responde a foscarnet [9] .

En general no deben emplearse corticoides. Considerar su uso, si no existe contraindicación, con especial cuidado en inmunodeprimidos severos, en: zóster oftálmico (tópico y sistémico), necrosis retiniana aguda, síndrome de Ramsay Hunt y vasculopatía por VVZ, a 1 mg/kg/día 5 días, dosis decrecientes hasta completar 2-3 semanas.

Recientemente se ha aprobado la indicación de la vacuna recombinante frente al herpes zóster para la prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética en personas adultas que viven con el VIH [10] .

4.3. Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)

Aconsejamos consultar la *Guía de práctica clínica de la infección por herpes virus humano tipo 8 en la población con infección por VIH* de GeSIDA [11] .

El VHH-8 se transmite por saliva (mecanismo principal), relaciones sexuales, transfusión y trasplante de órgano sólido.

Se ha asociado a los siguientes procesos clínicos: Sarcoma de Kaposi (SK)

Linfoma primario de cavidades (LPC) Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

Linfoma de células B grandes en el contexto de ECM Síndrome inflamatorio inducido por citoquinas (KICS) Síndrome hemofagocítico, pancitopenia, hepatitis

Manifestaciones inespecíficas como fiebre, astenia, linfadenopatía, exantema y diarrea

El Sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor mesenquimal originado por el virus herpes humano tipo-8 (VHH-8) que, de forma global, continúa siendo el más frecuente en la población con infección por VIH. Tras la utilización del tratamiento antirretroviral (TAR), su frecuencia ha disminuido y su pronóstico ha mejorado. Sin embargo, el riesgo de desarrollar SK continúa siendo más elevado en las personas con VIH y recuento normal de linfocitos CD4+ que en la población general. Los mecanismos inmunopatológicos por los que hasta un 15% de los pacientes con carga viral indetectable y linfocitos CD4+ > 300 células/µl pueden desarrollar enfermedad progresiva permanecen todavía desconocidos.

El tratamiento, además de un TAR óptimo, puede precisar tratamiento con doxorrubicina o daunorrubicina liposomal si existe afectación visceral o cutánea muy extensa. Se debe evitar el uso de corticoides.

4.4. Citomegalovirus (CMV)

La enfermedad por CMV ocurre fundamentalmente por reactivación en pacientes con linfocitos CD4+ <50 células/µl. La retinitis es la forma clínica más grave y antes de la generalización del TAR era la causa más frecuente de ceguera. No está clara la indicación de funduscopias periódicas en pacientes severamente inmunosuprimidos desde la implantación del TAR, pero es importante insistir al paciente que consulte precozmente si tiene algún tipo de alteración de la agudeza visual (**BIII**). Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son colitis, esofagitis, neumonitis, polirradiculoneuritis y encefalitis [12] .

El diagnóstico de la retinitis se establece mediante oftalmoscopia indirecta debiendo iniciarse tratamiento intravítreo y con valganciclovir oral sin esperar confirmación mediante PCR o antigenemia. La PCR cuantitativa ofrece como ventajas una mejor estandarización, necesitar menos volumen de sangre y ser útil en pacientes con leucopenia. Sin embargo, una PCR negativa en suero no excluye enfermedad por CMV y su positividad tampoco indica afectación de órgano diana. La serología como técnica diagnóstica en el inmunocomprometido tiene muy poco valor [13] , pero se recomienda en grupos con

bajas tasas de seroprevalencia de cara a evitar exposiciones de riesgo en caso de ser seronegativos (**BIII**).

El síndrome de reconstitución inmune se manifiesta en forma de uveítis o vitritis y puede

aparecer tan pronto como a las 4 semanas de iniciar el TAR. Excepcionalmente se han descrito casos hasta 4 años después. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes profundamente inmunodeprimidos que con el TAR alcanzan rápidamente cifras de CD4+ superiores a 100 células/µl. Aunque este punto es controvertido, en la actualidad no está demostrada la utilidad del tratamiento preventivo durante 2 semanas, antes de iniciar TAR, en aquellos pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/µl con carga viral de CMV detectable[14,15].

El tratamiento de las otras localizaciones debe individualizarse según la localización y gravedad del proceso (Tabla 3) . Es de elección el ganciclovir IV en los casos graves y con dificultades de ingesta oral y el valganciclovir oral por su eficacia, seguridad y comodidad de administración en el resto [9] .

4.5. Virus JC

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una entidad neurológica producida por el virus JC (poliomavirus), que característicamente presenta, en resonancia nuclear magnética, desmielinización focal con lesiones en sustancia blanca sin efecto masa.

La presentación clínica es variada y generalmente se producen déficits neurológicos focales y progresivos. Las lesiones desmielinizantes pueden afectar cualquier zona del sistema nerviosos central (SNC).

El tratamiento antirretroviral (TAR) es la única intervención, hasta la fecha, que puede prevenir la LMP y mejorar la respuesta celular mediada por linfocitos T. Ello es esencial en el control de la replicación intracerebral del virus JC.

Una baja carga viral en LCR y obtener una respuesta inmune celular específica en sangre y LCR frente al virus JC se asocian a una favorable evolución clínica y un mejor pronóstico. La mortalidad es mayor en aquellos pacientes con linfocitos CD4+ <100 células/µl.

No existe una terapia específica y eficaz frente a LMP. Se han utilizado numerosos fármacos, empíricamente o en ensayos clínicos, sin que ninguno haya demostrado suficiente efectividad y actualmente no se recomiendan (citarabina, cidofovir, mirtazapina, topotecan, mefloquina, interferón alfa entre otros). En los pacientes con infección por VIH- 1 la mejor opción es iniciar (**AII**) u optimizar (**AIII**) el TAR con pautas eficaces y potentes que presenten buena penetración en SNC [16] .

El pronóstico ha mejorado tras la introducción del TAR, pasando de supervivencias de 10%

al año al 40%-75% anual, aunque una proporción importante de pacientes presentarán secuelas neurológicas [17] . En los pacientes que experimentan un deterioro clínico o radiológico con TAR, sugestivo de síndrome de reconstitución inmune, los estudios observacionales sugieren administrar corticoesteroides sin interrumpir TAR (**BIII**) [9,18] .

4.6. Virus papiloma humano

La infección por el virus de papiloma humano (VPH), que es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo, suele ser una infección asintomática. Las personas que viven con VIH tienen mayor prevalencia de infección por VPH, junto con una reducción en el aclaramiento del virus. Esto supone un mayor riesgo de neoplasias (cérvix, ano, vulva, vagina, pene, cavidad oral y orofaringe) [19] que la población general.

Algunos pacientes desarrollan condilomas (sobre todo genotipos 6 y 11 del VPH) [20] . La neoplasia intraepitelial es una displasia de alto grado, precursora del cáncer (los genotipos más frecuentes son 16, 18 y 31) [21] .

La citología en medio líquido es la técnica de cribado de elección, acompañada de la determinación de la presencia de VPH de alto riesgo (AR) mediante PCR, lo que aumenta la sensibilidad. Se debe realizar colposcopia/anoscopia de alta resolución con toma de biopsias ante la presencia de lesiones citológicas y/o presencia de VPH-AR. La utilidad de otros marcadores biológicos como el p16, Ki67, la metilación o los exosomas en personas VIH+ está en estudio actualmente [22] .

El tratamiento de las lesiones de alto grado se realiza mediante ablación (cirugía, coagulación por infrarrojos, electrocauterización, fulguración láser), o utilizando tratamientos tópicos (imiquimod, ácido tricloroacético, cidofovir o podofilotoxina).

El preservativo previene (aunque no totalmente) la infección por VPH. Hay tres vacunas frente al VPH comercializadas. Se recomienda la vacunación de personas VIH+ antes de los 26 años. Algunas Comunidades Autónomas han extendido la indicación de vacunación hasta los 45 años, aunque ante la falta de datos en este rango de edad se debe individualizar esta recomendación [23] .

Para más información se recomienda consultar el Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual elaborado por GESIDA (capítulo 6) [24] .

Tablas:

Tabla 3. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por virus

Virus herpes simple (VHS-1, VHS-2)

Métodos diagnósticos

- La reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR) es el método preferido para el diagnóstico de lesiones mucocutáneas potencialmente causadas por el VHS y es el método de diagnóstico más sensible. El VHS detectado en lesiones genitales debe tipificarse como VHS-1 o VHS-2.
- Los ensayos serológicos específicos pueden usarse para el diagnóstico de la infección por VHS-2 en individuos asintomáticos o con lesiones atípicas.

Tratamiento

Enfermedad	Primera elección	Segunda elección	
Herpes orolabial o genital no grave Herpes orolabial o genital grave Encefalitis herpética	*Terapia lesiones iniciales y recurrentes:* - Valaciclovir 1 g vo c/ 12 h, o - Famciclovir 500 mg vo c/ 12 h, o - Aciclovir 400 mg vo c/8 h, - Orolabial **(AIII)** 5-10 días, genital **(AI)** 5-10 días - Tratamiento inicial con aciclovir 5 mg/ Kg iv c/8 h hasta inicio de regresión de lesiones y continuar con una de las pautas orales mencionadas arriba, hasta que las lesiones hayan curado. **(AIII)** - Aciclovir 10 mg/Kg iv c/8 h durante 14-21 días **(AIII)**	Herpes refractario o resistente a aciclovir: - Foscarnet 40 mg/kg iv c/8 h o 60 mg/ kg IV c/12 h **(AI)**, o - Cidofovir 5 mg/kg iv semanal o - Tratamiento tópico con: cidofovir al 1% diario, triflu-ridina al 1% tres veces al día (fórmulas magistrales) o imiquimod al 5% tres ve-ces a la semana **(CIII)**. Duración > 21-28 días, según respuesta	

Profilaxis secundaria

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Suspender/reiniciar
Herpes genital recurrente	*Terapia supresora crónica:* - Valaciclovir 500 mg vo c/12, **(AI)** o - Famciclovir 500 mg vo c/12 h, **(AI)** o - Aciclovir 400 mg vo c/12h **(AI)**		Evaluar la necesidad de continuar anualmente.

Virus varicela zóster*

Métodos diagnósticos

La varicela puede diagnosticarse retrospectivamente al documentar la seroconversión. La PCR de lesiones es el método más sensible y específico para el diagnóstico de VVZ.

