

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA**

***“INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO DE
GRAN ACTIVIDAD EN LA INCIDENCIA DE LAS
INFECCIONES OPORTUNISTAS Y NEOPLASIAS
ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y EN LA
MORTALIDAD”***

TESIS

presentada por

José Bernardo Pérez Cuevas

para optar al grado de Doctor en Medicina

Barcelona, Noviembre, 2001

El Dr. José María Gatell Artigas, **Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona**, el Dr. José M^a Miró Meda, **Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Barcelona** y el Dr. Esteban Martínez Chamorro, **Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Barcelona**.

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada "**Influencia del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la incidencia de infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por VIH-1 y la mortalidad**", ha sido realizada por **José Bernardo Pérez Cuevas** y dirigida por los que suscriben, siendo apta para ser leída ante el Tribunal correspondiente, con la aspiración de obtener el grado de **Doctor en Medicina y Cirugía**.

Lo que se hace constar a efectos oportunos, en Barcelona a 28 de Octubre de 2001.

Fdo: JM Gatell

Fdo: JM^a Miró

Fdo: E. Martínez

Directores:

Dr. J. M^a Miró Meda

- Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona
- Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona
- Consultor del Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

Dr. Esteban Martínez Chamorro

- Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de
Barcelona
- Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona
- Especialista Senior del Servicio de Enfermedades
Infecciosas. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

Tutor:

Dr. J. M^a Gatell Artigas

- Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona
- Profesor Asociado de Universidad de Barcelona

- Consultor Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

DEDICATORIAS

A **Elva**, mi esposa

Con todo el amor de que soy capaz y consciente de que sin su apoyo, amor y comprensión no hubiese podido lograr este reto.

A **Elizabeth** y **Elva**, mis hijas

Por ser fuente de alegría y fuerza de superación permanente en nuestro hogar, que permitió iniciar este proyecto.

A mis padres, **Salomón** y **Asunción**

Por el amor, apoyo y ejemplo que nos han dado a sus hijos.

A mis hermanos, **José Luis**, **Josefita**, **Salvador**, **Oswaldo**, **Salomón** y

Delia

Por todas las vivencias y cariño que nos unen.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Puebla y a la Secretaría de Educación Pública, México: Instituciones que me apoyaron con la beca para efectuar los estudios de doctorado fuera del país.

A la Universidad de Barcelona, al Hospital Clínic i Universitari y los servicios en donde tuve que rotar en mi formación (Microbiología, Dermatología, Hematología, Oncología, Reumatología, Inmunología), por aceptarme como becario en sus instalaciones, durante estos años.

Al Servicio de Enfermedades Infecciosas donde fui aceptado para hacer la tesis doctoral.

Al Dr. Eladio Soriano Marín, como jefe del servicio.

Al Dr. J M^a Gatell Artigas, por haber aceptado ser mi tutor, aportando a mi trabajo y formación su experiencia y conocimientos.

Al Dr. J M^a Miró Meda, como director de mi tesis, y de quien debo agradecer sus enseñanzas, su dedicación y ejemplo en el manejo de los pacientes.

Al Dr. Esteban Martínez Chamorro, como director de mi tesis y sin duda una de las personas más humanas que he conocido, además de haber sido un gran apoyo en la elaboración de este trabajo y una de las personas de quien más aprendí del manejo de pacientes con VIH/SIDA, por la convivencia y trabajo diarios.

Al Dr. Josep Mallolas Masferrer, coordinador del Hospital de Día de VIH, de quien debo agradecer sus enseñanzas, su amistad y su aceptación en el servicio para trabajar la mayor parte de mi tesis en la unidad.

A Elisa De Lazzari, de la Unidad de Epidemiología y Bioestadística del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer de la Fundació Clínic, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico de los datos de tesis.

Debo mencionar también, mi agradecimiento a los compañeros médicos del Hospital de Día por haberme brindado su amistad, compañerismo, apoyo y experiencia durante mi estancia: Monçe Loncá; M^a Luisa Lozano; Elisabeth Buirá; Mercedes García; Ana Del Río; Ana Milinkovic; Javier Murillas, José Luis Blanco; Alex Soriano y Miguel Angel García.

Al Dr. Felipe García, por sus enseñanzas en mi rotación en sala de hospitalización de pacientes VIH+, estando seguro que es un gran médico y una excelente persona.

Mi agradecimiento y reconocimiento al Servicio de Enfermería, en especial a Teresa Faura, Ana Rodríguez y Merçe Poal, por la profesionalidad con que llevan su a cabo su trabajo en beneficio de los pacientes.

A las secretarias, del Hospital de Día, de Sala y del Servicio, especialmente a M^a Antonia Rodríguez J, Flavia Invernizzi y Ana Gutiérrez a quienes no pocas veces me auxiliaron con mis informes y trámites.

Existe una gran cantidad de personas a las que quisiera agradecer en estas líneas, y a las que pido disculpas por no hacerlo en forma individual, pero para todos ustedes, todo mi agradecimiento sincero por haber compartido conmigo algún momento de mi estancia en este hospital y en esta ciudad.

A los laboratorios médicos que me apoyaron con la asistencia a congresos, cursos o información científica de temas médicos específicos. En especial a los Laboratorios Boehringer-Ingelheim y sus representantes: Sr. Jordi Jorba Picanyol y José M^a Masip Tur, por su gran profesionalidad y calidad humana.

Por último, mi agradecimiento a todos los pacientes con infección por el VIH/SIDA, por permitirme compartir con ellos sus dolencias o sus logros, esperando haber contribuido un poco en su lucha contra esta enfermedad.

MOTIVACIÓN PERSONAL

Las metas en la vida de cada persona están supeditadas a lo que se quiere hacer por un lado y a lo que se puede hacer por el otro, siendo esto lo maravilloso de la existencia humana (tomándolo como un reto positivo), dependiendo de las prioridades que uno mismo se ha trazado; menciono esto por que cuando estaba como alumno de medicina (ya hace algunos años), en las aulas de la Facultad, tenía la ilusión de terminar la carrera, iniciar la especialidad y después hacer estudios de posgrado (master, doctorado). Esta idea se quedó al principio, en eso “una ilusión” por que al terminar la carrera había que dar prioridad a la supervivencia y me vi en la necesidad de trabajar, pero sin olvidar aquellas metas de estudiante, así que con esfuerzo y perseverancia fui consiguiendo mis propósitos. En 1981 ingresé al Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Puebla como docente.

Las experiencias en la docencia y los deseos de superación que de estudiante había tenido, me estimularon para hacer la especialidad en Inmunología Clínica, rama de la medicina relacionada con las inmunodeficiencias, entre otros tópicos, en donde se enmarca la infección por VIH/SIDA, enfermedad de la que mi país, México con 97 millones de habitantes y mi Estado, Puebla con 5 millones según estimaciones oficiales del último censo del 2000 no están a salvo, como en muchas otras regiones del mundo, con las características propias de un país en vías de desarrollo que se desenvuelve en un contexto político, social, cultural y económico propios, que se reflejan en la forma de abordar al paciente con infección por el VIH (46 263 según estimación oficial al 3er trimestre del

2000). Por ejemplo, en México se tiene una prevalencia de VIH del 15% en hombres que tienen sexo con hombres y 6% en usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP), mientras que la prevalencia para mujeres embarazadas es del 0,09%. La prevalencia en población adulta de 15 a 49 años de edad es del 0,28%. Con estos datos y desde un punto de vista particular y sobretodo humano considero que los profesionales dedicados a la atención de estos pacientes debemos estar preparados profesionalmente para ejercer dignamente la profesión y la especialidad. En este contexto y con las metas marcadas desde la juventud, me decidí a hacer el doctorado en el tema VIH/SIDA, estando totalmente seguro que la experiencia en esta disciplina será de beneficio personal, para la Institución donde presto mis servicios (Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Puebla, México) y para las personas de mi país que sufren esta enfermedad.

Es indudable que la decisión de hacer estos estudios en el extranjero no me fue fácil, por que había que separarme temporalmente de mi familia, del trabajo y los pacientes, no obstante, gracias al apoyo de mi esposa y mis dos hijas, tomamos juntos la decisión de seguir adelante y realizar lo que me parecía un sueño, por tanto, el mérito es familiar y no personal.

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ABV: adriamicina, bleomicina y vinblastina

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina

ACTG: AIDS Clinical Trial Group

ACVB: doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, carmustina, bleomicina, prednisona o etopósido.

ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADNb: ácido desoxirribonucleico ramificado

ADNc: ácido desoxirribonucleico circular

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral

Ag p24: antígeno p24

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Anti-VHBc: anti core del virus de la hepatitis B

APV: amprenavir

ARC: *American Red Cross*

ARN: ácido ribonucleico

AZT: zidovudina

BCG: Bacilo de Calmette-Guerin

bDNA: branched-DNA

BID: dos veces al día

BV: bleomicina y vinplastina

CARICOM: Comunidad del Caribe

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention (Centro para el control y prevención de las enfermedades de los EE.UU)

CEOP: ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina y prednisolona.

CMV: citomegalovirus

CNTS/PEI: *Centre National de Transfusion Sanguine*

COPP/ABV: ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona/adriamicina, bleomicina, vinblastina.

CRSS: *Consortium for Retrovirus Serology Standardization*

CTL: linfocitos T citotóxicos

CV: carga viral

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona

d4T: estavudina

ddC: zalcitabina

ddl: didanosina

DDS: dos días a la semana

DLV: delavirdine

EBV: virus Epstein-Barr

EE.UU: Estados Unidos de Norteamérica

EFV: efavirenz

EH: enfermedad de Hodgkin

EIA: *enzyme immunoassay*

ETS: enfermedad de transmisión sexual

FCR: formas circulantes recombinantes

FDA: *Food and Drug Administration*

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas

GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos

gp120: glucoproteína 120

gp160: glucoproteína 160

gp41: glucoproteína 41

HAART: highly active antiretroviral therapy

HLA: antígenos de leucocitos humanos

IDV: indinavir

IFI: *indirect immunofluorescence*

Ig: inmunoglobulina

IgA: inmunoglobulina A

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IL: interleucinas

IM: intramuscular

IO: infecciones oportunistas

IP: inhibidores de proteasas

IV: intravenosa

LB: linfocitos B

LCP: linfoma cerebral primario

LCR: *lygase chain reaction*

LGP: linfadenopatía generalizada persistente

LIA: *line immunoassay*

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

LNH: linfoma no Hodgkin

LT: linfocitos T

LTNP: no progresor a largo tiempo

LTR: secuencias repetidas largas

MAC: Complejo *Mycobacterium avium*

MACOP-B: metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina.

MAI: *Mycobacterium avium* complex

M-BACOD: metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona.

MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona.

NASBA: *nucleic acid sequence based amplification*

NFV: nelfinavir

NK: natural killer

NNITI: No nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

NVP: nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONG: organización no gubernamental

ONUSIDA: Organización de las Naciones Unidas (SIDA)

p17: proteína 17

p24: proteína 24

p31: proteína 31

p40: proteína 40

p51: proteína 51

p55: proteína 55

p66: proteína 66

PAS: para-aminosalicílico

PCP: neumonía por *Pneumocystis carinii*

PCR: *polimerase chain reaction*

PIB: producto interno bruto

ProMACE-CytaBOM: prednisona, metrotexate, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido-citarabina, bleomicina, vincristina y metrotexate

QD: Una vez al día

RIPA: *radioimmunoprecipitation assay*

RM: resonancia magnética

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa mediante retrotranscripción previa de ARN a ADNc

RTV: ritonavir

Sem: semanal

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SK: sarcoma de Kaposi

SNC: Sistema nervioso central

SQV: saquinavir

TARV: tratamiento antirretrovírico

TC: tomografía computarizada

TDS: tres días a la semana

Th1: linfocito T cooperador 1 (helper 1)

TH2: linfocito T cooperador 2 (helper 2)

TI: transcriptasa inversa

TID: tres veces al día

TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoxazol

TNF: factor de necrosis tumoral

TNM: tumor-nódulo-metástasis

UDS: un día por semana

VHA: virus de la hepatitis A

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHH-8: virus herpes humano, tipo 8

VHS: virus herpes simple

VIH: Virus de la inmunodeficiencia adquirida

VVZ: virus varicela zoster

WB: *Western blot*.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
ÍNDICE	1
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
1.1. AGENTE DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	7
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	12
1.2.1. Mundial	
1.2.2. España	
1.2.3. <i>EEUU</i>	
1.2.4. México	
1.3. HISTORIA NATURAL DE INFECCIÓN POR VIH-1	21
1.4. CLASIFICACIÓN DE INFECCIÓN POR EL VIH-1	24
1.5. INMUNOPATOLOGÍA	26
1.6. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH-1	29
1.6.1. Transmisión parenteral	
1.6.1.1. En ADVP	
1.6.1.2. En hemofílicos, transfusión y derivados	
1.6.2. Transmisión sexual	
1.6.2.1. Relaciones homosexuales	
1.6.2.2. Relaciones heterosexuales	
1.7. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO (VIH)	35
1.7.1. Diagnóstico serológico	
1.7.2. Pruebas de <i>screening</i>	
1.7.3. Pruebas combinadas	
1.7.4. Pruebas de confirmación	
1.8. TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO	42
1.8.1. Tipos de tratamiento antirretrovírico	

- 1.8.2. Tratamiento en la infección aguda por el VIH-1
- 1.8.3. Tratamiento en infección crónica
- 1.8.4. Recomendaciones del tratamiento antirretrovírico
- 1.8.5. Cuándo iniciar el tratamiento antirretrovírico
- 1.8.6. Combinaciones de antirretrovíricos a utilizar
- 1.8.7. Cómo monitorizar la eficacia del TARV
- 1.8.8. Respuesta virológica (carga viral plasmática) del VIH-1
- 1.8.9. Periodicidad de los controles
- 1.8.10. Respuesta inmunitaria (linfocitos T CD4+)
- 1.8.11. Respuesta clínica del paciente
- 1.8.12. Pretratados
- 1.8.13. Fracaso terapéutico del TARV
- 1.8.14. Recomendaciones generales de cambio (TARV)
- 1.8.15. Cambio de TARV tras primer fracaso con IPs.
- 1.8.16. Cambio de TARV tras más de un fracaso
- 1.8.17. Resistencia del virus del VIH-1
- 1.8.18. Detección de resistencias del VIH-1
- 1.8.19. Significado clínico de las resistencias del VIH-1
- 1.8.20. Aplicaciones en la práctica clínica
- 1.9. INFECCIONES OPORTUNISTAS 75
 - 1.9.1. Generalidades
 - 1.9.2. Hitos en la evolución de las infecciones oportunistas
 - 1.9.3. Epidemiología de las infecciones oportunistas
 - 1.9.4. Enfermedades definatorias de SIDA
 - 1.9.5. Manifestaciones clínicas de infecciones oportunistas

1.9.6.	Prevención de las infecciones oportunistas	
1.9.6.1.	Profilaxis primaria	
1.9.6.2.	Profilaxis secundaria	
1.9.7.	Avances en la profilaxis	
1.9.7.1.	Profilaxis de infecciones causadas por virus	
1.9.7.1.1.	Citomegalovirus (CMV)	
1.9.7.1.2.	Otros virus	
1.9.7.2.	Profilaxis contra bacterias y micobacterias	
1.9.7.2.1.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
1.9.7.2.2.	Complejo <i>Mycobacterium avium</i>	
1.9.7.2.3.	Otras bacterias	
1.9.7.3.	Profilaxis de infecciones por hongos	
1.9.7.3.1.	Cándida spp	
1.9.7.3.2.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
1.9.7.3.3.	Otros hongos	
1.9.7.4.	Profilaxis de las infecciones por parásitos	
1.9.7.4.1.	<i>Pneumocystis carinii</i>	
1.9.7.4.2.	<i>Toxoplasma gondii</i>	
1.9.7.4.3.	<i>Leishmania spp.</i>	
1.9.7.4.4.	Otros parásitos	
1.10.	CÁNCER ASOCIADO AL VIH-1	123
1.10.1.	Sarcoma de Kaposi	
1.10.2.	Linfomas	
2.	HIPÓTESIS	157
3.	OBJETIVOS	159

3.1.	PRINCIPALES	
3.2.	SECUNDARIOS	
4.	PACIENTES Y MÉTODOS	161
5.	RESULTADOS	166
6.	DISCUSIÓN	200
7.	CONCLUSIONES	241
8.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	244
8.1.	TABLAS	245
8.2.	FIGURAS	249
9.	BIBLIOGRAFÍA	251

1. *REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*

1.1. AGENTE DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Infección causada por el VIH-1 que origina una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde estado de portador asintomático hasta procesos debilitantes y fatales, relacionados con defectos de la inmunidad celular. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un grupo específico de enfermedades o condiciones que son indicativas de inmunodepresión severa relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que representa la expresión patológica final de la infección por este virus, un retrovirus no transformante perteneciente a la familia de los lentivirus (Tabla 1)¹ aislado por primera vez en el Instituto Pasteur de París en 1983² que se caracteriza por su capacidad de infección a linfocitos CD4+ (linfotropismo)^{3; 4}.

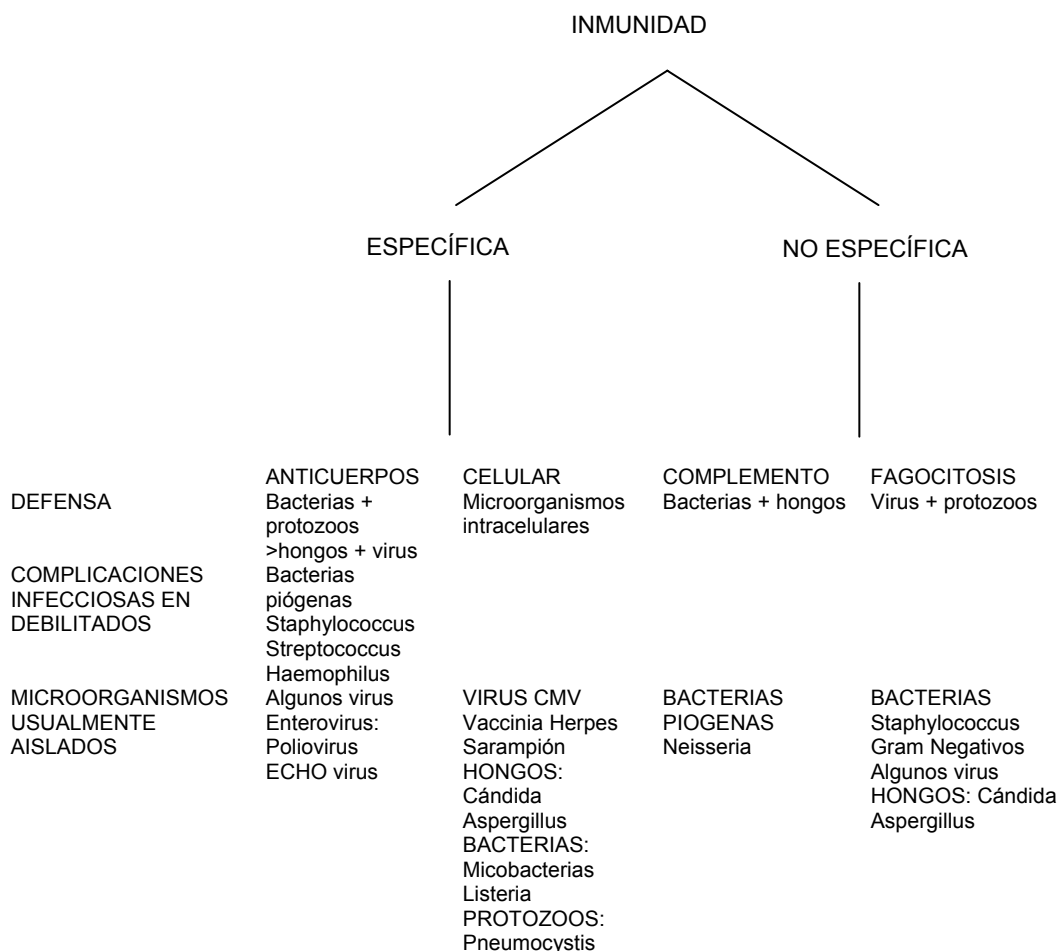
Tabla 1. Clasificación y principales propiedades de los retrovirus¹.

	ONCOVIRUS	LENTIVIRUS	ESPUMAVIRUS
Huésped	Hombre HTLV-I HTLV-II Aves y mamíferos	Hombre VIH-1 VIH-2 Mamíferos superiores	Encontrados en prácticamente todas las especies
Propiedades biológicas	Oncogénico Malignización	Efecto citopático Virus lentos, latencia	
Efecto patógeno	Transformación tumoral: Leucemias Cáncer	Inmunodeficiencia Cuadros neurológicos Trastornos autoinmunes	No conocido

Este linfotropismo hace que la infección por VIH ocasione una agresión directa al sistema inmune y que tanto sus manifestaciones clínicas como su virulencia sean muy distintas a las de otras infecciones virales. El VIH, es además de un virus linfotropo, un lentivirus y como tal dispone de la capacidad de infectar células tisulares de estirpe

macrofágica⁵. Esta combinación de ambos tropismos, linfocítico y monocítico, puede originar por una parte, daño inmunológico profundo que tiene como consecuencia la aparición de infecciones oportunistas (Figura 1) que conllevan a la muerte del enfermo y por otra, a alteraciones neurológicas que pueden ser en determinados casos especialmente graves.

Figura 1
INFECCIONES COMUNES ASOCIADAS CON INMUNODEFICIENCIA⁵



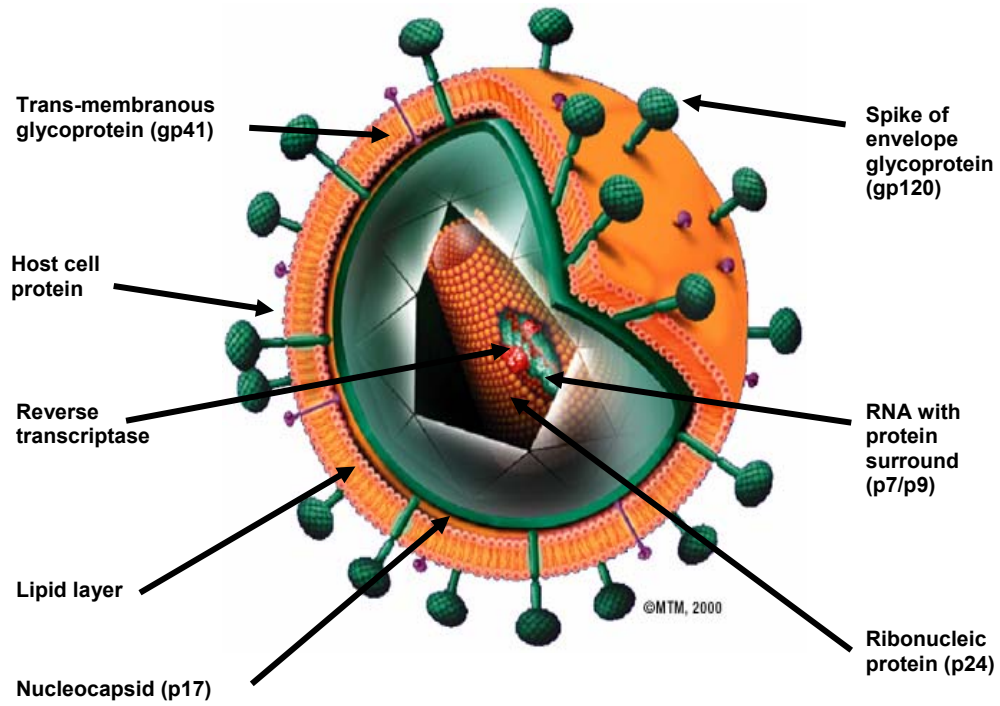
Se conocen al menos dos especies de lentivirus que pueden producir SIDA en seres humanos, el VIH-1 que es el más frecuente a nivel mundial y el VIH-2 más frecuente en zonas específicas de Africa con un

cuadro clínico menos severo que el VIH-1⁶. La variación es una de las características fundamentales del VIH-1, esta variación es consecuencia de la existencia de una maquinaria de replicación muy dada a los errores y de la carencia de mecanismos de reparación. Además, todos los virus de la familia de los retrovirus en la que se incluyen el grupo de los *lentivirus* en el que se encuentra el VIH-1 tiene una característica única en toda la virología como es la presencia de dos copias de ARN vírico en el virión. Esta característica se ha relacionado con una tasa de recombinación muy elevada⁷⁻¹⁰. La alta variabilidad del VIH ha permitido su clasificación en tres grupos. El **M** (mayoritario) está dividido en diferentes subtipos que van desde A hasta el recientemente descrito como K¹¹. Los subtipos E o I no están considerados como tales ya que sus secuencias completas aún no han sido descritas. El subtipo F se ha dividido en dos subtipos el F1 y el F2. El segundo grupo es el **O** (*outlier*)¹² y el tercero es el **N** (*new o non A-non B*)¹³. Estos dos últimos, están compuestos por secuencias muy divergentes y se han localizado en zonas específicas de África, como Gabón o Camerún. Por otro lado, el grupo M se ha extendido por todo el mundo y cada subtipo predomina en una determinada zona. De este modo, en Europa Occidental y América predomina el subtipo B. El subtipo C es muy frecuente en la India, Etiopía y el sur de África. Los subtipos A y D predominan en África oriental. Debido a la capacidad de recombinación del VIH y la coexistencia de diferentes subtipos en una determinada zona, se han descrito formas circulantes recombinantes (FCR). Hasta ahora, oficialmente se han aceptado 6 FCR¹⁴. Otros virus recombinantes irán incrementando este número, como el caso del recombinante BF descrito

en Argentina¹⁵ o el recombinante GB hallado entre ADVP en Galicia¹⁶. Aún no se conoce bien la relación entre el subtipo vírico y las características biológicas del virus¹⁷ alteración en la sensibilidad en algunas pruebas diagnósticas, como en la cuantificación de la carga vírica en muestras con subtipos G¹⁸, y la resistencia natural o disminución en la susceptibilidad a diferentes fármacos antirretrovíricos, como ocurre con los inhibidores de la proteasa en muestras con subtipo G, o con los inhibidores no nucleósidos en muestras correspondientes al grupo O¹⁹.

La estructura del VIH consiste en una envoltura lípido-proteica y una nucleocápside central llamada *core*, en cuyo interior se localiza el material genético y determinadas enzimas necesarias para el ciclo vírico y que no se encuentran en las células eucariotas (Figura 2). Como en todos los retrovirus, el genoma del VIH está constituido por una doble hebra idéntica de ARN de polaridad positiva. Su genoma tiene una longitud de 9 800 pares de bases y está formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores²⁰. Además en su forma de provirus, el genoma vírico se encuentra flanqueado por unas secuencias repetidas largas (LTR) que le permiten la integración en el genoma celular, y en las que se localizan los elementos reguladores de iniciación de la transcripción vírica²¹.

Figura 2
Estructura del VIH



1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. Mundial

Los primeros casos de SIDA, se detectaron en 1981 en los *EEUU*, posteriormente en África y Europa Occidental. A partir de esa fecha, la epidemia del VIH-1 se fue extendiendo a todos los continentes, con una tendencia muy marcada en países en desarrollo y grupos menos favorecidos dentro de los países desarrollados²².

El Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el SIDA, ha desencadenado una epidemia mundial mucho más extensa que la que se predijo hace apenas una década. El ONUSIDA y la OMS estiman que, a finales del año 2000, el número de personas que vivían con el VIH o con SIDA se situaba en más 36 millones (Figura 3).

Esa cifra es más de un 50% superior a la que se proyectó en 1991 el Programa Mundial sobre SIDA de la OMS a partir de los datos entonces disponibles. Los problemas que plantea el VIH varían enormemente de un lugar a otro, dependiendo de la magnitud y rapidez de la propagación del virus y de la existencia de un gran número de personas infectadas que hayan empezado a enfermar o fallecer. Excepto en África Subsahariana, en todas las partes del mundo hay más varones que mujeres infectados por el VIH y que fallecen a causa del SIDA. El comportamiento de los varones, influido en ocasiones por creencias culturales perjudiciales sobre la masculinidad, los convierte en víctimas propiciatorias de la epidemia. En total, se estima que durante el año 2000 se infectaron 2,5 millones de varones de 15 a 49 años de edad lo que eleva a 18,2 millones el número de varones adultos que, a finales de año, viven con VIH o con SIDA. El

comportamiento masculino también contribuye a la infección por el VIH en las mujeres, que a menudo tienen menos poder para determinar dónde, cuándo y cómo se llevan a cabo las relaciones sexuales. “*Los hombres marcan las diferencias*” el lema de la Campaña Mundial contra el SIDA del presente año, reconoce esos factores y hace hincapié en el enorme potencial de los varones para marcar diferencias cuando se trata de frenar la transmisión del VIH, cuidar a los familiares infectados y ocuparse de los huérfanos y otros supervivientes de la epidemia²³.

Figura 3
Número estimado de adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA a fines de 2000, en el mundo.



1.2.2. España

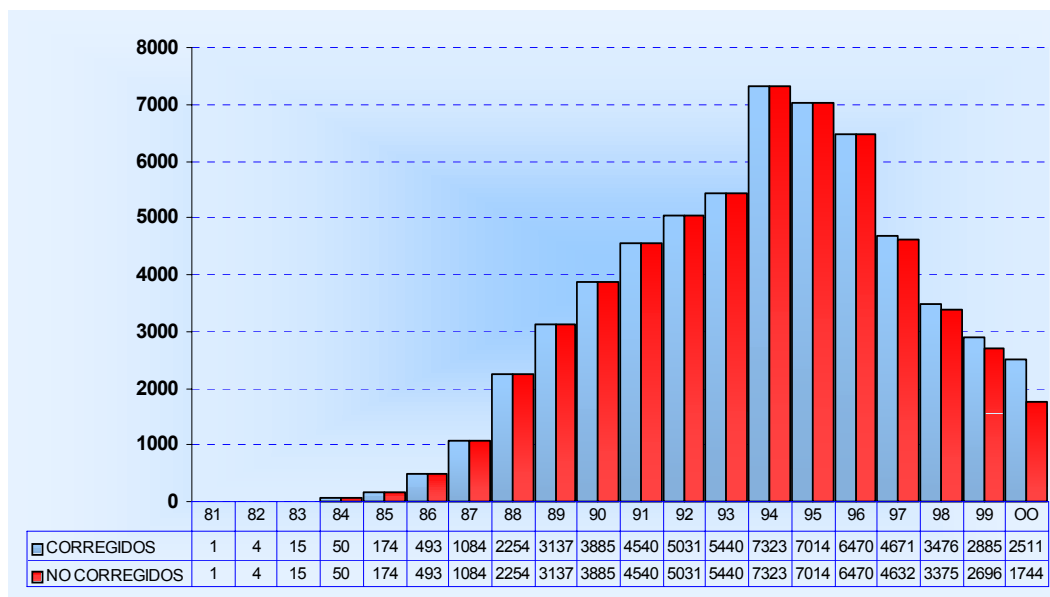
Durante el año 2000 se estima que se diagnosticaron en España 2,511 nuevos casos de SIDA, según datos corregidos por el retraso de

notificación. El número de *nuevos* diagnósticos ha disminuido un 13% respecto al año anterior, continuando la tendencia iniciada en 1995. El número de casos *nuevos* de SIDA ha disminuido un 64% en los últimos cinco años debido al conjunto de los avances de la lucha contra el SIDA, tanto en la prevención como en la asistencia sanitaria, pro fundamentalmente es atribuible a los nuevos tratamientos antirretrovíricos. La mayor caída se registró entre 1996 y 1997, mientras que en los últimos años el descenso se ha ido suavizando²⁴.

El SIDA es una consecuencia tardía de la infección por el VIH, y por tanto, no refleja necesariamente la incidencia actual de nuevas infecciones. En cualquier caso, el descenso en la incidencia de SIDA es un dato positivo que indica una mejoría importante en el pronóstico y calidad de vida de las personas infectadas por el VIH²⁴.

Desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, se han acumulado un total de 59 466 casos de SIDA en España (Figura 4), pero en el 53,3% de ellos se ha notificado ya su fallecimiento. Hasta la fecha se ha recibido información de 1 744 casos diagnosticados en 2000, entre los cuales siguen predominando los hombres (77,9%). La edad media al diagnóstico de SIDA ha ascendido a 37,4 años.

Figura 4
Casos notificados hasta el 31 de diciembre de 2000 corregidos por el retraso de la notificación en España.



La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) ha seguido descendiendo y se sitúa a sólo el 0,5%. La vía de transmisión más frecuente ha sido el compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas (56%), lo que se confirma tanto en hombres (59%) como en mujeres (48%). La transmisión por relaciones heterosexuales no protegidas asciende al 22%, pero adquiere especial relevancia en las mujeres, donde representa el 39% de los casos. La tercera vía de transmisión más frecuente ha sido las relaciones homosexuales no protegidas entre hombres, suponiendo el 11% de todos los casos y el 15% de los hombres²⁴.

Los casos atribuidos a la transmisión heterosexual del VIH siguen aumentando en porcentaje respecto al total, y en 2000 han alcanzado el 22% de todos los casos *nuevos* diagnosticados. Además, esta categoría es la única en la que en 2000 no ha disminuido el número de casos *nuevos* respecto a 1999. Aproximadamente una tercera parte de los casos de

SIDA diagnosticados en 2000 no conocían su infección por VIH hasta que desarrollaron el SIDA, y este porcentaje supera el 50% entre los casos que adquirieron la infección por transmisión sexual. Esto demuestra la necesidad de mejorar el diagnóstico precoz de la infección por el VIH²⁴.

1.2.3. EEUU.

Según el informe de HIV/AIDS Surveillance Supplemental Report del Department of Health and Human Services del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en los EEUU.²⁵ hasta junio de 2000, el número de personas (adultos, adolescentes y niños) viviendo con VIH/SIDA, son 753,907 de las cuales 8,804 corresponden al total acumulado en niños menores de 13 años de edad. (Tabla 2).

Hasta 1999, el número acumulado y estimado de personas que viven con SIDA, son 320,282. La mayoría de las personas que están viviendo con SIDA (83%) viven en áreas metropolitanas de más de 500 000 habitantes;7% viven en áreas no metropolitanas. 79% de las personas que viven con SIDA son hombres;41% son negros no hispanos y 38% son blancos no hispanos, y 20% hispanos. Cerca de 4 300 de las personas que están viviendo con SIDA son niños y adolescentes;la mayoría (77%) de esas personas están entre los 35 y 64 años de edad. Para las personas que actualmente viven con SIDA y con el VIH, el incremento de la esperanza de vida se acompaña de nuevos temas y cambios²⁶.

Tabla 2.

Casos de SIDA, en adultos, adolescentes y niños < 13 años, reportados hasta junio de 2000, en los EEUU (CDC).

ADULTOS/ADOLESCENTES	TOTALES	
	Julio/99 – Junio/2000	Total acumulado
Categoría según exposición	No (%)	No (%)
Homosexuales	14,393 (33)	348,657 (47)
ADVP	9,390 (22)	189,242 (25)
Homosexuales y ADVP	1,658 (4)	47,820 (6)
Hemofílicos/alteraciones de coagulación	111 (0)	5,121 (1)
Heterosexuales	6,773 (16)	78,210 (10)
Sexo con ADVP	1,645	29,066
Sexo con bisexuales	174	3,465
Sexo con hemofílicos	25	476
Sexo con VIH por transfusión	49	990
Sexo con persona infectada, sin riesgo conocido	4,880	44,213
Subtotal	43,293 (100)	745,103 (100)
NIÑOS (<13 años de edad)	223 (100)	8,804 (100)
Total	43,517	753,907

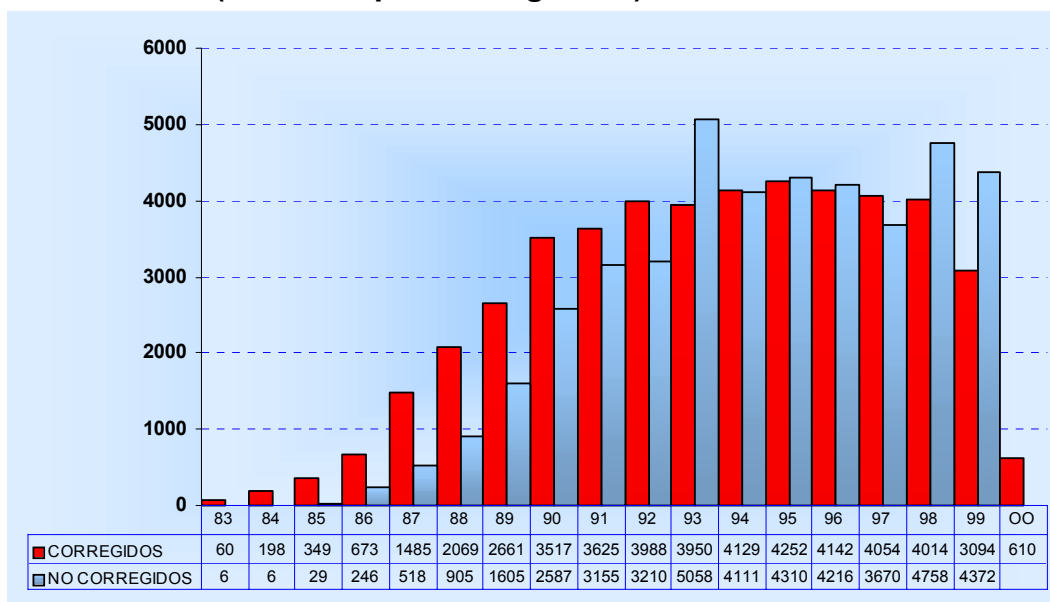
ADVP, adictos a drogas por vía parenteral.

El incremento en la supervivencia del paciente es el resultado de la accesibilidad de tratamientos antirretrovíricos y el tratamiento médico de las infecciones oportunistas. La adherencia a diferentes y complejos tipos de tratamientos antirretrovíricos es necesaria para aumentar al máximo su rendimiento. El cumplimiento de esos esquemas de tratamiento por periodos de tiempo largos, es frecuentemente un problema, además de los efectos secundarios que se han observado con las terapias actuales, pueden llegar a comprometer la adherencia y la calidad de vida. La emergencia de las resistencias a las drogas antirretrovíricas, exacerbadas por la pérdida de adherencia estricta a los tratamientos, puede disminuir los avances obtenidos en la supervivencia de los pacientes con SIDA^{25; 26}.

1.2.4. México

El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983. Después de un crecimiento inicial lento, a partir de la segunda mitad de los ochenta, la epidemia registró un crecimiento exponencial; al inicio de los noventa se amortiguó, mostrándose una aparente tendencia hacia la estabilización de 1994 a la fecha, con alrededor de 4, 100 casos nuevos por año. Desde el inicio de la epidemia hasta el 30 de septiembre del año 2000, en México se han registrado de manera acumulada 46, 870 casos de SIDA (Figura 5). Sin embargo, debido a motivos de retraso en la notificación y el subregistro, se considera que en realidad pueden existir alrededor de 64, 000 casos²⁷. Se calcula así mismo, que existen entre 116 y 177 mil personas infectadas por el VIH, con una estimación media de 150 mil de los cuales entre 42,000 y 60,000 se concentran en el grupo de homosexuales, entre 69,000 y 109,350 en población heterosexual adulta; 190 a 230 en mujeres que trabajan en la prostitución; 1,900 a 2,890 en ADVP; y entre 3,000 y 4,550 en población reclusa. La transmisión sexual ha sido la causante del 86,6% de los casos acumulados de SIDA en México, de los cuales 62,2% corresponden a hombres que tienen sexo con hombres y el 37,8% a heterosexuales. El 10,8% se originó por vía sanguínea, 8,3% están asociados con el consumo de drogas inyectables, el 11,1% a donadores, el 7,9% a hemofílicos y menos del 1% a la categoría de exposición ocupacional. La transmisión perinatal representa el 1,9% del total de casos; y la categoría combinada de hombres que tienen sexo con otros hombres y ADVP el 0,7%.

Figura 5
Casos de SIDA registrados por año de diagnóstico. 3er Trimestre de 2000. México. (Semana epidemiológica 39)²⁷



Fuente. DGE. México. Notificación inmediata de casos de SIDA.

El 85% de los casos acumulados de SIDA corresponden a hombres y el 14,3% a mujeres, estableciéndose una relación hombre-mujer de 6 a 1, la cual se incrementa a 9 a 1, cuando se analizan únicamente los casos por transmisión sexual (hombres 90,5% y mujeres 9,5%). El SIDA afecta mayoritariamente a la población en edad productiva en ambos sexos (15-44 años), teniendo graves repercusiones en el bienestar económico de miles de familias. El 2,5% de los casos corresponden a menores de 15 años²³.

En México, al igual que en el resto de países del mundo, se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con múltiples repercusiones psicológicas, sociales, éticas, económicas y políticas que rebasan el ámbito de la salud, por lo que es clara la necesidad de la participación de diversos sectores de la sociedad y la coordinación entre instituciones, sectores y países para combatirla. La tendencia de la propagación del VIH en América Latina es prácticamente la misma que en

los países industrializados, en donde se observa que el número de infecciones se está reduciendo o incluso se ha estabilizado, aunque se trata de un panorama que no es uniforme en toda la región. México ocupa el 13º lugar en cuanto al número total de casos notificados mundialmente y el tercer lugar en el continente americano; sin embargo tiene la posición 69º respecto a la tasa de incidencia acumulada en el ámbito mundial, el 29º lugar en Latinoamérica y el Caribe, y el 11º lugar para toda América²⁷.

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH-1

Una persona infectada por el VIH-1, puede presentar después de dos a cuatro semanas una primoinfección sintomática (en el 50 al 70% de las seroconversiones), generalmente como un síndrome mononucleósico o una meningoencefalitis, los cuales se autolimitan en dos a tres semanas y posteriormente el paciente queda asintomático con o sin un síndrome linfadenopático durante varios años²⁸⁻³⁰. Esta latencia clínica no se acompaña de una latencia virológica, existiendo una gran interacción entre el VIH-1 y el sistema inmunitario del paciente durante este período^{31; 32}.

Después de la primoinfección pueden existir diferentes patrones de evolución a SIDA (Tabla 3)³³. Más o menos el 10% de los pacientes infectados por el VIH-1 progresan a SIDA en los dos o tres primeros años de la infección (progresores rápidos)³⁴. Entre un 5% y un 10% permanecerán asintomáticos a los 10-15 años de la infección, y mantendrán una cifra de linfocitos CD4+ por encima de 500/mm³ (enfermos no progresores a largo plazo)^{35; 36}. El resto de pacientes desarrollan SIDA a los diez años en promedio³³ (Tabla 3).

Tabla 3.
Definición y características de los pacientes infectados por VIH-1 según la progresión. Pantaleo et al.³³

<p>Progresores rápidos (5%-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definición <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunológicas • Viroológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión a SIDA entre 1 y 5 años de la infección - Disminución rápida en los niveles de linfocitos CD4+ - Bajos niveles de anticuerpos contra proteínas del VIH - Niveles bajos o ausencia de anticuerpos neutralizantes de las variantes autólogas del VIH - Disminución rápida de la respuesta cd8 no citolítica que suprime la replicación vírica. - Niveles muy altos de marcadores biológicos de progresión a SIDA. - Carga viral alta (> de 10 000 copias de ARN/ml) que no cae de forma importante tras la infección primaria.
<p>Progresores típicos (80-90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definición <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunológicas • Viroológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión a partir de los 5 años con mediana de progresión a SIDA de 10 años - Disminución progresiva de los niveles de CD4+ - Niveles altos de anticuerpos neutralizantes - Respuesta CD8 citotóxica importante tras la primoinfección, que posteriormente disminuye de forma progresiva. - Caída muy importante de la carga viral tras la primoinfección. - En la infección primaria las cepas son homogéneas. - Durante la fase clínica latente las cepas que se aíslan son NSI se replican lentamente. - Durante la fase de progresión a SIDA las cepas se replican más rápidamente.
<p>No progresores (5-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definición <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunológicas • Viroológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes asintomáticos infectados por el VIH-1 con más de 10 años de seguimiento sin inmunosupresión celular (>500 linfocitos CD4+/mm³) y sin haber recibido tratamiento antirretrovírico. - Fuerte respuesta inmunológica humoral y celular (CD8 y TH1 > TH2). - No predominio HLA clase I/II - Carga viral muy baja o negativa - VIH-1 de fenotipo no inductor de sincitios (NSI) - Gen NEF intacto

Algunos autores³⁷ dividen la historia natural de la infección por el VIH-1 para su estudio en tres fases: *Precoz o aguda* (primoinfección o infección aguda); *intermedia o crónica*, en general de varios años de

duración, con replicación viral activa y un equilibrio dinámico, tanto por lo que respecta al virus como con relación al sistema inmunitario, y *fase final* o *de crisis* tras un “agotamiento” del sistema inmunitario, que clínicamente correspondería a lo que denominamos SIDA.

Los factores que influyen en la evolución a SIDA y las causas de por qué unos pacientes (progresores rápidos) evolucionan a SIDA en menos de dos o tres años de la infección, mientras que en otros este proceso dura más de diez años, no se conocen con exactitud³⁸. Se han descrito diversos factores que pueden influir en esta evolución. Unos dependen del propio enfermo, como son la variabilidad genotípica y fenotípica de los co-receptores de entrada del VIH-1 en la línea monocitaria (CCR5) y T (CXCR4)³⁹⁻⁴², el grado de respuesta citotóxica y proliferativa de linfocitos CD4+ frente a antígenos del VIH-1⁴³⁻⁴⁵ y el grado de activación inmunitaria^{46; 47}. Otros factores dependerían del propio virus como se demuestra por la influencia del valor de la carga viral⁴⁸, la presencia de virus defectivos⁴⁹ o el fenotipo SI en la evolución de la enfermedad⁵⁰.

El conocimiento de estos factores a través de una serie de marcadores virológicos, inmunológicos y clínicos permitirán conocer mejor el pronóstico de un determinado enfermo, el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas y, por lo tanto, orientará sobre el momento de comenzar tratamiento antirretrovírico y/o profiláctico de las infecciones oportunistas.

1.4. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

Hasta la fecha han habido tres clasificaciones de los CDC (Centers for Disease Control) para los adultos con infección por el VIH, la de 1986⁵¹ la de 1987^{52; 53}, y la última en 1993⁵⁴ (Tabla 4).

Tabla 4

Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes (mayores de 13 años) propuesta por los CDC. 1993.⁵⁴

CATEGORÍAS SEGÚN CIFRA DE LINFOCITOS CD4+ (T4)	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C (SIDA)
1. $\geq 500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
2. 200-499/ mm^3 (14-28%)	A2	B2	C2
3. $< 199/\text{mm}^3$ (SIDA) ($< 14\%$)	A3	B3	C3

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. Las dos últimas categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la de 1987, basada exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4+ que, por el momento, no ha sido aceptada por la OMS para Europa. Si no se dispone del recuento de linfocitos CD4+ en valor absoluto, puede utilizarse el porcentaje respecto a la cifra de linfocitos totales.

Cuyo objetivo fundamental de esta nueva clasificación y definición de SIDA fue reflejar la importancia clínica de un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200/mm. La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP). La categoría clínica B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH o cuyo tratamiento y cuidado puedan complicarse debido a la presencia de la infección por el VIH (Tabla 5).

Tabla 5.

Ejemplos de enfermedades relacionadas con la infección por VIH o cuyo tratamiento y cuidado pueden complicarse debido a la presencia de la infección por VIH.

1. Angiomatosis bacilar.
2. Muguet (candidiasis oral).
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responda mal al tratamiento.
4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ.
5. Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de más de un mes.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes zoster (dos episodios o uno que afecte más de un dermatoma).
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
11. Neuropatía periférica.

La lista no pretende ser exhaustiva y ninguna de ellas está incluida en la categoría C.

La categoría clínica C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987⁵². Más otras 3 nuevas que se han añadido y han sido aceptadas también por la OMS para Europa. (Tabla 6).

1.5. INMUNOPATOLOGÍA

En la patogénesis de la infección por el VIH, la destrucción del sistema inmune y el desarrollo de SIDA se deben a una serie de factores tanto del virus como del huésped. Mientras los virólogos consideran que todas las alteraciones son secundarias a la replicación viral, los inmunólogos aunque no restan importancia a este fenómeno consideran que no es suficiente para explicar la gran destrucción celular y alteración del sistema inmune. Para entender la fisiopatología del SIDA debemos tomar en cuenta que el VIH es un lentivirus con una gran capacidad de infectar a los linfocitos CD4⁺ y células macrófagas⁵.

Tabla 6.

Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA, correspondientes a la clasificación de 1993⁵⁴, cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Contiene las 23 categorías aceptadas en las anteriores clasificaciones (1986 y 1987) más 3 nuevas (señaladas con asterisco*).

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

Entre las funciones de los macrófagos están el procesamiento y presentación de antígenos extraños, la síntesis de citocinas y factores de crecimiento necesarios para generar una respuesta inmune eficaz humoral (LB) y celular (LT), y el soporte de tipos celulares especializados como los

del sistema nervioso central (SNC). Esta combinación de tropismos, linfocítico y monocítico, origina daño al sistema inmunitario y alteraciones neurológicas. La fisiopatología del SIDA es por tanto un proceso muy complejo en el que se encuentran implicados mecanismos patogénicos muy diferentes, muchos de los cuales no están bien comprendidos⁵⁵⁻⁵⁷.

La respuesta inmune frente a las infecciones víricas abarca todos los mecanismos efectores del sistema inmunitario, inmunidad humoral y celular; así como los mecanismos inespecíficos: complemento, interferones, fagocitosis, actividad NK, actividad ADCC⁵⁸. La respuesta inmune organizada frente a las infecciones víricas ha de ser completa, en el sentido de ser capaz de neutralizar tanto las partículas víricas solubles como de reconocer y destruir las células infectadas por el virus. Asimismo, esta respuesta debe ser lo suficientemente amplia como para evitar que la variabilidad antigénica permita al virus el escape del sistema inmune^{59; 60}.

Tras el contacto con el VIH se produce un periodo ventana de 4-12 semanas que corresponde a la fase de primoinfección y durante la cual no es posible detectar la presencia de anticuerpos específicos contra el VIH, a pesar de existir niveles de viremia muy elevados. Al final de este periodo ventana es posible detectar actividad citotóxica frente al VIH mediante la caracterización clonal de los linfocitos CD8+ del paciente. A las pocas semanas de la primoinfección se produce una caída importante de la carga viral, que es paralela a la aparición de linfocitos citotóxicos⁶¹⁻⁶⁴.

1.6. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1

La OMS ha distinguido tres patrones geográficos de transmisión del VIH. El patrón I se da preferentemente en los EEUU y Europa, donde los homosexuales/bisexuales y los usuarios de drogas por vía parenteral constituyen la mayor proporción de individuos infectados por VIH. El patrón II se da en África y en algunos países centroamericanos y sudamericanos (Brasil) y asiáticos (India y Tailandia), donde la epidemia del VIH ocurre principalmente a través de la transmisión heterosexual. El patrón III se ha descrito en el Este europeo y en muchos países asiáticos, donde existe una mínima prevalencia de infección por VIH y la información disponible es todavía escasa⁶⁵.

1.6.1. Transmisión Parenteral

1.6.1.1. Transmisión del VIH-1 en adictos a drogas por vía parenteral.

Los factores que se asocian a esta vía de transmisión son: el intercambio de jeringuillas, intercambio de otros objetos de uso personal entre ADVP, tiempo prolongado de adicción y elevada frecuencia de consumo, clase social baja, ámbito penitenciario, contactos sexuales con otros drogadictos, sexo comercial, alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y ausencia de métodos de barrera en las relaciones sexuales⁶⁶. Los objetivos de las campañas de prevención de la infección por el VIH-1 en drogadictos se han enfocado de la siguiente manera: ayuda a la deshabituación, con la potenciación de los programas de tratamiento sustitutivo con metadona, y a la reinserción social con terapias comunitarias de modificación de conductas de riesgo^{67; 68} e información escolar del consumo de drogas⁶⁹.

Las campañas de prevención en ADVP como el intercambio de jeringuillas usadas por nuevas y la mayor conciencia del riesgo de infección han disminuido la prevalencia de infección por el VIH-1 en algunas áreas. El tratamiento sustitutivo con metadona reduce el riesgo de infección por el VIH, así como la frecuencia de consumo de drogas y la prevalencia de conductas de riesgo parenteral^{70; 71}. A diferencia del colectivo homosexual, generalmente de mayor nivel intelectual y socioeconómico, los drogadictos muestran un menor grado de la asimilación de la información recibida y modifican menos frecuentemente sus conductas de alto riesgo de infección por VIH-1⁷².

1.6.1.2. Transmisión del VIH en Hemofílicos, transfusión y derivados

En 1982 se describió el primer caso de SIDA adquirido a partir de la transfusión de sangre contaminada en un hemofílico⁷³. Este grupo representa el 1% de los casos de SIDA en los Estados Unidos y más o menos el 3% de los casos en Europa. Entre los factores de riesgo asociados con este grupo destacan el empleo de factores de coagulación elaborados antes de la detección sistemática del VIH o la distribución sin desactivar el virus, o la gravedad del trastorno de la coagulación que implica la necesidad de un mayor número de transfusiones⁷⁴. En algunos estudios retrospectivos se ha demostrado que la seroconversión ocurre en el 90% de los receptores de sangre infectada⁷⁵. Con la finalidad de minimizar la posibilidad de reclutar donantes en el periodo de ventana^{76; 77}, han ensayado varias estrategias. Unas en relación con las mejoras en las pruebas de detección de marcadores serológicos y otras la mejor selección de los donantes. La investigación de antigenemia de modo rutinario en los

bancos de sangre ha sido reclamada por algunos⁷⁸, sin embargo algunos estudios europeos y americanos han concluido que no aporta ninguna ventaja adicional a la investigación aislada de anticuerpos^{79; 80}. Esto se explica por la muy infrecuente posibilidad de identificar períodos de ventana en individuos de colectivos de bajo de riesgo de infección, como son los donantes y, por otro lado, por la escasa sensibilidad de las pruebas de detección de antigenemia⁸¹. Desde 1993, de forma obligatoria se utilizan pruebas mixtas de VIH-1 y de VIH-2 en el análisis de las donaciones de sangre⁸².

1.6.2. Transmisión Sexual

1.6.2.1. Relaciones homosexuales

Las relaciones homosexuales y/o bisexuales masculinos constituyen uno de los grupos de mayor riesgo de infección por VIH, los motivos pueden ser la elevada promiscuidad y el tipo de relación sexual más traumática a través del coito anal; el riesgo de transmisión en una relación de penetración anal está entre 0,08% y el 3,2%⁸³. El sexo oral, aunque de menor riesgo que el anal, es también una vía de transmisión del VIH, habiéndose comprobado que puede ser la vía de transmisión hasta en el 6,6% de los casos de pacientes primoinfectados⁸⁴. No obstante este grupo ha sido el que más se ha beneficiado de las campañas de prevención de la infección del VIH que han sido poco exitosas en otros colectivos⁸⁵. Tres son los factores que han influido: a) la reducción del número de parejas sexuales; b) el uso más frecuente del preservativo; y c) la disminución de prácticas sexuales de alto riesgo, especialmente el coito anal⁸⁶. Sin embargo esta aparente disminución no ha sido constante en todos los

países, pues en algunos se ha observado una creciente incidencia de seroconversiones entre homosexuales, después de la drástica reducción inicial⁸⁷.

1.6.2.2. Relaciones heterosexuales

La transmisión heterosexual del VIH se efectúa de forma muy heterogénea⁸⁸. Es la vía de transmisión entre el 6% y el 10% de los casos de SIDA en los Estados Unidos y Europa; la principal vía de transmisión en África⁸⁹ y la responsable de la mayoría de las transmisiones por vía sexual⁹⁰. Se ha descrito en un 15% a 25% de las parejas femeninas estables de drogadictos y hemofílicos seropositivos^{91; 92}. Existen casos de transmisión del VIH-1 a partir de uno o aislados coitos con una persona infectada^{93; 94}. Algunas circunstancias ajenas a la propia relación sexual se asocian a una mayor transmisibilidad, como un estadio más avanzado de la infección por VIH-1 en la pareja seropositiva⁹⁵ y un mayor número de relaciones sexuales con la pareja⁹⁶.

El VIH-1 ha sido aislado en el semen tanto en las células mononucleares, donde se detectan entre 0,01 y 5 partículas infecciosas por ml de dichas células, como en células libres del fluido seminal, donde el número de partículas infecciosas es entre 10 y 50 por ml de células libres del fluido seminal (similar al suero). La transmisión de la infección es más probable en relación heterosexual cuando es seropositivo el varón (0,05 a 0,15%) que cuando en la relación sexual es seropositiva la mujer (0,03 a 0,09%), probablemente debido al mayor volumen y cantidad de partículas virales del semen que del fluido cervicovaginal⁸³.

Factores de riesgo asociados con las relaciones heterosexuales: a) Factores relacionados con otras infecciones: la coinfección con otras ETS que se presentan con lesiones ulcerovesiculosas (sífilis, herpes o chancroide) aumentan el riesgo de transmisión del VIH-1 entre 1,5 y 7 veces^{97; 98}; aunque sin datos concluyentes, parece ser que la coinfección con ETS no ulcerativas (clamidias, gonorrea, vaginosis bacteriana y tricomonas) aumenta el riesgo de transmisión⁹⁹; b) factores anatómicos: la no-circuncisión aumenta el riesgo de transmisión¹⁰⁰, así como la existencia de ectopia cervical¹⁰¹; c) factores relacionados con las prácticas sexuales: las relaciones sexuales durante la menstruación y el sangrado durante éstas se han asociado con un mayor riesgo de transmisión^{102; 103}. La concentración de VIH-1 aumenta en el fluido cervicovaginal durante el embarazo, por lo que las relaciones sexuales en este periodo pueden aumentar el riesgo de transmisión¹⁰⁴. El sexo anal es otra práctica asociada con mayor riesgo de transmisión del VIH-1⁸³; d) factores relacionados con el estado virológico e inmunológico: la existencia de un estadio avanzado de la infección por VIH-1 se relaciona con un aumento del riesgo de transmisión, tanto la existencia de una carga viral elevada¹⁰⁵ como de un recuento de células CD4+ bajo y cuando la relación sexual se efectúa en el momento de la infección aguda¹⁰⁶; e) factores relacionados con el virus: el subtipo B se ha asociado con mayor riesgo de transmisión por relaciones sexuales¹⁰⁶; y f) los anticonceptivos orales (progesterona), aunque los estudios actuales son un tanto contradictorios. Al parecer aumentan el riesgo de transmisión al provocar un adelgazamiento del

epitelio vaginal y estimular la expresión del correceptor del VIH, CCR5^{107;}

¹⁰⁸.

La prevención de la transmisión heterosexual del VIH-1, continúa siendo importante la educación conveniente de la población, mediante campañas de promoción de estabilidad familiar y de reducción del número de parejas entre la población general. En las prostitutas se ha promovido el uso del preservativo como única medida para paliar el riesgo de infección en los usuarios. Aunque el preservativo no elimina por completo el riesgo de infección por VIH-1^{109; 110} si disminuye de manera importante la posibilidad de transmisión desde un 46% hasta un 82%^{111; 112}. El preservativo femenino se ha propuesto como una alternativa al masculino^{113; 114}. Aunque proporciona más autonomía a las mujeres, tiene una aceptabilidad escasa por la reducción de la sensación sexual. El uso tópico de microbicidas, como el nonoxinol-9, se ha relacionado con una disminución del riesgo de transmisión¹¹⁵.

1.7. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1

El diagnóstico de la infección por el VIH-1 sólo puede establecerse de modo definitivo por métodos de laboratorio, ya que las manifestaciones clínicas, aunque sugestivas, no son específicas en ningún estadio de la enfermedad.

Las pruebas de laboratorio utilizadas para reconocer las infecciones por retrovirus humanos pueden clasificarse en directas e indirectas (Tabla 7), según se persiga demostrar la presencia del virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos), o bien la respuesta inmune (humoral o celular) por parte del huésped^{116; 117}.

Tabla 7

Clasificación de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH-1¹¹⁶

Métodos directos: <ul style="list-style-type: none">• Cultivo vírico• Detección de ácidos nucleicos: PCR, LCR, BDNA, NASBA, Etc.• Antigenemia p24
Métodos indirectos Detección de anticuerpos específicos <ul style="list-style-type: none">• Pruebas de screening: EIA, aglutinación, etc.• Pruebas de confirmación y suplementarias: WB, RIPA, IFI, LIA, etc. Investigación de la inmunidad celular específica.

PCR: *polimerase chain reaction*; LCR: *lygase chain reaction*; bDNA: *branched-DNA*; NASBA: *nucleid acid sequence based amplification*; EIA: *enzyme immunoassay*; RIPA: *radioimmunoprecipitation assay*; IFI: *indirect immunofluorescence*; LIA: *line immunoassay*; WB: *western blot*.

1.7.1. Diagnóstico serológico

La investigación de anticuerpos en suero es la metodología más frecuentemente utilizada para la identificación de los sujetos infectados por VIH-1¹¹⁶⁻¹¹⁸. La presencia de anticuerpos anti-VIH-1, lejos de reflejar una exposición y erradicación inmune del virus en el pasado, significa el estado de portador actual.

Existen diferentes tipos de pruebas para la detección de anticuerpos frente al VIH-1 (Tabla 8).

Tabla 8.
Pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VIH-1¹¹⁶.

Pruebas de screening: EIA Indirecto Competitivo Tipo sándwich De captura Prueba de aglutinación Método de adherencia (por ejemplo, GACPAT, Wellcome) Análisis por dot-blot (por ejemplo, HIVCHEK, Ortho) Otros (por ejemplo, IMX, Abbott)
Pruebas de confirmación Western blot IFI RIPA LIA y variantes (por ejemplo, RIBA, Ortho; PEPTI-LAV, Pasteur; Matrix, Abbott; INNOLIA.

IFI: inmunofluorescencia indirecta; RIPA: análisis por inmunoprecipitación; LIA: análisis inmunoenzimático lineal.

La seropositividad se define por la demostración de anticuerpos frente a las proteínas víricas, con reactividad repetida en las pruebas de *screening* y, además, con alguna de las pruebas de confirmación¹¹⁶⁻¹¹⁸.

1.7.2. Pruebas de *screening*

El análisis inmunoenzimático (EIA) es el método más utilizado como prueba de *screening*^{116; 117}. Los antígenos provienen del lisado viral de un cultivo (EIA de 1^a generación), o bien corresponden a proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (EIA de 2^a generación), que reproducen epítomos del virus. Los EIA de 2^a generación son más sensibles y, sobre todo, más específicos que los de 1^a generación. Estos pueden presentar falsos positivos, especialmente en pacientes con enfermedades autoinmunes o con determinados fenotipos HLA^{116; 117}.

En los últimos años se han desarrollado otras técnicas de EIA que son más sensibles y específicas que las iniciales^{116; 117}. Utilizan como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (de 10 a 40 aa) específicos del VIH-1 (y en ocasiones en asociación con otros del VIH-2). Las dos técnicas principales son el EIA tipo *sándwich* (o EIA de 3ª generación) y el EIA de captura^{116; 117}. Pueden detectar todas las subclases de anticuerpos y no solo IgG; esto explica su mayor sensibilidad para reconocer la primoinfección por VIH, cuando la IgM es el primer marcador de la seroconversión, y para el diagnóstico de la infección pediátrica, que cursa con IgM e IgA sólo si el niño está infectado¹¹⁹. Además, el EIA de captura es un método de gran especificidad.

1.7.3. Pruebas combinadas

Ultimamente se han desarrollado pruebas serológicas para la detección simultánea de anticuerpos frente a varios virus, por ejemplo frente a VIH-1 y VIH-2^{116; 117} o frente a los cuatro retrovirus humanos^{120; 121}; y pruebas para la detección de Ag p24 y anticuerpos frente al VIH-1 con el fin de reducir el período ventana durante la primoinfección¹²². Su sensibilidad y especificidad parece ser buena y su principal indicación es el análisis de los donantes de sangre. En 1991 la FDA aprobó la primera de estas pruebas combinadas de *screening* para la detección de anticuerpos frente al VIH-1 y VIH-2 en los bancos de sangre. En la actualidad se utilizan en la mayoría de los países desarrollados.