Profilaxis primaria

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Suspender/reiniciar
Profilaxis post-exposición Contacto estrecho con persona con varicela o HZ activos y susceptible a VVZ (no historia de vacunación o seronegativo)	Gammaglobulina inmune específica dentro de los 3-4 días tras la exposición **(AIII)****4	Duración: 5-7 días - Valaciclovir 1 g vo c/ 8 h **(AII)**, o - Famciclovir 500 mg vo c/ 8 h, **(BIII)** siempre que se comienza dentro de los 7-10 primeros días post-exposición	No aplicable
Profilaxis Primaria varicela: Seronegativos que tengan un re-cuento de CD4+ >200 cél/µl y (>14% CD4)	Vacuna atenuada, Pauta 2 dosis (0, 3 meses). No usar vacuna tetravírica.	No aplicable	No aplicable

Profilaxis secundaria

Profilaxis secundaria Herpes zóster. Pacientes con infección por VIH > 18 años (vacuna adyubada). Priorizar en pacientes de más edad.	Vacuna de subunidades (HZ/su): contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN adyuvada con AS01B (gE/AS01B) 2 dosis, separadas 2 meses	No aplicable	No aplicable

Tratamiento

Enfermedad	Primera elección	Segunda elección	Comentarios
Varicela no complicada	Duración: 5-7 días - Valaciclovir 1 g vo c/ 8 h **(AII)**, o - Famciclovir 500 mg vo c/ 8 h **(AII)**	Duración: 5-7 días - Aciclovir 800 mg vo, 5 veces al día **(BII)**	
Varicela: formas graves	Duración 7-10 días - Aciclovir 10 mg/kg iv c/ 8h **(AIII)** (si no existe afectación visceral puede completarse el tratamiento por vía oral con valaciclovir, famciclovir o aciclovir) **(BIII)**		
Herpes zóster localizado	Duración: 7-10 días - Valaciclovir 1 g vo c/ 8h **(AII)**, - Famciclovir 500 mg vo c/ 8h **(AII)**, No se recomienda tratamiento con corticoides.	- Aciclovir 800 mg vo, 5 veces al día **(BII)**	Se debe considerar una mayor duración si las lesiones se resuelven lentamente
Herpes zóster diseminado o con afectación visceral	Duración 10-14 días - Aciclovir 10 mg/kg iv c/ 8h hasta la mejoría clara de las lesiones cutáneas y/o viscerales **(AII)**; se puede entonces pasar a pautas orales **(BIII)** - Las lesiones dendriformes tardías del epitelio corneal deben tratarse con medicamentos antiherpéticos sistémicos o tópicos **(AIII)**		En pacientes con herpes zóster oftálmico que tienen queratitis estromal y uveítis anterior, pueden ser necesarios corticosteroides tópicos para reducir la inflamación.
Necrosis retiniana aguda	- Aciclovir 10 mg/kg iv c/ 8h, 10-14 días, seguido de valaciclovir 1 g vo c/ 8h durante ≥14 semanas **(AIII)** más ganciclovir 2 mg/0.05 ml intravítreo dos veces por semana, 1-2 dosis **(BIII)**		Se recomienda la participación de un oftalmólogo experimentado **(AIII)**
Necrosis retiniana externa rápidamente progresiva	- Aciclovir 10 mg/kg iv c/ 8h o ganciclovir 5 mg/kg c/ 12h + Ganciclovir 2 mg / 0.05 mL y/o foscarnet 1.2 mg/0.05 mL intravítreo dos veces por semana **(AIII)**		Se recomienda la participación de un oftalmólogo experimentado **(AIII)** Duración no definida
Herpes zóster refractario / VVZ resistente a aciclovir	Duración 10 días - Foscarnet 40 mg/kg iv c/ 8 h o Foscarnet 60 mg/kg iv c/ 12 h **(AII)**	- Cidofovir 5 mg/kg iv semanal las dos primeras semanas y, posteriormente quincenal **(CIII)** - Brivudina 125 mg c/ 24h, 5-7 días	

Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de SK se basa en la clínica, en el estado inmunológico del paciente y en los resultados del estudio anatomo-patológico y amplificación del DNA por PCR sobre la muestra **(BII)**.

Tratamiento

Enfermedad	Primera elección	Segunda elección
Sarcoma de Kaposi Afectación visceral, enfermedad		

Bibliografía:

1. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de SIDA de la SEIMC (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de Estudio de ITS ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo Español para la Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (actualización de marzo 2017). Available at: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_ pdf

2. Wald A, Link Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. J Infect Dis. 2002;185(1):45-52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756980

3. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):1303-1316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843576

4. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. J Infect Dis. 2008;198(2):241-

5. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593294

6. Celum C, Hong T, Cent A, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition among HIV-1- infected adults treated with tenofovir disoproxyl fumarate as part of combination antiretroviral therapy: results from the ACTG A5175 PEARLS J Infect Dis. 2017;215(6):907-910. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453835

7. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfected persons: a randomized controlled trial. J Infect Dis. 2013;208(9):1366-1374.

8. Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, et al. Incidence of herpes zoster in HIV- infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. Clin Infect Dis. 2015;60(8):1269-1277. Disponible en: https://www.ncbi.nlm. gov/pubmed/25601456

9. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 Am J Med. 2001;110(8):605-609. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382367

10. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Consultado el 29 de junio de 2021 (páginas BB1-12; tablas 2, 6-8].

11. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(12):212. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456121

12. Panel de expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA). Guía de práctica clínica de la infección por herpes virus humano tipo 8 en la población con infección por VIH, Versión 1.0. – Enero de 2021. Accesible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/ uploads/2021/03/2021_Guia_GeSIDA.pdf

13. Wons J, Kempen J, Garweg JG. HIV-induced Retinitis. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Nov 16;28(8):1259-1268.

14. Zhao M, Zhuo C, Li Q, Liu L. Cytomegalovirus (CMV) infection in HIV/AIDS patients and diagnostic values of CMV-DNA detection across different sample types. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):2710-2715.

15. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre- emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV Int J STD AIDS. 2015 Apr;26(5):306-12.

16. Albasanz-Puig A, Suanzes P, Esperalba J, el al. Low frequency of cytomegalovirus (CMV) disease despite high prevalence of CMV viraemia in patients with advanced HIV infection: a clinical and immunological 48-week follow-up study. HIV Med. 2021 May 17.

17. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencepha-lopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003; 36:1047-1052.

18. Fanjul F, Riveiro-Barciela M, González J, et al. Evaluation of progressive multifocal leukoencephalopathy treatments in a Spanish cohort of HIV-infected patients: do protease inhibitors improve survival regardless of central nervous system penetration-effectiveness (CPE) score? HIV Med 2013; 14: 321-325.

19. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. Version 11.0. EACS; October 2021. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

20. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10(4):321-322.

21. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5: F12-23.

22. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. Int J Cancer 2015; 136: 98-107.

23. Clinton LK, Miyazaki K, Ayabe A, et al. The LAST guidelines in clinical practice: implementing recommendations for p16 use. Am J Clin Pathol 2015; 144: 844-9.

24. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group protocol A5298. Clin Infect Dis 2018;67(9):1339-1346.

25. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. GESIDA, SPNS, GEITS, SEIP. Marzo de 2017. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_ pdf

5. INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS

Índice:

5.1. Mycobacterium tuberculosis
5.2. Mycobacterium avium complex
5.3. Otras micobacterias

5.1. Mycobacterium tuberculosis

A todos los pacientes VIH se les debe realizar cribado de infección tuberculosa latente (ITL) (**AII**). El riesgo de progresión a tuberculosis se reduce con el TAR y el tratamiento de la ITL [1] preferiblemente con isoniacida durante 6-9 meses (**AI**), pudiendo utilizar como alternativa isoniazida y rifampicina durante 3 meses (**AII**) o rifampicina durante 4 meses (**BIII**).

La enfermedad tuberculosa sensible se trata con 4 fármacos durante dos meses en fase de inducción y con 2 fármacos durante 4 meses más en fase de mantenimiento; esta fase se prolongará hasta 7 meses en pacientes con cavitación, CD4 <100 células/µl o cultivo positivo al finalizar la inducción en ausencia de resistencias. El tratamiento de la tuberculosis en adultos VIH se expone ampliamente en el documento de consenso elaborado por GeSIDA/SEIMC, cuya consulta se recomienda [2].

Se recomienda iniciar TAR independientemente de la cifra de CD4+ en las dos primeras semanas, una vez comprobada la tolerancia al tratamiento antituberculoso (**AI**). En el caso de la meningitis tuberculosa, se recomienda demorar el inicio del TAR al menos 4 semanas, eligiendo el momento óptimo en función de la situación clínica del paciente (**A1**) [3]. Para evitar el síndrome de reconstitución inmune (SRI) se recomienda administrar prednisona en pacientes con CD4 <100 células/µl (40 mg/día durante 2 semanas seguido de 20 mg/día 2 semanas más) [4] (**AI**). Si el paciente desarrolla SRI se recomienda mantener TAR y antituberculosos, añadiendo AINEs en los casos leves, y prednisona en los moderados-graves (1,5 mg/Kg/día durante 2 semanas + 0,75 mg/Kg/día 2 semanas más en pacientes que reciben rifampicina y 1mg/kg/día y 0,5mg/kg día respectivamente en los que no reciben rifampicina) [5] (**AII**).

Para la elección de TAR más adecuado se recomienda descartar potenciales interacciones (por ejemplo, en http://www.hiv-druginteractions.org), y revisar las recomendaciones respecto al TAR consensuadas por GeSIDA/PNS, que se actualizan anualmente.

5.2. Mycobacterium avium complex

La profilaxis primaria no está indicada si el paciente inicia TAR [6] (**CII**). Se debe valorar en pacientes con CD4+ <50 células/µl que mantienen viremia detectable, una vez descartada enfermedad por *Mycobacterium avium complex* (MAC). Los fármacos utilizados son

claritromicina [7] o azitromicina [8] (**AI**).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y el aislamiento mediante cultivo de muestras habitualmente estériles. Se han utilizado técnicas de diagnóstico molecular, aunque su utilidad está por determinar [9].

Antes de comenzar tratamiento, se debe descartar infección tuberculosa.

La enfermedad por MAC requiere tratamiento combinado (**B1**) con un macrólido (claritromicina en primer lugar o azitromicina si interacciones o intolerancia) asociado a etambutol. Se puede añadir rifabutina en casos de enfermedad severa, si se sospecha resistencia a macrólidos/etambutol, o en pacientes con inmunodeficiencia severa (CD4+ <50 células/µl), alta carga bacteriana o ausencia de TAR.

Se puede considerar quinolonas o amikacina como tercer fármaco cuando no se puede utilizar rifabutina, o como cuarto fármaco en pacientes con enfermedad severa, diseminada o refractaria.

Tras completar 12 meses de tratamiento, se mantendrá azitromicina/claritromicina y etambutol hasta que el paciente tenga CD4+ >100 células/µl y CV del VIH indetectable durante al menos 6 meses, a modo de profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento.

Si el paciente ya estaba tomando TAR en el momento del diagnóstico del MAC, se debe continuar, y optimizar si mantiene viremia detectable. Si no lo estaba tomando, debe iniciarlo pronto tras iniciar el tratamiento del MAC (**B1**). Es necesario revisar si existen interacciones farmacológicas (http://www.hiv-druginteractions.org).

El SRI asociado a MAC se relaciona con la existencia de otras enfermedades oportunistas, mayor reducción de la CV del VIH y sintomatología más prolongada [10].

5.3. Otras micobacterias

El riesgo de desarrollar enfermedad por micobacterias no tuberculosas (MNT) se relaciona con el grado de inmunodeficiencia, siendo mayor con recuentos de CD4+ inferiores a 50 células/µl [11].

La profilaxis primaria no está indicada si el paciente inicia TAR [12] (**CII**). Se debe valorar en pacientes con CD4+ <50 células/µl que mantienen viremia detectable, una vez descartada enfermedad por MAC. Los fármacos utilizados son claritromicina [13] o azitromicina [14] (**AI**).

El diagnóstico de certeza se establece cuando se aísla MNT en fluidos o tejidos estériles. Cuando se identifican en muestras no estériles, el diagnóstico depende de los hallazgos clínicos y radiológicos, y de la existencia de un diagnóstico diferencial alternativo.

Las MNT más frecuentes son las siguientes: *Mycobacterium kansasii* (es la MNT aislada más frecuentemente después de MAC), *M. xenopi*, *M. hemophilum , M. fortuitum, M. chelonae*. La experiencia con otras MNT más allá de *Mycobacterium kansasii* o MAC es limitada. No existen recomendaciones específicas en el paciente con infección VIH en cuanto a su tratamiento y prevención, por lo que se aplican las mismas que para otros grupos de pacientes.

Las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas y basadas en el resultado del antibiograma. Para la elección de TAR más adecuado se recomienda consultar las posibles interacciones (http://www.hiv-druginteractions.org).

El SRI asociado a MNT tiene un amplio rango de presentaciones clínicas y de severidad, y su pronóstico a largo plazo es favorable en pacientes adherentes al TAR [15] .

Tablas:

Tabla 4. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias

Mycobacterium tuberculosis			
Cribado			
>200 CD4+ cél/µl) ó IGRA (Interferon Gamma release assay) a todos los pacientes con infección VIH una vez o tras contacto si son negativos			
Métodos diagnósticos			
Cultivo ó PCR de muestra de órgano afectado.			
Tratamiento de la Infección tuberculosa latente (ITL):			
ación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
ening de ITL evidencia dad activa ento previo enfermedad **(AI)**	Isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) 6-9 meses **(AI)**	- Isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + Rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) 3 meses **(AII)** - Rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) 4 meses **(BII)**	Asociar piridoxina (25-50 mg/día) para disminuir los efectos secundarios neuro isoniacida. Si hay exposición a tuberculosis resistente a fármacos, se recomienda tratamie antibiograma guiado por un experto **(AIII)**. Consultar interacciones farmacológicas de rifampicina.
Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa:			
ación	**Primera elección**		**Comentarios**
is pulmonar	2 HRZE + 4-7 HR **(BII)** **Fase de inducción:** 2 meses isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) + pirazinamida 25 mg/Kg/día + etambutol 15-20 mg/Kg/día **Fase de mantenimiento:** 4-7 meses: isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día)		- Asociar piridoxina (25-50 mg/día) para disminuir los efectos secundarios neur isoniacida. - Se debe ajustar la dosis de los fármacos antituberculosos al peso del pacient recomienda administración a dosis fijas **(AII)**. Consultar interacciones farmacol rifampicina. - Se puede suspender etambutol si se confirma sensibilidad a fármacos de prim - En pacientes con tuberculosis resistente se recomienda tratamiento según an guiado por un experto **(AIII)**. - Iniciar TAR en las 2 primeras semanas de tuberculostáticos independienteme de los CD4+. En el caso de la meningitis tuberculosa, se demorará al menos 4 Vigilar aparición de SRI **(AI)** - En pacientes con CD4+≤100 que empiezan TAR tras al inicio de tratamiento a se recomienda tratamiento preventivo de síndrome de reconstitución inmune c 40 mg/día 2 semanas seguido de 20 mg/día 2 semanas **(AI)**
is nar	Tuberculosis del sistema nervioso central: 2 HRZE + 7-10 HR **(BII)** Tuberculosis osteoarticular: 2 HRZE + 4-7 HR **(BII)**		
Profilaxis secundaria			
No aplica			

M. avium complex			
Métodos diagnósticos			
CR de muestra de órgano afectado.			
Profilaxis primaria			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
con CD4+ <50 cél/µl que viremia detectable **(AI)**	- Azitromicina 1.200 mg/sem VO **(AI)** - Claritromicina 500 mg/12 h VO **(AI)**	-Rifabutina 300 mg/24 h VO **(BI)**	La profilaxis primaria no esta paciente inicia TAR **(AII)**
Tratamiento			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elecció**	**Suspender**
	Claritromicina 500 mg/12 h VO		

Bibliografía:

1. Golub J, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort Jonathan. AIDS. 2009;23(5):631-636. oi:10.1097/QAD.0b013e328327964f.

2. Rivero A, Pulido F, et al. Recomendaciones de GeSIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. https:// gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf. Published

3. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med. 2018;379(20):1915-1925.

5. Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory

6. Jung Y, Song KH, Choe PG, et Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. Int J STD AIDS. 2017;28(14):1426-1432. doi:10.1177/0956462417713432.

7. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A Randomized Trial Of Clarithromycin As Prophylaxis Against Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection In Patients With Advanced Acquired Immunodeficiency New Engl J o f Med. 1996;335:384- 391.

8. Havlir D, Dubé M, Sattler F, et Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azitromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med. 1996;335(6):392- 398.

9. Marochi-Telles JP, Muniz R, Sztajnbok J, Oliveira AC Disseminated mycobacterium avium on HIV/AIDS: Historical and current literature review. AIDS Rev. 2020;22(1):9-15. doi:10.24875/AIDSRev.20000104.

10. Smibert OC, Trubiano JA, Cross GB, Hoy JF. Short Communication: Mycobacterium avium Complex Infection and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Remain a Challenge in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2017;33(12):1202-1204.

11. Alvarez-Uria G, Falcó V, Martín-Casabona N, et al. Non-tuberculous mycobacteria in the sputum of HIV-infected patients: Infection or Int J STD AIDS. 2009;20:193-

12. doi:10.1258/ijsa.2008.008300.

13. Jung Y, Song KH, Choe PG, et al. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. Int J STD AIDS. 2017;28(14):1426-1432. doi:10.1177/0956462417713432.

14. Pierce M, Crampton S, Henry D, et A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. New Engl J o f Med. 1996;335:384-391.

15. Havlir D, Dubé M, Sattler F, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azitromycin, daily rifabutin, or N Engl J Med. 1996;335(6):392-

16. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: Spectrum of disease and long-term folow-up. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1483-1497. doi:10.1086/497269.

6. INFECCIONES BACTERIANAS

Índice:

6.1. Bacterias intestinales (Salmonella, Shigella y Campylobacter)
6.2.
6.3. Bacterias respiratorias
6.4. Otras bacterias (Bartonella y Rhodococcus)

6.1. Bacterias intestinales (Salmonella, Shigella y Campylobacter)

Las tasas de infección intestinal por enterobacterias son al menos 10 veces superiores entre las personas infectadas por VIH, disminuyendo con el TAR, que ha sido la medida más efectiva en la reducción de su incidencia. El riesgo es mayor en individuos con SIDA o CD4+ <200 células/µl. Los pacientes con inmunosupresión grave tienen mayor riesgo de bacteriemia recidivante por *Salmonella* [1,2] .

Las principales vías de transmisión son la ingestión de alimentos o agua contaminada, y la exposición fecal-oral. Los pacientes con CD4+ <200 células/µl deben tomar precauciones basadas en el lavado de manos (Tabla 1). La profilaxis antimicrobiana para prevenir infecciones intestinales bacterianas no está recomendada, tampoco para los viajeros (**AIII**). En casos seleccionados puede considerarse profilaxis con fluoroquinolonas o rifaximina, similar a la utilizada en viajeros inmunosuprimidos, dependiendo del grado de inmunosupresión, la región del viaje y la duración de este (**CIII**). En embarazadas o pacientes que ya están tomando profilaxis con cotrimoxazol, esta puede ofrecer cierta protección como alternativa a las fluoroquinolonas o la rifaximina (**BIII**) [1] .

El tratamiento empírico de la diarrea en pacientes infectados por el VIH no difiere del recomendado para pacientes inmunocompetentes. En el caso de estar indicado iniciarlo, el ciprofloxacino es la primera elección (**AIII**), ceftriaxona o cefotaxima iv son alternativas razonables (**BIII**). El tratamiento debe ajustarse en base a los resultados microbiológicos. Es frecuente la resistencia a fluoroquinolonas en *Campylobacter jejuni* en el Sudeste Asiático, debiéndose tener en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento empírico. Las indicaciones de tratamiento específico se recogen en la (Tabla 1) [1] .

La diarrea por *Clostridium difficille* es común en personas con infección por VIH, especialmente en aquellas con CD4+ < 50 células/µl [4] . También debe recordarse la diarrea causada por otras infecciones oportunistas (MAI, CMV, TBC, Cystoisospora, etc) que serán revisadas en los epígrafes correspondientes[1].

6.2.

6.3. Bacterias respiratorias

Las recomendaciones de tratamiento de las infecciones bacterianas respiratorias (sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía) en los pacientes que viven con VIH son similares a la población general [5].

La neumonía bacteriana (NB) recurrente, definida por dos o más episodios durante un año, es una enfermedad definitoria de SIDA. Puede ocurrir con cualquier recuento de linfocitos CD4+. En pacientes en TAR con viremia controlada y CD4+ >350 células/µl el manejo es igual a las personas sin infección por VIH [5]. Aunque la NB ha disminuido con la introducción precoz del TAR, en el estudio START la incidencia de infecciones bacterianas fue 0.87/100 personas/año y el 40% fueron NB[5]. *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus spp.* son la causa más frecuente de NB y las bacterias atípicas son poco habituales. *P. aeruginosa* y *S. aureus* aparecen en enfermedad avanzada (CD4+ < 50 células/µl) con factores de riesgo y en neumonías extensas y graves, sobre todo si son necrotizantes o cavitadas. *S. pneumoniae* y *S. aureus* pueden complicar una infección por la gripe previa[6]. La prueba rápida nasal de SAMR en entornos de alta prevalencia es muy útil para dirigir el tratamiento empírico en formas graves[7]. No se recomienda la determinación de procalcitonina para la toma de decisiones en pacientes VIH, por falta de evidencia. Las escalas pronósticas (PSI, CURB-65, ATS/IDSA) están validadas para predecir mortalidad en combinación con el recuento de CD4+[8]. No se recomienda el uso de rutina de la TAC para el diagnóstico, aunque puede ser útil el uso de la ecografía torácica. Se debe mantener alto el índice de sospecha de tuberculosis y evitar en ese caso el uso de fluoroquinolonas.

Las medidas generales recomendadas para prevenir NB son la higiene de manos, el abandono del tabaquismo (**AI**), del consumo de alcohol y de otras drogas (**AI**), el TAR eficaz (**AII**) y evitar el contacto estrecho con casos activos de infección respiratoria.