Recientemente se ha diseñado una prueba rápida que es capaz de detectar y discriminar anticuerpos IgG dirigidos frente a VIH-1 grupo M, VIH-1 grupo O y VIH-2 presentes en sangre, suero, orina y saliva. Este tipo

de metodología rápida, barata y sencilla de realizar resulta una herramienta muy útil en países donde la infección por VIH está muy extendida y los medios técnicos para el diagnóstico son escasos¹²³.

1.7.4. Pruebas de confirmación:

El *Western blot* (WB) es la metodología más empleada para la confirmación de resultados obtenidos con pruebas de *screening*. De modo ventajoso permite discriminar frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra problema. Otras metodologías de confirmación, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA) presentan una alta subjetividad y complejidad, respectivamente, que dificultan su utilización rutinaria como pruebas de confirmación^{116; 117}.

En 1987 la FDA propuso unos criterios de positividad del WB muy restrictivos: sólo debían considerarse positivas las muestras con bandas frente al menos una proteína de cada uno de los tres genes estructurales (Tabla 9).

Tabla 9
Diferentes criterios de interpretación del *Western Blot* para el diagnóstico de la infección por VIH-1 (FDA, 1987).

NOMBRE	REQUISITOS DE POSITIVIDAD
FDA	Por lo menos las 3 bandas siguientes: p24, p31 y gp41 (u otra gp)
ARC	Al menos una banda de cada uno de los 3 genes estructurales (gag, pol, env)
CDC	Al menos dos bandas de las siguientes: p24, gp41 y gp120/160
CRSS	Al menos una banda del <i>core</i> (gag o pol) y otra de la envoltura
OMS	Al menos dos bandas de la envoltura
CNTS/PEI	Al menos dos bandas, una de ellas de la envoltura

FDA: *Food and Drug Administration*; ARC: *American Red Cross*; CDC: *Centers for Diseases Control*; CRSS: *Consortium for Retrovirus Serology Standardization*; OMS: Organización Mundial de la Salud; CNTS/PEI: *Centre National de Transfusion Sanguine*.

La especificidad de los criterios de la FDA es muy elevada, aunque su escasa sensibilidad proporciona un inaceptable número de resultados indeterminados¹²⁴. Por ejemplo, muchos pacientes con SIDA presentan una pérdida de anti-p24 que impide su correcta identificación serológica. En 1989 los CDC revisaron los criterios de positividad del WB que definieron por la presencia de al menos dos de las tres bandas correspondientes a los genes estructurales que codifican las proteínas p24, gp41 y gp120/gp160. Estos criterios ofrecen una mayor sensibilidad, conservándose la especificidad. En abril de 1990 una reunión de expertos de la OMS redactó una nueva nomenclatura de las bandas del WB (Tabla 10) y una nueva interpretación de los resultados¹²⁵.

Tabla 10
Nomenclatura de las bandas del *Western Blot* (OMS, 1990)¹²⁵.

GEN	PROTEÍNA	DENOMINACIÓN
Env	Precursora de la envoltura*	gp160
	Glucoproteína externa	gp120
	Glucoproteína transmembrana	gp41
Gag	Precursora del <i>core</i>	p55
	Precursora del <i>core</i>	p40
	Proteína principal	p24
	Proteína de la matriz	p17
Pol	Transcriptasa-inversa	p66
	Transcriptasa-inversa	p51
	Endonucleasa	p31

* En algunos lotes de WB no están suficientemente diferenciadas las proteínas de alto peso molecular (gp120 y gp160), de modo que la reactividad frente a dos bandas de la envoltura requerirá la presencia de anti-gp41.

En resumen, la positividad por WB para VIH-1 requiere la presencia de al menos dos bandas de la envoltura; la negatividad resulta de la ausencia de bandas y el resto de patrones se consideran indeterminados. Los criterios de la OMS para la interpretación del WB parecen ser más

específicos que otros. La OMS¹²⁵ ha hecho las siguientes recomendaciones para tres situaciones especiales: a) Presencia aislada de la banda de la matriz nuclear p17. Esta reactividad puede considerarse como negativa y no es necesario un seguimiento posterior; b) Una banda de la envoltura con o sin otra(s). Este patrón es infrecuente y puede observarse durante la seroconversión, en la infección por VIH-2 (si se utiliza el WB para VIH-1) o viceversa. Es necesario repetir el WB sobre la misma muestra. Si persiste el mismo patrón, debe esperarse dos semanas y repetir el WB en una nueva muestra de ese momento; c) Otros patrones (*gag y/o pol sin env*). Pueden sugerir una seroconversión; una infección por VIH-2 (si se utiliza el WB para VIH-1) o viceversa; o reactividad inespecífica. Deben repetirse análisis periódicos durante al menos 6 meses. Si por entonces el WB continúa siendo indeterminado y el paciente niega factores de riesgo y está asintomático, puede considerarse negativo.

Aunque hasta ahora el WB ha sido la metodología más utilizada para la confirmación de la reactividad en las pruebas de *screening*, en los últimos años los inconvenientes de la técnica están desplazando su uso¹¹⁶; ¹¹⁷. Algunas de las desventajas son inherentes a la propia metodología y otras están en relación con el significado de los patrones indeterminados. Entre las limitaciones de la prueba (Tabla 11) destaca, en primer lugar, su elevado coste y los requerimientos de tiempo y personal adiestrado que precisa. En segundo lugar la variabilidad en el espectro de reactividad de las bandas, según el tipo de prueba utilizada, la procedencia de las muestras y las condiciones técnicas del ensayo.

Tabla 11
Desventajas del *Western Blot* como técnica confirmatoria de la infección por VIH-1^{116; 117}.

- Elevado coste económico
- Requerimiento de tiempo prolongado y personal adiestrado
- Variabilidad en la reactividad de las bandas, según el tipo de prueba, procedencia de las muestras, condiciones técnicas del ensayo y criterio del lector
- Diferente valor predictivo diagnóstico de cada banda

1.8. TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

1.8.1. Tipos de tratamiento antirretrovírico

Los conocimientos que se tenían sobre la patogenia de la infección por el VIH cuando se comenzó a utilizar la terapia antirretrovírica, sugerían que en los estados iniciales de esta infección existía una escasa replicación vírica y, por lo tanto, una reducida carga viral cuando los pacientes tienen una estabilidad clínica; sin embargo hoy en día se conoce que, desde el momento inicial de la infección, existe siempre una alta dinámica de replicación del VIH-1, llegándose a generar y destruir cada día 10 billones de nuevas partículas virales, de los cuales la mayoría son defectivos y sólo un 1% infectivos. La vida media del VIH-1 en plasma es de aproximadamente 6 horas, y es posible que este dato sea en realidad considerablemente inferior. El índice de recambio de los linfocitos CD4+ es probablemente similar al del virus^{31; 126; 127}.

El desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular diseñadas para detectar el RNA viral en plasma (CV), en reservorios como ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo (LCR), semen y otros, ha permitido estudiar la dinámica viral, la patogenia de la infección por VIH-1 y la eficacia de los medicamentos antirretrovíricos. Actualmente incluso se pueden detectar niveles muy bajos de partículas virales en plasma asociado a la replicación activa del VIH-1 en el tejido linforreticular¹²⁶; se ha comprobado que la erradicación del VIH no es posible a corto-medio plazo (2-3 años)^{128; 129}; se ha demostrado que el tratamiento antirretrovírico puede restaurar el sistema inmunitario, al menos parcialmente, incluso en las fases avanzadas de la infección^{130; 131} y se ha observado que existe a

medio-largo plazo una toxicidad crónica de tratamiento antirretrovírico, como la lipodistrofia¹³² y que es difícil mantener la adhesión al tratamiento antirretrovírico^{133; 134}; por todo ello se ha pasado de una actitud terapéutica precoz y agresiva a otra mucho más conservadora.

Para otros autores, los objetivos primarios del tratamiento antirretrovírico (TARV) son la consecución de una supresión máxima y prolongada de la carga viral, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH-1¹³⁵⁻¹³⁷.

Tras más de doce años de estudios clínicos con antirretrovíricos efectuados en prácticamente todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH, utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de dos, tres o más fármacos, se pueden establecer las siguientes consideraciones:

1. - En el momento actual el TARV con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH-1, ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados, y a aumentar significativamente la supervivencia, hechos comprobados desde 1996, en todo el mundo¹³⁸⁻¹⁴⁸.
2. - La adhesión al TARV desempeña un papel primordial en el inicio del mismo y en la durabilidad de la respuesta antivírica¹⁴⁹. Por ello es imprescindible que se lleven a cabo en todos los centros hospitalarios estrategias para mejorar la adhesión y el cumplimiento del TARV de los pacientes infectados por el VIH mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados. Por razones de tolerancia,

comodidad para el paciente, cumplimiento del tratamiento y costes económicos, debe intentarse alcanzar los objetivos anteriores con las pautas de TARV mejor toleradas.

3. - La situación clínica, la determinación de la carga vírica plasmática del ARN del VIH-1 y el recuento de linfocitos CD4+ constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV¹³⁵⁻¹³⁷. Tanto la carga vírica plasmática como el recuento de linfocitos CD4+ son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de las decisiones terapéuticas, ambos con valores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad y el segundo indica, además, el riesgo que pueden tener los pacientes de desarrollar episodios oportunistas y el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia)^{150; 151}.

4. - El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TARV debe ser disminuir la carga vírica plasmática del ARN del VIH-1 por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles (<500 o <200 copias/ml), a ser posible medida mediante técnicas ultrasensibles (<20 a <50 copias/ml), durante el mayor tiempo posible¹³⁵⁻¹³⁷. En los pacientes pretratados este objetivo es difícil de obtener y, si no se consigue, se deberían intentar mantener la carga vírica plasmática lo más baja posible.

5. - La selección de resistencias es probablemente un fenómeno inevitable cuando el virus se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos y no se consigue suprimir la replicación vírica. La supresión absoluta de la replicación vírica con el TARV con combinaciones triples (< 20 copias/ml) es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias¹³⁵⁻¹³⁷. En la actualidad se están introduciendo métodos genotípicos y fenotípicos para la detección de resistencias que pueden ser muy útiles en varias situaciones clínicas y, en especial, cuando existe fracaso virológico, aunque son necesarios más estudios para definir su aplicabilidad¹⁵².
6. - La capacidad de restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos CD4+) como cualitativamente (calidad de la función inmunitaria) en los pacientes con inmunodepresión avanzada es posible con las pautas actuales de TARV^{130; 153}. Esta restauración es lenta y al parecer constante mientras el TARV sea efectivo, aunque podría ser más difícil a partir de un determinado grado de deterioro inmunológico y en pacientes de edad avanzada³⁸.
7. - En el año 2000 se dispone de un número considerable de fármacos (15 en los EEUU. y 13 en la Unión Europea, ya que delavirdine y amprenavir no están aún autorizados por la Agencia Europea del Medicamento; pertenecientes a tres familias (Tabla 12), y de métodos de monitorización más sensibles (carga vírica), por lo que las estrategias terapéuticas deben ser mucho más dinámicas y más personalizadas para cada paciente y situación concretas)^{135; 154}.
8. - La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovíricos en general y de los inhibidores de la proteasa en particular son un factor que limita al

TARV y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antivírica, limiten o eliminen esos efectos secundarios¹³².

9. - Es probable que haya diversas pautas de TARV similares desde el punto de vista de potencia antirretrovírica¹³⁵⁻¹³⁷, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico y del paciente, de los efectos secundarios, de la tolerancia y de la adhesión, de los tratamientos previos y de la posibilidad de las resistencias cruzadas, de las potenciales interacciones farmacológicas, de los costes de la disponibilidad local de los antirretrovíricos.

10. - El inicio del TARV en pacientes asintomáticos, el número limitado de opciones terapéuticas debido a la posible aparición de resistencias cruzadas, la imposibilidad de que con los TARV actuales se pueda erradicar el VIH¹²⁹ o de restaurar la respuesta inmuno específica frente al VIH^{130; 155} y los problemas de tolerancia, adhesión y toxicidad crónica de estos fármacos^{132; 149}, han motivado que en la actualidad exista una actitud más conservadora para iniciar el tratamiento antirretrovírico y se hayan planteado las estrategias terapéuticas a largo plazo¹⁵⁶.

11. - La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes con infección por el VIH sea llevado a cabo por personal especializado que tenga los medios adecuados^{157; 158}.

12. - La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estos pacientes y en las personas de su entorno¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

1.8.2. Tratamiento en la infección aguda por el VIH

Con relación al tipo de tratamiento recomendado en pacientes con infección aguda es controvertido, existiendo numerosos grupos que han tratado estos pacientes con dos análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa. Existiendo poca experiencia en combinaciones sin un IP. La elevada carga vírica plasmática de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de transcriptasa inversa hacen poco recomendables combinaciones que no incluyan IP por riesgo de desarrollo de resistencias que podrían condicionar futuras opciones terapéuticas. La respuesta virológica e inmunológica a corto y medio plazo ha sido muy buena en todos los casos, sin que se haya determinado el impacto clínico a medio o largo plazo de esta estrategia terapéutica, aunque algún estudio indica que la progresión clínica e inmunológica a corto medio plazo es menor en los pacientes tratados¹⁶².

Tabla 12
Tratamiento antirretrovírico disponible en el año 2000¹⁶³

<p><i>Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):</i> Zidovudina (AZT) Didanosina (DDI) Zalcitabina (DDC) Estavudina (D4T) Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC)</p>
<p><i>Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN):</i> Nevirapina (NVP) Delavirdine (DLV) Efavirenz (EFV)</p>
<p><i>Inhibidores de la proteasa (IP):</i> Saquinavir (SQV) (hard-gel y soft-gel) Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Amprenavir (APV)</p>

Se dispone de 15 medicamentos en los EEUU. y 13 en la Unión Europea, ya que delavirdine y amprenavir no están aún autorizados por la Agencia Europea del Medicamento.

Las ventajas teóricas de iniciar el tratamiento antirretrovírico en la fase aguda son: acortar la sintomatología, reducir la diversidad vírica y el número de células infectadas, intentar erradicar la infección por VIH y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4+) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{45; 162}, lo que podría permitir desde el punto de vista teórico el control inmunológico de la infección por VIH sin necesidad de tratamiento antirretrovírico. La limitación más importante de este enfoque es la demostración de que el tratamiento antirretrovírico precoz no consigue la erradicación del VIH, ya que no evita la integración del ADN provírico y, por lo tanto, el tratamiento antirretrovírico debe ser por tiempo indefinido¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. La inmunidad específica frente al VIH sólo se ha restaurado cuando el tratamiento antirretrovírico se ha administrado en los

primeros días de la infección aguda⁴⁵, hecho infrecuente en la práctica clínica diaria¹⁶⁷. Hay que tener en cuenta, ya que el tratamiento es por tiempo indefinido, los problemas de adhesión y toxicidad crónica como la lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses, de maneja similar a los pacientes con infección crónica por el VIH-1^{168; 169}. Con base en lo anterior expuesto, se considera que no existen suficientes evidencias científicas en la bibliografía para recomendar en la práctica clínica el tratamiento antirretrovírico a los pacientes con una infección aguda por el VIH, a no ser que existan manifestaciones clínicas graves durante la fase sintomática o que a nivel individual el paciente desee el tratamiento antirretrovírico una vez se le hayan explicado las ventajas y los inconvenientes. En los pacientes no tratados se recomienda re-evaluar los criterios de tratamiento antirretrovírico a partir de los seis meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, se recomienda que estos pacientes sean incluidos en ensayos clínicos o protocolos de estudio. En el caso de que un paciente inicie tratamiento antirretrovírico, se recomienda al menos tratamiento triple que incluya un IP y considerar la determinación de resistencias genotípicas por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes¹⁷⁰.

1.8.3. Tratamiento en infección crónica (pacientes sin tratamiento antirretrovírico previo).

Esta es la situación clínica más frecuente. En todos estos casos se debe valorar cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretrovírico y qué combinación se va a administrar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de todas las opciones y tomando decisiones individualizadas¹⁷⁰.

1.8.4. Recomendaciones de tratamiento antirretrovírico

El TARV triple con o sin IP ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH, debido a que las distintas combinaciones son lo suficientemente potentes para reducir a límites indetectables la carga vírica en el plasma y en el tejido linfático de forma duradera y permitir restaurar al menos parcialmente el sistema inmunitario^{130; 145; 147}. En estos pacientes existe primero un aumento de linfocitos CD4+ memoria y después *naïve*, una disminución de los linfocitos CD8+ y de los marcadores de activación, un aumento de la respuesta Th1/Th2 y del repertorio inmunológico, así como una recuperación de la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria (como el citomegalovirus), lo cual permite suspender las profilaxis frente a diversas infecciones oportunistas^{130; 153; 171; 172}. Sin embargo, la inmunidad específica frente al VIH-1 no se recupera^{130; 155}. Estos datos, que en pacientes en una fase precoz de la infección crónica pueden llegar "casi" a normalizar su sistema inmunitario, han sido oscurecidos por la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovíricos, los problemas de adhesión al tratamiento antirretrovírico, la aparición de resistencias y la limitación de futuras opciones terapéuticas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida^{149; 152}. Por todas estas razones, las recomendaciones de tratamiento antirretrovírico son más conservadoras. En espera de combinaciones más activas y seguras, se recomienda valorar el riesgo a corto-medio plazo que tienen los pacientes de progresar a SIDA para decidir si debe iniciar el TARV¹⁷⁰.

Las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 y la cifra de linfocitos CD4+ son marcadores independientes de progresión de la infección por VIH-1^{173; 174}. Aunque se ha descrito que las mujeres pueden tener unos valores más bajos de carga vírica plasmática que los varones, estas diferencias desaparecen en los pacientes inmunodeprimidos^{175; 176}. Con respecto a la carga vírica plasmática, para los pacientes asintomáticos se aconseja tener en cuenta el riesgo de progresión a SIDA a los 3 años¹⁷³. Con respecto a la cifra de linfocitos CD4+, dado que es posible restaurar el sistema inmunitario, se recomienda iniciar el TARV en los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4+/ μ l (Tabla 13)¹⁷⁰.

Tabla 13
Indicaciones de tratamiento antirretrovírico en pacientes asintomáticos con una infección crónica por el VIH-1*.
Recomendaciones de GESIDA, 2000.

LINFOCITOS CD4+/ μ L	CARGA VÍRICA EN PLASMA (COPIAS/ML)	
	<10 000 (ADNb) <20 000 (RT-PCR/NASBA)	\geq 10 000 (ADNb) \geq 20 000 (RT-PCR/NASBA)
< 350	Recomendar	Recomendar
350-500	Considerar	Considerar**
> 500	Diferir	Considerar**

ADNb: técnica de ADN ramificado; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa mediante retrotranscripción previa de ARN a ADNc; NASBA: amplificación basada en la transcripción de ácidos nucleicos.

*Las indicaciones de tratamiento antirretrovírico se recomiendan según el riesgo de progresión a SIDA a los 3 años según el Estudio multicéntrico de Cohortes sobre el SIDA (MACS)¹⁷³; iniciar si el riesgo de progresión era mayor de 15 y 32% respectivamente. Los valores de carga vírica en plasma mediante RT-PCR/NASBA son siempre 2-2,5 veces superiores a los obtenidos mediante ADNb.

**Se recomienda iniciar el tratamiento antirretrovírico si la carga vírica plasmática \geq 30 000 copias/ml por ADNb o \geq 55 000 copias/ml por RT-PCR o NASBA.

Los puntos de corte elegidos para la carga vírica plasmática y los linfocitos CD4+ no están basados en estudios comparativos con medicamentos.

1.8.5 Cuándo iniciar el tratamiento antirretrovírico

La decisión de inicio de TARV debe basarse en tres elementos: *la presencia o ausencia* de sintomatología, *la carga vírica plasmática* y *el recuento de linfocitos CD4+*. En los pacientes con una infección por VIH-1 sintomática (acontecimiento C de la clasificación de los CDC)⁵⁴ se recomienda iniciar el tratamiento antirretrovírico en todos los casos. Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el TARV puede diferirse unas semanas una vez el proceso esté estabilizado, sobre todo si pueden existir interacciones farmacocinéticas con los antimicrobianos que está recibiendo (por ejemplo, rifampicina). En los pacientes con una infección por VIH-1 asintomática, el TARV se basará en la cifra de linfocitos CD4+/ μ l y en la carga vírica plasmática. Se recomienda iniciar el TARV en aquellos casos con una cifra de linfocitos CD4+ < 350 células/ μ l o con una carga vírica plasmática < 30 000/ml determinada por la técnica de ADN ramificado (ADNb) o > 55 000 copias/ml por reacción en cadena de la polimerasa mediante retrotranscripción previa de ARN a ADNc (RT-PCR) o por amplificación basada en la transcripción de ácidos nucleicos (NASBA). Por el contrario, se recomienda retrasar el inicio de TARV en los pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ > 500/ μ l y una carga vírica plasmática < 10 000 copias/ml por técnica de ADNb por < 20 000 copias/ml por RT-PCR o por NASBA. En los pacientes asintomáticos con una cifra de linfocitos CD4+ entre 350 y 500 células/ μ l y/o una carga vírica plasmática entre las cifras previas puede considerarse el TARV, aunque estos pacientes deben valorarse individualmente teniendo en cuenta la evolución de la carga

vírica plasmática y de los linfocitos CD4+ en los meses previos o en 2-3 visitas sucesivas¹⁷⁰.

El inicio del TARV debe valorarse individualmente en todos los casos teniendo en cuenta las consideraciones previas. Antes de tomar esta decisión, por un lado deben efectuarse como mínimas dos determinaciones separadas en un mes de la carga vírica plasmática y de las poblaciones celulares para estar seguro de los resultados y, por otro, debe prepararse al paciente, discutir con él las distintas opciones terapéuticas y conocer el grado de cumplimiento¹⁴⁹. El paciente debe estar preparado para iniciar el TARV, ya que el primero de éstos es el más eficaz. Si éste fracasa, aunque puedan existir opciones de rescate válidas, puede ver comprometidas sus opciones terapéuticas si no existen nuevos fármacos o familias de antirretrovíricos sin resistencia cruzada¹⁷⁰.

1.8.6. Combinaciones de antirretrovíricos a utilizar

En el momento actual, el tratamiento antirretrovírico con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI) y uno/dos IP o un no análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (NNITI), o bien tres ANITI, constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH-1 (Tabla 12 y 14)¹³⁵⁻¹³⁷.

Tabla 14

Combinaciones de tratamiento antirretrovírico recomendadas en pacientes no tratados previamente con una infección crónica por el VIH-1. (AIDS Society-USA panel, 2000)¹³⁶

COMBINACIONES DE ANTIRRETROVÍRICOS	SITUACIONES CLÍNICAS	
	Pacientes asintomáticos con linfocitos CD4+ > 100/ μ l	Pacientes sintomáticos (acontecimientos C) o con linfocitos CD4+ < 100/ μ l
2 ANITI + 1 O 2 IP	Primera elección	Primera elección
2 ANITI + 1 NNITI	Primera elección	Segunda elección
3 ANITI	Segunda elección*	Tercera elección*

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de la proteasa.

*Es la combinación con menos experiencia. En caso de utilizarla se recomienda la combinación de zidovudina, lamivudina y abacavir ya que se ha demostrado equivalente a la combinación de zidovudina, lamivudina e indinavir en pacientes con más de 100 linfocitos CD4+/ μ l y menos de 100 000 copias/ml.

El punto de corte de 100 linfocitos CD4+/ μ l no está basado en estudios comparativos con medicamentos.

La elección de un régimen antirretrovírico determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes (Tabla 15)¹³⁵, que deben tener en cuenta aspectos relacionados con el grado de inmunodepresión y la carga vírica plasmática basal del paciente, la adhesión, complejidad de la posología, restricciones alimentarias que puede comportar, tipos de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, potenciales interacciones farmacocinéticas y futuras opciones terapéuticas que se reservan en caso de fracaso terapéutico.

Tabla 15
Ventajas e inconvenientes de las combinaciones del tratamiento antirretrovírico recomendado. (AIDS Society-USA panel, 2000) ¹³⁶.

COMBINACIONES	VENTAJAS	INCONVENIENTES
2 ANITI + 1 O 2 IP	Combinación con mayor tiempo de experiencia. Restauración inmunitaria. Beneficios clínicos	Posología compleja Interacciones farmacocinéticas Dificulta futuros tratamientos/ IP Toxicidad limitante medio-largo plazo.
2 ANITI + 1 NNITI	Permite diferir IP Posología sencilla	Datos clínicos a largo plazo limitados. Interacciones farmacocinéticas Invalida futuros tratamientos con NNITI
3 ANITI	Permite diferir IP y NNITI Posología sencilla	Datos clínicos a largo plazo limitados Invalida futuros tratamientos con ANITI Menos potencia que las otras combinaciones en pacientes con cargas víricas elevadas.

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa;
 NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa;
 IP: inhibidores de la proteasa.

Es probable que existan pacientes que están recibiendo tratamiento doble con dos ANITI, ya que tienen una carga vírica plasmática indetectable por las técnicas convencionales (<500/<200 copias/ml). Esta terapia no debe mantenerse, salvo que se demuestre que la carga viral plasmática es indetectable con técnicas ultrasensibles (<50/<20 copias/ml), ya que diversos estudios en este subgrupo de pacientes han demostrado que en la mayoría de casos no existe una supresión completa de la carga vírica plasmática ni se suprime la replicación vírica en tejido linfático, por lo que a la larga se generarán resistencias¹⁷⁷.

1.8.7. Cómo monitorizar la eficacia del TARV

La carga vírica plasmática, la cifra de linfocitos CD4+ y la evolución clínica son, por este orden, los parámetros para monitorizar la eficacia del TARV (en forma conjunta).

1.8.8. Respuesta virológica (carga viral plasmática) del VIH-1

El objetivo del TARV es conseguir una supresión lo más rápida posible y duradera de la replicación vírica. Las concentraciones de ARN del VIH-1 en plasma descienden rápidamente (1-2 log₁₀/ml de plasma) tras iniciar el TARV y el *nadir* que se alcance a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Las concentraciones indetectables de la carga vírica plasmática por las técnicas convencionales (<500/<200 copias/ml) y ultrasensibles (<50/<20 copias/ml) se suelen alcanzar a los 3-4 y 4-6 meses, respectivamente¹³⁵⁻¹³⁷. Debe tenerse presente que los pacientes con cargas víricas plasmáticas elevadas pueden tardar más tiempo en alcanzar este objetivo¹⁷⁸. El objetivo del TARV es obtener una carga vírica plasmática menor de 50/20 copias/ml, ya que se ha comprobado que sigue existiendo replicación vírica en el tejido linfático en pacientes cuya carga vírica plasmática se sitúa entre 50 y 500 copias/ml, y que la duración de la respuesta a 18-24 meses es mucho mayor en los pacientes en los que se llega a una carga vírica <20 copias/ml, frente a aquellos en los que se sitúa entre 20 y 500 copias/ml^{179; 181}. Sin embargo, no queda claro desde el punto de vista clínico que siempre haya que cambiar el TARV en pacientes con una carga vírica baja, por que pequeñas elevaciones temporales (*blips*) de la carga vírica plasmática (50-200 copias/ml) en pacientes con una respuesta virológica completa al

TARV no se asocian a una mayor incidencia de fracaso virológico tras 84 semanas de seguimiento¹⁸².

Según los datos de cinética vírica en pacientes con TARV, los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

1. Respuesta virológica completa: carga vírica plasmática $< 50/20$ copias/ml a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes (disminución $> 1 \log_{10}/\text{ml}$) y a los 3-4 meses tienen una carga vírica indetectable por las técnicas convencionales.
2. Respuesta virológica parcial: respuesta inicial con disminución $> 1 \log_{10}/\text{ml}$ de plasma a las 4 semanas, sin alcanzar una carga vírica < 50 copias/ml a las 16-24 semanas.
3. Sin respuesta virológica: disminución inicial $< 1 \log_{10}/\text{ml}$ de plasma a las 4-8 semanas tras el inicio del TARV o tras el cambio a uno nuevo, o incremento de la carga vírica plasmática mayor a tres veces o $> 0,5 \log_{10}/\text{ml}$ al valor mínimo si no se llegó a alcanzar una carga vírica indetectable (< 50 copias/ml) que vuelve a ser detectable.

1.8.9. Periodicidad de los controles

Debe efectuarse una determinación de la carga vírica plasmática a las 4 semanas de haber iniciado el TARV para comprobar que existe una respuesta virológica y posteriormente debe realizarse esta determinación cada 3-4 meses. Hay que tomar en cuenta que si se lleva a cabo la determinación de la carga vírica plasmática tras un proceso vírico intercurrente o tras ser vacunado, pueden existir rebrotes transitorios de la carga vírica, por lo que si se producen estos hechos, la determinación debiera de hacerse después de algunas semanas¹⁸³.

1.8.10. Respuesta inmunitaria (linfocitos CD4+)

Otro de los objetivos del TARV es la restauración inmunitaria. Existen numerosos estudios que han analizado la cinética de las distintas subpoblaciones celulares en los pacientes que reciben TARV^{130; 171; 184}.

1.8.11. Respuesta clínica del paciente

El objetivo último del TARV es evitar la progresión a SIDA en los enfermos asintomáticos y evitar la aparición de nuevos acontecimientos C o la muerte en los pacientes con SIDA. Por tanto, la aparición de una infección oportunista, tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis, de síndrome consuntivo asociado al VIH-1 o de una neoplasia relacionada con el SIDA debe considerarse como un fracaso terapéutico y, en general, se acompaña de una falta de respuestas inmunológica y virológica. La única excepción es que no se puede considerar un fracaso clínico la aparición de acontecimientos C durante los primeros 3-6 meses de TARV en los pacientes con inmunodepresión avanzada (linfocitos CD4+ < 200/ μ l), con una respuesta virológica adecuada^{184; 184-188}. En este periodo de tiempo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4+, desde el punto de vista cualitativo estos linfocitos no son funcionantes y, por lo tanto, no evitan que puedan aparecer nuevas infecciones oportunistas si el paciente no toma profilaxis o, en caso de que los pacientes tengan infecciones víricas o por micobacterias subclínicas, que la restauración del sistema inmunitario las ponga de manifiesto clínicamente mediante el denominado "síndrome de restauración inmune"^{184; 184-188}.

1.8.12. Pacientes con tratamiento antirretrovírico previo (pretratados)

Los motivos clásicos de cambio de TARV son el fracaso del TARV previo, la intolerancia o toxicidad aguda y la falta de adhesión¹³⁵⁻¹³⁷. A éstos se han añadido otros motivos en los últimos meses: la posibilidad de iniciar tratamiento con un régimen más intenso para pasar luego a otro menos potente y más tolerable (estrategia de inducción-mantenimiento); la intensificación de regímenes que no han alcanzado el objetivo de carga vírica indetectable o de regímenes subóptimos (doble terapia), aún a pesar de haber llegado a una carga vírica indetectable; y por último, la posibilidad de modificar un TARV eficaz en el que está incluido un IP por otro que no incluya este grupo de fármacos, en pacientes que han desarrollado efectos secundarios (dislipemia, lipodistrofia) o en los que el cumplimiento adecuado sea difícil de mantener y que se encuentran en situación de carga vírica indetectable (estrategia de simplificación)¹⁷⁰.

1.8.13. Fracaso terapéutico del TARV

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los factores que determinan éste, dependen del paciente, del fármaco y del virus.

Factores dependientes del paciente: es el factor más importante¹³⁵⁻¹³⁷. Es de extrema importancia la correcta cumplimentación del TARV para que se mantenga su eficacia¹⁸⁹. La adhesión terapéutica constituye un potente predictor de la respuesta, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en los estudios de cohortes¹⁹⁰. Por tanto, se debe intentar facilitar el cumplimiento correcto del tratamiento evitando factores asociados a mala adherencia, como efectos secundarios, pautas inadecuadas (con múltiples dosis diarias), fármacos que incluyan muchos comprimidos diarios, pautas

que interfieran con la vida normal o que incorporen restricciones alimenticias¹⁷⁰.