Múltiples estudios observacionales demuestran los beneficios de la Vacuna Neumocócica Polisacárida (VPP) en personas con VIH, sobre todo en la reducción de bacteriemia y enfermedad neumocócica invasora (ENI) que es 40 veces superior a la población general[9]. La Vacuna Neumocócica Conjugada VPC-7 ha demostrado un 74% de eficacia en ENI con clara evidencia en CD4+ <200 células/µl [9] (**AI**). VPC-7 ha sido sustituida por la VPC-13 valente. Otros estudios demostraron mayor respuesta inmunogénica con una dosis de VPC-7 seguida de otra dosis de VPP-23. Se recomienda, como en otros adultos inmunodeprimidos, la vacunación con pauta secuencial (VPC-13+VPP-23) con cualquier recuento de CD4+, comenzando con una dosis de VPC-13 (**AI**) [10]. Los pacientes con linfocitos CD4+ ≥200 células/µl deben recibir posteriormente una dosis de VPP-23, 8 semanas después (**AI**). En los pacientes con linfocitos CD4+ <200 células/µl puede emplearse la misma estrategia (**CIII**), pero es preferible aplazar la dosis de VPP-23 hasta alcanzar linfocitos CD4+ >200 células/µl y haber iniciado TAR (**BIII**) siendo preferible con una carga viral de VIH <100.000 cop/

mL antes de la vacunación. La duración de la protección de VPP-23 es desconocida. Se recomienda re-vacunación tras ≥ 5 años de la primera dosis de VPP-23 (**BIII**) y no administrar más de 3 dosis de VPP-23 en toda la

vida, con una última dosis en ≥ 65 años. También es posible re-vacunar con VPC-13 a los que hayan recibido primero VPP-23 (**AII**) [9] .

Está indicada la vacunación anual frente a influenza con vacuna inactivada (**AII**). La vacuna atenuada está contraindicada (**AIII**). Pueden administrase en la misma visita ambas vacunas (influenza y neumococo).

La incidencia de infección por H. *influenzae* tipo B en adultos con VIH es baja por lo que no se recomienda la vacunación (**BIII**), salvo que se asocie asplenia anatómica o funcional.

La administración diaria de TMP/SMX como profilaxis de *P. jirovecii* reduce la frecuencia de las infecciones respiratorias bacterianas incluyendo neumococo, pero no está indicado su uso indiscriminado fuera de esta indicación (**AIII**), tampoco de claritromicina o azitromicina (**AIII**) [1] .

6.4. Otras bacterias (Bartonella y Rhodococcus)

Para prevenir la bartonelosis, los pacientes con infección por VIH y CD4+ < 100 células/µl, deben extremar las precauciones en su contacto con gatos (transmisores de *B. henselae*), y prevenir la infestación por piojos corporales (transmisores de *B.quintana*). La profilaxis primaria antibiótica no se recomienda (**BIII**)[1] (Tabla 1).

Todos los pacientes con infección por VIH con bartonelosis deben recibir tratamiento antibiótico (**AII**). Eritromicina y doxiciclina son de elección para la angiomatosis bacilar (AB), peliosis hepática, bacteriemia y osteomielitis (**AII**). La duración debe ser ≥3 meses (**AII**)[11]. Consultar pautas detalladas en (Tabla 1).

En pacientes naïve con afectación en SNC u oftálmica, el TAR probablemente debe retrasarse hasta 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento antibiótico (**CIII**). El síndrome de reconstitución inmune no se ha descrito en este contexto[1].

Si se produce una recaída tras ≥3 meses de tratamiento, está indicado el tratamiento supresor con doxiciclina o un macrólido (**AIII**) [1] (Tabla 1).

Rhodococcus hoagii (R.equi, reclasificado) causa infección en inmunosuprimidos. La mejor prevención primaria en el VIH es el TAR [12] (Tabla 1).

Debe tratarse con al menos dos antibióticos activos, seleccionados según el estudio

de susceptibilidad, dado el riesgo de emergencia de resistencias (**CII**), al menos uno con actividad intracelular. Deben completarse ≥2 meses de tratamiento, prolongándose en casos seleccionados. En lesiones extensas, la resección quirúrgica asociada puede ser útil. El TAR debe iniciarse de forma precoz, siendo excepcional el síndrome de reconstitución inmune [13] (Tabla 1).

Se recomienda profilaxis secundaria en pacientes que permanecen inmunosuprimidos tras completar el tratamiento [13] (Tabla 1).

Tablas:

Tabla 5. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por bacterias

Bacterias intestinales *(Salmonella, Shigella y Campylobacter)*			
Métodos diagnósticos			
- Cultivo de heces para obtener pruebas de sensibilidad antibiótica de los enteropatógenos aislados mejor que pruebas de diagnóstico molecular. - Hemocultivos en pacientes con fiebre y diarrea			
Profilaxis primaria			
Prevención de exposición: en pacientes con CD4+ <200 cél/µl. Recomendarse el lavado regular de manos con agua y jabón o limpiadores de base alcohólica (**AIII**), especialmente tras el contacto potencial con heces humanas, manipulación de mascotas o animales, contacto con tierra, antes de manipular alimentos, antes de comer, y antes y después de las relaciones sexuales **(AIII)**.			
Tratamiento Recomendaciones generales de tratamiento			
- Se recomienda la rehidratación oral o IV si está indicada (**AIII**). - Puesto que puede producirse una malabsorción temporal o intolerancia a la lactosa, se recomienda dieta blanda, evitar grasas, lácteos y carbohidratos complejos **(BIII)**. - Deben evitarse los inhibidores de la motilidad si se sospecha una diarrea inflamatoria (**BIII**).			
Tratamiento antibiótico empírico			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender**
Pacientes con VIH avanzado (CD4+ <200 cél/µl o enfermedad definitoria de SIDA concomitante) y diarrea severa (≥6 deposiciones liquidas/día o deposiciones sanguinolentas y/o fiebre acompañante).	Ciprofloxacino 500-750 mg vo (o 400 mg iv) c/12h (**AIII**).	Ceftriaxona iv 1 g c/24h (**BIII**), o Cefotaxima iv 1 g c/8 h (**BIII**).	Es frecuente la diarrea del viajero causada por *Campylobacter jejuni* resistente a fluoroquinolonas en el Sudeste Asiático, debiéndose tener en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento empírico.
Salmonella spp.			
Tratamiento			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender**
Todos los pacientes con VIH y salmonelosis deben recibir tratamiento antibiótico debido al riesgo aumentado de bacteriemia y mortalidad respecto de los pacientes VIH negativos (**AIII**).	Ciprofloxacino 500-750 mg vo (o 400 mg iv) c/12h (**AIII**).	- Levofloxacino 750 mg vo o iv c/24h (**BIII**), o -Moxifloxacino 400 mg (vo o iv) c/24h (**BIII**), o -Trimetoprim 160 mg/ sulfametoxazol 800 mg (vo o iv) c/12h (**BIII**), o -Ceftriaxona 1 g iv c/24h (**BIII**), o - Cefotaxima iv 1 g c/8h (**BIII**).	Duración: - Gastroenteritis sin bacteriemia - CD4+ >200 cel/µl: 7-14 días (**BIII**). - CD4+ <200 cél/µl: 2-6 semanas (**BIII**). - Gastroenteritis con bacteriemia - CD4+ >200 cel/µl: 14 días, prolongar si bacteriemia persistente o infección complicada (p. ej. foco metastásico) (**BIII**). - CD4+ <200 cél/µl: 2-6 semanas **(BIII)**.
Profilaxis secundaria			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender**
Considerarse en ● Bacteriemia recurrente (**BIII**). ● Gastroenteritis recurrente (con o sin bacteriemia), en aquellos con CD4+ <200 cél/µl y diarrea grave (**CIII**).	Ciprofloxacino 500-750 mg vo (**AIII**).	- Levofloxacino 750 mg vo o iv c/24h (**BIII**), o - Moxifloxacino 400 mg (vo o iv c/24h (**BIII**), o - Trimetoprim 160 mg/ sulfametoxazol 800 mg (vo o iv) c/12h (**BIII**).	- La utilidad de la profilaxis secundaria no está bien establecida. Debe valorarse el riesgo- beneficio de su uso (**BIII**) - La supresión de la replicación del VIH con TAR disminuye el riesgo de infección recurrente. - En caso de recurrencia debe sospecharse la posibilidad de desarrollo de resistencia a los antibióticos. - Suspender tras la resolución de la infección por *Salmonella* y la respuesta al TAR con CV suprimida y CD4+ >200 cél/µl (**CII**).
Shigella spp.			
Tratamiento			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender**
Indicado para acortar la duración y la posible propagación (**AIII**). Dado el incremento de las resistencias antimicrobianas y los escasos datos que demuestran que el antibiótico limita la transmisión, el antibiótico puede suspenderse en pacientes con VIH y CD4+ > 500 cél/µl cuya diarrea se resuelva antes de confirmar microbiológicamente la infección por *Shigella* (**CIII**).	Ciprofloxacino 500-750 mg vo (o 400 mg iv) c/12h (**AIII**). ** Nota: Resistencia creciente a quinolonas. Evitar su uso si MIC ≥ 0.12 µg/ml para ciprofloxacino.	- Levofloxacino 750 mg vo o iv c/24h (**BIII**), o - Moxifloxacino 400 mg (vo o iv) c/24h (**BIII**), o - Trimetoprim 160 mg/ sulfametoxazol 800 mg (vo o iv) c/12h (**BIII**), o - Azitromicina 500 mg c/24h (**BIII**) No recomendado en bacteriemia por Shigella (**AIII**).	Duración: - Gastroenteritis: 7-10 días (**AIII**) (excepto azitromicina, 5 días). - Bacteriemia ≥ 14 días (**BIII**). - Infecciones recurrentes: al menos 6 semanas (**BIII**).
Profilaxis secundaria			
No se recomienda (**BIII**)			
Campylobacter spp.			
Tratamiento			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender**
Recomendaciones sobre tratamiento mal definidas.	Enfermedad leve o moderada: - Ciprofloxacino 500-750 mg vo (o 400 mg iv) c/12h (**BIII**), si susceptible, o - Azitromicina 500 mg vo c/24h (**BIII**) (no recomendado en bacteriemia **AIII**) Bacteriemia: - Ciprofloxacino 500-750 mg vo (o 400 mg iv) c/12h (**BIII**) y un aminoglucósido (**BIII**) en pacientes con bacteriemia para limitar la emergencia de resistencias antibióticas. **Nota: Resistencia creciente a quinolonas. Considerar tratamiento con azitromicina hasta confirmar sensibilidad a quinolonas.	Enfermedad leve o moderada: - Levofloxacino 750 mg vo o iv c/24h (**BIII**), o - Moxifloxacino 400 mg (vo o iv) c/24h (**BIII**).	Duración: - Gastroenteritis: 7-10 días (excepto azitromicina. 5 días) (**BIII**). - Bacteriemia: ≥ 14 días (**BIII**) - Bacteriemia recurrente: 2-6 semanas (**BIII**).
Profilaxis secundaria			
No se recomienda (**BIII**)			
Streptococcus pneumoniae			
Métodos diagnósticos recomendados (hospitalizados)			
- Tinción de Gram y cultivo solo si esputo de buena calidad (< 10 células epiteliales y > 25 leucocitos/campo) - Hemocultivos, identificación por MALDI-TOF (antes del inicio de antibióticos o en las primeras 12-18h) - Detección de antígeno por inmunocromatografía en orina, líquido pleural o LCR - Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos por PCR-múltiple (en lavado broncoalveolar)			
Profilaxis primaria			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender/Reiniciar**
Prevención de exposición: - Vacunación influenza inactivada anual (**AII**) abandono tabaquismo (**AI**) y otros tóxicos (**AI**) - Higiene de manos - Evitar contacto con casos de infección respiratoria.	No está indicada la profilaxis con TMP-SX o macrólidos (**AIII**) Debe iniciarse TAR de la forma más precoz posible (**AII**) Pacientes no vacunados previamente: Pauta secuencial de VPC13+VPC23 (**AI**). - CD4+ ≥200/µl una dosis de VPC13 y a las 8 semanas una dosis de VNP-23 (**AI**) - CD4+ <200 cél/µl igual pauta (**CIII**) siendo preferible aplazar VNP-23 hasta TAR eficaz con carga viral VIH < 100.000 copias/mL y CD4+ > 200 cél/µl **(BIII)** Pacientes ya vacunados: - Revacunación tras ≥5 años de la primera dosis de VNP-23 **(BIII)**, no más de 3 dosis de VNP- 23 en toda la vida, última dosis ≥ 65 años - Revacunar con VNP13 a los que hayan recibido primero VNP-23 a los 12 meses (**AII**).		No aplicable
Tratamiento *Streptococcus pneumoniae*			
Enfermedad	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
Sinusitis, agudización de bronquitis crónica y Neumonía no grave (sin ingreso)	Amoxicilina 500 mg-1 gr cada 6-8 horas VO (**AII**)	Cefuroxima 500 mg cada 12 horas o Cefditoreno 400mg cada 12 horas VO De elección en alérgicos a penicilina: Levofloxacino 500 mg /12-24h VO o Moxifloxacino 400mg /24h VO	En España 20 % de las cepas tienen resistencia intermedia a penicilina y <5% resistencia de alto nivel y > 30% a macrólidos, por eso no se recomiendan los macrólidos en monoterapia ni en los pacientes que ya los reciben como profilaxis de MAI (**BIII**). Duración: 5 días
Neumonía grave (con hospitalización)	Ceftriaxona 1 gr/12-24h IV **(AII)** o cefotaxima 1-2 gr/8h IV (opcional +azitromicina 500mg 3 días como inmunomodulador) O Penicilina G sódica 4 mill.UI /4h IV (**AII**) si CMI a penicilina < 2mcg/ml	Fluorquinolona respiratoria: Levofloxacino 750 mg /24h VO o Moxifloxacino 400 mg /24h VO **(AII)**	El uso de rutina de corticoides en neumonía neumocócica grave no se recomienda por falta de datos en VIH **(CIII)** No hay experiencia con Ceftarolina en población VIH. No está indicada Daptomicina porque es inactiva en pulmón **(AIII)** El paso (o terapia secuencial) a vía oral debe hacerse a amoxicilina 1g/8h VO si CMI a penicilina <2mcg/ml. Si CMI ≥2 mcg/mL a fluroquinolona respiratoria. Si el neumococo es sensible puede emplearse también doxiciclina, macrólido o clindamicina Deben evitarse las fluoroquinolonas si hay sospecha de TB (**BIII**). Duración: 5-7 días
Enfermedad Neumocócica Invasora (bacteriemia, peritonitis primaria…) excluyendo meningitis	Ceftriaxona 1 gr/12-24h IV / cefotaxima 1-2 gr/8h IV O Penicilina G sódica 4 mill. UI /4h IV (AII) si CMI a penicilina < 2mcg/ml	Vancomicina 15 mg/kg/8-12h IV	La enfermedad invasora es Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) No se recomiendan las fluoroquinolonas en monoterapia en ENI, aunque son teóricamente útiles Duración: 10-14 días
Meningitis	Ceftriaxona 2 gr/12h IV / cefotaxima 2 gr/4-6h IV (+ Vancomicina 15 mg/kg/8-12h IV o linezolid 600 mg /12h IV) O Penicilina G sódica 4 millUI /4h IV (AII) si CMI a penicilina < 2mcg/ml	Vancomicina 15 mg/kg/8-12h IV +/- moxifloxacino 400 mg /24h IV	Antes de la primera dosis de antibiótico, administrad Dexametasona 10 mg/6h IV Duración: 10-14 días
Profilaxis secundaria			
Iniciar TAR lo antes posible, en las primeras dos semanas de inicio del tratamiento de la Infección Neumocócica **(AI)** No está indicada la profilaxis con TMP-SX o macrólidos (**AIII**)			
Haemophilus influenzae			
Métodos diagnósticos			
- Aislamiento en cultivos. Identificación con MALDI-TOF - Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o antígenos en LCR			
Profilaxis primaria			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Suspender/reiniciar**
No se recomienda la vacunación salvo que se asocie asplenia anatómica o funcional. **(BIII)**	No está indicada la profilaxis con TMP-SX o macrólidos **(AIII)** Debe iniciarse TAR de la forma más precoz posible **(AII)**		No aplicable
Tratamiento *H. Influenzae*			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
Neumonía no grave, Sinusitis, agudización de bronquitis crónica	Ambulantes: amoxicilina. clavulánico 875/125mg/8h VO (**AII**) Hospitalizados: ceftriaxona 1-2 g/24h IV (**AII**) (si se descarta betalactamasa, de elección: amoxicilina 500 mg/6-8h VO o Ampicilina 2 g /4-6 h IV (**AII**)	Levofloxacino, azitromicina (alérgicos a penicilina) Cefuroxima, cefixima	Las cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas (> 25%) son resistentes a ampicilina y a amoxicilina, pero conservan sensibilidad a amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 2ª y 3ª G y carbapenémicos.
Meningitis u otra infección sistémica grave	Ceftriaxona 1-2 gramos /12-24h IV o Cefotaxima 1-2 g /4-6 h IV (**AII**)	Aztreonam 2 gramos/6-8 h IV en alérgicos	En caso de meningitis añadir dexametasona 0.15 mg/kg/6h IV 2 días
Profilaxis secundaria			
	Primera elección	**Segunda elección**	**Suspender/reiniciar**
	No está indicada la profilaxis con TMP-SX o macrólidos (**AIII**) Debe iniciarse TAR de la forma más precoz posible (**AI**)		No aplicable
Bartonella			
Métodos diagnósticos			
- Examen histopatológico de una biopsia tisular: proliferación vascular, bacilos con tinción de plata modificada. - Pruebas serológicas. Pueden no detectarse anticuerpos hasta 6 semanas después de la infección aguda [illegible] infectados desde hace meses o años en el momento de la presentación clínica [illegible] presentes al diagnóstico, la monitorización es útil [illegible] semanas hasta documenta[illegible]			

Bibliografía:

1. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

2. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Actualización mayo 2015.

3. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(12):e45-e80. doi:10.1093/cid/cix669.

4. Haines CF, Moore RD, Bartlett JG, et al. Clostridium difficile in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. Nov 13 2013;27(17):2799-2807. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842125

5. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per ul: secondary outcome results from a randomised controlled Lancet HIV. 2017 Mar;4(3):e105-e112.

6. Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, et Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. Infection. 2017;45(6):801-809. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/28660356

7. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, et al. The clinical utility of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship Clin Infect Dis . 2018;67(1):1-7. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340593

8. Almeida A, Almeida AR, Castelo Branco S, et CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. Int J STD AIDS . 2016;27(11):998-1004. Available at:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394997

9. Recommended Immunization Schedule for Adults and Adolescents with HIV infection (Last updated June, 2021; last reviewed June ,2021).

10. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):812-22. doi: 10.1056/ NEJMoa0903029. PMID: 20200385; PMCID: PMC2873559.

11. Blanco JR, Raoult D. Enfermedades producidas por Bartonella spp. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(5):313-320.

12. Gundelly P, Suzuki Y, Ribes JA, et al. Differences in Rhodococcus equi Infections Based on Immune Status and Antibiotic Susceptibility of Clinical Isolates in a Case Series of 12 Patients and Cases in the Literature. BioMed Research International. 2016;2016:e2737295.

13. Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. Rhodococcus equi infection. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10(5):350-359.

14. Stiles BM, Isaacs RB, Daniel TM, et Role of Surgery in Rhodococcus equi Pulmonary Infections. Journal of Infection. 2002;45(1):59-61.

7. INFECCIONES IMPORTADAS

Índice:

7.1. Parásitos importados
7.2. Hongos importados

7.1. Parásitos importados

7.1.1 Malaria

La malaria (especialmente por *Plasmodium falciparum*), constituye una de las infecciones importadas de mayor relevancia debido a su gravedad y frecuencia. Hay actualmente 87 países endémicos, especialmente en África subsahariana y sudeste asiático [1] . En adultos infectados por el VIH hay mayor frecuencia tanto de parasitemia como de paludismo clínico y una mayor gravedad, especialmente si CD4+ <350 células/µl [2] . Los episodios de malaria causan aumentos transitorios de la carga viral de VIH de hasta 1 log.

Las PVVIH viajeras, especialmente inmigrantes que viajan a sus países de origen, deben acudir siempre a una consulta pre-viaje [3] . A los pacientes infectados por el VIH con recuentos bajos de células CD4+ y a las mujeres embarazadas se les debe aconsejar evitar viajar a áreas con transmisión de malaria si es posible (**AIII**).

Debido a que el paciente con malaria se puede deteriorar rápidamente es necesario un alto índice de sospecha diagnóstica y un tratamiento precoz. El tratamiento empírico no debe retrasarse cuando la sospecha de malaria es alta pero los medios diagnósticos no están disponibles o los resultados se van a demorar (**AIII**). Todas las PVVIH con infección confirmada o sospechada por *P. falciparum* deben ser ingresados en el hospital hasta comprobar respuesta al tratamiento (**AIII**). Las indicaciones de tratamiento son las mismas que en personas no infectadas por el VIH (Tabla 1) [4,5] . Tanto en el tratamiento como en la quimioprofilaxis se recomienda consultar las interacciones potenciales entre antimaláricos y antirretrovirales (www.interaccionesvih.com; http://www.hiv-druginteractions.org). No hay ninguna razón para aplazar el inicio del TAR o suspenderlo; no se ha descrito síndrome de reconstitución inmune.