Factores dependientes del fármaco: Entre los factores dependientes del fármaco, existen dos problemas distintos, los farmacocinéticos y los farmacodinámicos.

Desde el punto de vista farmacocinético, hay que destacar los problemas de absorción y de biodisponibilidad como factores que pueden provocar concentraciones plasmáticas inadecuadas de determinados fármacos y eventualmente ser la razón de su pérdida de eficacia¹⁹¹.

Los factores farmacodinámicos se refieren a la alteración en la fosforilación y, por tanto, en la conversión en el fármaco activo, de ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa tras la utilización previa de otros fármacos del mismo grupo, como parece ocurrir con la pérdida de eficacia del d4T en pacientes que han recibido previamente zidovudina¹⁹², aunque esta aparente pérdida de eficacia ha sido puesta en entredicho recientemente¹⁹³.

Factores dependientes del virus: la extraordinaria tasa de replicación vírica (10^{10} viriones nuevos al día) explica que en un momento determinado existan en cada paciente multitud de variantes víricas, encontrándose en cada sujeto infectado todas las mutaciones posibles del genoma de las enzimas que actúan como dianas de los fármacos antirretrovíricos que confieren resistencia a los mismos¹⁵². Esta población se denomina resistente y el fármaco termina perdiendo su eficacia.

El desarrollo de resistencias es uno de los mecanismos de pérdida de eficacia de un fármaco que depende del virus. Este proceso es

inevitable, con todos los fármacos, aunque el tiempo que tarda en desarrollarse es distinto en cada fármaco y en cada paciente y depende en gran medida del correcto cumplimiento del tratamiento¹⁵². Ya se están incorporando en la práctica clínica las técnicas de detección de resistencias que ayudarán a elegir más adecuadamente el régimen de rescate, al identificar fármacos a los que el virus ha desarrollado resistencia^{152; 194-196}.

Otro factor de fracaso del tratamiento que depende del virus es el difícil acceso de los fármacos a determinados lugares considerados “santuarios” o reservorios, como el sistema nervioso central o el tejido linfático, donde el virus conserva su capacidad replicativa a pesar de conseguirse una aparente supresión completa de la replicación vírica expresada por una carga vírica plasmática indetectable^{31; 152}.

1.8.14. Recomendaciones generales de cambio de tratamiento antirretrovírico

En primer lugar, si el cambio es debido a efectos adversos o intolerancia se puede realizar la sustitución selectiva del fármaco en cuestión¹³⁵⁻¹³⁷.

En segundo lugar, si el cambio obedece a un fracaso terapéutico, debe valorarse la adhesión al TARV¹⁴⁹, ya que es la principal causa del fracaso y, por tanto, debe conocerse el grado de cumplimiento del paciente antes de ofrecerle nuevas opciones terapéuticas¹³⁵⁻¹³⁷.

En tercer lugar, la realización de un test de resistencias¹⁵² puede ser muy útil para orientar el cambio de TARV ya que permitirá identificar el/los fármaco/s al que el virus es resistente¹⁹⁴.

En cuarto lugar, si no se puede realizar un test de resistencias se debe usar el mayor número posible de fármacos antirretrovíricos y familias nuevas¹³⁵⁻¹³⁷. Esto es posible en el primer o segundo fracaso terapéutico. Sin embargo, a partir del segundo fracaso las opciones son muy limitadas. En estos pacientes se deben valorar opciones poco conocidas pero que pueden ser útiles conociendo los fármacos usados y las interacciones entre ellos. En estos casos también merece la pena reciclar fármacos ya usados hace tiempo, ya que pueden ser nuevamente eficaces, aunque lógicamente durante menos tiempo que en el pasado por la selección rápida de poblaciones víricas resistentes ya preexistentes^{135-137; 152; 194}. Aunque el tiempo de eficacia puede ser corto, es posible que sea suficiente para permitir al paciente llegar a otras opciones terapéuticas más novedosas. Estudios recientes han demostrado que en los pacientes avanzados es mejor mantener el TARV que interrumpirlo. En cualquier caso hay que recordar que los fármacos antirretrovíricos son limitados en número y en mecanismo de acción, por lo que cada cambio puede comprometer las opciones posteriores. Por esta razón, todos los cambios deben ser llevados a cabo por personas que tengan experiencia en el manejo de TARV en la interpretación de test de resistencias^{135-137; 152}.

1.8.15. Cambio de TARV tras primer fracaso con inhibidores de la transcriptasa inversa

En este caso existen dos posibilidades: el paciente que está recibiendo doble terapia con ANITI, y aquel que recibe una triple terapia con dos ANITI y un NNITI.

En los pacientes que aún estén recibiendo doble terapia con análogos de nucleósidos y fracasen, la mejor opción es cambiar los dos ANITI y añadir un tercer fármaco¹³⁵⁻¹³⁷. Este tercer fármaco puede ser un NNITI o un IP siguiendo las recomendaciones de la Tabla 14. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: a) recientemente se ha observado que los pacientes que reciben una terapia inicial que incluye d4T y fracasan pueden haber desarrollado mutaciones que confieren resistencia al AZT¹⁹⁷, que sería uno de los ANITI alternativos, y b) por otra parte, el ensayo ACTG-364¹⁹⁸ comparó el cambio a dos ANITI nuevos y efavirenz o nelfinavir y objetivó que la eficacia de la rama con efavirenz era superior a la de nelfinavir.

Cuando el paciente haya iniciado TARV con una triple terapia basada en dos ANITI y un NNITI y que ya hayan fracasado, el rescate se podría realizar con ANITI nuevos y uno/dos IP (Tabla 16)¹³⁵⁻¹³⁷.

Ésta es la circunstancia que ocurre con la pauta más habitual de inicio en los últimos años: dos ANITI y un IP. En este caso, el rescate es más problemático, ya que estudios recientes indican que las resistencias cruzadas entre los IP aparecen en un porcentaje muy elevado^{152; 194; 199}, lo que compromete la eficacia de regímenes posteriores.

Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas de rescate tras el fracaso de un régimen en el que se incluye un IP. Por un lado, se pueden cambiar los dos ANITI por dos nuevos ANITI que no tengan resistencia cruzada (por ejemplo, AZT+ ddl por d4T + 3TC o AZT + 3TC por d4T + ddl)^{135-137; 152; 194}. Por otro, se ha valorado: a) uso secuencial de IP²⁰⁰⁻²⁰⁶; b) combinación de dos IP con perfiles farmacocinéticos favorables

que produzcan incremento de sus concentraciones plasmáticas²⁰⁷; c) La adición de nuevas familias de antirretrovíricos (NNITI, nucleótidos) o abacavir^{208; 209} o d) el “mega-TARV”^{210; 211}.

Tabla 16. Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso del régimen antirretrovírico previo. (AIDS Society-USA panel, 2000)¹³⁶.

RÉGIMEN PREVIO	RÉGIMEN NUEVO
2 ANITI + NFV	2 ANITI nuevos + IDV; RTV; RTV + SQV; RTV + IDV; 1 NNITI + RTV; 1 NNITI + IDV.
RTV	1 NNITI + NFV; NFV + SQV; RTV + SQV.
IDV	1 NNITI + NFV; NFV + SQV; RTV + SQV; RTV + IDV.
SQV	1 NNITI + IDV; RTV + SQV; RTV + IDV. 1 ANITI nuevo + 1 NNITI + 2 IP nuevos.
2 ANITI + 1 NNITI	2 ANITI nuevos + 1 IP.
2 ANITI	2 ANITI nuevos + 1 NNITI. 2 ANITI nuevos + 1 IP. 2 ANITI nuevos + 2 IP. 1 ANITI nuevo + 1 NNITI + 1 IP.

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de la proteasa; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; IDV: indinavir; SQV: saquinavir.

1.8.16. Cambio de TARV tras más de un fracaso terapéutico

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos pautas distintas se ha denominado terapia de rescate, aunque probablemente no deba considerarse de la misma forma el rescate tras los dos primeros fracasos que ante fracasos sucesivos. Lógicamente, cuantos más fracasos y familias de fármacos hayan sido usados, más posibilidades de resistencias cruzadas habrá y menores serán las posibilidades de éxito de la nueva terapia^{135-137; 152; 194}. De la misma forma, las expectativas y las exigencias

para considerar la eficacia del nuevo régimen serán menores. Una nueva familia de fármacos *activos* frente al VIH-1 que deben tenerse en cuenta en un futuro inmediato son los *nucleótidos*, siendo el tenofovir (BisPOC PMPA) su representante. Este fármaco es un análogo de nucleótidos acíclicos monofosfato que, al no requerir la fosforilación inicial dependiente de la nucleósido-cinasa celular para ejercer su acción puede, a diferencia de los ANITI que sí la requieren, ampliar su acción sobre distintos grupos celulares como monocitos, macrófagos y células T, tanto en reposo como activados y frente a aislados del VIH-1 resistentes a los ANITI. Tenofovir es activo *in vitro* frente a aislados del VIH-1 que presentan mutaciones que confieren resistencia o multiresistencia (Q151M) a los ANITI a excepción de aislados con la mutación T69S²¹². La posología de tenofovir es de 300 mg/día, en dosis única diaria sin restricción dietética.

Existen múltiples ejemplos recientes de terapias de rescate²⁰⁰⁻²⁰⁶, que son difíciles de comparar entre sí por la enorme heterogeneidad de la población incluida en cada uno de ellos, los fármacos usados previamente, los parámetros de eficacia utilizados y el tiempo de seguimiento. En general se puede decir, que una terapia de rescate debe incluir al menos dos fármacos nuevos de forma simultánea para poder tener un mínimo éxito, y que la elección de la pauta de rescate debe hacerse tras una evaluación completa y sistemática. Una opción utilizada en estos casos es reciclar seis o más fármacos de las tres familias de antirretrovíricos, régimen que tiene una actividad variable a corto plazo, puede tener problemas de interacciones farmacocinéticas, toxicidad y adhesión y un coste elevado^{152; 194}. Otra opción de rescate es el uso de la *hidroxiurea*,

fármaco que actúa a través de al menos cuatro mecanismos en la infección por VIH-1^{136; 213}: inhibe la ribonucleótido-reductasa con lo que los análogos de nucleósidos (p. ej. ddl) se incorporan con mayor facilidad a la cadena de ADN, estimula la apoptosis con lo que reduce la cantidad de células infectadas por el VIH-1, es un inmunomodulador y contribuye a incrementar la fosforilación. Existen datos que indican que la hidroxiurea puede incrementar la eficacia de regímenes de rescate^{132; 135; 211; 214}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la hidroxiurea produce linfopenia y en general no aumenta la cifra de linfocitos CD4+, por lo que si se utiliza debería hacerse en pacientes con más de 100 linfocitos CD4+/ μ l¹⁷⁰.

Como norma general, se debe intentar administrar un régimen con una adecuada eficacia y que a la vez su realización a largo plazo sea asumible por el paciente. Así mismo, se debe recordar que antes de iniciar un régimen de rescate muy complejo es recomendable realizar una evaluación de la adhesión del paciente a anteriores tratamientos¹⁴⁹ y estaría indicado realizar un test de resistencias^{152; 194} para intentar conservar algún fármaco al que el virus permanezca sensible, aunque haya sido utilizado en regímenes que hayan fracasado, e idealmente realizar también estudios de valores terapéuticos de fármacos²¹⁵. Un aspecto importante es el momento en que se debe aplicar una terapia de rescate. En este sentido, los factores que influyen más en el éxito del rescate parecen ser la carga vírica plasmática²⁰² y el número de mutaciones que se han acumulado en el momento del rescate²¹⁶. Dado que las opciones terapéuticas son limitadas tras el segundo fracaso, la carga vírica plasmática para ser indicativa de fracaso debe ser superior a 5 000

copias/ml en esta situación. Aquellos pacientes con una carga vírica detectable pero inferior a 5000 copias/ml, con un recuento aceptable de linfocitos CD4+, no han mostrado progresión clínica a corto plazo, y pueden obtener beneficio a largo plazo manteniéndose en el mismo tratamiento²⁰². Estos pacientes se beneficiarán más de un cambio a un tratamiento más supresivo cuando pueden acceder a un mayor número de fármacos nuevos.

1.8.17. Resistencia del virus del VIH-1 a fármacos antirretrovíricos

Las tasas de mutación para los retrovirus se estiman en 10^{-4} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido y copia de la cadena de nucleótidos^{31; 32; 217; 218}. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y de la rápida renovación de la población vírica, produce una acumulación de una gran cantidad de variantes en la población vírica que son denominadas cuasiespecies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} , dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos infectados^{219; 220}.

Las mutaciones que confieren resistencias existen previamente en estas cuasiespecies, pero permanecen a niveles bajos en la población vírica global hasta que surge la presión selectiva del TARV²²¹. Así pues, el TARV llevará a la aparición de variantes resistentes como población predominante en semanas o meses si el tratamiento no llega a suprimir de forma absoluta la replicación vírica^{203; 204; 222; 223}. El tiempo requerido para la aparición de resistencias dependerá de la prevalencia de las variantes resistentes en la población vírica previa al tratamiento, de la potencia de la

presión selectiva por parte del tratamiento de las ventajas relativas de crecimiento proporcionadas por las mutaciones existentes²²⁴. En cualquier caso, la aparición de resistencias como consecuencia del TARV, las cuales conducen a la pérdida de eficacia de dicho tratamiento, es un fenómeno con el que se puede encontrar con cualquier terapia salvo que ésta sea lo suficientemente potente como para suprimir la replicación vírica de forma permanente¹⁷⁰.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia: para cada fármaco existen unas llamadas “principales”, cuya aparición está íntimamente ligada a la aparición de la resistencia en sí y que disminuyen la eficiencia biológica del virus (*fitness*), y otras “secundarias” que en menor medida también pueden contribuir a las resistencias y que en general modifican de forma positiva la *fitness* vírica¹⁷⁰.

1.8.18. Detección de resistencias del VIH-1 a fármacos antirretrovíricos

La aparición de variantes resistentes puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas^{152; 194}. Las técnicas genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas que son dianas de la acción de los fármacos (transcriptasa inversa y proteasa), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la mayoría de la población vírica en presencia de concentraciones crecientes de los fármacos en cuestión. Ambas comparten ciertas limitaciones: por un lado, las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayor parte de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyen el 20% de la población vírica; por otro, existen limitaciones técnicas que dificultan la obtención de

resultados fiables cuando el nivel de carga vírica se sitúa por debajo de 1000 copias/ml de ARN de VIH-1¹⁵². Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV²²⁵ y no tras interrumpirlo, ya que la población vírica resistente será sustituida a las pocas semanas por una sensible.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen cada una ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí¹⁵². Las técnicas genotípicas son más sencillas para poder ser realizadas, más accesibles a la mayor parte de grupos de trabajo, más rápidas y permiten la detección de mutaciones centinela antes de un cambio en la sensibilidad hacia un fármaco concreto sea detectable en los ensayos fenotípicos. La mayor limitación de las técnicas genotípicas estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere un conocimiento previo por parte del clínico de las consecuencias habituales que tienen las mutaciones detectadas sobre la eficacia de distintos fármacos. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de la suma de distintas mutaciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a todos los fármacos antirretrovíricos, hayan sido utilizados o no, y por lo tanto proporcionar datos sobre las resistencias a los fármacos que recibe el paciente y sobre resistencias cruzadas a otros no usados. Existe una buena correlación entre los dos métodos existentes en la actualidad²²⁶. Las mayores desventajas de las pruebas fenotípicas son su coste, su limitada disponibilidad y un tiempo más prolongado para obtener resultados. En este sentido, una de las compañías que tiene en el mercado una de las

técnicas fenotípicas ha desarrollado el fenotipo virtual²²⁷, obtenido desde una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Al indicar las mutaciones genotípicas que tiene una determinada muestra el ordenador indica su fenotipo teórico. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos resultados²²⁷.

En la literatura existen numerosos estudios que han determinado en los países desarrollados la tasa de resistencias primarias en pacientes con infección aguda²²⁸⁻²³² y crónica²³³⁻²³⁶ por el VIH-1 antes de recibir TARV. Sin embargo, para saber si estos datos tienen implicaciones terapéuticas en un país determinado es muy importante que se analicen los estudios locales. En España se han realizado varios estudios en ambos escenarios. En los pacientes con infección aguda se han efectuado dos estudios, uno en Barcelona y otro en Madrid. En Barcelona²³⁷, se estudiaron 25 casos de infección aguda por el VIH-1 (<3 meses) y se puso de manifiesto que la tasa de transmisión de mutaciones fue del 8%. Un paciente tuvo resistencias primarias a la zidovudina (AZT) y al indinavir/ritonavir (4%) y otro tuvo resistencias primarias a los no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNITI) (4%). Por el contrario, un estudio en 30 seroconvertidores recientes (infección por VIH-1 < 6 meses) efectuado en Madrid²³⁸ puso de manifiesto una tasa de resistencia del 28%. Siete pacientes tuvieron mutaciones primarias a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI) (23%), en seis casos al AZT y en uno a lamivudina (3TC), ningún paciente presentó resistencias a los NNITI y dos a los inhibidores de la proteasa (IP) (7%). En un caso se transmitió una cepa multirresistente (3%). En ambos estudios,

la mayoría de los pacientes eran homosexuales masculinos. Con respecto a los pacientes con infección crónica, también se han efectuado varios estudios en España. En el estudio ERASE-1²³⁹ se estudiaron 150 pacientes sin TARV previo en dos periodos distintos: en 1993, la prevalencia de mutaciones primarias asociadas a resistencias en la mayoría de los casos relacionadas con el AZT fue del 13%, mientras que en 1997 fue del 12%. En el estudio ERASE-2²⁴⁰ se examinaron 52 pacientes sin TARV previo atendidos en 1998 y se evidenciaron mutaciones en posiciones asociadas a resistencias fundamentalmente a AZT y 3TC en el 12% y 8% de los pacientes respectivamente. Así pues, con este nivel de mutaciones asociadas a resistencias primarias pero limitado aún a un escaso número de pacientes y de fármacos, no parece necesaria la realización de estudios de resistencia antes de instaurar un TARV. Con respecto a los NNITI y a los IP, no existen estudios publicados o comunicados.

1.8.19. Significado clínico de las resistencias del VIH-1 a fármacos antirretrovíricos

En los pacientes con infección aguda por el VIH-1, la transmisión de cepas resistentes se ha acompañado de una respuesta virológica subóptima al TARV^{228; 237}. En los pacientes con una infección crónica, se ha documentado desde hace años que existe una correlación entre la aparición de resistencias y la progresión clínica, demostrándose inicialmente que la aparición de resistencias a AZT confiere un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte en pacientes tratados con este fármaco, independientemente de otros factores²⁴¹⁻²⁴³.

Con la aplicación de la carga vírica plasmática en la monitorización de los pacientes con infección por el VIH-1, la relación entre aparición de resistencias y fracaso virológico se ha hecho más clara, aunque este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos: mientras es muy claro para los inhibidores de la transcriptasa inversa, existen datos discrepantes con lo IP con los que se ha producido fracaso virológico sin evidencia de resistencias²⁴⁴⁻²⁴⁶. Estos casos pueden tener dos interpretaciones. Por un lado, se ha observado que muchos de estos pacientes tienen niveles plasmáticos bajos de los IP y por tanto debe mejorarse el perfil farmacocinético de los IP combinándolos con ritonavir o debe intensificarse el TARV. Por otro lado, recientemente se ha descrito el fenómeno de resistencia celular al describirse la existencia de bombas de expulsión de los fármacos antirretrovíricos en la membrana celular de los linfocitos y otras células. Se han descrito el MDRP-1 (glucoproteína-P) para los IP²⁴⁷ y la MDRP-4 para los ANITI ²⁴⁸. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Aunque la determinación de resistencias puede ayudar a explicar el fracaso de un régimen terapéutico, hay pocos datos acerca de la utilidad clínica de las pruebas de resistencias para guiar las decisiones terapéuticas. Los resultados de algunos estudios retrospectivos aportan datos preliminares que apoyan el uso de la determinación de resistencias en determinados contextos²⁴⁹⁻²⁵³. Recientemente se han comunicado los primeros tres estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico de los pacientes en TARV. En ellos se compara la eficacia del cambio del TARV

cuando se realiza a partir de las pruebas de resistencias con/sin consejo de expertos o a partir de la historia previa de fármacos antirretrovíricos recibidos y/o a la experiencia clínica de los médicos. Los pacientes incluidos habían tenido uno o varios fracasos virológicos. Dos estudios aplicaron pruebas de resistencia genotípicas (Viradapt y GART) y el tercero utilizó una prueba de resistencias fenotípicas (Vira 3001)²⁵⁴⁻²⁵⁷.

En las mujeres embarazadas existe una clara relación entre el nivel de viremia y el riesgo de transmisión vertical²⁵⁸. Además, recientemente se ha observado que las mujeres embarazadas con cepas de VIH-1 resistentes al AZT tienen cinco veces más riesgo de transmisión vertical del VIH-1 y este factor es independiente de la carga viral plasmática²⁵⁹.

1.8.20. Aplicaciones en la práctica clínica de la detección de resistencias a fármacos antirretrovíricos

En la actualidad se considera que está indicada una incorporación selectiva de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial (TABLA 17).

El estudio de resistencias tiene una utilidad individual para un manejo terapéutico óptimo en cada paciente, y también un beneficio colectivo, en términos de salud pública, al incidir directamente en una mejor utilización del TARV y así probablemente disminuir la aparición de resistencias potencialmente transmisibles. En el año 2000 se han publicado en los EEUU, (IAS-USA y DHHS) y en varios países de Europa (Inglaterra, Francia) a través de revistas biomédicas o de Internet las recomendaciones para la determinación de resistencias en los pacientes infectados por el VIH-1^{136; 137; 152; 194}.

TABLA 17

Indicaciones en la práctica clínica de la detección de resistencias a fármacos antirretrovíricos¹³⁶.

<p>Pacientes sin TARV previo</p> <ul style="list-style-type: none">• Infección aguda por el VIH-1 (recomendar si se decide iniciar TARV)• Mujeres embarazadas (recomendar)• Profilaxis post-exposición (considerar en caso índice) <p>Pacientes pretratados (incluyendo mujeres embarazadas)</p> <ul style="list-style-type: none">• Fracaso del tratamiento previo<ul style="list-style-type: none">• Considerar en el primer fracaso• Recomendar 2º o 3er fracaso• No recomendado a partir del 3er fracaso *.

*Considerar si el paciente no tiene test genotípicos previos, no ha agotado todas las familias de antirretrovíricos o si aparecen fármacos nuevos; TARV: tratamiento antirretrovírico; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana.

En general se recomiendan en la infección aguda, en la profilaxis post-exposición, en el embarazo y en el fracaso virológico, aunque en esta última situación en unos países se recomienda en el primer fracaso virológico y en otros a partir del segundo fracaso virológico.

1.9. INFECCIONES OPORTUNISTAS

1.9.1. Generalidades

En la infección por el VIH-1 se distinguen tres períodos: 1) primoinfección, caracterizada por altos niveles de viremia, durante el cual el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides; dura de dos a cuatro semanas, está acompañada a menudo de síntomas inespecíficos, similares a los de otras infecciones virales agudas, y su resolución coincide con la detección de respuesta inmunológica celular contra el VIH; 2) infección crónica asintomática, de unos diez años en promedio de evolución, caracterizada por niveles de células CD4+ relativamente estables aunque con tendencia a descender progresivamente; la viremia desciende de forma considerable respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose activamente, sobre todo en el tejido linfoide, a pesar de la presencia de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CTL) contra el VIH-1; 3) infección avanzada o SIDA, con recuento de células CD4+ inferiores a 200/ μ L, aumento en los niveles de replicación viral, descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-VIH, destrucción de la arquitectura linfática, síntomas constitucionales y desarrollo de infecciones oportunistas (TABLA 18).

TABLA 18
Microorganismos más frecuentes en las infecciones en pacientes con VIH

<p>INFECCIONES POR PROTOZOOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis carinii</i> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Leishmania donovani</i> • <i>Cryptosporidium parvum</i> • <i>Isospora belli</i> • <i>Microsporidia</i> • <i>Cyclospora cayetanensis</i> • Otros: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> • <i>Blastocystis hominis</i> 	<p>INFECCIONES POR HONGOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hongos levaduriformes <ul style="list-style-type: none"> • Género <i>Candida</i> • Género <i>Cryptococcus</i> • Otras micosis
<p>INFECCIONES POR VIRUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus • Virus del herpes simple • Virus varicela zoster • Poliomavirus: virus JC 	<p>INFECCIONES POR MICOBACTERIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Micobacterias no tuberculosas

1.9.2. Hitos en la evolución positiva de las infecciones oportunistas de los pacientes con VIH-1

- En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba la zidovudina, la primera droga antirretrovírica para el tratamiento de la infección por el VIH-1, un análogo de los nucleósidos, que podía actuar como inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 y que por lo tanto tenía la capacidad de inhibir la replicación del VIH-1 *in vitro*,²⁶⁰⁻²⁶².
- En 1988 se publican los primeros resultados de profilaxis primaria para la neumonía por *Pneumocystis carinii* en personas con infección por VIH²⁶³.

- En 1991 se inicia el uso de tratamientos combinados de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, como en el estudio ACTG 175 llevado a cabo por el grupo estadounidense de estudios clínicos sobre SIDA (AIDS Clinical Trial Group)¹⁴⁰ y el estudio Delta en Europa¹³⁹ en donde demuestran que el tratamiento combinado (biterapia) de inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos es mejor que la monoterapia.
- En 1995, son introducidos los inhibidores de proteasas y son utilizados de forma sistemática en combinación con otros antirretrovíricos, con resultados claramente superiores a los usados anteriormente en monoterapia o biterapia, como lo demuestra el resultado de algunos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en particular el AIDS Clinical Trial Group (ACTG) protocolo 320²⁶⁴.

1.9.3. Epidemiología de Infecciones oportunistas

Hasta hace algunos años, la probabilidad de supervivencia a los 3 años del diagnóstico de SIDA sin tratamiento no era superior al 15-30 % y por debajo de los 200 CD4+ a los 3 años, el 20 % puede persistir relativamente asintomático, por debajo de los 50 CD4+, la mediana de supervivencia puede ser de 1,3 años²⁶⁵⁻²⁶⁹. Cuando un paciente cumple criterios de SIDA, el episodio inicial, la edad, la vía de transmisión de la infección y la cifra de linfocitos CD4+ tienen valor pronóstico²⁷⁰. La cifra de linfocitos CD4+ tiene menor valor predictivo, probablemente por que los cambios se producen con retraso con respecto a los de la viremia.

Viremias por debajo de 3,000 - 10,000 copias/ml de plasma indican un buen pronóstico, mientras que cifras por encima de 30,000 - 100,000 predicen una evolución considerablemente más rápida²⁷¹.

Las enfermedades definitorias de SIDA al parecer tienen influencia en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH-1, por ejemplo en Australia en 1987 se estimaba una supervivencia media de 10,4 meses, no obstante esta variaba dependiendo de algunos factores como la edad al diagnóstico, vía de transmisión y la enfermedad definitoria de SIDA inicial²⁷²; Después de la introducción del tratamiento con zidovudina en 1987 la supervivencia mejoró de 8,8 meses a 2,7 años en una cohorte Australiana²⁷³.

Las infecciones oportunistas graves, son raras en pacientes infectados por el VIH-1 mientras no evolucionan a estadios avanzados de la enfermedad. El riesgo de desarrollar una infección oportunista está estrechamente relacionada con la cuenta de linfocitos CD4+. Las infecciones oportunistas más serias suelen ocurrir cuando la cuenta de estas células está por abajo de 200 células/ μ L. En 1994 en los EEUU, casi el 80% de los pacientes VIH-1 morían a causa de infecciones oportunistas, por falta de tratamientos eficaces y por fallo terapéutico en varios grupos por el incremento en las resistencias²⁷⁴.

Ultimamente se ha reportado una disminución en la incidencia de enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias) asociadas al VIH-1, así como en la mortalidad, atribuyéndolo al uso de terapia antirretrovírica combinada con regímenes que incluyen inhibidores de proteasas (IP), estas combinaciones se conocen como tratamiento antirretrovírico de gran

actividad o HAART por sus siglas en inglés (Highly Active Antiretroviral Therapy)^{145; 275-277}

Cuando se analizan los datos de pacientes VIH-1 con quimioprofilaxis constante contra infecciones oportunistas, mientras los tratamientos ARV se cambian en el tiempo, se observa que la mortalidad disminuyó de 29,4 (por 100 personas/años) en 1995 a 8,8 (por 100 personas/años) en el segundo cuatrimestre de 1997, independientemente de la edad, del sexo, de la raza y los factores de riesgo de transmisión del VIH-1. Las tres infecciones oportunistas más comunes en este grupo fueron: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, Enfermedad de *Mycobacterium avium* complex y Retinitis por Cytomegalovirus. La incidencia disminuyó de 21,9 en 1994 a 3,7 (por 100 personas/año) de 1997¹⁴⁵.

Cuando se comparan la mortalidad y diagnóstico de infecciones oportunistas en pacientes con HAART y sin HAART se encuentran los siguientes resultados (TABLA 19)²⁷⁸:

La combinación de TARV incluyendo inhibidores de proteasa ha disminuido la mortalidad en los pacientes europeos infectados por el VIH-1 (EuroSIDA). Cuando se compara la mortalidad (por 100 personas/año) dependiendo del tipo de tratamiento, se observa una diferencia significativa entre los grupos: sin tratamiento 65,4; terapia doble 7,5 y terapia triple 3,4¹⁴⁷.

TABLA 19

Relación de mortalidad y diagnósticos de infecciones oportunistas en personas/año (número de sujetos), en pacientes infectados por el VIH-1, 24 meses antes y 24 meses después de la disponibilidad de inhibidores de proteasas. (Cohorte de New Orleans, 1998)²⁷⁸

VARIABLE	ANTES DE IP	DESPUÉS DE IP
Mortalidad	18,0 (469)	10,9 (306)*
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	10,5 (271)	7,7 (194)*
Sarcoma de Kaposi	2,6 (68)	1,4 (35)
Wasting syndrome	4,8 (125)	3,3 (84)*
Infección, <i>Mycobacterium avium</i> complex	4,8 (129)	3,3 (86)*
Retinitis por CMV	2,6 (149)	1,7 (123)**
Demencia	2,4 (70)	1,7 (46)
Esofagitis por <i>Cándida</i>	5,9 (66)	4,7 (45)
Criptosporidiasis	2,4 (65)	1,7 (46)
Toxoplasmosis	1,7 (48)	1,3 (34)
Meningitis criptocócica	1,7 (46)	1,5 (39)

* p <0,01, ** p =0,025

La supervivencia en España hasta febrero de 1988 era de 2 años,²⁷⁹ la que mejoró considerablemente para 1990 después de la introducción del tratamiento de la zidovudina en 1987, teniendo para este tiempo una probabilidad de supervivencia acumulada de 50,6% después de 2 años²⁸⁰.

Las infecciones oportunistas son la principal causa de enfermedades graves y de muerte entre las personas con infección avanzada por el VIH-1. Así mismo reducen de forma importante la calidad de vida y la duración de ésta. Teniendo además un gran impacto en los costos de los cuidados médicos. El 85% de las infecciones oportunistas definitorias de SIDA ocurren en pacientes con una supresión inmune caracterizada por una cuenta de linfocitos CD4+ menor de 200 células/ μ L. Las infecciones oportunistas reportadas en nuestro medio, pueden ser: *Pneumocystis carinii*, sarcoma de Kaposi, candidiasis esofágica, toxoplasmosis, infecciones por micobacterias, criptococosis, infecciones por

citomegalovirus, linfomas no Hodgkin, encefalopatía por VIH-1, herpes simple, criptosporidiasis y *wasting syndrome*²⁷⁹.