7.1.2 Trypanosoma cruzi

La infección aguda por *Trypanosoma cruzi* es casi exclusiva de zonas endémicas en 21 países, desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Chile y Argentina, excepto Caribe. España es uno de los países no endémicos con mayor número de pacientes o Chagas importado. Suele cursar sin síntomas y unos 60-90 días después de la infección progresa a la forma crónica en ausencia de tratamiento. El 20-30% de los pacientes desarrollarán afectación visceral (principalmente cardiaca) [6] , digestiva (6%) y gran parte del resto quedarán en una fase indeterminada. En nuestro medio, la forma aguda más común es la transmisión materno-fetal y, excepcionalmente, se ha asociado a transfusiones

o trasplante de órganos (cribado serológico en donantes). En los pacientes con infección crónica por *T. cruzi* y VIH ésta protozoosis se comporta como una infección oportunista, por lo que se recomienda hacer cribado serológico en personas procedentes de área endémica (**AIII**) [7] . Las reactivaciones suelen ocurrir en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ <200 células/µl. En este contexto, se manifiestan como afectación del SNC en forma de lesiones ocupantes de espacio (chagomas) y/o meningoencefalitis [8] o miocarditis, arritmias e insuficiencia cardiaca. La infección crónica se diagnostica mediante serología por doble técnica (una PCR negativa no excluye la infección). En la reactivación, la parasitemia es elevada [9] y el diagnóstico se basa fundamentalmente en métodos parasitarios directos (sangre, LCR u otros fluidos biológicos) o en técnicas de amplificación genómica (LCR, lesiones y sangre) o histología. Se considera la terapia antirretroviral como la mejor opción en la prevención de reactivaciones en pacientes coinfectados (**BIII**). Por tanto, y dada la elevada morbimortalidad en reactivaciones del SNC, está justificado el inicio del TAR lo más precoz posible (**AIII**). En los casos en los que esté indicado el tratamiento se recomienda el benznidazol [10] como primera opción frente a nifurtimox, con el que existe menos experiencia (**AIII**) (Tabla 1). No hay prueba de cura.

7.1.3 Strongyloides stercoralis

La estrongiloidiasis es una infección causada por el helminto *Strongyloides stercoralis.* Se trata de una parasitosis que puede cronificarse durante décadas merced a un ciclo autoinfectivo y las manifestaciones clínicas pueden ocurrir muchos años después de haber sufrido la infección inicial, por lo que debe sospecharse después de haber residido o viajado a una zona endémica. La estrongiloidiasis es endémica en zonas rurales de áreas tropicales y subtropicales, siendo América Latina, el sudeste asiático, África y las regiones del Pacífico Occidental las zonas del mundo con mayor número de casos [11] .

La principal vía de adquisición es la cutánea a través de suelos contaminados con heces de un individuo portador. La forma más grave de estrongiloidiasis es el síndrome de hiperinfestación, donde grandes cantidades de larvas acceden al torrente sanguíneo provocando clínica gastrointestinal (dolor abdominal agudo, diarrea, vómitos) y respiratoria (incluyendo síndrome de distrés respiratorio agudo). El síndrome de hiperinfestación es más común en personas en tratamiento corticoideo o coinfectadas por el HTLV-1[12,13] . Aunque la estrongiloidiasis diseminada está descrita en pacientes con infección por VIH, esta presentación clínica es muy

rara y se observa más como un fenómeno de reconstitución inmune que asociado a una inmunodepresión severa [14,15] . El hallazgo de laboratorio más característico es la eosinofilia en sangre periférica, aunque no siempre está presente, y en el síndrome de hiperinfestación puede estar ausente. El diagnóstico se realiza mediante serología y estudio coproparasitológico (observación de larvas en heces y cultivo de heces).

Las indicaciones de profilaxis primaria y tratamiento en pacientes con infección por VIH se resumen en la (Tabla 1).

7.1.4 Esquistosomiasis

La esquistosomiasis, causada por trematodos del género *Schistosoma*, es la enfermedad parasitaria más extendida en el mundo después del paludismo. Está presente en áreas tropicales y subtropicales de África, Sudamérica y Asia[16] (mapa: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html).

La infección se produce por el contacto de la piel con aguas infestadas de lagos y ríos de las zonas endémicas. Puede pasar desapercibida o manifestarse como un exantema pruriginoso conocido como "dermatitis del nadador" [16] . Semanas después, la esquistosomiasis aguda se manifiesta como un cuadro general que incluye fiebre y eosinofilia.

Las dos formas principales de presentación clínica de la infección crónica son la intestinal y la urogenital, siendo *S. mansoni* y *S. haematobium*, respectivamente, las principales especies responsables [16] .

En nuestro medio, la infección afecta mayoritariamente inmigrantes, pero también a expatriados y a viajeros internacionales (habitualmente formas agudas).

Se recomienda el despistaje de la esquistosomiasis en viajeros e inmigrantes procedentes de zonas endémicas mediante cribado serológico y búsqueda de huevos en heces (Asia, Sudamérica y África) y orina (África), aunque no tengan eosinofilia [17] . En pacientes sintomáticos lo ideal es alcanzar el diagnóstico parasitario directo mediante la búsqueda de huevos en orina, heces o tejidos.

El praziquantel (Biltricide®, comprimidos de 600mg, medicación extranjera) es el antiparasitario de elección (**AII**).

La esquistosomiasis favorece la transmisión del VIH ya que se asocia con un mayor riesgo de infección por el VIH y con mayores cargas virales tras la seroconversión [18] .

No obstante, una vez iniciado el TAR, la respuesta virológica parece depender fundamentalmente de este [19] . Por el contrario, la respuesta al praziquantel en pacientes VIH sin TAR, podría ser peor [20] .

7.2. Hongos importados

7.2.1 Histoplasma capsulatum

La histoplasmosis es endémica en algunas regiones de América y también se ha reportado en ciertos países de Asia y África (donde la variedad *duboisii* causa histoplasmosis africana). En Europa se han descrito casos en relación con el aumento de la movilidad mundial, movimientos migratorios y algún caso autóctono [21].

Los factores de riesgo epidemiológico conocidos incluyen ser originario o viajar a zonas endémicas, contacto con deposiciones de pájaros o murciélagos (guano), espeleología y visita a cuevas, tala de árboles y actividades (limpieza, remodelación, demolición) en edificios antiguos [21].

Puede presentarse como infección pulmonar localizada o bien como enfermedad diseminada, incluso con afectación del sistema nervioso central (meningitis). La intensidad de exposición y estado inmunológico condicionan la gravedad presentándose formas más graves en pacientes con CD4+ <150 células/µl [21,22].

Todos los estadios de la enfermedad pueden simular una tuberculosis y se puede presentar coinfección con esta entidad [23].

La profilaxis primaria no está recomendada en España. Se recomienda evitar actividades con los factores de riesgo descritos en zonas endémicas en caso de CD4+ <150 células/µl (**BI**) [22,24].

En la (Tabla 2) se recogen las pautas de inducción y consolidación de tratamiento, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. El tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo antes posible tras el inicio del tratamiento antifúngico en los casos en que no hay afectación del sistema nervioso central (**AIII**). El SRI es poco común en pacientes con SIDA con histoplasmosis. No está claro el papel de los corticoides [23,25].

La profilaxis secundaria con itraconazol está indicada siempre tras completar el tratamiento de consolidación (**AIII**). Se puede suspender con cifras de linfocitos CD4+ >150 células/µl durante al menos 6 meses, carga viral plasmática de VIH indetectable y cultivo de hongos negativo (**AI**). Se debe reiniciar si la cifra de linfocitos CD4+ disminuye por debajo de 150 células/µl (**BIII**) [25].

7.2.2 Coccidioides immitis

La coccidioidomicosis está causada por un hongo que se encuentra en determinadas áreas de Estados Unidos y norte de México. El riesgo de desarrollar coccidioidomicosis

sintomática aumenta en pacientes con < 250 linfocitos CD4+ células/µl [26] . Se han descrito 4 síndromes clínicos: neumonía focal, neumonitis difusa, afectación extratorácica incluyendo meningitis y serología positiva sin manifestaciones clínicas [27] . La profilaxis primaria no está indicada en España.

El tratamiento depende de la forma de presentación [26] (Tabla 2). En casos leves con neumonía focal fluconazol es el tratamiento de elección (**AII**). Los pacientes graves con afectación pulmonar difusa o afectación extratorácica con enfermedad diseminada deben tratarse inicialmente con anfotericina B liposomal (**AII**). No se recomienda diferir el inicio del tratamiento antirretroviral, porque el síndrome de reconstitución es infrecuente.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los casos con fluconazol o itraconazol (**AII**). La duración de la misma dependerá de la gravedad de la enfermedad, como se indica en la (Tabla 2).

7.2.3 Blastomyces dermatitidis

La blastomicosis está causada por la inhalación del hongo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*. Es endémica de determinadas regiones de Estados Unidos (sur y sudeste y regiones de los grandes lagos al norte). Produce un cuadro clínico similar a la histoplasmosis con formas pulmonares o enfermedad diseminada con afectación cutánea, osteoarticular, genitourinaria o del sistema nervioso central. La profilaxis y el tratamiento son similares a los de la histoplasmosis.

7.2.4 Talaromyces marneffei (previamente Penicillium marneffei)

La talaromicosis está causada por un hongo dimórfico endémico del sudeste asiático. Afecta a pacientes con infección avanzada por VIH con < 100 linfocitos CD4+ células/µl [28] . Cursa con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, adenopatías, lesiones cutáneas en forma de pápulas con centro necrótico, afectación respiratoria y gastrointestina [29] .

El tratamiento consiste en una fase de inducción con anfotericina B 2 semanas, una fase de consolidación con itraconazol 10 semanas y una fase de mantenimiento o profilaxis secundaria con itraconazol hasta que la cifra de linfocitos CD4+ sea > 100 células/µl y la carga viral indetectable al menos 6 meses [29] (**AII**). En la (Tabla 2) se especifican las pautas de tratamiento.