En nuestro medio, antes de 1990, la zidovudina se aplicaba en pacientes que se les diagnosticaba SIDA y después de esta fecha, cuando el paciente tenía una cifra de células CD4+ menor de 500. La profilaxis primaria frente a *P. carinii* se inició a partir de 1990. Las infecciones oportunistas que se observan generalmente en pacientes con más de 200 células T CD4+ son la tuberculosis, la candidiasis oral y esofágica y la enteritis por *I. belli*; Las infecciones oportunistas que se desarrollan por debajo de 200 células CD4+ pueden ser además de las anteriores, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmosis encefálica, leishmaniasis visceral, micosis regionales (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), la infección por *M. Kansasii* y la enteritis por *Cryptosporidium*. Las infecciones oportunistas que se observan en pacientes con mayor grado de inmunosupresión, con menos de 100 células CD4+, pueden ser además de las anteriores, la criptococosis sistémica, infecciones por CMV, la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y las infecciones por MAI y *Microsporidium*. Con respecto a las neoplasias asociadas a la infección por VIH-1, el sarcoma de Kaposi puede aparecer en el paciente con o sin inmunosupresión. La enfermedad de Hodgkin y el Linfoma no Hodgkin (LNH) pueden diagnosticarse en pacientes con más de 400 y 200 células CD4+, aunque más del 75% y 60% de casos respectivamente, tienen cifras inferiores²⁸¹.

Al examinar la tendencia de la incidencia de las trece enfermedades oportunistas definitorias de SIDA más frecuentes en un grupo de pacientes

homosexuales y adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) infectados por el VIH-1 en los EEUU, de 1991 a 1996, reportan en orden de frecuencia: MAC diseminada (20,3%), PCP (17,8%), Retinitis por CMV (14,6%), SK (11,2%), enfermedad por CMV (9,3%), candidiasis (9,1%), neumonía recurrente (3,4%), criptococosis (3,2%), toxoplasmosis (2,9%), criptosporidiasis (2,8%), tuberculosis (1,9%), herpes simple crónico (1,4%) e histoplasmosis (0,7%)²⁸².

La forma de presentación más frecuente de SIDA en nuestro medio es por alguna infección oportunista, en el 65% de los casos en general. Observándose una disminución en la frecuencia de algunas, muy probablemente debido al inicio de profilaxis primaria de forma sistemática. Las infecciones oportunistas definitorias de SIDA más relevantes: tuberculosis extrapulmonar (27%), neumonía por *Pneumocystis carinii* (16%), toxoplasmosis (7%) y candidiasis esofágica (5%), criptococosis (3%), criptosporidiasis (1%), salmonelosis recurrente (1%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (1%) y enfermedad por *Mycobacterium avium complex* (MAC) (1%), enfermedad por Citomegalovirus (CMV) (1%). Las neoplasias más comunes fueron el sarcoma de Kaposi 10% y el linfoma no Hodgkin (4%); La mediana de supervivencia del grupo fue aproximadamente 2 años y la supervivencia estimada a los 3 años fue del 30%; el mejor pronóstico fue para los pacientes diagnosticados de SIDA por una neumonía por *Pneumocystis carinii* o por un sarcoma de Kaposi; La enfermedad por CMV y la infección diseminada por MAC aparecen en estadios evolutivos tardíos²⁸³.

En el estudio de la Cohorte Suiza de pacientes VIH-1 (SHCS) efectuado de 1990 a 1996 se encuentra: 4915 participantes contribuyeron a 10 755 personas/año y 2 366 eventos de SIDA iniciales. Con relación al uso de tratamiento antirretrovírico encontraron que entre 1990 y 1994, una tercera parte de ellos recibieron tratamiento antirretrovírico; Debido a la introducción de tratamiento antirretrovírico combinado, el uso de terapias antirretrovíricas se incremento dramáticamente en 1995 y 1996. En 1996, las terapias dobles fueron paulatinamente sustituidas por terapias triples. La prevalencia de pacientes recibiendo terapia antirretrovírica evolucionó de la siguiente manera: en 1994, 6%; 1995, 13%; 1996, 48%. Concluyen que en Suiza, una proporción considerable de pacientes con infección avanzada por el VIH-1 se siguió en un estudio prospectivo de cohorte. Usando análisis estándar de supervivencia encontraron una disminución importante en el riesgo de SIDA o muerte, cuando se compararon estos pacientes con años anteriores²⁸⁴.

Estudio de una cohorte Europea (EuroSIDA) compuesta por 7 331 pacientes, de los cuales fueron elegidos 6 645 (90,6%) para comparar en tres categorías (homosexuales, ADVP y heterosexuales) la respuesta al tratamiento HAART durante el tiempo de seguimiento: (CD4+, CV y diferencias en la supervivencia). Los resultados fueron: Mayor porcentaje de ADVP (54,3%) que de homosexuales (20,6%) y que de heterosexuales (39,4%). La media de linfocitos CD4+ en el momento del reclutamiento fueron más altos en los heterosexuales y la CV fue más alta entre los ADVP. Hubo diferencias considerables en cuanto al riesgo de muerte durante el tiempo de seguimiento, el grupo de heterosexuales parece tener

menor riesgo de progresión de enfermedad y muerte. A los 12 meses después del reclutamiento, el 11,6% de homosexuales habían muerto; el 12,1% de ADVP, y 7,8% de heterosexuales²⁷⁶.

De un total de 2 410 participantes, 143 desarrollaron 186 infecciones oportunistas en algún momento, después de haber iniciado el tratamiento antirretrovírico combinado: En orden de frecuencia: Candidiasis esofágica (n=49), infecciones micobacterianas no tuberculosas (n=29), infección por CMV (n=27), linfoma no-Hodgkin (n=15), toxoplasmosis (n=13), neumonía por *Pneumocystis carinii* (n=11), tuberculosis (n=9), leucoencefalopatía multifocal progresiva (n=8), Sarcoma de Kaposi (n=6), y otras (n=19). Un nuevo evento ocurrió en 125 pacientes y 18 pacientes sufrieron recaídas de alguna condición previa¹⁸⁸.

Cuando se analizaron las características de las infecciones oportunistas en pacientes que reciben HAART (486 pacientes) de los cuales el 44,2% tenían una cuenta de células CD4+ inferiores a $50 \times 10^6/L$. 50 eventos clínicos se desarrollaron en 46 pacientes con una media de seguimiento de 6,1 meses. El 68% de estos eventos se observaron durante los primeros dos meses del HAART. 18 de estos ocurrieron a pesar de que hubo una reducción de la carga viral de por lo menos $1,5 \log_{10}$ y de que el 100% incrementó sus cifras de células CD4+ comparadas con las del principio del estudio. Los 18 eventos desarrollados fueron: infección por CMV (n=11), infecciones micobacterianas (n=5), criptococosis (n=1) y necrosis retiniana aguda por virus Varicela-Zoster (n=1)¹⁸⁷.

CASCADE (the Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe), fundada por el programa de investigación de la Unión

Europea, recomienda tener en cuenta el tiempo de la seroconversión, ya que cuando los cambios en la supervivencia de los pacientes infectados por VIH-1 son monitoreados en el tiempo, la inclusión de sobrevivientes a largo plazo (long-term) puede llevar a una sobre-estimación de la supervivencia. Con este pensamiento, compararon la supervivencia después de la seroconversión en personas de riesgo, durante los años 1986-96 (periodo pre-HAART) con 1997-98 (periodo HAART) en 5646 seroconvertidores de 17 cohortes en 10 ciudades Europeas. La mortalidad que encontraron fue del 26,9%. El riesgo de muerte se redujo en un 64% en 1997-98 comparada con la de 1986-96. La supervivencia estimada a los 10 años después de la seroconversión para el periodo HAART fue mucho más alta en comparación con la no HAART²⁸⁵.

En países donde los tratamientos antirretrovíricos combinados incluyen inhibidores de proteasas o inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, han experimentado una reducción de la incidencia de las infecciones oportunistas entre 50 y 80 %, dependiendo del lugar y de la IO en particular^{145; 286; 287}. La disminución más importante ha sido en las infecciones por *Mycobacterium avium* complex o por citomegalovirus y un poco menor en las causadas por *Pneumocystis carinii*. Estas variaciones pueden indicar que la restauración inmunitaria no protege de la misma forma contra todas las infecciones oportunistas, aunque otros factores, como diferente uso de las profilaxis o cambios en el diagnóstico y tipos de tratamientos, pueden estar jugando un papel. Una cantidad importante de infecciones oportunistas que se observan actualmente aparece en individuos que no han sido diagnosticados con VIH, que no aceptan

tratamiento ARV, o en quienes la terapia ha fallado debido a la falta de adherencia, resistencia a los antirretrovíricos u otros factores como sería el hecho de que un buen porcentaje de estos pacientes, no reciben una apropiada profilaxis²⁸⁸.

Al examinar la incidencia y los factores de riesgo para infecciones oportunistas, entre pacientes tratados con HAART, en la cohorte Suiza de estudio del VIH, 2 410 pacientes participaron con un seguimiento de por lo menos 15 meses después de haber iniciado HAART, entre septiembre de 1995 y diciembre de 1997. De 2 410 participantes, 143 desarrollaron 186 infecciones oportunistas. La incidencia de cualquier infección oportunista disminuyó de 15,1 x 100 personas/año, en los 6 meses previos a la terapia a 7,7 en los primeros 3 meses después de haber iniciado el tratamiento, 2,6 en los siguientes 6 meses, y 2,2 x 100 personas/año entre los meses 9 y 15. La reducción en la incidencia agrupada del 38% por mes para sarcoma de Kaposi ($p < .001$) a y del 5% por mes para linfoma no-Hodgkin ($p = .31$). La cuenta basal de linfocitos CD4+ continuó siendo el predictor de riesgo de progresión de enfermedad después de haber iniciado el tratamiento combinado. Comparando las cuentas de células CD4+, se encontró que el riesgo relativo de desarrollar una infección oportunista fue de 2,5 para cuentas de entre 51 - 200 CD4+ x 10⁶/L y de 5,8 para cuentas inferiores a 51 x 10⁶/L. Independientemente de la cantidad basal de células CD4+, hubo un incremento de 50 x 10⁶/L o más y una carga viral plasmática indetectable (VIH-1 RNA); a los 6 meses el riesgo relativo de subsecuentes eventos se redujo a 0,32 y 0,39, respectivamente. Concluyen indicando que el riesgo de desarrollar una infección oportunista

en una persona recibiendo un tratamiento antirretrovírico es muy alto durante los meses iniciales de la terapia. Los individuos con cuentas de células CD4+ de $50 \times 10^6/L$ o inferiores pueden necesitar una supervisión estrecha después del inicio de la terapia HAART.

1.9.4. Enfermedades definatorias de SIDA

La incidencia de las enfermedades definatorias de SIDA ha cambiado en el tiempo, desde la aparición de los primeros casos, dependiendo del tratamiento antirretrovírico, y de la administración de profilaxis primaria o secundaria para las infecciones oportunistas más frecuentes. En el estudio EuroSIDA efectuado de 1995 a 1999, se encontró una disminución de la incidencia de enfermedades definatorias de SIDA de 30,7 por 100 pacientes/año de observación durante 1994 a 2,5 por 100 pacientes/año de observación durante 1998. En términos absolutos, el número de diagnósticos disminuyó de 500 en 1994 a 95 en 1998. La media de la cuenta de linfocitos CD4+ fue de 28 células en 1994, de 37 células en 1996 y de 125 células en 1998; los autores concluyen que la incidencia de las infecciones oportunistas definatorias de SIDA han disminuido en Europa junto con el número de diagnósticos de infecciones oportunistas entre 1994 y 1998 a pesar de un incremento del número de pacientes en seguimiento²⁷⁷.

En los EEUU, la supervivencia después del diagnóstico de SIDA en el periodo comprendido de 1984 a 1998, en una cohorte de 394,705 personas, aumentó de 11 meses en 1984 a 46 meses en 1995 y algunas de sus conclusiones son que existe un aumento en la supervivencia durante el periodo de estudio; la incidencia de enfermedades definatorias

de SIDA disminuye y que existe un incremento en el número de personas viviendo con la infección por el VIH/SIDA²⁸⁹.

El uso de tratamiento antirretrovírico ha cambiado drásticamente desde hace algunos años, con un gran impacto en la incidencia de la mortalidad y en la progresión de la enfermedad en personas que viven con el VIH-1, sobre todo en aquellas tratadas con combinaciones agresivas. Al analizar estos aspectos en la cohorte EuroSIDA, compuesta por 7 331 personas infectadas por el VIH-1 de 18 ciudades Europeas. Los sujetos de estudio se clasificaron por regiones de Europa (Norte, Centro y Sur de Europa) encontrando una gran variabilidad en las poblaciones tanto en conductas de riesgo como en edad, sexo y en cifras medias de linfocitos CD4+. Concluyendo que el tratamiento antirretrovírico más agresivo ha dado como resultado un mejor pronóstico en personas que viven en Europa central comparada con otras partes²⁹⁰.

1.9.5. Manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas

La mayoría de las infecciones oportunistas continúan teniendo los mismos síntomas que se observaron desde el principio de la infección. Sin embargo, se han observado algunas reacciones atípicas, que pueden aparecer después de algunas semanas o meses de haber iniciado tratamiento HAART²⁹¹.

Algunos autores²⁹²⁻²⁹⁶, sugieren que el HAART puede producir reacciones inflamatorias inusuales como resultado de la restauración inmunológica específica contra patógenos latentes, los hallazgos más importantes se resumen en la TABLA 20.

TABLA 20

Presentación clínica de infecciones oportunistas específicas de pacientes infectados VIH-1 con y sin HAART. (Revisión, De Simeone, 2000)²⁹².

INFECCIONES OPORTUNISTAS	PRESENTACIÓN CLÍNICA COMÚN	PRESENTACIÓN DESPUÉS DE HAART
Mycobacterium avium complex	Enfermedad diseminada, pérdida de peso, diarrea, micobacteriemia.	Linfadenitis focal, masas granulomatosas, micobacteriemia rara.
Cytomegalovirus	Retinitis, Vitritis rara.	Vitritis, retinitis, enfermedad extraocular.
Cryptococcus neoformans	Meningitis ocasionalmente indolora, leucocitosis rara en líquido cefalorraquídeo.	Meningitis típica, leucocitosis marcada en líquido cefalorraquídeo.
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Déficit neurológico, imágenes hipodensas en la resonancia magnética sin medio de contraste.	Déficit neurológico, imágenes hipodensas frecuentemente con captación de contraste en la periferia.
Herpes zoster	Puede ser severo, acompañado de complicaciones.	Presentación no severa y sin complicaciones.

La mayoría de las infecciones oportunistas mejoran al continuar el HAART, aunque algunos pacientes han requerido de terapia anti-inflamatoria y antimicrobianos específicos cuando se presentan situaciones atípicas esporádicas; lo que dificultará hacer recomendaciones formales y ensayos clínicos en terapias de esas reacciones inflamatorias y será aún más difícil predecir la forma en que esas reacciones afectarán las recomendaciones de las profilaxis contra infecciones oportunistas²⁹².

1.9.6. Prevención de Infecciones Oportunistas

La prevención en contra de infecciones oportunistas puede ser enfocada desde: 1) Prevención de exposición a ciertos patógenos, (advirtiendo a los pacientes cómo evitar el contacto con ellos)²⁹⁷ (Tabla 21); 2) Profilaxis primaria²⁹⁷ (Tabla 22) y 3) Profilaxis secundaria²⁹⁷ (Tabla 22).

TABLA 21**Recomendaciones a pacientes infectados por el VIH-1, para evitar exposición a patógenos específicos. (USPHS/IDSA guidelines, 1999)²⁹⁷.**

PATÓGENO	INTERVENCIÓN
<i>Pneumocystis carinii</i>	Evitar compartir salas de hospitalización entre pacientes con enfermedad activa.
<i>Toxoplasma Gondii</i>	Evitar comer carnes rojas sin cocer. Lavar frutas y verduras antes de comerlas sin cocer. Evitar contacto con heces de gato.
Cryptosporidium	Evitar beber agua de pozo sin procesar; beber sólo agua embotellada o procesada; evitar mascotas menores de 6 meses de edad, sobre todo si han tenido diarreas.
Mycobacterium tuberculosis	Evitar trabajos de alto riesgo como, asistir a asilos o ciertos lugares de hospitales.
Cytomegalovirus	Si el paciente es seronegativo para CMV; evitar transfusiones de individuos seropositivos; evitar sexo sin protección; Buena higiene en el cuidado de los niños.
Papiloma virus humano	Evitar el sexo sin protección.
Herpes simple	Evitar el sexo sin protección.
Hepatitis B	Evitar el sexo sin protección.
Histoplasma capsulatum	En áreas endémicas: evitar actividades de riesgo (exploración de cuevas, limpieza de gallineros) y contacto con heces de pájaros silvestres.

Tabla 22.
Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas más comunes. (CDC and USPHS/IDSA)²⁹⁷.

PATÓGENO	PROFILAXIS	
	PRIMARIA	SECUNDARIA
<i>Pneumocystis carinii</i>	CD4+ <200 o <14% o candidiasis oral <ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazol (160 mg trimetoprim + 800 mg sulfametoxazol); QD, 3 d/sem. Dapsone 100 mg + pirimetamina 50 mg 2 d/Sem. Pentamidina inhalada 300 mg/mes Fansidar (500/25 mg) 1-2 d/Sem 	Episodio de PCP previo <ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazol igual que profilaxis primaria. Pentamidina inhalada 300 mg/15 días. Dapsone, 100 mg/d o 200 mg/Sem Fansidar (500/25 mg), 1-2/sem
<i>Toxoplasma gondii</i>	CD4+<100 y serología + T. Gondii <ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazol (160/800 mg); QD, 3 d/sem. Dapsone, 100 mg + pirimetamina 50 mg, 2 d/Sem. Pirimetamina, 50 mg 3 d/Sem + ácido fólnico. 	Episodio previo de toxoplasmosis <ul style="list-style-type: none"> Sulfadiazina 2g + pirimetamina 25 mg + ácido fólnico 10 mg; QD, x día, ó Sulfadiazina 2 g + pirimetamina 50 mg + ácido fólnico 10 mg; QD, 3 d/sem, ó Clindamicina, 600 mg tid + pirimetamina, 25 mg + ácido fólnico, 10 mg; QD, ó Claritromicina 500 mg/12 h + pirimetamina, 25 mg + ácido fólnico 10 mg/d.
<i>Leishmania donovani</i>	No	Episodio previo de leishmaniasis <ul style="list-style-type: none"> Glucantime 20 mg/kg/15-30d.
<i>Isospora belli</i>	No	Episodio previo de isosporidiasis <ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazol (160 mg trimetoprim + 800 mg sulfametoxazol); 3 d/sem. Fansidar (500/25 mg) 1/sem.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	CD4+ <50 (casos seleccionados) <ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 100-200 mg; QD. 	Episodio previo de criptococosis <ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 200 mg; QD. Anfotericina B 100 mg/Sem; IV.
<i>Cándida spp</i>	No	Candidiasis severa recurrente <ul style="list-style-type: none"> Nistatina tópica ó miconazol. Fluconazol 50-100 mg; QD. Ketoconazol 200-400 mg; QD. Anfotericina B, 0,2-0,3 mg/kg./d; IV (candidiasis esofágica resistente a imidazoles).
Cytomegalovirus	CD4+ < 50 y Ag pp65 o PCR-CMV + (casos seleccionados) <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 1 g tid; vo 	Episodio previo de retinitis CMV <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg./d; IV; 5d/sem, ó 10 mg/kg/d, 3 d/sem ó ganciclovir oral 1 g tid. Foscarnet 120 mg/kg./d; IV, 2-3h, 5d/sem. Cidofovir 5 mg/kg.; IV, + probenecid c/2 sem.
Herpes simplex	No	Recurrente <ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 200 mg; tid, ó 400 mg; BID. Famciclovir 500 mg; BID. Valaciclovir 500 mg; BID.
Herpes zoster	Contacto reciente con VVZ y sin incidencias mayores <ul style="list-style-type: none"> VZIG 5 viales (1,25 ml); Im, 48-96h después de la exposición. 	Recurrente <ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 800 mg; BID o tid Famciclovir 500 mg; BID.
<i>M. tuberculosis</i>	PPD+ (actual o previa) sin profilaxis o tratamiento anterior Contacto reciente con BAAR+ <ul style="list-style-type: none"> Isoniacida 300 mg; QD ó 900 mg, 2d/sem, por 9 meses. Rifampicina 600 mg + pirazinamida 20 mg/kg./d, 2 meses. Rifampicina 600 mg/d por 4 meses si existe alta probabilidad de TB resistente a la isoniacida. 	No
<i>M. avium-complex</i>	CD4+ <50 <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina 1200 mg/Sem Claritromicina 500 mg; BID Rifabutina 300 mg; QD 	Tratamiento de por vida.

Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas más comunes. (CDC and USPHS/IDSA)²⁹⁷

Tabla 22... continuación

PATÓGENO	PROFILAXIS	
	PRIMARIA	SECUNDARIA
Histoplasma capsulatum	CD4+ <100, en áreas endémicas • Itraconazol 200 mg; QD.	Episodio previo histoplasmosis • Itraconazol 200 mg; BID. • Anfotericina B, 1mg/kg/sem; IV.
Coccidioides immitis	No	Episodio previo de coccidioidomicosis • Fluconazol 400 mg; QD • Anfotericina B, 1mg/kg/sem; IV. • Itraconazol 200 mg/12h.
Salmonella spp	No	Episodio de bacteriemia • Ciprofloxacino 500 mg; BID, durante algunos meses.
Streptococcus pneumoniae	CD4+ >200 • Vacuna anti-neumocócica, 0,5 ml; Im; cada 5 años. • Si previamente se había aplicado con cifras de CD4+ <200, y con el HAART se incrementaron a >200, revacunar.	
Hepatitis B	Marcadores de hepatitis B negativos • Vacunación contra hepatitis B (3 dosis).	
Influenza	VIH+ • Vacunación contra la gripe, 0,5mL/año; Im.	

Tabla 23

Tratamientos de elección en infecciones oportunistas en pacientes infectados por VIH-1 después de HAART. (CDC and USPHS/IDSA)²⁹⁷.

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO
Mycobacterium avium complex	Corticosteroides, quimioterapia antimicobacteriana, drenaje quirúrgico.
Mycobacterium tuberculosis	Anti-inflamatorios conjuntamente con quimioterapia antituberculosa.
Cytomegalovirus	Medicación tópica, esteroides perioculares, quimioterapia anti-citomegalovirus.
Virus hepatitis C	Interferón- α , discontinuación de HAART.
Virus hepatitis B	Descontinuación de HAART según evolución individual.
Histoplasma capsulatum	Quimioterapia antifúngica.
Cryptococcus neoformans	Quimioterapia antifúngica
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Continuación de HAART
Herpes zoster	Quimioterapia anti-herpesvirus

1.9.6.1. Profilaxis primaria

Desde hace una década, los tratamientos para la profilaxis primaria se han administrado para algunas de las más comunes y serias infecciones oportunistas. A pesar de los cambios que se han hecho en el tratamiento ARV y en la evaluación de la infección por VIH-1, las recomendaciones han permanecido sin cambios para pacientes con riesgo de adquirir alguna de las infecciones oportunistas comunes (Tabla 23).

En España, se inicia profilaxis primaria contra Neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y tuberculosis. El Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) continúa siendo el tratamiento de elección para las dos primeras infecciones oportunistas, por su probada eficacia, fácil administración, bajo costo y por que protege contra bacterias, infecciones respiratorias y probablemente contra otros agentes como la Salmonella y la Nocardia²⁹⁸⁻³⁰⁰. Las alternativas al cotrimoxazol, más frecuentemente usadas para la prevención simultánea de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis, son la pirimetamina asociada con dapsona o pentamidina en aerosol,^{298; 300; 301}. El último sólo puede ser administrado si no existe riesgo de toxoplasmosis es decir, serología negativa a *Toxoplasma gondii* ó CD4+ > de 100 células/mm³.

En el caso de la tuberculosis, se han publicado artículos acerca de la pérdida de eficacia de la profilaxis con isoniacida en pacientes VIH-1 positivos anérgicos^{302; 303}; por lo que actualmente sólo se recomienda en individuos PPD+^{304; 305}. Últimamente se ha visto que un tratamiento corto de rifampicina y pirazinamida puede ser efectivo y puede ser deseable en pacientes que tienen dificultades en completar tratamientos largos con

isoniacida³⁰⁶. Si se administra rifampicina o rifabutina hay que tomar en cuenta las interacciones con los inhibidores de proteasas y los inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (Tabla 24)³⁰⁷. En algunos países como los *EEUU*, donde la infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC) era frecuente antes de la era HAART, la profilaxis en contra de esta infección se administra rutinariamente a pacientes con una cuenta de CD4+ < 50 células/ mm³³⁰⁸⁻³¹⁰. Mientras varios estudios han demostrado la eficacia de los tratamientos profilácticos en contra de algunas infecciones oportunistas como la criptococosis o la infección por CMV, otros los han asociado a inconvenientes como su alto costo, toxicidad, en el caso del ganciclovir oral para el CMV o la dosificación inconveniente en el caso de la infección criptocócica con la posibilidad de aparición de resistencia al fluconazol en cepas de *Cándida*, por lo que hay que usarlo sólo en casos seleccionados y sin estar recomendado su uso de forma rutinaria^{311; 312}.

Tabla 24
Recomendaciones para administración simultánea de antirretrovíricos con rifampicina o rifabutina. (CDC/MMWR. Guidelines 2000)³⁰⁷.

DROGA	CON RIFABUTINA	CON RIFAMPICINA	COMENTARIOS
Saquinavir Cápsulas Hard gel	Posible si ritonavir está incluido en el régimen.	Posible, si ritonavir está incluido en el régimen.	Datos farmacocinéticos y experiencia clínica son limitados. Dosis: saquinavir 400 mg BID + ritonavir 400 mg BID.
Cápsulas Soft gel	Probable (Dosis: rifabutina 600 mg QD ó 2-3 veces/Sem ó 150 mg QD ó 2-3 veces/Sem)	Posible, si ritonavir está incluido en el régimen.	Datos farmacocinéticos y experiencia clínica son limitados.
Ritonavir	Probable (rifabutina 150 mg 2-3 veces/Sem).	Probable	Datos farmacocinéticos y experiencia clínica en la co-administración de ritonavir + rifampicina son limitados.
Indinavir	Sí	No	Los datos clínicos son limitados, pero favorables. (Dosis: indinavir: 800 mg tid ó 1000 mg tid + rifabutina 150 mg QD ó 300 mg 2-3 veces/Sem).
Nelfinavir	Sí	No	Los datos clínicos son limitados pero favorables. (Dosis nelfinavir: 750 mg tid ó 1250 mg BID ó 1000 mg tid + rifabutina 150 mg QD ó 300 mg 2-3 veces por semana).
Amprenavir	Sí	No	No hay experiencia clínica, pero podría ser posible con la dosis normal de rifabutina.
Nevirapina	Sí	No	No hay experiencia clínica. La combinación podría ser posible con la dosis normal de rifabutina.
Delavirdina	No	No	
Efavirez	Probable*	Probable**	*No hay experiencia clínica. La combinación es posible. (Rifabutina: 450 mg ó 600 mg QD ó 600 mg 2-3 veces/Sem). ** Puede ser posible con dosis normales de rifampicina + efavirez 600 mg u 800 mg QD.

1.9.6.2. Profilaxis secundaria

La mayoría de infecciones oportunistas recurren cuando el tratamiento para un episodio agudo es interrumpido. Sin embargo, el tratamiento puede mantenerse de por vida como profilaxis secundaria. Esto es particularmente cierto en el caso de infecciones oportunistas como la Neumonía por *Pneumocystis carinii*, encefalitis toxoplásmica, retinitis por CMV, criptococosis e infección por MAC³¹³⁻³¹⁷.

1.9.7. Avance en la profilaxis primaria y secundaria para las infecciones oportunistas

La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas es una de las estrategias más importantes en el manejo de los pacientes infectados por el VIH y se ha usado de forma sistemática en los últimos años en pacientes severamente inmunodeprimidos según las recomendaciones vigentes^{297; 298}. La aparición del HAART ha permitido mejorar parcialmente la inmunodepresión de muchos de estos pacientes, y reducir de forma importante la incidencia de las infecciones oportunistas²⁹⁹;³¹³ Recientemente, algunos autores han sugerido que ciertas pautas de profilaxis primaria y secundaria podrían suspenderse en pacientes que previamente consigan una recuperación parcial del recuento de linfocitos CD4+ por encima de los niveles de “riesgo”; con el conocimiento actual de que la inhibición de la replicación viral por el HAART evita el deterioro del sistema inmunitario en los pacientes infectados por el VIH-1 y que los pacientes con enfermedad avanzada logra, a partir de tres a seis meses, un aumento paulatino de los linfocitos T *naïve* y de memoria con capacidad de proliferar *in vitro* y de generar citocinas en respuesta a patógenos oportunistas, así como una recuperación de la respuesta de la inmunidad celular a antígenos y una normalización progresiva de la respuesta inmune inespecífica^{318; 319}. Actualmente sin duda el HAART es la mejor estrategia para prevenir las infecciones oportunistas en estos enfermos, lo que no equivale a decir que se deba olvidar la profilaxis, ya que en la práctica clínica diaria siguen siendo necesarias en pacientes inmunodeprimidos hasta que el HAART logra sus efectos, por ejemplo, en

los que no lo aceptan, los que no pueden tomarlo, en los que éste ha fracasado, y en el pequeño grupo de pacientes incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos CD4+ a pesar de una buena inhibición de la replicación vírica.

1.9.7.1. Profilaxis de las infecciones causadas por virus

1.9.7.1.1. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Antes de la introducción del HAART desarrollaban enfermedad por citomegalovirus aproximadamente el 45% de los pacientes coinfectados por VIH-1 y CMV, y cerca del 22% de aquellos con CD4+ < 100/ μ L desarrollaban retinitis por CMV en el plazo de dos años. La retinitis era un problema grave e incapacitante cuyas frecuentes recaídas y complicaciones podían llegar a ocasionar pérdida de la visión³²⁰. El HAART ha reducido drásticamente la incidencia de esta enfermedad y modificado de forma espectacular su historia natural con prolongación de la supervivencia y disminución de las recaídas y complicaciones³²¹⁻³²³. Un efecto adverso que hay que tener presente en los pacientes con retinitis por CMV que inician HAART es la vitritis por recuperación inmune que en ocasiones produce una pérdida importante de la visión^{322; 324; 325}.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Los pacientes con serología negativa a CMV no deben recibir transfusiones de hemoderivados procedentes de pacientes con serología positiva a CMV y deben evitar los contactos sexuales sin preservativo.

Profilaxis primaria CMV

Se han publicado dos ensayos clínicos prospectivos, aleatorios, doble ciego y controlados con placebo de profilaxis primaria con ganciclovir

oral en pacientes coinfectados con VIH y CMV. En el primero, con más de 700 pacientes con recuento de CD4+ $\leq 50/\mu\text{L}$ o $< 100/\mu\text{L}$ y antecedente de infección indicativa de SIDA, la incidencia acumulada de enfermedad visceral por CMV a los 12 meses fue del 14% en el grupo de ganciclovir y 26% en el grupo placebo y la incidencia acumulada de retinitis por CMV fue del 12% y 24%, respectivamente (RR 0,49, $p < 0,001$); no se detectaron diferencias en mortalidad³²⁶. El segundo, con más de 900 pacientes, difería del anterior en dos puntos importantes. En primer lugar el criterio de inclusión en el estudio respecto a la cifra basal de linfocitos CD4+ que era $\leq 100/\mu\text{L}$. En segundo lugar, cuando el estudio estaba en marcha, y tras conocerse los resultados del estudio anterior, se aceptó que todos los pacientes tuvieran acceso a ganciclovir oral. No se encontraron diferencias con respecto a incidencia de enfermedad por CMV y mortalidad hasta la fecha de modificación del estudio ni hasta el final del mismo. Sin embargo, se detectaron más efectos adversos, sobre todo neutropenia, en el grupo de ganciclovir que en el grupo de placebo³²⁷.