Tablas:

Tabla 6. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por parásitos importados

***Plasmodium spp.* (Malaria)**			
Cribado			
Algunos expertos recomiendan cribado de parasitemia asintomática mediante PCR en subsaharianos recién llegados (**CIII**).			
Métodos diagnósticos			
Microscopía (gota gruesa y fina) con determinación de especie y parasitemia (porcentaje de parasitación). Los test rápidos de detección de antígeno pueden ser útiles sobre todo si no hay un parasitólogo experto, pero deben ser seguidos de microscopía. Se puede usar PCR como prueba confirmatoria de especie. El diagnóstico es siempre urgente. La sangre debe extraerse en cuanto se sospeche malaria, haya o no fiebre en ese momento y se debe repetir cada 12-24 horas si persiste sospecha, sobre todo en pacientes que han recibido fármacos antipalúdicos como profilaxis o tratamiento.			
Profilaxis primaria*			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
Prevención de exposición. Consulta pre-viaje sobre la necesidad de quimioprofilaxis y fármaco más indicado. Medidas anti-mosquito: repelentes, manga/ pantalón largo y uso de mosquiteras impregnadas [1].	**Atovacuona-proguanil** (Malarone® 250 mg/100 mg) un comprimido/día. Comenzar 1 día antes de la llegada, administrar durante toda la estancia y continuar 7 días después de abandonar el área malárica (**AIII**) o **Mefloquina** (Lariam® 250 mg), un comp. una vez a la semana. Comenzar 1-2 semanas antes de la llegada, administrar durante toda la estancia y continuar 4 semanas después de abandonar el área malárica (**AIII**) o **Doxiciclina** 100 mg al día. Comenzar 1-2 días antes de la llegada, administrar durante toda la estancia y continuar 4 semanas después de abandonar el área malárica (**AIII**).		No aplicable. En el embarazo está contraindicado el uso de doxiciclina como quimioprofilaxis. La atovacuona-proguanil no se recomienda, aunque se podría valorar su uso si no hay alternativa (**AIII**). Para dosis pediátricas consultar guías. No se debe usar mefloquina en personas con trastornos psiquiátricos.
Tratamiento			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	**Comentarios**
Malaria grave. Uno o más de: • GCS<11 en adultos o Blantyre coma score< 3 en niños. • Postración • >2 convulsiones en 24 h • Acidosis: EB > 8 mEq/L o bicarbonato plasmático < 15 mmol/L o lactato venoso ≥ 5 mmol/L. • Hipoglucemia (<40 mg/dL) • Anemia grave Hb ≤ 5 g/dL o Hto ≤ 15% en niños < 12 años (< 7 g/dL y < 20% en adultos) con parasitemia > 10.000/ul (0.2%) • Creatinina > 3 mg/dL o urea >120 mg/dL • Bilirrubina >3 mg/dL con parasitemia>100.000/µl (2%) • Edema de pulmón en Rxtx o SatO2 < 92% con FR > 30/min • Sangrado significativo • Shock: relleno capilar≥ 3 seg o TAS< 70 mmHg en niños o < 80 mmHg en adultos con signos de mala perfusión • Hiperparasitemia: P. falciparum> 10% en semi-inmunes o >2% en no inmunes.	**Artesunato** iv 2,4 mg/kg iv, y repetir dosis a las 12 h, 24 h y cada 24h hasta que se pueda iniciar el tratamiento oral. Se debe administrar un mínimo de 24 h (3 dosis). Siempre debe administrarse tratamiento secuencial tras el artesunato iv (**AIII**). En niños <20 kg la dosis de artesunato debe ser de 3 mg/kg.	**Quinina iv** 20 mg/kg dosis inicial a pasar en SG5% en 4 h, seguido de 10 mg/kg en 4 h cada 8 h (máximo 1.800 mg/día) asociado a clindamicina iv 10mg/kg/12h o doxiciclina 100mg/12h durante 7 días. Cuando se administra quinina iv hay que vigilar la aparición de hipoglucemia y arritmias cardiacas. No dar dosis de carga y comenzar con 10 mg/kg si el paciente ha sido expuesto a cloroquina, quinina oral o mefloquina (**AIII**).	El artesunato se considera el fármaco de elección en malaria grave en cualquier trimestre del embarazo.
Malaria no grave por *Plasmodium falciparum*	**Dihidroartemisina-piperaquina** (Eurartesim® 40 mg/320 mg) < 75 kg, 3 comp/día x 3 días (total 9 comp) 75-100 kg, 4 comp/día x 3 días (total 12 comp). En ≥100 kg valorar 5 comp/día x 3 días (total 15 comp) o prolongar tratamiento 1-2 días o **Artemeter-lumefantrina** (Riamet® 20 mg/120 mg) 4 comp a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h (total 24 comp) **(AIII)**	**Atovacuona-proguanil** (Malarone® 250 mg/100 mg) 4 comp/día x 3 días (total 12 comp) o **Sulfato de quinina** (comp. 300-325 mg) 2comp/8 h + doxiciclina 100 mg/12 h x 7 días (total 56 comp) **(AIII)**	Los derivados de la artemisinina están contraindicados durante el primer trimestre del embarazo, aunque cada vez hay más evidencias de su seguridad. En estos casos se recomienda sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comp/8 h + clindamicina oral 450 mg/8 h durante 7 días. Para dosis pediátricas, consultar guías. Dihidroartemisina-piperaquina se debe administrar en ayunas (3 horas antes y después) y evitar comidas ricas en grasas. No administrar si síndrome de QT largo congénito o fármacos que alargan el QT
Malaria no grave por *P.vivax, P. ovale, P. malariae o P. knowlesi* sensible a cloroquina	**Dihidroartemisina-piperaquina** (Eurartesim®) o **Artemeter-lumefantrina** (Riamet®) igual que en *P. falciparum* o **Cloroquina oral** (Resochin® o Dolquine® 155 mg base) a dosis inicial de 4 comp, seguido de 2 comp a las 6, 24 y 48 h (4 + 2 + 2 + 2 = 10 comp). Usar cloroquina solo si hay certeza sobre la especie y procede de un área con sensibilidad a cloroquina, en el resto se deben usar derivados de la artemisina. Si *P. vivax*: añadir primaquina (Primaquine® 7,5 mg base) 30 mg base = 4 comp/día x 2 sem Si *P. ovale*: añadir primaquina (Primaquine® 7,5 mg base) 15 mg base = 2 comp/día x 2 sem (**AI**)		En el primer trimestre de embarazo usar cloroquina o, en casos de resistencia, quinina. La primaquina puede causar anemia hemolítica grave en personas con deficiencia de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), antes de prescribirla hay que determinar niveles de G6PDH. La primaquina está contraindicada en el embarazo por riesgo de anemia hemolítica en el feto. En mujeres embarazadas para prevenir las recaídas se dará cloroquina oral 2 comp. (300 mg) semanales hasta el parto o fin de la lactancia o mefloquina semanal en áreas de resistencia a cloroquina.
***Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas)**			
Cribado			
Cribado serológico en pacientes procedentes de área endémica (**AIII**)			
Métodos diagnósticos			
En reactivaciones: visualización del tripomastigote (sangre, LCR, otros fluidos) o pruebas de PCR (LCR, lesiones, sangre) o histología			
Profilaxis primaria y prevención enfermedad			
Indicación	**Primera elección**	**Segunda elección**	
Prevención de exposición: Evitar las picaduras del vector y consumo de zumos	El TAR precoz evita la inmuno		

Tabla 6. Pautas recomendadas para la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por hongos importados

Histoplasma capsulatum

Cribado

No indicado

Métodos diagnósticos

n del cultivo y microscopía directa de sangre, fluidos o tejidos ("gold estándar"). Pruebas serológicas.

Profilaxis primaria

cada en nuestro país. Se recomienda evitar actividades con los factores de riesgo epidemiológicos conocidos en zonas endémicas en caso de CD4+ erse en cuenta en caso de viaje.

Tratamiento

Indicación	Primera elección	Segunda elección	Comentarios
l pulmonar grave o diseminada	**Inducción**: Anfotericina B liposomal (3 mg/kg) iv x 2 semanas o hasta la mejoría (**AI**) seguido de: **Consolidación**: Itraconazol 200 mg/8 horas vo durante 3 días y posteriormente 200 mg/12 horas vo durante un mínimo de 12 meses (**AI**)	**Inducción**: Anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día) iv x 2 semanas o hasta mejoría (**AIII**) seguido de: **Consolidación**: Itraconazol 200 mg/8 horas vo durante 3 días y posteriormente 200 mg/12 horas vo x 12 meses (**AI**)	- Se debe iniciar el TAR tan pronto c posible tras iniciar tratamiento antifú síndrome de reconstitución es infrec - Hay que tener en cuenta las intera azoles y antiretrovirales. - Deben monitorizarse los niveles pl azoles: - Itraconazol a las 2 semanas de i tratamiento ya que la absorción es recomienda alcanzar niveles entre - Posaconazol a los 5 días de inici tratamiento. Se recomiendan conc µg/ml. - Voriconazol a los 5 días de inicio Se recomienda mantener niveles
	Inducción: Anfotericina B liposomal (5mg/kg) iv x 4-6 semanas **(AIII)** seguido de: **Consolidación:** Itraconazol 200 mg/8 horas vo posteriormente 200 mg/12 horas vo durante un mínimo de 12 meses y resolución de las alteraciones de LCR **(AIII)**		
l pulmonar leve	Itraconazol 200 mg/8 h durante 3 días seguido de 200 mg/12 h vo durante un mínimo de 12 meses (**AII**)	- Posaconazol 300 mg/12 h 1 día, seguido de 300 mg/día vo (**BIII**) - Voriconazol 400 mg/12 h vo x 1 dia seguido de 200 mg/12 h vo (**BIII**)	

Profilaxis secundaria

dicaciones	Primera elección	Segunda elección	Suspender/Reinici
eses de tratamiento ción diseminada eningits (**AIII**) da a pesar de o inicial apropiado	Itraconazol 200mg/24h vo (**AIII**)	- Posaconazol 300 mg/24h vo (**BIII**) - Voriconazol 200 mg/12 h vo (**BIII**)	- Se puede suspender con cifras CD4+ >150 cél/µl durante al me carga viral plasmática de VIH ind cultivos de hongos negativos (**AI** - Se debe reiniciar si la cifra de li vuelve a caer por debajo de 150

sulatum es resistente a equinocandinas. En general la combinación del cultivo y microscopía directa es diagnóstica en la gran mayoría de los pacientes con SIDA con e La serología tiene un 50% de sensibilidad. El método de diagnóstico más sensible para la enfermedad diseminada es la detección del antígeno de *Histoplasma* en sangr todos los centros. Aunque se puede realizar PCR en las muestras, no es una técnica validada para el diagnóstico, aunque en muestras respiratorias tiene una sensibili

Coccidioides immitis

Cribado

No indicado en España. Se puede considerar en personas que procedan de las áreas endémicas de Estados Unidos

Métodos diagnósticos

Test serológico. Cultivo de la muestr

Bibliografía:

1. World malaria report 2020 [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Disponible en: https://www. int/publications/i/item/9789240015791

2. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. AIDS [Internet]. 2009 Sep 24 [cited 2017 Jun 13];23(15):1997–2004. Disponible en: http://www.ncbi.nlm. gov/pubmed/19654499

3. Morales R, Rodriguez N, Otero S, et Guía de recomendaciones para la prevención de la malaria en viajeros [Internet]. Barcelona: Esmon Publicidad, S.A.; 2019. 1–136 p. Disponible en: http://www.semtsi.es/84/activos/texto/wsemt_pdf_1602-I3GIiR67BpA4wf2K.pdf

4. WHO Guidelines for malaria [Internet]. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 0 IGO. 2021 [cited 2021 Jun 15]. p. 1–210. Disponible en: https://www. who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria

5. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, et al. [Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI)]. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Apr 4];33(6):e1–13.

6. Rassi Jr, A. Rassi, JA Marín-Neto. Chagas disease. Lancet 2010;375: 1388-402.

7. Pérez-Molina. Management of Trypanosoma cruzi coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. Curr Opin Infect Dis 2014; 27:9–15.

8. Bisio, J. Altcheh, J. Lattner et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. Emerg Infect Dis 2013;19(9):1490-1492.