La profilaxis primaria con ganciclovir oral para la enfermedad por CMV no se recomienda debido a los resultados contradictorios respecto a su eficacia, el nulo impacto en la supervivencia, la posibilidad del desarrollo de resistencias, la toxicidad del fármaco y su coste. La mejor estrategia preventiva es la administración de HAART para restaurar el sistema inmunitario.

Hay que tener presente que en los pacientes que inician *HAART* con CD4+ $< 50 /\mu\text{L}$ existe un período de riesgo de 3 a 4 meses durante los cuales pueden sufrir retinitis por CMV (y otras infecciones oportunistas)

incluso con cifras de CD4+ >100 / μ L. En estos casos es aconsejable realizar estudios de antigenemia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV dado que la probabilidad de desarrollar retinitis por CMV es del 38% para los pacientes con una prueba positiva frente al 2% para los pacientes con una prueba negativa ($p < 0,001$)³²¹. Los pacientes con una prueba positiva deben ser revisados oftalmológicamente con frecuencia bisemanal o mensual durante los tres primeros meses para detectar precozmente la enfermedad; en estos casos posiblemente haya que iniciar precozmente tratamiento anti-CMV aunque no se han publicado estudios que sustenten su eficacia³²⁸.

Profilaxis secundaria del CMV

La estrategia terapéutica de la retinitis por CMV está bien delineada desde hace años; consta de una fase de inducción que pretende controlar la infección seguida de una fase de mantenimiento para evitar o retrasar las recaídas³²⁹. Para esta segunda indicación disponemos de fármacos que se pueden administrar por vía intravenosa como ganciclovir, foscarnet y cidofovir; fármacos que nunca han sido comparados entre sí y que tienen un perfil toxicológico diferente. Por vía oral se dispone únicamente de ganciclovir pero su mala biodisponibilidad le resta eficacia con respecto al ganciclovir por vía intravenosa y obliga a los pacientes a tomar un gran número de comprimidos³¹⁵. El ganciclovir oral es una buena opción, combinada o no con implante de ganciclovir, en pacientes cumplidores, que no tienen afectación de la zona I de la retina y en los que se espera una recuperación inmunitaria por el HAART³³⁰. El implante de ganciclovir no tiene rival para el tratamiento de la retinitis por CMV aunque antes del

HAART necesitaba el uso concomitante de ganciclovir oral para evitar la enfermedad del ojo vecino y extraocular³³¹. En un estudio reciente que comparó implante de ganciclovir con o sin ganciclovir oral y ganciclovir por vía intravenosa se comprobó que en el subgrupo de pacientes tratados con *HAART* la incidencia de recaídas o de nueva enfermedad fue baja y de la misma magnitud en todos los grupos³³². El Fomivirsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la replicación del CMV y que se administra por inyección intravítrea. En la fase de mantenimiento la dosis es de 330 µg al mes. Los efectos indeseables son aumento de la presión e inflamación ocular transitorios o reversibles con tratamiento esteroideo tópico. En la actualidad está indicado para el tratamiento de las recidivas^{333; 334}. Se han iniciado ensayos clínicos con valganciclovir, un profármaco del ganciclovir oral e intravenoso como tratamiento de mantenimiento³²⁸.

En vista de las numerosas opciones para la profilaxis secundaria de la retinitis por CMV lo recomendable es elegir el fármaco que mejor se adapte al paciente. Para ello se debe considerar la localización y extensión de la retinitis, la visión con el ojo contralateral y otros factores como la posibilidad de recuperación inmunitaria, el tratamiento concomitante con fármacos que puedan presentar toxicidad sinérgica y la preferencia del paciente³³⁰. De forma general, no debería utilizarse tratamiento de mantenimiento exclusivo con ganciclovir oral en pacientes que no pueden recibir *HAART* o en los que no se espera una mejoría inmunitaria³²⁸.

Retirada de la profilaxis secundaria (Tabla 25)

Tabla 25

Criterios de retirada y reanudación de las profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH que reciben HAART. (Recomendaciones GESIDA, 2000)³²⁸.

PATÓGENO	CRITERIOS PARA SUSPENDER LA PROFILAXIS		CRITERIOS PARA REANUDAR PROFILAXIS
	Primaria	Secundaria	
Citomegalovirus (CMV)	No aplicable	Retinitis CMV inactiva \geq 6 meses. Carga vírica controlada ¹ . Antigenemia (o PCR) para CMV negativa.	CD4+ < 100/ μ L
Mycobacterium avium	No aplicable	CD4+ > 100/ μ L 6 meses. Carga vírica controlada ¹ .	CD4+ < 100/ μ L
<i>Pneumocystis carinii</i>	CD4+ > 200/ μ L \geq 6 meses. Carga vírica controlada ¹ .	CD4+ > 200/ μ L \geq 6 meses Carga vírica controlada ¹ .	CD4+ < 200/ μ L
Toxoplasma gondii	CD4+ > 200/ μ L \geq 6 meses. Carga vírica controlada ¹ .	CD4+ > 200/ μ L \geq 6 meses. Carga vírica controlada ¹ .	CD4+ < 200/ μ L
Leishmania infantum	No aplicable	Datos insuficientes para hacer una recomendación ² .	
Cryptococcus neoformans	No aplicable	Datos insuficientes para hacer una recomendación ² .	

¹Carga vírica < 5,000 copias/ml (branch DNA) o 10,000 copias/ml (retrotranscriptasa-PCR).

²Ver texto

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HAART: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Varios estudios con reducido número de pacientes han mostrado la posibilidad de retirar la profilaxis secundaria en pacientes que se recuperan con el HAART³³⁵⁻³³⁷. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo de 14 pacientes con retinitis por CMV con buena respuesta al HAART (CD4+ <150/ μ L y carga vírica estable) a los que se les retiró la profilaxis secundaria anti-CMV y en los que no se detectaron recaídas tras la mediana de seguimiento de 16,4 meses³³⁸.

Otros dos estudios, últimamente han comunicado los resultados de sendos estudios prospectivos de retirada de profilaxis secundaria anti-CMV. El primero de ellos incluyó a 36 pacientes con retinitis por CMV inactiva que habían recibido *HAART* durante una mediana de 75 semanas. En el momento de la retirada la mediana de CD4+ era de 287 y el 77% carga vírica indetectable. Tras una mediana de seguimiento de 90 semanas no se detectaron recaídas en los 35 pacientes que han continuado con buena respuesta al tratamiento. Se detectó recaída en la semana en un paciente con fracaso inmunológico. Algunos pacientes desarrollaron infecciones leves por virus herpes simplex (VHS) o por virus varicela zoster al suspender la profilaxis secundaria³³⁹. En el segundo, con 25 pacientes con mediana de CD4+ de 198/ μ L, no se observaron recaídas tras el primer año de seguimiento³⁴⁰.

Los datos mencionados sustentan la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes con retinitis por CMV inactiva con respuesta mantenida al *HAART*. En los pacientes que posteriormente desarrollan fracaso inmunológico se puede optar por observación estrecha o reanudación de la profilaxis secundaria en caso de que exista riesgo de pérdida irrecuperable de la visión³²⁸.

1.9.7.1.2. Otros virus

Los pacientes infectados por VIH padecen con frecuencia infección mucocutánea y digestiva por VHS pero no se recomienda profilaxis primaria frente a este virus. Las recaídas responden bien al tratamiento por lo que tampoco se aconseja instaurar profilaxis secundaria salvo que estas sean frecuentes y graves. Para este fin puede emplearse aciclovir,

famciclovir y valaciclovir. En infecciones por cepas de VHS resistente a aciclovir debe usarse foscarnet o cidofovir³⁴¹.

No se debe vacunar con el VVZ a personas infectadas por el VIH pero sí a las que conviven con ellos en caso de que sean susceptibles al VVZ (aquéllos sin anticuerpos específicos IgG). Los pacientes con infección por VIH susceptibles al VVZ deben evitar los contactos con personas con varicela o zoster. Para la profilaxis post-exposición en sujetos susceptibles se recomienda administrar gammaglobulina específica dentro de las 96 horas siguientes al contacto. Otra opción más barata y logísticamente más sencilla es la administración de aciclovir oral aunque la eficacia de esta medida sólo se ha probado en niños inmunocompetentes tras exposición domiciliaria^{342; 343}.

Los pacientes con hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C que no tengan anticuerpos frente al virus de la hepatitis A (VHA) deben recibir vacuna para este último virus dado que existe riesgo de hepatitis fulminante y muerte en la superinfección por VHA³⁴⁴. También es aconsejable que los pacientes susceptibles al virus de la hepatitis B (sin anticuerpos anti-VHBc) reciban vacuna para este virus, usando el doble de dosis que en la población general (40 µg por dosis). Todos los pacientes con infección por VIH deben recibir la vacuna antigripal con carácter anual en la temporada de gripe aunque no existen pruebas de que la gripe sea más grave en pacientes infectados por VIH que en la población general²⁹⁷.

El *HAART* es la única intervención que puede prevenir la leucoencefalopatía multifocal progresiva y que puede interrumpir el ciclo lítico del virus JC con incremento de la supervivencia y mejoría clínica y

radiológica en algunos de los pacientes con esta infección oportunista del sistema nervioso central³⁴⁵.

**1.9.7.2. Profilaxis de las infecciones por bacterias y micobacterias
(Tabla 26)**

Tabla 26**Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por bacterias y micobacterias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. (Recomendaciones GESIDA, 2000)³²⁸.**

PATÓGENO	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN	ALTERNATIVA
Mycobacterium tuberculosis ¹	Mantoux positivo (≥ 5 mm) contacto con personas con tuberculosis activa. Alergia cutánea en algunas circunstancias ² .	Isoniacida 300 mg QD/9-12 meses ^{3,4} Rifampicina 600 mg/QD y pirazinamida 20 mg/kg. QD/2 meses ^{4,5} Isoniacida 300 mg/QD y Rifampicina 600 mg/QD/3 meses ^{3,4,5} .	Isoniacida 900 mg DDS/9-12 meses ^{3,6} . Rifampicina 600 mg/QD/4 meses
Mycobacterium avium complex	Profilaxis secundaria en todos los pacientes con infección diseminada por Mycobacterium avium complex	Claritromicina 500 mg/BID y Etambutol 15 mg/kg./QD	Claritromicina 500 mg/BID y rifabutina 300 mg/QD. Azitromicina 500 mg/QD y Etambutol 15 mg/kg./QD. Rifabutina 300 mg/QD
Streptococcus pneumoniae	Todos los adultos	Vacuna neumocócica ⁷	No hay
Haemophilus influenzae	No indicada en adultos	-	-
Otras bacterias: Salmonella spp Campylobacter spp Bartonella	No indicada	-	-

QD: una vez al día; BID: dos veces al día; DDS: dos días a la semana; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

¹En caso de tuberculosis resistente a isoniacida utilizar las pautas cortas de rifampicina y pirazinamida o de rifampicina sola. Si se sospecha infección por cepa multirresistente escoger la profilaxis en función de la sensibilidad de la cepa. Si el antibiograma no se conoce administrar pirazinamida y Etambutol o una fluoroquinolona.

²Antecedente de prueba de Mantoux positiva, historia de contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa no tratada e historia de estancia prolongada en centro penitenciario sin haber recibido profilaxis adecuada.

³Los pacientes infectados por VIH deben recibir piridoxina (vitamina B6) junto con la isoniacida para evitar la neuropatía periférica por interferencia con el metabolismo de esta vitamina.

⁴A la hora de decidir la pauta de quimioprofilaxis debe considerarse que existen preparados comerciales de isoniacida sola (dos comprimidos QD). No existen preparados comerciales de rifampicina y pirazinamida lo que obliga a los pacientes a tomar entre cinco y siete comprimidos al día según su peso.

⁵La rifampicina puede sustituirse por rifabutina cuando el paciente debe recibir indinavir o nelfinavir, en este caso reducir la dosis de rifabutina a 150 mg QD y aumentar la dosis de indinavir a 1,000 mg/8 horas.

⁶Todas las pautas intermitentes requieren la supervisión de la administración.

⁷Ofrecer recaudación a los cinco años, o antes, si la primera vacuna se administró con < 200 linfocitos CD4+/ μ L. No se ha demostrado efecto negativo significativo de la vacunación sobre la evolución de la carga vírica.

1.9.7.2.1. *Mycobacterium tuberculosis*

La infección por el VIH es el factor de riesgo más importante para la progresión de la tuberculosis latente a tuberculosis activa y además favorece la progresión a enfermedad tuberculosa tras la infección de reciente adquisición^{346; 347}. Por este motivo, la notificación de casos de tuberculosis aumentó significativamente en los países con gran prevalencia de infección por VIH. Afortunadamente, en diferentes países se ha constatado una disminución de casos de coinfección por VIH y tuberculosis tras la introducción del *HAART*³⁴⁸.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Las personas infectadas por el VIH deben ser informadas sobre cómo se transmite la tuberculosis, del riesgo que tiene de desarrollarla y del significado de la prueba de Mantoux. En la medida de lo posible deben evitar trabajar en ambientes de alto riesgo como cárceles, albergues para indigentes y unidades de hospitalización con enfermos con tuberculosis activa. También deben conocer la conveniencia de consultar a su médico cuando tengan síntomas sugestivos de tuberculosis o tras haber tenido contacto con una persona con tuberculosis pulmonar activa³²⁸.

Profilaxis primaria

Tras la primera visita es obligado realizar la prueba de Mantoux. Hace años también se recomendaban las pruebas de anergia cutánea; sin embargo, estudios recientes han mostrado su escasa consistencia y fiabilidad así como la falta de beneficio de la quimioprofilaxis en los pacientes anérgicos, especialmente si pueden recibir *HAART*^{302; 303; 349}. Por estos motivos no se recomienda actualmente realizar estas pruebas para

tomar decisiones sobre la quimioprofilaxis³⁰⁵. Se ha sugerido que la reconstitución inmune mediada por el *HAART* podría positivizar la prueba de Mantoux u otras pruebas cutáneas en pacientes previamente anérgicos. Sin embargo, en un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron pacientes infectados por el VIH con menos de 50 linfocitos CD4+/ μ L y anergia cutánea, se observó reversión de la anergia en algo más de un tercio de los pacientes que incrementaron su cifra de CD4+ tras tratamiento prolongado con *HAART* sin que se observara en ningún caso respuesta a la tuberculina³⁵⁰. No existe por lo tanto fundamento para repetir la prueba de Mantoux como medida de reconstitución inmunitaria tras el *HAART*. La prueba sí debe repetirse para evaluar el riesgo de conversión en personas que viven en zonas con alto riesgo de transmisión de tuberculosis activa³²⁸.

Existen dos grupos de pacientes que sin ninguna duda deben recibir quimioprofilaxis antituberculosa: los que tienen una prueba de Mantoux positiva (≥ 5 mm) y los que han tenido contacto estrecho con una persona bacilífera. El riesgo de tuberculosis entre los pacientes anérgicos varía mucho de unos estudios a otros por lo que no pueden darse recomendaciones universales³⁵¹⁻³⁵³. La profilaxis está indicada en los pacientes anérgicos con mayor riesgo de infección por *M. Tuberculosis* como son los que han tenido previamente una prueba de Mantoux positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada. Antes de iniciar la quimioprofilaxis es importante descartar tuberculosis activa mediante

evaluación clínica y radiografía de tórax; ante la menor sospecha de una enfermedad tuberculosa deben realizarse además estudios microbiológicos³²⁸.

Para la quimioprofilaxis antituberculosa en estos enfermos han mostrado eficacia la isoniacida administrada a diario o dos días por semana durante 6-12 meses^{304; 354-356}, rifampicina con pirazinamida a diario o en días alternos durante 2 o 3 meses^{306; 357} o isoniacida con rifampicina durante 3 meses³⁰³. En las últimas directrices de la *American Thoracic Society* y los *Centers for Disease Control and Prevention* se recomiendan pautas con isoniacida durante nueve meses y se desaconsejan las pautas de 6 o 12 meses³⁵⁸. Además se recomienda la supervisión directa de la quimioprofilaxis cuando se administre a días alternos, especialmente en las pautas cortas, y también cuando se utilicen pautas de 6 meses de isoniacida en personas muy inmunocomprometidas. No existen datos que hagan pensar que la administración de isoniacida por más de 12 meses o de por vida confiera ventajas adicionales, por lo que se desaconsejan estas estrategias. En caso de infección por *M. Tuberculosis* resistente a la isoniacida puede utilizarse una pauta corta de rifampicina y pirazinamida o, como alternativa, rifampicina sola durante 4 meses³²⁸.

La vacunación con bacilo Calmette-Guerin (BCG) está contraindicada en personas infectadas por el VIH por lo controvertido de su eficacia y por el riesgo de enfermedad diseminada por BCG³⁵⁹.

Profilaxis secundaria

No se recomienda profilaxis secundaria en pacientes con tuberculosis documentada³²⁸.

Consideraciones especiales

La isoniacida puede administrarse con cualquier combinación de antirretrovíricos. La rifampicina no debe administrarse simultáneamente con algunos inhibidores de la proteasa (indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir) ni con algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (delavirdina). Pueden administrarse con rifampicina todos los análogos de nucleósidos y ritonavir³⁶⁰, posiblemente nevirapina y efavirenz^{307; 361} y quizá también la combinación de dos inhibidores de la proteasa³⁶². La rifabutina se recomienda como alternativa a la rifampicina en pacientes que reciben fármacos antirretrovíricos que interaccionan con esta última; aunque conviene dejar claro que no existen estudios clínicos que avalen esta recomendación. La rifabutina debe emplearse a mitad de dosis cuando se administre con indinavir, nelfinavir o amprenavir, probablemente aumentando la dosis de los inhibidores de la proteasa³⁰⁷. La rifabutina en combinación con ritonavir o con dos inhibidores de la proteasa debe administrarse 2 o 3 días por semana y a mitad de dosis. La rifampicina aumenta el metabolismo hepático de la metadona y suele precipitar síntomas de abstinencia en personas en programa de deshabituación con este opiáceo. Es importante informar al paciente sobre este efecto indeseable e incrementar la dosis de metadona hasta donde sea necesario. También es importante tener presente las múltiples interacciones medicamentosas de la rifampicina³²⁸.

1.9.7.2.2. Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

MAC es un microorganismo ubicuo en el ambiente (incluyendo el agua y los alimentos) y no se conocen medidas eficaces para prevenir su adquisición³²⁸.

Profilaxis primaria

La administración de Claritromicina (500 mg/12 horas) o Azitromicina (1,200 mg, una vez por semana) previene la infección diseminada por MAC^{310; 363}. Sin embargo, esta estrategia no se recomienda en nuestro medio dada la baja incidencia de esta infección oportunista incluso antes de la introducción del *HAART*. En un estudio de cohortes efectuado en la era del *HAART* que incluyó a 200 pacientes con recuentos de CD4+ < 50/ μ L la incidencia de infección diseminada por MAC fue de 2 casos por 100 pacientes/año. En situaciones especiales, como en pacientes con recuento de CD4+ persistentemente inferiores a 50/ μ L y sin posibilidad de recibir *HAART*, puede contemplarse la profilaxis primaria con alguna de las pautas mencionadas³²⁸. La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en pacientes que logran mantener cifras de CD4+ por encima de 100/ μ L durante periodos superiores a 3-6 meses³⁶⁴.

Profilaxis secundaria

Los pacientes con infección diseminada por MAC deben recibir tratamiento con claritromicina (o azitromicina como alternativa) y etambutol. Antes del *HAART* se recomendaba mantener este tratamiento de por vida; sin embargo, se van acumulando datos que avalan la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes que mantienen cifras de CD4+ por encima de 100/ μ L durante más de seis meses^{365; 366}.

Retirada de la profilaxis (Tabla 28)

No se han publicado estudios bien diseñados de retirada de profilaxis secundaria frente a este microorganismo oportunista. Sin embargo, estudios limitados y la experiencia clínica sugieren que pueden considerarse la retirada de la profilaxis secundaria en enfermos con *HAART* que logran mantener recuentos de linfocitos CD4+ superiores a 100/ μ L durante al menos seis meses con un adecuado control de la carga vírica³⁶⁷.

1.9.7.2.3. Otras bacterias

Streptococcus pneumoniae

Las personas infectadas por el VIH deben recibir la vacuna anti-neumocócica. La respuesta depende del grado de inmunodepresión y resulta incierta en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+/ μ L. Se aconseja la revacunación cada 5 años aunque esta recomendación no se sustenta en datos³²⁸.

Haemophilus influenzae

Los niños afectados por el VIH deben recibir vacuna frente a *H. Influenzae* según el calendario de vacunación habitual. Esta vacuna no está indicada, ni contraindicada en adultos³²⁸.

Miscelánea

No se recomienda actualmente ninguna forma de profilaxis primaria ni secundaria de las infecciones por *Salmonella no-typhi*, *Campylobacter* spp o *Bartonella* spp.

1.9.7.3. Profilaxis de las infecciones causadas por hongos (Tabla 27)

Tabla 27

Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por hongos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH.

(Recomendaciones GESIDA, 2000)³²⁸.

PATÓGENO	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN	ALTERNATIVA
Profilaxis primaria			
Cándida spp.	No existe indicación		
Cryptococcus neoformans	No existe indicación		
Histoplasma capsulatum	CD4+ <50 µL en regiones endémicas	Itraconazol 200 mg QD	No hay
Profilaxis secundaria			
Cándida spp.	Recidivas frecuentes de candidiasis oral o esofágica en pacientes con fracaso al HAART.	Fluconazol 100 a 200 mg QD	Itraconazol en solución 100 mg BID Anfotericina B, IV en caso de resistencia a azoles
Cryptococcus neoformans	Criptococosis documentada	Fluconazol 200 mg QD	Anfotericina B 1 mg/kg. UDS
Histoplasma capsulatum	Histoplasmosis documentada	Itraconazol 200 mg QD	No hay
Coccidioides immitis	Coccidioidomicosis documentada	Fluconazol 400 mg QD	Anfotericina B 1 mg/kg. UDS o Itraconazol 200 mg QD
Penicillium marneffei	Peniciliosis documentada	Itraconazol 200 mg QD	No hay

HAART: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; QD: una vez al día; BID: dos veces al día; IV: por vía intravenosa; UDS: un día por semana; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1.9.7.3.1. Cándida spp.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

La candidiasis orofaríngea es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con infección por el VIH. *C. Albicans*, es el principal patógeno en esta micosis, es un comensal del tracto digestivo en humanos por lo que no cabe plantearse medidas para evitar su adquisición³²⁸.

Profilaxis primaria

La candidiasis primaria responde muy bien a los antifúngicos sistémicos pero en situaciones de inmunodepresión avanzada cerca del

80% de los pacientes sufren recaídas en los tres primeros meses después de haber finalizado el tratamiento. Diferentes estudios han mostrado que el fluconazol administrado a diario o una vez a la semana reduce las recidivas; sin embargo, no se recomienda su uso sistemático dado que éstas revisten poca gravedad, pueden diagnosticarse fácilmente y responden bien al tratamiento. Además, la profilaxis secundaria con fluconazol resulta costosa y puede favorecer las infecciones por cepas de *Cándida* spp resistentes a los azoles. El *HAART* es actualmente la mejor estrategia para evitar la candidiasis orofaríngea³⁶⁸. Tampoco se recomienda profilaxis secundaria para la candidiasis esofágica por motivos idénticos a los anteriormente expuestos. Cuando el *HAART* fracasa y el paciente presenta recaídas frecuentes se puede contemplar la profilaxis secundaria con dosis diarias de fluconazol (100 a 200 mg) pues no se ha demostrado que las dosis semanales sean tan eficaces en la candidiasis esofágica³⁶⁹. Algunos pacientes acaban desarrollando candidiasis resistente a azoles y requieren tratamiento supresor crónico con Anfotericina B.

1.9.7.3.2. *Cryptococcus neoformans*

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

No se conocen medidas efectivas para evitar la adquisición del hongo pese a que se sabe que en la mayoría de los casos penetra en el organismo por vía respiratoria³²⁸.

Profilaxis primaria

La criptococosis es la micosis más grave en pacientes infectados por el VIH. Se han publicado muchos trabajos, series retrospectivas,

estudios de casos y controles y ensayos clínicos aleatorios, que han demostrado la reducción del riesgo de criptococosis con dosis diarias e incluso semanales de 100 a 200 mg de fluconazol. Pese a ello, tampoco se recomienda la profilaxis primaria para esta micosis por su relativa baja incidencia en países desarrollados, por que no se ha demostrado que mejore la supervivencia de los pacientes^{369; 370}, por su coste y por la posibilidad de que favorezca el desarrollo de micosis resistentes.

Profilaxis secundaria

En los pacientes con SIDA las recaídas de criptococosis son muy frecuentes tras finalizar el tratamiento de inducción, y distintos estudios han mostrado la eficacia de la profilaxis secundaria para prevenirlas. La pauta de elección es fluconazol 200 mg/día que reduce la frecuencia de recaídas al 2%-4%. Las alternativas son Anfotericina B, 1 mg/kg a la semana con un porcentaje de recaídas del 17%³⁷¹ e Itraconazol 200 mg/día con un 23% de recaídas³⁷².

Retirada de la profilaxis (Tabla 25)

En los pacientes que se recuperan inmunológicamente con el HAART disminuye el riesgo de recidiva de criptococosis, lo que podría permitir la retirada de la profilaxis secundaria³⁷³, sin embargo, hasta la fecha no se han comunicado estudios que avalen esta estrategia²⁹⁷.

1.9.7.3.3. Otros hongos

Histoplasma capsulatum

En la micosis regional más frecuente en pacientes con SIDA. En zonas endémicas, la histoplasmosis se puede prevenir evitando actividades de riesgo como las visitas a cuevas, la exposición al polvo

ambiental, el talado de árboles, la limpieza de gallineros y el derribo de edificios o su descombro. La profilaxis primaria no está indicada pero sí la secundaria dado que las recaídas son muy frecuentes tras finalizar el tratamiento. Se recomienda para este fin Itraconazol a dosis de 200 mg/día (4% de recaídas al año). El fluconazol a razón de 400 mg/día es menos eficaz (47% de recaídas al año). Para la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes que se recuperan inmunológicamente con el *HAART* se aplican los mismos criterios que con la criptococosis²⁹⁷.

Penicillium marneffe

La Peniciliosis es una micosis endémica en el sudeste asiático que responde bien al tratamiento con Anfotericina B o Itraconazol. No se conoce bien el reservorio del hongo ni la puerta de entrada de la infección por lo que no pueden recomendarse medidas para evitar el contagio. Las recidivas tras el tratamiento son muy frecuentes pero un estudio prospectivo, aleatorio y controlado con placebo ha mostrado la eficacia de la profilaxis secundaria con Itraconazol 200 mg/día³⁷⁴. No se conoce el impacto del *HAART* sobre las recidivas de esta infección oportunista.

Miscelánea

Para la coccidioidomicosis se recomienda profilaxis secundaria con fluconazol 400 mg/día o Itraconazol 200 mg dos veces al día²⁹⁷. No existen estudios acerca de la profilaxis secundaria para la aspergilosis, la blastomicosis ni la paracoccidioidomicosis.

1.9.7.4. Profilaxis de las infecciones por parásitos

La mayoría de las enfermedades parasitarias en pacientes infectados por el VIH son reactivaciones de infecciones latentes en

situaciones de inmunodepresión profunda y su incidencia refleja la prevalencia de los distintos parásitos en la población general²⁸¹. Algunas se pueden prevenir con quimioprofilaxis.

1.9.7.4.1. *Pneumocystis carinii*

La neumonía por *P. Carinii* (actualmente *P. Carinii* se considera un hongo pero se incluye es esta apartado por que su profilaxis y tratamiento se lleva a cabo con fármacos antiparasitarios y no con antifúngicos) puede aparecer cuando el recuento de CD4+ es inferior a 200/ μ L³⁷⁵. Ha sido la enfermedad marcadora de SIDA más frecuente y la primera en la que se mostró la eficacia de la quimioprofilaxis. Su incidencia ha disminuido mucho con el HAART pero continúa siendo la forma más común de manifestarse el SIDA en pacientes que no se saben infectados por el VIH³⁷⁶⁻³⁷⁸.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Tradicionalmente se ha asumido que el *P. Carinii* penetra al organismo por vía respiratoria durante la infancia dando lugar a una infección latente que puede reactivarse en situación de inmunodepresión grave³⁷⁹. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que la mayoría de estas infecciones son de adquisición reciente a partir de una fuente común (humana o ambiental) y que los seres humanos son importantes en el ciclo de transmisión de *P. Carinii*³⁸⁰. En ausencia de datos sólidos no se puede recomendar en este momento que los pacientes en situación de riesgo deban evitar el contacto estrecho con pacientes con neumonía por *P. Carinii*.

Profilaxis primaria

Debe iniciarse cuando el recuento de CD4+ sea inferior a 200/ μ L y siempre que exista candidiasis oral, fiebre inexplicada de más de veinte días de duración o alguna enfermedad definitoria de SIDA que curse con inmunodepresión, por ejemplo, no se indicaría profilaxis en un paciente con tuberculosis y recuento de CD4+ superior a 350/ μ L. Además, puede considerarse la profilaxis cuando el porcentaje de CD4+ sea inferior al 14% o cuando el recuento de CD4+ esté entre 200-250/ μ L y no se pueda controlar al paciente cada 3 meses³⁸¹. Se considera como fármaco de elección la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) por su eficacia, comodidad y relación coste/beneficio. Los primeros estudios se llevaron a cabo con dosis diarias de 160/800 mg (1 comprimido "Forte") pero posteriormente se ha mostrado que la tolerancia es mejor y la eficacia similar con tres comprimidos "Forte" a la semana o con un comprimido normal (80/400) todos los días^{382; 383}. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad debe intentarse la desensibilización antes de prescribir un fármaco alternativo³⁸⁴⁻³⁸⁶. Se considera fármaco de segunda elección a la pentamidina en aerosol que debe administrarse con un aparato especial (Respigard® II o Fisoneb®)³⁸⁷. Es menos eficaz que el TMP-SMZ oral y no protege frente a otras infecciones como toxoplasmosis³⁰⁰. Entre sus inconvenientes destacan el broncospasmo, el sabor metálico y los problemas que puede ocasionar en el entorno sanitario como irritabilidad de la vía aérea y riesgo de diseminación de tuberculosis. Son alternativas válidas, pero menos estudiadas, la dapsona, dapsona/pirimetamina, Atovaquona y Sulfadoxina-pirimetamina³⁸⁸⁻³⁹² que pueden requerir la

administración de más de un fármaco dificultando el cumplimiento de la profilaxis o el tratamiento antirretrovírico.

Profilaxis secundaria

Tras una neumonía por *P. Carinii* se debe administrar un tratamiento para prevenir recidivas. El TMP-SMZ (1 comprimido “Forte” a diario o tres días por semana) es más eficaz que la pentamidina en aerosol para prevenir recidivas locales y/o extrapulmonares³⁹³.

Retirada de la profilaxis (Tabla 25)

La profilaxis primaria se puede retirar en enfermos que cumplan los siguientes criterios: tratamiento con *HAART* al menos durante seis meses, buen control de la carga vírica (indetectable o < 5,000 copias/ μ L y recuentos de CD4+ al menos de 200/ μ L durante tres meses o más^{394; 395}. Los estudios que se están llevando a cabo sugieren que se puede suspender la profilaxis secundaria aplicando los criterios empleados para la retirada de la profilaxis primaria^{396; 397}.

1.9.7.4.2. *Toxoplasma gondii*

La infección primaria por *T. Gondii* suele ser asintomática pero el parásito puede persistir latente en forma quística con reactivaciones en situaciones de inmunodepresión dando lugar a encefalitis, neumonía o coroiditis. La toxoplasmosis cerebral (encefalitis más común en el SIDA) ocurre normalmente en pacientes con cifras de CD4+ inferiores a 100/ μ L. Puede complicar el curso de 10%-20% de los enfermos con serología positiva para *T. Gondii*³⁹⁸ aunque su incidencia ha descendido por el uso de TMP-SMZ y *HAART*.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

T. Gondii se adquiere por el consumo de carne o huevos contaminados y por exposición a heces de gatos³⁹⁹. Para evitar la infección, los pacientes con serología negativa deben comer la carne bien hecha (el interior no debe ser rosado) y lavar bien la verdura y la fruta. Se aconseja también el lavado de manos tras haber tocado carne cruda, verduras o tierra. Los aficionados a los gatos deben alimentarlos con dietas comerciales o carne bien hecha y limpiar las excretas del animal a diario con guantes.