9. Molina, F. Salvador, A. Sánchez-Montalvá. Actualización en enfermedad de Chagas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016;34(2):132-138.

10. CA Morillo, Marin-Neto, A. Avezum et al. Randomized trial of benznidazole for

11. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, et al. The Global Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection. Pathogens 2020; 9.

12. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clinical Microbiology Reviews 2004; 17:208-217.

13. Porto MA, Alcântara LM, Leal M, et Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T cell lymphotrophic virus type I. Am J Trop Med Hyg 2005; 72:124.

14. Bar-Yoseph H, Zohar Y, Lorber M. Strongyloidiasis-Related IRIS. J Int Assoc Provid AIDS Care 2017; 16:8.

15. Kim AC, Lupatkin Strongyloides stercoralis infection as a manifestation of immune restoration syndrome. Clin Infect Dis 2004; 39:439.

16. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE et Human schistosomiasis. Lancet. 2014; 383 (9936): 2253-64.

17. Advice Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. 2018.

18. Patel P, Rose CE, Kjetland EF, Downs JA et Association of schistosomiasis and HIV infections: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021; 102: 544-553. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.088

19. Masikini P, Colombe S, Marti A et al. Schistosomiasis and HIV-1 viral load in HIV- infected outpatients with immunological failure in Tanzania: a case-control study. BMC Infect Dis. 2019; 19: 249. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3876-8

20. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et Schistosomiasis and HIV in Rural Zimbabwe: Efficacy of Treatment of Schistosomiasis in Individuals with HIV Coinfection. Clin Infect Dis, 2006; 42 (12):1781-1789. https://doi.org/10.1086/504380.

21. Adenis AA, Aznar C, Couppié Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. Curr Trop Med Reports [Internet]. 2014;1(2):119–28. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40475-014-0017-8

22. Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, et al. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2020;12:113–25.

23. Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with Washington, D.C.: Pan American Health Organization and World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

24. Norman FF, Martín-Dávila P, Fortún J et Imported histoplasmosis: two distinct profiles in travelers and immigrants. J Travel Med. 2009;16(4):258–62.

25. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. Cochrane database Syst Rev. 2020 Apr;4(4):CD013594.

26. Ampel NM, Dols CL, Galgiani Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. Am J Med. Mar 1993;94(3):235-240.

27. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. Medicine (Baltimore). Nov 1990;69:384-391.

28. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/ Adult_OI.pdf. Acceso: 25-06-2021. Pag F1-F8 y Pag Z1-Z12.

29. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated Penicillium marneffei infectionin southeast Asia. Lancet. 1994;344(8915):110-113

30. Le T, Van Kinh N, Cuc NTK, et al. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV- Associated Talaromycosis. N Engl J Med 2017;376: 2329-2340

8. VACUNACIÓN

Ver Tabla 8 sobre vacunación.

Tablas:

Tabla 8. Vacunación en adultos con Infección por VIH

rganismo	Indicación	Dosis	Periodicidad	Anticuerpos pre/post	Come
co *oniae*)	Al diagnóstico y/o tras iniciar TAR	Pauta secuencial: VPC13 (vacuna neumocócica conjugada) +VPP-23 (vacuna neumocócica polisacarida) (Si vacunado con VPP-23; intervalo mínimo 12 meses antes de vacunación con VPC-13)	Intervalo mínimo 8 semanas; máximo 12 meses Dosis de recuerdo de VPP-23, 5 años desde la dosis anterior (máximo 3 dosis en la vida, una ≥65 años)	No	
rganismo	**Indicación**	**Dosis**	**Periodicidad**	**Anticuerpos pre/post**	**Come**
)	> 6 meses, incluidas embarazadas	Vacuna inactivada (tretravalente si es posible) o recombinante 1 dosis	Anual	No	Contraindicac vivas o atenu
B	Vacuna preferentemente de alta dosis (40 µg) o vacuna adyuvada con AS04C215	3-4 dosis	(0, 1, (2) y 6 meses) Dosis de recuerdo si título de anticuerpos <10 U/L	Pre/post (4-8 semanas desde última dosis). Si no responde, 3 dosis adicionales cada 4 semanas.	Algunas guía vacunación c anti-HBc posi aislada.
A	Vacuna monovalente (vacuna combinada hepatitis A+ hepatitis B). La respuesta inmune es más débil con la combinada.	CD4+ >350 cél/µl, 2 dosis CD4+ <350 cél//µl, 3 dosis	(0, 6-12 meses) (0, 1 y 6 meses) Dosis de recuerdo cada 10 años si persiste riesgo de exposición.	Pre/post	Priorizar la va en hepatópat que tienen se hombres, UD hemoderivad que viajen a z endémicas.
iloma VPH)	Vacuna cuadrivalente ≤26 años hombres y mujeres cualquier carga viral o nivel de CD4+, con/sin TAR	3 dosis	(0,1-2, 6 meses)	No	Vacuna cuad segura e inm en la infancia adulta con int VIH. Utilizar r si es posible. comunidades hasta los 45 a sujetos con d de alto grado beneficiarse completa (3 d prevención se
rganismo	**Indicación**	**Dosis**	**Periodicidad**	**Anticuerpos pre/post**	**Come**
oco *gitidis*)	Vacuna meningocócica conjugada (Men ACWY)	2 dosis	(0, 2 meses) Se valorará dosis de recuerdo a los 5 años	No	Mayor riesgo enfermedad i incluso en ép La vacuna m grupo B

observado, ocasionalmente, un aumento transitorio de la carga viral del que no se derivarían consecuencias clínicas. En general, los títulos de anticuerpos por vacunaciones previas se pueden incrementar tras el TAR, incluso sin la necesidad de una dosis de recuerdo. La respuesta a las vacunas es, en general, mejor en pacientes con ≥ 3 meses de TAR, específicamente después de la mejora del porcentaje de CD4+ (de forma óptima ≥14%) y la reducción de la carga viral (<1000 copias/ml); es por ello que a veces se prefiere esperar a vacunar al inicio de TAR, si bien habrá que evaluar el balance riesgo-beneficio que constituye la espera en estas personas.(1) Las vacunas inactivadas son seguras, mientras que las vacunas atenuadas triple vírica y varicela están contraindicadas en los estadios de inmunodepresión grave (CD4+ <200 cél/µl). Se recomienda que los convivientes de las personas con infección por VIH estén correctamente inmunizados frente a la gripe, triple vírica y varicela. Para la vacunación relacionada con los viajes, se recomienda remitir a una consulta especializada.

9. DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA (CONFLICTOS DE INTERÉS)

Alex Almuedo Riera.

Ha recibido ayudas para realización de actividades docentes de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare y Janssen Cilag; compensación económica por presentaciones con fines educacionales de Gilead Sciences y Jansen Cilag; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. No conflictos de interés en relación con este documento.

Juan Ambrosioni.

Ha recibido fondos para investigación de Gilead Sciences, ViiV Healthcare, ha participado en Advisory Boards para Gilead Sciences, ViiV Healthcare y Janssen Pharmaceuticals y ha sido miembro de Data Safety Monitoring Boards para HIPRA y Grifols, todo fuera de los temas tratados en las guías.

Pablo Bachiller Luque.

No conflictos de interés en relación con este documento.

Otilia Bisbal Pardo.

Ha recibido honorarios por ponencias científicas, así como becas para asistencia a congresos científicos, de Gilead Sciences y ViiV, y ha participado en cursos de formación organizados por ViiV, MSD y Gilead Sciences.

Noemí Cabello Clotet.

No conflictos de interés en relación con este documento.

Miguel Cervero Jiménez.

Ha participado como consultor de Janssen, VIIV, MSD y GILEAD.

Fernando Dronda Núñez.

No conflictos de interés en relación con este documento.

Vicenç Falcó Ferrer.

He recibido honorarios por participación en reuniones científicas (Janssen-Cylag, Merck Sharp&Dohme, ViiV Healthcare).

A través de su Institución ha recibido subvenciones para proyectos de investigación: Gilead Sciences; contratación de personal para apoyo a la investigación: Merck Sharp&Dohme, ViiV Healthcare; organización de cursos formativos: ViiV Healthcare, Gilead Sciences. Hae

recibido subvenciones para asistencia a congresos: Janssen-Cylag, Gilead Sciences, becas GESIDA.

Silvia García Bujalance.

Sin conflictos de interés.

Alejandra Gimeno García.

Ha recibido financiación para asistencia a congresos, y honorarios por labores de consultoría o ponencias de los laboratorios Gilead Sciences, Janssen Cilag, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme y ViiV Healthcare, no relacionadas con el presente documento.

Ángela Gutiérrez Liarte.

Ha recibido subvenciones y honorarios personales de Gilead, Janssen y Merck, no relacionados con el presente trabajo.

Arkaitz Imaz Vacas.

Ha disfrutado de ayudas para investigación clínica de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha efectuado labores de consultoría para Gilead Sciences, Thera Technologies y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; compensación económica por presentaciones con fines educacionales de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Thera Technologies; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. No conflictos de interés en relación con este documento.

Ana Lozano Serrano.

Sin conflictos de interés.

Jara Llenas García.

Ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Pfizer, MSD, Gilead, Viiv y Janssen y compensación económica por charlas por Gilead y Janssen. No conflictos de interés en relación con este documento.

Álvaro Mena de Cea.

Ha recibido honorarios como ponente y/o labores de asesoría de Abbvie, Gilead, Janssen, MSD y ViiV. He recibido financiación para el desarrollo de proyectos de investigación de Abbvie, Gilead, Janssen y ViiV.

José Mª Miró Meda.

Ha recibido compensación económica por tareas de consultoría y/o ayudas para investigación clínica de AbbVie, Angelini, Contrafect, Cubist, Genentech, Gilead Sciences, Jansen, Lysovant, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, y ViiV Healthcare, sin relación con el presente documento.

Ha recibido una beca de investigación personal 80:20 del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, during 2017–22.

María Asunción Pérez-Jacoiste Asín.

Ha recibido ayudas de investigación de GIlead.

Azucena Rodríguez Guardado.

Ha recibido becas de investigacion de Gilead y ayuda para congresos de Pzifer y MSD.

Alejandro Salinas Botrán.

Sin conflictos de interés.

Miguel Torralba.

Ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead, Janssen, MSD,y Viiv y compensación económica por ponencias de Gilead, Janssen, MSD,y ViiV. No conflictos de interés en relación con este documento.

Maria Eulalia Valencia Ortega.

Ha recibido compensación económica por charlas y labores de asesoría, así como ayuda para asistencia de Congresos por parte de MSD, ViiV Healthcare, Janssen Cilag y Gilead Sciences. No presenta ningún conflicto de interés en relación con el presente documento.

María Velasco Arribas.

Ha recibido ayudas para investigación clínica del Instituto de Salud Carlos III y de Gilead Sciences; ayudas para realización de actividades docentes de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare y Janssen Cilag; compensación económica por presentaciones con fines educacionales de Gilead Sciences; y para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. No conflictos de interés en relación con este documento.