Profilaxis primaria

Debe iniciarse en enfermos con serología positiva (anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*) y recuentos de CD4+ inferiores a 100/ μ L, aunque algunos autores recomiendan iniciarla con CD4+ menores de 200/ μ L⁴⁰⁰. Los primeros trabajos de profilaxis fueron estudios observacionales retrospectivos de enfermos con profilaxis para *P. Carinii* con TMP-SMZ. La toxoplasmosis se puede prevenir con un comprimido diario normal de TMP-SMZ (80/400) o un comprimido "Forte" (160/800) tres días por semana. Sin embargo, se aconseja un comprimido "Forte" al día en pacientes con recuento de CD4+ inferior a 50/ μ L, en los que tienen un título muy alto de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* y en aquellos que reciben simultáneamente fármacos, como rifampicina que pueden disminuir los niveles plasmáticos de TMP-SMZ⁴⁰¹⁻⁴⁰³. En caso de intolerancia al TMP-SMZ puede intentarse la desensibilización o emplear fármacos alternativos^{390; 400; 404; 405}.

Profilaxis secundaria

Si no se administra tratamiento de mantenimiento la toxoplasmosis cerebral recidiva en el 60%-100% de los casos de 6 a 12 meses después de haber finalizado el tratamiento de inducción⁴⁰⁶. De las pautas aceptadas para profilaxis secundaria la más eficaz es la combinación de pirimetamina con sulfadiacina que puede administrarse a diario o a días alternos^{313; 318}.

Retirada de la profilaxis (Tabla 25)

La profilaxis primaria puede suspenderse cuando se cumplen los requisitos de retirada de la profilaxis primaria para *P. Carinii*: HAART durante al menos seis meses y una cifra de CD4+ al menos de 200/ μ L con la carga viral controlada⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹. La información disponible sugiere que la profilaxis secundaria puede retirarse cuando se cumplan los mismos criterios de retirada de la profilaxis primaria^{407; 408}.

1.9.7.4.3. *Leishmania spp.*

La leishmaniasis visceral es una de las parasitosis asociadas al VIH más frecuentes en España y otros países mediterráneos. Se presenta en individuos muy inmunodeprimidos y su prevalencia varía en función de la presencia de *Leishmania infantum* (agente causal) en los reservorios cánidos⁴¹⁰.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Existen evidencias que sugieren que la leishmaniasis pueda transmitirse persona a persona por el intercambio de jeringuillas⁴¹⁰, lo que constituye un argumento más para desaconsejar esta práctica.

Profilaxis primaria

No se ha establecido ninguna profilaxis primaria para esta infección.

Profilaxis secundaria

En la época anterior al *HAART* la incidencia acumulada de recaídas tras un primer episodio tratado correctamente era del 60% a los seis meses y 90% a los doce meses. No existen estudios prospectivos que hayan mostrado la eficacia de la profilaxis secundaria para prevenir o retrasar las recaídas, aunque algunos trabajos retrospectivos sugieren la eficacia de los antimoniales pentavalentes³¹⁹, pentamidina o anfotericina B liposomal⁴¹⁰.

Retirada de la profilaxis (Tabla 25)

Es probable que el grado de reconstitución inmune, mediado por el *HAART*, necesario para evitar las recaídas de infecciones por otros microorganismos oportunistas resulte insuficiente para la retirada de la profilaxis secundaria. Posiblemente esto pueda llevarse a cabo en pacientes que logran permanecer más de 12 meses sin recaer y con recuentos de células CD4+ persistentemente superiores a 200/ μ L⁴¹¹.

1.9.7.4.4. Otros parásitos

Cryptosporidium spp.

Es un protozoo intracelular que produce diarrea en animales y humanos. De las especies conocidas *C. Parvum* y *C. Muris* infectan mamíferos⁴¹². El parásito se adquiere por vía digestiva al ingerir agua o alimentos contaminados y por contacto con animales o humanos infectados. En pacientes infectados por el VIH produce una diarrea crónica que resulta refractaria al tratamiento cuando los CD4+ son menores de 100/ μ L. Su frecuencia varía entre el 10%-15% en occidente y hasta el 50% en países en vías de desarrollo^{413; 414}. Para prevenir la criptosporidiasis debe informarse al paciente sobre la ubicuidad del parásito sobre todo en

alimentos que se consumen crudos (verduras, ostras, etc.), agua y excretas. Además, se debe evitar el contacto con enfermos infectados o en su defecto, extremar las medidas higiénicas²⁹⁷. No existe quimioprofilaxis eficaz para esta infección, aunque se ha sugerido, sin que los datos sean concluyentes, que la profilaxis para MAC con rifabutina o claritromicina puede disminuir su incidencia⁴¹⁵.

Microsporidios

La microsporidiasis es la causa más común de diarrea crónica en enfermos con inmunodepresión severa sin patógeno demostrable por métodos convencionales⁴¹⁶. La vía de transmisión no está aclarada y su prevalencia no se conoce bien dado lo difícil del diagnóstico. En nuestro medio se ha encontrado en el 22% de los enfermos con SIDA y diarrea crónica⁴¹⁷. La mayoría de episodios están causados por *Enterocytozoon bieneusi* y menos frecuentemente por *Septata intestinalis* que, a su vez, puede producir infecciones sistémicas. No existe quimioprofilaxis para esta infección.

Isospora belli

Producía diarrea crónica durante los primeros años de la epidemia de SIDA pero en la actualidad ha desaparecido prácticamente por la profilaxis con TMP-SMZ^{418; 419}. Tras una isosporidiasis está indicada la profilaxis secundaria con TMP-SMZ.

1.10. Cáncer asociado a la infección por el VIH

El riesgo de padecer cáncer se incrementa en la mayoría de las inmunodeficiencias, incluyendo las congénitas y las iatrogénicas para prevenir el rechazo de injerto⁴²⁰. En el SIDA, el cáncer es extremadamente alto y con un espectro inusual⁴²¹.

El Sarcoma de Kaposi (SK) y el Linfoma No Hodgkin (LNH) son las enfermedades malignas prototipo de las enfermedades definitorias de SIDA (Tabla 4)^{420; 422}; Sin embargo, se han reportado muchas otras neoplasias asociadas al SIDA, aunque en la mayoría de ellas no se han esclarecido las relaciones causales⁴²³.

1.10.1. Sarcoma de Kaposi

En el norte de Europa y en los Estados Unidos, en la era pre-SIDA (finales del siglo XIX), el Sarcoma de Kaposi era un cáncer muy raro que afectaba principalmente a varones judíos y países Mediterráneos, describiéndose como "*Sarcoma de Kaposi clásico*" que aparece fundamentalmente en el sexo masculino en forma de placas violáceas de diferentes tamaños en las extremidades inferiores. Con curso indolente y supervivencia media de 10-15 años. Habitualmente sin modificación de la expectativa de vida, pero con una mayor susceptibilidad de desarrollar otra neoplasia^{424; 425}, el "*Sarcoma de Kaposi endémico o africano*" predominante en áreas ecuatoriales africanas y su distribución geográfica es superponible a la del linfoma de Burkitt. No se asocia con estados de inmunosupresión y en adultos su comportamiento es prácticamente idéntico al clásico. Sin embargo, en los niños su agresividad es mayor, con poca afectación cutánea y mucha afectación visceral. La mortalidad es del

100% a los 3 años; el “*Sarcoma de Kaposi iatrogénico*” aparece en pacientes sometidos a inmunodepresión por trasplante. La mayoría transplantados renales, pero también en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o con arteritis de la temporal. Es más frecuente en mujeres, apareciendo alrededor de los 12-18 meses postrasplante y alrededor del 30% de los sujetos fallecen con SK generalizado. Excepcionalmente se han descrito casos de regresión espontánea tras la retirada de la medicación inmunosupresora; A finales de los 1980s, aparece una cuarta variante llamada “*Sarcoma de Kaposi epidémica*” identificada por el servicio de vigilancia y control de las enfermedades de los Estados Unidos al inicio de la epidemia del SIDA^{424; 426}. Es un tumor multifocal que afecta fundamentalmente la piel, pero que también puede interesar a otros tejidos. El patrón de crecimiento sugiere, a diferencia de otras neoplasias, un origen multicéntrico, en lugar de una diseminación hematológica a partir de un foco primario.

El *SK epidémico* es la neoplasia más frecuente en los enfermos infectados por el VIH; su incidencia en ellos es 20,000 veces superior a la de la población general y 300 veces superior a la encontrada en sujetos con otras causas de inmunosupresión; afecta fundamentalmente a individuos homosexuales aunque se puede observar en cualquier paciente VIH positivo. Se ha descrito su aparición en pacientes contagiados por vía heterosexual o postransfusional a través de individuos homosexuales con sarcoma de Kaposi; se ha descrito también el SK en individuos homosexuales VIH negativos^{427; 428}. El SK ha disminuido en forma constante desde las primeras descripciones, aparece en el curso clínico de

un 10%-25% de los pacientes con SIDA. El colectivo homosexual es el grupo que lo presenta con mayor frecuencia, alcanzando en algunas zonas hasta el 50%. Sin embargo, su incidencia ha disminuido en los últimos años, con el uso del *HAART*⁴²⁹.

Etiopatogenia

El SK es una neoplasia oportunista. La inmunodepresión es el factor de riesgo independiente más importante asociado a su aparición y explica su mayor frecuencia en la población con infección por el VIH. Desde el inicio de la epidemia del SIDA, se pudo objetivar que los varones homosexuales presentaban el SK como primera manifestación de la enfermedad, con una frecuencia 20 veces superior a la que se observa en los hemofílicos. Esta diferencia dio lugar a la teoría de que el SK podría producirse por un agente independiente del VIH, con una escasa capacidad de transmisión a través de sangre y hemoderivados, y una más elevada a través de relaciones sexuales. Muchos han sido los agentes involucrados, fundamentalmente el citomegalovirus, el virus de la hepatitis B, el herpes virus tipo 6 y el *Mycoplasma penetrans*. Sin embargo, no se han encontrado evidencias definitivas entre cualquiera de estos agentes y la neoplasia⁴³⁰.

Otros autores sugirieron que, a pesar de las evidencias epidemiológicas, era el propio VIH el agente responsable del SK, postulando que la proteína *Tat* del VIH podría condicionar niveles altos del factor estimulador del crecimiento de los fibroblastos, lo que facilitaría el desarrollo del SK. La alta incidencia en el colectivo homosexual se explicaría por el estado de estimulación crónica del sistema inmune ya que

estos sujetos tienen debido a las múltiples enfermedades de transmisión sexual que padecen⁴³¹. Sin embargo, la existencia de una elevada frecuencia de SK en varones homosexuales VIH negativos, hace más válida la hipótesis de que existe un agente etiológico, transmitido por vía sexual, diferente del VIH y de la proteína *Tat*. En los pacientes VIH negativos con SK no se ha encontrado ninguna causa subyacente de inmunodeficiencia. La forma de presentación clínica y la evolución del tumor es similar a la que se observa en los sujetos con SK clásico⁴³².

Diversos estudios en los últimos años, han sugerido un herpes virus, el VHH-8, como un factor etiológico relacionado con el SK, después de haber encontrado las mismas secuencias de ADN del nuevo virus herpes humano tipo 8, en pacientes con SK epidémico (asociado al SIDA), clásico y en el que aparece en los varones homosexuales VIH negativos. Por tanto, parece que un nuevo herpes virus es el agente responsable del SK, independientemente del VIH y de la inmunodeficiencia a la que su presencia conduce^{427; 428; 433}.

El herpes virus humano tipo 8 (VHH-8) no es un virus ubicuo y la tasa de seroprevalencia es menor al 5% en los EEUU e Inglaterra, cerca del 35% en Italia y al 50% en África. En el 50% de los sujetos con infección por VIH y anticuerpos frente al VHH-8 se ha detectado la aparición de SK en el transcurso de los 18-24 meses siguientes a la seroconversión y se ha identificado su ADN en sangre periférica, saliva y semen de pacientes con SK. Además, también está implicado en la génesis de los linfomas primarios de cavidades, subtipo poco frecuente de linfomas B que cursan, casi exclusivamente, con derrame pleural, pericárdico y/o peritoneal, y en

la enfermedad de Castelman. Anecdóticamente se ha visto en el Mieloma múltiple, la linfadenopatía angioinmunoblástica y en la hiperplasia de centros germinales⁴³⁴⁻⁴³⁷.

Histopatología

Las características histopatológicas de las distintas variedades de SK son similares. La célula protagonista del SK es una célula fusiforme cuyo origen no está claramente establecido. Sus características inmunohistoquímicas sugieren que puede derivar de células endoteliales, de músculo liso o de mesenquimales primitivas multipotenciales. Al inicio, el SK parece más una hiperplasia que un tumor, con abundante y distinta celularidad mesenquimatosa. No se observan atipias y la proliferación de células fusiformes es secundaria a la producción de citocinas^{424; 438}.

El espectro histológico puede progresar desde una forma angiomatosa precoz hasta una sarcomatosa tardía. Las características histológicas del SK consisten en^{438; 439}:

- a) Proliferación de células fusiformes de aspecto benigno.
- b) Disposición de algunas de estas células en las zonas perivasculares.
- c) Depósitos de eritrocitos y hemosiderina rodeando las lesiones.
- d) Aparición en alguna de ellas de una sustancia hialina PAS (+) intracelularmente.
- e) Una infiltración variable de linfocitos y células plasmáticas.

En la piel y en las mucosas, el SK presenta una amplia variedad de patrones morfológicos. Existe una correlación directa entre la apariencia clínica de las lesiones y el aspecto del tumor al microscopio. Dependiendo de la evolución temporal de la enfermedad las manifestaciones

mucocutáneas, eritematosas o violáceas, aparecen en forma de máculas, placas infiltrativas o nódulos.

Es frecuente la afectación de los ganglios linfáticos que presentan macro y microscópicamente lesiones hemorrágicas en las zonas capsulares, subcapsulares, sinusoidales e hiliares.

Las lesiones viscerales casi siempre se asocian con una enfermedad mucocutánea generalizada, aunque de forma excepcional pueden aparecer aisladamente.

En el examen macroscópico los tumores aparecen como zonas de petequias o hemorragias en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos. Esta predilección perivascular se observa claramente en el corazón, donde suele limitarse a una localización epicárdica siguiendo el recorrido de las arterias coronarias y en el hígado donde afecta sobre todo a los espacios porta. En los pulmones, macroscópicamente se presenta como placas o nódulos eritematosos de localización perivascular en pleura, bronquios, septos interlobulares y en la submucosa del árbol traqueobronquial. A consecuencia de la presencia de nódulos pleurales pueden producirse derrames serosanguinolentos y si existe infiltración pulmonar difusa y hasta una hemorragia intraalveolar masiva que origine la muerte. Las lesiones gastrointestinales se encuentran en toda la longitud del aparato digestivo y aparecen como lesiones vasculares planas o nodulares que se originan de forma característica en la submucosa. Pueden extenderse a la lámina propia y provocar ulceraciones en la mucosa. Otros lugares menos frecuentes de afectación son el bazo, la

vesícula biliar, el páncreas, los riñones, los testículos y la conjuntiva palpebral^{438; 439}.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones del SK aparecen fundamentalmente en la piel y en las mucosas en forma de máculas o nódulos de color rojo vinoso de un tamaño comprendido entre 0,5 y 2 cm que tienden a confluir y formar placas. Ocasionalmente se ulceran y producen linfedema. Tienen predilección por la parte superior del tronco, el rostro y la mucosa oral. Pueden aparecer lesiones aisladas en la punta de la nariz, las mejillas, las zonas retroauriculares, el cuero cabelludo y el paladar duro. El curso de la enfermedad es impredecible. Las lesiones tienden a crecer de tamaño y a multiplicarse y, a menudo, lo hacen en forma de brotes en el tiempo⁴⁴⁰.

El aparato digestivo es una de las localizaciones más habituales de las lesiones extracutáneas del SK. En algunas series alcanza el 40%-50% de los pacientes que presentan lesiones en piel y pueden preceder a la afectación cutánea hasta en un 30% de los casos. Habitualmente son asintomáticas, aunque algunos pacientes presentan diarrea, obstrucción intestinal subaguda o enteropatía pierde proteínas. Las hemorragias suelen ser raras. Todo el tubo digestivo puede afectarse por el SK, pero el estómago y el duodeno son lugares preferentes. Esto hace que el diagnóstico mediante endoscopia oral no presente grandes dificultades cuando el enfermo presenta manifestaciones clínicas⁴⁴¹.

Aunque se han descrito casos en los que es la única manifestación, la infiltración pleuropulmonar por el SK es un signo ominoso que suele aparecer en estadios avanzados y en enfermos que fallecen a causa del

tumor. Puede observarse hasta en un 30% de los casos que presentan lesiones cutáneas y producir tos, broncospasmo, disnea, dolor torácico y hemoptisis. En la radiografía de tórax se observan infiltrados intersticiales y/o alveolares a menudo con nódulos y derrame pleural. Si se realiza una gammagrafía, la captación de talio y la ausencia de captación de galio orienta la existencia de un SK pulmonar. El diagnóstico definitivo requiere, habitualmente, una biopsia pulmonar abierta. Sin embargo, en pacientes con enfermedad manifiesta, la visualización durante la broncoscopia de las típicas lesiones rojizas en tráquea o árbol bronquial, se considera suficiente para establecer el diagnóstico⁴⁴².

Otras localizaciones menos frecuentes son el corazón, el hígado, el riñón y el bazo. La localización cerebral es excepcional.

Clasificación por estadios y pronóstico

El SK es un tumor multicéntrico y por ello su estadio no se puede definir de acuerdo al sistema TNM (tumor-nódulo-metástasis), empleado universalmente en los tumores sólidos. Además, esta neoplasia aparece en pacientes con otra enfermedad potencialmente mortal, el SIDA.

El mejor predictor de la supervivencia en los enfermos con SK, es el recuento de linfocitos CD4+. Únicamente el 30% de los pacientes con menos de 100 células por mm³ sobreviven al año. Sin embargo, lo hacen más del 80% cuando la cifra es superior a 300. Se consideraba un recuento de linfocitos CD4+ superior o inferior a 200 mm³ lo que marcaba el límite entre el buen y el mal pronóstico. Otros factores de mal pronóstico son: la existencia de infecciones oportunistas, la presencia de síntomas B, un diagnóstico previo de SIDA y las lesiones de gran tamaño^{443; 444}.

Existen varias clasificaciones del SK, pero la más utilizada en la práctica clínica es la propuesta en 1989 por el *AIDS Clinical Trial Group* (ACTG)⁴⁴⁵. Tiene en cuenta tres variables: *localización del tumor, situación inmunológica y enfermedad sistémica* (Tabla 28). Sin embargo, parece ser que la presencia o ausencia de enfermedad sistémica es menos importante a la hora de definir las posibilidades de supervivencia⁴⁴⁶. Asimismo, se considera que la cifra de linfocitos CD4+ capaz de discriminar entre el pronóstico favorable y el desfavorable es de 150 por mm³, en lugar de 200 por mm³.

La cuantificación de la carga viral del VHH-8 puede ser un factor pronóstico independiente. Aunque todavía es prematuro establecer conclusiones definitivas, parece existir una correlación entre los niveles de VHH-8 en células mononucleares de sangre periférica y masa tumoral⁴⁴⁷; ⁴⁴⁸. Así, el SK mucoso y/o visceral la tienen significativamente más alta.

Tabla 28. Clasificación pronóstica del SK. (ACTG 1989)⁴⁴⁵.

	BUEN PRONÓSTICO: 0 (TODOS LOS PUNTOS)	MAL PRONÓSTICO: 1 (UNO CUALQUIERA)
Tumor: T	Limitado a piel y/o ganglios o mínima afectación oral (no nodular en paladar).	Edema o ulceración asociado a tumor. Extensa afectación oral. Afectación visceral.
Inmunidad: I	Linfocitos CD4+ > 200 mm ³ .	Linfocitos CD4+ < 150-200 mm ³ .
Enfermedad sistémica: S	No IO No Muguet No síntomas B Karnofsky > 70	IO Muguet Síntomas B Karnofsky < 70 Encefalopatía y/o otras manifestaciones del VIH

IO: infecciones oportunistas; Síntomas B: fiebre de origen no explicado, sudación nocturna, pérdida de peso > 10% o diarrea de duración superior a 2 semanas.

Tratamiento

Una terapia antirretrovírica óptima con máxima supresión de la carga viral y la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas son los pilares básicos sobre los que se debe asentar el tratamiento del SK⁴⁴⁹; 450.

Muchas veces el curso del SK es indolente y no requiere tratamiento, pero en ocasiones es muy agresivo y condiciona la supervivencia del paciente, sobre todo cuando la localización es pulmonar. En estos casos la respuesta a la quimioterapia suele ser mala por lo que se han realizado múltiples estudios con diversos fármacos en un intento de prolongar la vida. Uno de ellos, en el que se utilizaba como terapia coadyuvante el factor estimulante de colonias granulocíticas (GCSF) fue el realizado por Sloan et al en 1993⁴⁵¹. En él trataron a 18 enfermos con SIDA y SK pulmonar. Se obtuvo una respuesta parcial o completa en 15 de los 18 pacientes (83%) y la mediana de supervivencia fue de 9 meses, notablemente más elevada que en otros casos históricos de SK pulmonar. Sin embargo, desde el empleo de la terapia antivírica de alta eficacia y los fármacos en liposomas, el pronóstico del SK, incluso en las formas más graves, ha cambiado de una forma radical en los últimos años.

Para valorar la eficacia de los tratamientos empleados y definir el tipo de respuesta conseguida se utilizan los siguientes criterios:

1. *Respuesta completa*: ausencia de enfermedad detectable, incluyendo edema asociado a tumor durante al menos 4 semanas.
2. *Respuesta parcial*: descenso de más del 50% en el número o tamaño de lesiones preexistentes durante 4 semanas sin aparición de lesiones

nuevas ni empeoramiento de las ya existentes y sin aparición de edemas o derrame.

3. *Respuesta global*: incluye el total de los pacientes con respuesta completa y parcial.
4. *Estabilización*: todos aquellos pacientes que no progresan pero que no cumplen los criterios de respuesta parcial ni completa.
5. *Fracaso terapéutico*: aumento en el número y tamaño de las lesiones existentes a pesar del tratamiento empleado.

En la actualidad no existe un tratamiento estandarizado del SK. Es difícil unificar criterios y, además, se debe tener especial cuidado con los efectos adversos de los quimioterápicos empleados y la posibilidad de interacciones medicamentosas graves.

Tratamiento local

Cuando el SK afecta únicamente a la piel y de forma limitada a una sola región anatómica, se puede adoptar una actitud expectante. En estos casos, el paciente siempre debe recibir un tratamiento antivírico que incluya inhibidores de la proteasa y con un control estricto no debe observarse progresión de tamaño o aumento del número de lesiones^{449; 452}. Si éstas son causa de problemas estéticos, existe linfedema o el enfermo tiene intenso dolor por la localización (planta del pie) se puede optar por la cirugía local, la radioterapia o la administración intralesional de vinplastina, vincristina o Interferón- α . También la crioterapia con nitrógeno líquido y el factor de necrosis tumoral (TNF), ambos de aplicación local, pueden ser útiles en el caso de algunas lesiones aisladas. La vinplastina o la vincristina intralesionales se utilizan en dosis de 0,01 mg diluidas en 0,1 ml de suero

salino, administradas cada 2 semanas. La tasa de respuesta local es superior al 90% y la duración media es de unos 5 meses. Los efectos tóxicos son dolor local e irritación de la piel⁴⁵³⁻⁴⁵⁷.

Tratamiento sistémico

En los últimos meses se han notificado remisiones completas de las lesiones del SK en grupos de pacientes tratados únicamente con IP. Sin embargo, hay casos en los que no existe respuesta y se debe plantear añadir terapia específica frente a la propia neoplasia^{449; 450; 458}.

Inicialmente se comunicó que los agentes únicos como vincristina, vinplastina, etopósido y adriamicina tenían tasas de respuesta del 20% al 60% y que las combinaciones como adriamicina, bleomicina y vinplastina (ABV) y bleomicina y vinplastina (BV) han sido durante los últimos años el tratamiento de elección del SK, aportando la primera una mayor eficacia y la segunda una menor toxicidad⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹.

Un grupo de consenso propuso un algoritmo de tratamiento del SK⁴⁶² (Figura 6).

Profilaxis

La identificación del VHH-8 en tejido de SK, su presencia en los leucocitos polimorfonucleares de los pacientes antes del desarrollo del tumor y la asociación de la existencia de anticuerpos frente al VHH-8 con la posterior aparición del SK, ha hecho que el papel etiológico de este virus haya quedado claramente establecido. En múltiples estudios se ha detectado la existencia de seroconversión frente al VHH-8 antes del desarrollo del tumor apareciendo éste en más del 50% de los pacientes seropositivos en los 18-24 meses postseroconversión. Estos datos

sugieren que, si la aparición de anticuerpos anti-herpesvirus tipo 8 se considera un factor con valor predictivo para la aparición de SK, se podrían poner en marcha ensayos terapéuticos encaminados a prevenir esta enfermedad⁴³³⁻⁴³⁸.

De forma ocasional, se han descrito casos de remisión o disminución del número y tamaño de las lesiones del SK después de utilizar fármacos, como el foscarnet, para tratar una infección por citomegalovirus⁴⁶³. Sin embargo, no se puede establecer que estas terapias tengan acción directa frente al VHH-8, ya que estudios *in vitro* demuestran que la mayoría de las células fusiformes del SK están infectadas de forma latente por el VHH-8 y los fármacos anti-herpes actúan en fase de replicación vírica. Puesto que existe un largo período de latencia entre la seroconversión frente al herpes 8 y el desarrollo de la neoplasia, se podría plantear su utilización como profilaxis primaria en aquellos enfermos que presentan anticuerpos específicos frente al herpes 8. De los tratamientos empleados, se ha visto que la actividad es mayor en el cidofovir, seguida del foscarnet, el ganciclovir y en último lugar el aciclovir⁴⁶³.

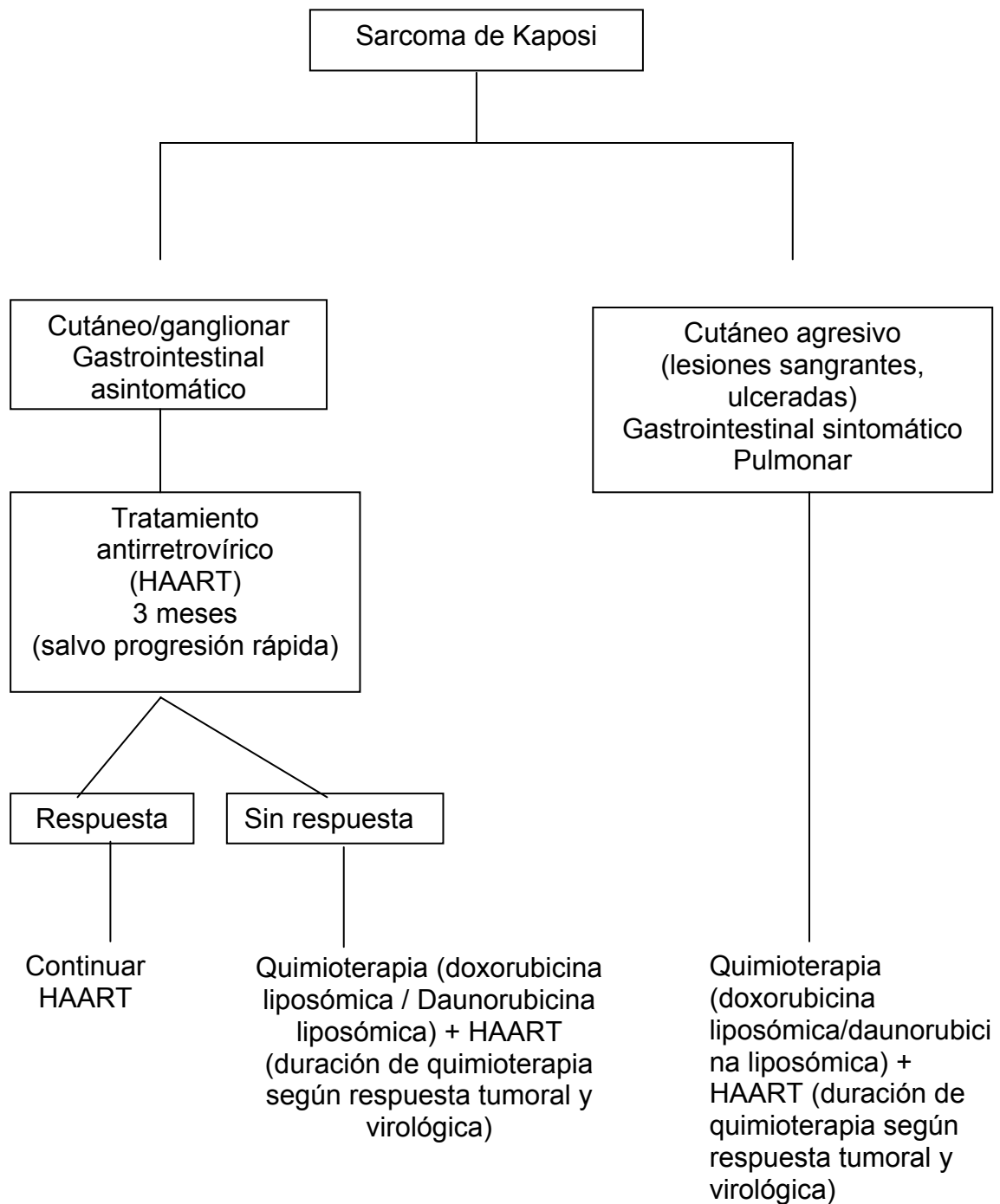
1.10.2. Linfomas

Introducción

En los pacientes inmunodeprimidos, como los afectados de inmunodeficiencias o de enfermedades autoinmunes, así como los que reciben trasplante de órganos, se registra una mayor frecuencia de linfomas no hodgkinianos (LNH). De forma característica, estos LNH son de estirpe B, tienen un grado de malignidad alto o intermedio y presentan una rápida progresión clínica, con frecuente afección extraganglionar. No

resulta extraño, por tanto, que en la infección por el VIH también se observe una mayor prevalencia de linfomas⁴⁶⁴.

Figura 6. Algoritmo terapéutico del Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. (Grupo de consenso en Barcelona. SANED, 1998)⁴⁶²



Epidemiología

Los primeros cuatro casos de LNH en pacientes con infección por VIH se describieron en 1982 en sujetos homosexuales. El primer estudio multicéntrico amplio sobre LNH en pacientes con infección por el VIH se publicó en 1984⁴⁶⁵. En 1985 los CDC incluyeron a los LNH de alto grado de malignidad y los cerebrales primarios entre los criterios diagnósticos del SIDA. En los nuevos criterios elaborados en 1987 se añadieron los LNH de grado intermedio de malignidad⁴⁶⁶. La nueva clasificación de SIDA propuesta en 1992⁵⁴ no comporta cambios sustanciales en lo que respecta a los LNH. Sin embargo, en un futuro próximo podrían incluirse otros tipos de linfoma o de procesos linfoproliferativos en la definición de casos de SIDA, como podría ser la enfermedad de Hodgkin (EH) o los LNH anaplásicos Ki-1 (CD30) positivos, e incluso la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Los LNH constituyen, tras el SK, la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con infección por el VIH⁴⁶⁷. Tanto en los EEUU como en Europa su prevalencia como enfermedad definitoria de SIDA es del 3%-5%, aunque determinan el 12%-16% de las causas de muerte de los pacientes con esta enfermedad⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. La probabilidad de que un paciente con infección por el VIH sufra un LNH es de 60-80 veces superior a la de un individuo con la inmunidad preservada. La prevalencia de LNH es idéntica en todos los grupos de riesgo de la infección por el VIH^{471; 472}, incluyendo los casos de transmisión vertical. De hecho, son la neoplasia más frecuente en los niños con infección por el VIH^{473; 474}. Se observan con mucha mayor frecuencia en los varones que en las mujeres. Su aparición

está ligada al grado de inmunodeficiencia y por ello los LNH aparecen en general algo tarde en la historia natural de la infección por el VIH, cuando el estado inmunitario de los enfermos se halla muy alterado⁴⁷⁴. Ello es especialmente cierto en los linfomas cerebrales primarios, auténticas neoplasias oportunistas, en los que es habitual encontrar recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 50/ μ L. En cambio, para los LNH sistémicos, esta asociación es más débil. El número de casos de LNH ha ido aumentando conforme se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH, merced al mejor tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas⁴⁷⁵. La disminución de la carga viral que se logra con las modernas combinaciones de fármacos antirretrovíricos ha determinado una menor incidencia de LNH para algunos autores⁴⁷⁶⁻⁴⁸¹; No obstante, para otros los resultados no son del todo prometedores en esta patología, ya que consideran que aún cuando el *HAART* ha permitido una disminución importante en la morbilidad y la mortalidad relacionada con la infección por el VIH en general, no lo ha sido en el LNH, ya que permanece sin cambios o incluso con un aumento según algunos autores⁴⁸²⁻⁴⁸⁴. Por lo tanto, a la fecha no está claro si el uso de *HAART* conducirá a una reducción de la incidencia del LNH. En el estudio multicéntrico de la Cohorte de SIDA (MACS), el porcentaje de linfomas se incrementó en un 21% por año, entre (1989-1994) y (1996-1997) al mismo tiempo que el Sarcoma de Kaposi disminuyó el 66%⁴⁷¹. En el estudio de la cohorte de San Francisco en hombres que tienen sexo con otros hombres, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de LNH cuando compararon el periodo de 1993-1995 con 1996⁴⁷². En un estudio

patrocinado por los CDC, en reportes de 89 hospitales y clínicas de 9 ciudades, la incidencia de linfoma cerebral primario disminuyó de 8,5 casos/1000 *personas/año* en 1994 a 0,9 casos/1000 *personas/año* en 1996 ($P < 0.04$). En contraste, no hubo esa disminución en la incidencia del linfoma sistémico⁴⁷³.

Etiología y patogénesis

El VIH no parece tener un papel etiológico directo sobre la génesis del LNH en sujetos VIH positivos. El linfoma asociado a la infección por el VIH surge como una consecuencia de la estimulación prolongada y estimulación de los linfocitos B, debido al VIH mismo⁴⁸⁵; a la reactivación de una infección previa con virus Epstein-Barr (EBV) secundaria a la inmunosupresión inducida por el VIH⁴⁸⁶; así como a la capacidad directa de esos virus de estimular la proliferación de los linfocitos B, el VIH puede estar actuando indirectamente, por la inducción de expresión de citocinas inflamatorias como la IL-6 y la IL-10, que se han asociado con proliferación, estimulación y activación de los linfocitos B⁴⁸⁷⁻⁴⁹¹.

La actividad inadecuada de los mecanismos de vigilancia antitumoral (activación de oncogenes, inactivación de genes supresores)^{487; 492; 493} y, la inmunodepresión causada por el VIH impediría el control de los LNH en sus fases iniciales y facilitaría su diseminación. En la actualidad se sostiene que el EBV por si mismo puede ser responsable de la transformación maligna vista en los linfomas asociados al SIDA⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷. Se expresa prácticamente en todos los pacientes con linfoma cerebral primario (LCP), pero esta frecuencia disminuye en el resto de variedades histológicas del LNH. Incluso se ha observado que la frecuencia de

detección del EBV depende de la localización del LNH (así se detecta en el 100% de linfomas cerebrales, la mayoría de los cuales son inmunoblásticos, y en cambio sólo se encuentra en el 50%-70% de los linfomas sistémicos de tipo inmunoblástico). Por ello se cree que la infección por el EBV es sólo uno de los pasos que ocurren en los LNH de estos pacientes y que otros agentes infecciosos (bacterianos, víricos, fúngicos) también determinarían una estimulación antigénica crónica que provocaría una activación policlonal mantenida de los linfocitos B. Esta proliferación mantenida⁴⁹⁸ podría llevar a la expansión monoclonal de algunas subpoblaciones de linfocitos B, en las cuales ocurrirían lesiones genéticas que afectarían oncogenes o genes supresores y llevarían al desarrollo de LNH. La disminución de la inmunovigilancia debida al descenso de la cantidad de linfocitos CD4+ facilitaría tanto la aparición como la diseminación de estos LNH. Un virus que ha recibido una atención creciente en los últimos años es el VHH-8 que se ha detectado de forma constante en una variedad infrecuente de LNH conocido como linfoma primario de cavidades^{434; 499}, en el cual también se halla integrado con frecuencia el EBV pero no se ha encontrado reordenado el oncogen *c-myc*^{487; 500}.

Los oncogenes más frecuentemente implicados en el desarrollo de los LNH son el *c-myc* (el cual se activaría al sufrir translocaciones entre el cromosoma 8 donde se localiza y los 14, 22 o 2), los *ras* (que sufrirían mutaciones), el *bcl-6* y el *bcl-2* (que se desregularían) y el anti-oncogén *p-53* (que se inactivaría)⁵⁰⁰⁻⁵⁰². Los reordenamientos del oncogén *c-myc* ocurren en el 75% de los LNH sistémicos, y son más frecuentes en los de

tipo Burkitt que en los de células grandes, mientras que son muy infrecuentes en los LCP. Globalmente, las mutaciones de los oncogenes *ras* son poco frecuentes en los pacientes con LNH e infección por el VIH, al igual que ocurre con los reordenamientos de los oncogenes *bcl-1* y *bcl-2*. En cambio, en el 20% de los pacientes con LNH se detectan reordenamientos del oncogén *bcl-6*, sobre todo en los difusos de células grandes. La mutación o inactivación del gen supresor *p53* se ha detectado en el 30%-40% de los casos y, su distribución no es homogénea en los diversos subtipos histológicos de LNH, ya que se observa sobre todo en los LNH de célula pequeña no hendida⁴⁹⁴.

En los LNH de los pacientes con infección por el VIH se detectan concentraciones séricas elevadas de ciertas interleucinas (IL), entre las que destacan la IL-6, IL-10, IL-12^{488-491; 491}.

Anatomía Patológica

Aunque de hecho el VIH infecta a los linfocitos T CD4+, los linfomas asociados al SIDA son de origen linfoide B en por lo menos el 95% de todos los casos descritos. Ha sido reportado todo el espectro de neoplasias de células B en pacientes infectados por el VIH, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica crónica de células B, plasmocitoma, mieloma múltiple, así como linfomas de bajo, mediano y alto grado de malignidad⁵⁰³. A pesar del amplio espectro de enfermedades reportadas, la mayoría de los desórdenes linfoproliferativos asociados al SIDA, han sido linfomas de alto grado, incluyendo tanto a linfomas inmunoblásticos B o de célula pequeña no hendida en aproximadamente el 60% de los pacientes. El linfoma de célula pequeña no hendida, puede ser

subclasificada en Burkitt y no-Burkitt. La tercera parte de pacientes restantes, es diagnosticada de linfomas de grado intermedio y linfomas difusos de células grandes^{503; 504}.

Más del 95% de casos de LNH en pacientes VIH positivos son de fenotipo B y tienen grado intermedio o alto de malignidad, predominando estos últimos sobre los primeros. Según la clasificación histológica del Grupo Europeo y Americano (REAL)⁵⁰⁵, las dos variedades más frecuentes son, por este orden, el difuso de célula grande (40%-60%) y el tipo Burkitt (20%-35%). Los LNH de origen B son con gran frecuencia monoclonales o policlonales (generalmente sin evidencia de infección por el EBV), con una frecuencia variable según las series. Los LCP casi siempre son de tipo inmunoblástico y con menor frecuencia difusos de célula grande. Excepcionalmente se han referido LCP de bajo grado de malignidad en pacientes con infección por el VIH^{487; 494}.

Cada vez se van describiendo con más frecuencia LNH anaplásicos Ki-1 (CD30) positivos, los cuales, a diferencia de los que ocurren en la población general (en la que predominan los de tipo T), suelen ser fenotipo B o nulo. Constituyen hasta el 4%-14% de los LNH en algunas series^{506; 507}.

Presentación clínica

La gran mayoría de pacientes con linfoma asociado a SIDA presenta síntomas B, incluyendo fiebre de origen no explicada, sudación nocturna y/o pérdida de peso (10% de su peso corporal normal)^{503; 508; 509}. Así mismo, más o menos el 82% de los pacientes con linfoma sistémico, y el 91% de aquellos con LCP, primero presentan uno o más de esos síntomas;

por lo que es importante tener en cuenta, ya que muchas de las infecciones oportunistas pueden presentarse de manera similar, como la infección por *Mycobacterium avium* complex, Citomegalovirus, *Cryptococcus* y otras⁵⁰³.

Los LNH se observan en todos los grupos de riesgo para la infección por el VIH, sin que exista una mayor prevalencia en ninguno de ellos. Así mismo, pueden aparecer en cualquier periodo evolutivo de la infección del VIH, no obstante, en más de la mitad de los casos, los enfermos ya se hallan afectados de SIDA en el momento del diagnóstico del LNH^{510; 511}. Los LNH se presentan en estadios avanzados (III y IV) de la infección por el VIH, en el 70%-95% de los casos, con frecuente afección extraganglionar (75%-100%) y signos B (80%). Para algunos autores, la mayor frecuencia de afección extraganglionar en estos LNH se debería a trastornos de las moléculas de adhesión de la membrana de las células linfomatosas. Las localizaciones extraganglionares más frecuentes son el sistema nervioso central (SNC) (20%-30%), el tubo digestivo y la médula ósea (25%)⁵¹²⁻⁵¹⁴, aunque se han observado linfomas en todas las localizaciones extraganglionares, incluso en zonas atípicas (zona anorrectal, vesícula biliar, corazón, músculo, páncreas, glándulas salivales y laringe). Los linfomas primarios de cavidades se caracterizan por afectar de forma casi exclusiva a las serosas (pleura, pericardio, peritoneo) en ausencia de adenopatías, organomegalias e infiltración medular⁵¹⁵.

Linfadenopatía

La evaluación apropiada de la linfadenopatía en pacientes con infección por el VIH puede ser muy problemática, desde la linfadenopatía

reactiva, el término de linfadenopatía persistente generalizada, es muy común en el VIH, representando una respuesta inmune exagerada al virus. Los nódulos linfáticos agrandados debido a la linfadenopatía persistente generalizada son firmes y aumentados de color, similares a los encontrados en el examen físico de los linfomas. Sin embargo, la adenopatía axilar, cervical e inguinal puede estar presente en la mayoría de pacientes con linfadenopatía generalizada persistente; otros sitios inusuales de linfadenitis se han descrito como linfadenitis epitroclear y supraclavicular en 9% y 6% respectivamente⁵¹⁶. Esplenomegalia reactiva se puede observar en el 6% de pacientes infectados por el VIH con linfadenopatía generalizada persistente⁵¹⁶. Con esos factores confusores, las características que pueden sugerir un linfoma, opuestamente a una linfadenitis reactiva persistente, incluye la rapidez de crecimiento, asimetría y tamaños grandes de los nódulos en los pacientes con linfoma. La fluctuación del nódulo linfático que crece con el tiempo es muy característica de la linfadenopatía generalizada persistente⁵¹⁶.

Sitios extranodulares

El linfoma asociado al SIDA frecuentemente presenta sitios extranodulares y pueden acompañarse de una gran cantidad de síntomas, relacionados con los sitios específicos involucrados en el linfoma⁵⁰³.

Médula ósea

Aproximadamente el 20% de los pacientes con linfoma asociada al SIDA presentan afectación de la médula ósea. Los síntomas de daño de la médula ósea incluyen fatiga debida a la anemia, sangrado por trombocitopenia, y/o infección por la neutropenia. Los pacientes con

linfoma primario en la médula ósea pueden presentar síntomas “B” como únicos síntomas. Ocasionalmente, puede presentarse dolor óseo difuso o localizado^{517; 518}.

Tracto gastrointestinal

El linfoma en el tracto gastrointestinal ocurre en aproximadamente el 4%-28% de los pacientes reportados, y puede presentarse con dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos, o cambios en los hábitos intestinales. Se puede encontrar distensión abdominal o una masa abdominal. El estómago e intestino delgado son los sitios más frecuentes en los pacientes con linfoma gastrointestinal, aunque pueden encontrarse en cualquier otro sitio. La afectación rectal y/o región perianal no es muy común, y se presenta como una masa rectal o dolor a la defecación. El linfoma rectal asociado al SIDA ocurre más frecuentemente en hombres homosexuales o bisexuales que en otros pacientes infectados^{519; 520}.

Cavidad oral

El linfoma asociado al SIDA presente en la cavidad oral, puede afectar a los maxilares, la mandíbula, o las encías. Estos pacientes frecuentemente buscan resolver su problema dental primero, con la posterior referencia al especialista. El examen dental revela masas con lesiones y con tejido necrótico alrededor que dan la apariencia de ser abscesos dentales, u otras anomalías similares.

Piel y tejido subcutáneo

La afectación a nivel de piel o tejidos blandos puede presentarse con nódulos o grandes masas que pueden ser asintomáticas, sensibles o dolorosas.

Pulmón

En la afectación pulmonar de linfoma, se pueden encontrar los siguientes síntomas: Tos, respiración corta, y/o hemoptisis. Los hallazgos de rayos X o tomografía pueden ser muy variados, incluyendo la presencia de derrame pleural, lesiones de masa u otras anormalidades parenquimatosas.

Hígado

La afectación hepática se observa en el 9%-26% de las series reportadas de linfomas^{503; 508; 509}. La presencia de ictericia en pacientes con afectación linfomatosa en el árbol hepatobiliar, requiere de atención médica inmediata, o aquellos en los que el páncreas este afectado o tenga nódulos peripancreáticos que provoquen obstrucción del conducto biliar. Los síntomas “B” se presentan frecuentemente y los pacientes pueden quejarse de anorexia.

Sistema nervioso central

La afección del SNC puede observarse en el curso de un LNH sistémico o bien en forma de un LCP. Éste último constituye el 20%-30% de los LNH en los pacientes con infección por el VIH^{521; 522}. Los LNH sistémicos con infiltración del SNC suelen presentar afección leptomeníngea, cursan de forma asintomática o con parálisis de pares craneales o de otros nervios raquídeos, e inciden en sujetos con la inmunidad más preservada. Por su parte, la presentación de un LNH en forma de compresión medular es poco frecuente pero es más común que en los LNH en pacientes con inmunidad preservada (8% en pacientes VIH positivos, frente a 4% en los pacientes sin infección por VIH)⁵²³. Las

manifestaciones clínicas más frecuentes de los LCP consisten en confusión, letargia y alteraciones de la conducta, la atención o la memoria, aunque no es infrecuente encontrar focalidad motora^{503; 524}. En la tomografía computarizada (TC) se observan como lesiones hipodensas, de límites mal definidos, con edema y, por lo general, sin efecto de masa. Suelen captar contraste, sobre todo en la periferia. En algunos casos, la resonancia magnética (RM) permite detectar mejor lesiones poco evidentes en la TC. Recientemente se ha evaluado la utilidad de la tomografía con emisión de fotón único (SPECT) empleando trazadores como el talio; la sensibilidad de esta metodología es del 75%, su especificidad del 97%, valor predictivo positivo del 95% y valor predictivo negativo del 86%⁵²⁵; en la que los LCP se presentan como lesiones hipercaptantes, a diferencia de la toxoplasmosis cerebral, en la que la captación es débil^{526; 527}. Los LCP se localizan especialmente en los lóbulos parietal y frontal, ganglios de la base, cerebelo y protuberancia. Con frecuencia son multicéntrico, especialmente cuando se examinan en la autopsia. En el 80%-90% de los casos se detectan alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (hipogluorraquia, hiperproteorraquia, pleocitosis, incremento de la β_2 -microglobulina), aunque sólo se observan células malignas en menos de un 10% de los casos. Los pacientes con LCP suelen tener una inmunodeficiencia avanzada inducida por el VIH, con cuentas de CD4+ inferiores a 50 células/mm³^{503; 524}.

Para algunos autores la detección de proteínas transformantes del EBV en el LCR tiene un mayor rendimiento que su estudio citológico para descartar la existencia de infiltración leptomeníngea. La sensibilidad y

especificidad de esta técnica pueden ser del 80% y 100%, respectivamente⁵²⁸. El diagnóstico diferencial entre los LCP, la toxoplasmosis, los tuberculomas y en ocasiones la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es difícil ya que los primeros también pueden presentar captación periférica del contraste en anillo en la TC, hecho que se creía característico de la toxoplasmosis cerebral. Sin embargo, los LNH dan más a menudo lesiones únicas y de mayor tamaño que las de la toxoplasmosis cerebral. Dado que no existen pruebas de imagen absolutamente específicas, es recomendable practicar una biopsia cerebral para su diagnóstico. Muchos grupos efectúan tratamiento antitoxoplásmico empírico y, de no observarse mejoría al cabo de dos semanas, practican entonces la biopsia cerebral. Es conveniente no asociar, si es posible, glucocorticoides al tratamiento antitoxoplásmico, que en caso de tratarse de un LNH cerebral primario su tamaño podría reducirse y se tendría una falsa impresión diagnóstica de toxoplasmosis cerebral. Hay autores que recomiendan practicar únicamente la biopsia cerebral a los pacientes en fases iniciales del SIDA, ya que entonces las posibilidades de éxito del tratamiento son mayores. En fases avanzadas, donde predominan con gran diferencia la LMP y los LCP, la biopsia sólo permitiría efectuar el diagnóstico, pero ello no comportaría ningún beneficio terapéutico, al ser ambos procesos incurables y de curso rápidamente desfavorable.

Diagnóstico

Las formas de presentación de los LNH y de la enfermedad de Hodgkin en los sujetos infectados por VIH son muy diversas. Debe sospecharse un LNH ante toda adenopatía de crecimiento rápida, la

aparición de una masa tumoral en cualquier localización, trastornos gastrointestinales (en especial hemorragia), ascitis, derrame pleural o derrame pericárdico, fiebre o afección del estado general, ante cualquier trastorno de la conducta, con focalidad neurológica o sin ella, y ante cualquier elevación inexplicada de la lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica. Debe efectuarse siempre una biopsia, dado que los LNH pueden coexistir con infecciones u otras neoplasias (como el sarcoma de Kaposi)^{503; 529}.

Una vez efectuado el diagnóstico, es preciso realizar el estudio de extensión, que es idéntico al que se lleva a cabo en los LNH de los sujetos con inmunidad normal (anamnesis, exploración física, TC torácica y abdominal, biopsia de médula ósea y, de forma opcional, biopsia hepática). Sin embargo, éste debe complementarse con el examen citológico del LCR y con el estudio del número de linfocitos CD4+, parámetro que tiene importancia pronóstica, como también la historia de SIDA previa al diagnóstico de linfoma⁵²⁹⁻⁵³⁶.

Pronóstico

El principal factor predictivo de la supervivencia es la cifra de linfocitos CD4+, que cuando es inferior a 100/m μ L determina una supervivencia extremadamente corta. Otros factores pronósticos desfavorables identificados en diversos estudios son la edad superior a 35 años, el diagnóstico previo de SIDA, el mal estado general del enfermo, la existencia de afección extraganglionar, sobre todo la médula ósea, los estadios avanzados, la LDH elevada y el tipo histológico inmunoblástico⁵³³⁻⁵³⁶. Recientemente se ha demostrado que los linfomas monoclonales y los que tienen integrado el EBV también tendrían un pronóstico más

desfavorable⁵¹³. El pronóstico de los LCP es más desfavorable que el del resto de tipos de LNH, probablemente por el hecho de que inciden en sujetos con una inmunodepresión más intensa, con diagnóstico previo de SIDA en el 75% de los casos y por que la respuesta al tratamiento es peor. Parece ser que los LNH anaplásicos KI-1 (CD30) positivos que afectan predominantemente a la piel tienen un pronóstico relativamente más favorable. Como ocurre con los LNH en la población no inmunodeprimida, la respuesta al tratamiento es un factor pronóstico de primer orden, ya que la supervivencia de los enfermos tratados es significativamente más prolongada que la de los que no reciben tratamiento⁵³³⁻⁵³⁶.

El pronóstico de los pacientes con enfermedad de Hodgkin e infección por VIH también es peor que el de los sujetos no inmunodeprimidos. El grado de compromiso inmunitario también constituye el principal factor pronóstico^{537; 538}.

Tratamiento

Uno de los problemas fundamentales del tratamiento de los LNH en pacientes con infección por el VIH es la propia infección por este retrovirus. Ello condiciona, por una parte, inmunodepresión, con mayor susceptibilidad a sufrir infecciones oportunistas y, por otra, se asocia a una reserva medular muy pobre (reflejo de la mielodisplasia que existe en la infección por el VIH), lo que facilita las infecciones y dificulta la administración de citostáticos a dosis plenas y con los intervalos adecuados. Todo ello explica que las infecciones sean la causa de muerte en la mitad de los casos. Si a ello se añade que los LNH son de alto grado de malignidad y se hallan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, con frecuente

afección extraganglionar, se comprenderá por qué los resultados del tratamiento son tan desfavorables^{503; 539}.

Tratamiento de los linfomas no Hodgkin sistémicos

Con la administración de las mismas pautas de tratamiento que se aplican a los pacientes con inmunidad conservada únicamente se obtiene una tasa de remisiones completas del 40%-50%. La mediana de supervivencia es de 6-10 meses en la mayoría de las series. Sólo un 10%-20% de los enfermos sobreviven más de un año. Las recaídas pueden ocurrir en el SNC, lo que hace indispensable la profilaxis en esta localización, al menos en los enfermos con afección de la médula ósea. La causa de muerte se debe a infecciones en el 50%-60% de los casos y a progresión del LNH del resto. El principal problema que presenta la administración de la quimioterapia a dosis plenas es su toxicidad elevada, derivada en la mayor parte de los casos de infecciones en el período de neutropenia postquimioterapia, la cual es más prolongada que la que se registra en los individuos con inmunidad conservada⁵⁴⁰. A estas deben sumarse las infecciones oportunistas derivadas de la inmunodeficiencia de estos enfermos. La administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF o GM-CSF) reduce la duración de la neutropenia y el número de infecciones, pero ello no se ha asociado a una prolongación significativa de la supervivencia de estos enfermos. Por todo ello, no se recomienda el empleo sistemático de quimioterapia a dosis estándar y, de hecho, no debería administrarse en individuos con mal estado general, reserva medular pobre, cifra de CD4+ muy baja o infecciones oportunistas activas en el momento del diagnóstico del LNH^{525; 541}.

En estudios efectuados últimamente, se ha demostrado que la administración de quimioterapias menos intensivas, que consisten en las mismas pautas que las empleadas en el tratamiento de los linfomas agresivos pero a mitad o dos tercios de dosis, junto a profilaxis del SNC y administración de G-CSF o GM-CSF, permitieron obtener los mismos resultados que con el empleo de dosis plenas. Ello llevó al grupo multicéntrico norteamericano ACTG a diseñar un estudio prospectivo aleatorizado en el que se comparó el tratamiento con M-BACOD (metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona) a dosis plenas con el M-BACOD a dosis mitad de ciclofosfamida y adriamicina. No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuestas completas (52% frente a 41%) ni en la supervivencia global y la libre de enfermedad. Sin embargo, con el tratamiento a dosis bajas la toxicidad hematológica fue significativamente menor, con una mejoría también significativa de la calidad de vida. No se identificaron factores pronósticos en esta serie, aunque los pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ $\geq 100/\mu\text{L}$ presentaron una supervivencia más prolongada, aunque, de nuevo en este subgrupo de pacientes la supervivencia no varió según la intensidad del tratamiento^{525; 542; 543}.

Tratamiento individualizado

La tendencia actual del tratamiento de los LNH en pacientes con infección por VIH es adecuar la intensidad del mismo al pronóstico del enfermo. Así, a los que tengan buen estado general, sin SIDA previo y con cifra de linfocitos CD4+ superior a 100 - 200/ μL , podría administrarse la quimioterapia estándar CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina,

prednisona) en dosis plenas o reducidas⁵⁴⁴. Otros tratamientos empleados en estas mismas circunstancias y con resultados similares son el CEOP (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina y prednisolona)⁵⁴⁵, ProMACE-CytaBOM (prednisona, metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido - citarabina, bleomicina, vincristina y metotrexate)⁵⁴⁶, ACVB: (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, carmustina, bleomicina, prednisona o etopósido)⁵⁴⁷ y el MACOP-B (metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) en donde se han logrado resultados similares con la combinación de metotrexato y zidovudina⁵⁴⁸. La profilaxis del SNC es indispensable siempre que se opte por una quimioterapia erradicativa. A los pacientes que reciban quimioterapia con finalidad erradicativa pueden administrarse factores estimulantes de colonias, para asegurar una reducción en la duración del período de neutropenia. La utilización de G-CSF puede comportar una reducción significativa del número de episodios febriles en el período de neutropenia postquimioterapia y, en consecuencia, del número de ingresos hospitalarios, pero sin influencia en la intensidad de la dosis administrada, según los autores^{549; 550}. Otros grupos emplean el GM-CSF, con resultados similares. Con estos tratamientos, se ha logrado que un 10%-20% de los enfermos presenten supervivencias prolongadas libres de linfoma^{551; 552}.

Existen controversias sobre si debe tratarse de forma diferenciada a los enfermos con linfoma de Burkitt, habida cuenta de la excelente respuesta de esta variedad de LNH a pautas que contengan ciclofosfamida y metotrexato en dosis altas en los individuos con inmunidad preservada. Sin embargo, su toxicidad limita la aplicación de estos tratamientos a los

pacientes con infección por el VIH; probablemente sólo deberían administrarse estas pautas a individuos con buen estado general, sin diagnóstico previo de SIDA, con cifra de linfocitos CD4+ relativamente bien conservada y sin enfermedades oportunistas u otras neoplasias activas en el momento del diagnóstico⁵⁵³.

Actualmente se recomienda que, aunque se ha demostrado que la carga viral no aumenta durante la quimioterapia⁵⁵⁴, se mantenga en lo posible la administración de fármacos antirretrovíricos mientras dure el tratamiento del LNH, lo que es factible con las modernas pautas de tratamiento antirretrovírico⁵⁵⁵. A su vez, hay que tener en cuenta la profilaxis de ciertas infecciones oportunistas como la toxoplasmosis o la neumonía por *Pneumocystis carinii*, ya que se ha demostrado un incremento de la inmunodepresión celular durante el tratamiento citostático. En los pacientes con factores de mal pronóstico el tratamiento debe ser paliativo, con predominio de las medidas que tiendan a mejorar la calidad de vida⁵⁵⁶.

Tratamiento de los linfomas cerebrales primarios

Los resultados del tratamiento en los LCP son decepcionantes, por lo que debe considerarse como paliativo. La radioterapia constituye la base del tratamiento y la dosis óptima es de 40 Gy, con los 10 Gy adicionales sobre el lecho tumoral⁵⁵⁷. Con ello se logra la reducción o la desaparición del tumor (en un 20-50% de los casos), lo que se acompaña de una mejor calidad de vida (y probablemente de una supervivencia más prolongada) en el 75% de los pacientes pero las recidivas son muy frecuentes⁵⁵⁸. No está demostrado que la administración de quimioterapia previa o posterior

a la radioterapia comporte un incremento significativo de la supervivencia y, por el contrario, aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas. Únicamente estaría indicada su administración en la minoría de pacientes con LCP sin factores pronósticos desfavorables y en el contexto de estudios controlados⁵⁵⁹.

Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

Los resultados del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin también son más desfavorables en los sujetos VIH positivos que en la población no inmunodeprimida. El empleo de MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) o sus variantes, o de quimioterapia tipo COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona / adriamicina, bleomicina, vinblastina) en régimen alternante o híbrido, produce una tasa de remisiones completas del 50%-75%, con una mediana de supervivencia de 12-18 meses. El tratamiento con la pauta ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) ofrece idénticos fracasos como la mitoguazona (metil GAG), un inhibidor de la biosíntesis de la poliamina⁵⁶⁰ o la administración de anticuerpos monoclonales frente a determinantes antigénicos de las células linfomatosas conjugados con toxinas, como el anti B4 (CD20), o frente a citocinas como los anti IL-6; moléculas en estudios Fase I/II con un número pequeño de pacientes⁵⁶¹⁻⁵⁶³. También se está ensayando la inmunoterapia con IL-2 en dosis bajas⁵⁶⁴. Con estos estudios preliminares, tanto la quimioterapia infusional como la administración de anticuerpos monoclonales no parecen aportar avances terapéuticos significativos. En algún paciente se ha administrado quimioterapia en dosis altas seguida de administración de factores

estimulantes de colonias o de rescate con progenitores hematopoyéticos autogénicos⁵⁶⁵. Esta última estrategia vendría favorecida por el hecho de que las células progenitoras de la hematopoyesis (CD34+) apenas se hallan infectadas por el VIH⁵⁶⁵. Sin embargo, el mal estado general que suelen presentar los pacientes infectados por el VIH y la frecuencia con que sufren otros procesos asociados limitan la accesibilidad a esta medida terapéutica. Más prometedores serán sin duda los estudios de terapia génica que se están llevando a cabo en la actualidad dirigidos tanto a tratar los LNH como a la propia infección por el VIH⁵⁶⁶.

2. HIPÓTESIS

En los países desarrollados, el uso de tratamiento antirretrovírico de gran actividad desde 1996 ha reducido drásticamente la incidencia de la mortalidad, de las infecciones oportunistas, de las neoplasias y en la progresión de la enfermedad en personas que viven con el VIH-1.

Sin embargo las infecciones oportunistas continúan siendo un problema a tener en cuenta, así como, las manifestaciones clínicas atípicas que se pudieran presentar como resultado de las nuevas terapias antirretrovíricas.

Por tanto nuestra hipótesis es que el tratamiento antirretrovírico de gran actividad disminuirá la incidencia de las infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por el VIH-1 y la mortalidad en la cohorte del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona que se sigue desde 1984.

3. OBJETIVOS

3.1. PRINCIPALES

3.1.1. Conocer la incidencia de las infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por el VIH-1 y la mortalidad en la cohorte de pacientes del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona desde el año 1984 hasta el 2000.

3.1.2. Comparar las incidencias de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH-1 y la mortalidad en base a la presencia o ausencia de tratamiento antirretroviral, a la utilización o no de tratamiento combinado de gran actividad, analizando para ello los períodos 1984-1987; 1988-1996 y 1997-2000.

3.2. SECUNDARIOS

3.2.1. Analizar la evolución de las características epidemiológicas de la cohorte en el tiempo.

3.2.2. Analizar la evolución de carga viral y de linfocitos CD4+ en la cohorte, según la eficacia de diferentes pautas antirretrovíricas utilizadas.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisó retrospectivamente, de 1984 a 2000, la información documentada en el programa “Historias clínicas de SIDA” creado en 1984, de la cohorte de pacientes infectados por el VIH-1 del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, actualizada en varias ocasiones para optimizar la información que se recaba en cada visita médica; éste programa contiene campos donde se anota de cada paciente: nombre, número de historia clínica, edad, sexo, grupo de riesgo, fecha de primera y última visita, fecha de nacimiento, fecha de confirmación de infección por VIH-1, resultado de serologías (VHC, VHB, Toxoplasma, citomegalovirus), resultado de la prueba tuberculínica, fecha de diagnóstico de SIDA, evento diagnóstico de SIDA, fecha de fallecimiento, fecha y nombre de infección oportunista, fecha y nombre de neoplasias, subpoblaciones celulares y cargas virales, tratamiento(s) y notas médicas que incluyen la fecha de la visita, motivo de consulta, diagnóstico(s) efectuados, resultados de laboratorio y/o gabinete y tratamiento recomendado, así como las observaciones y comentarios médicos. Al programa en cuestión sólo pueden acceder mediante clave y contraseña, el personal médico del servicio de infecciones, lo que garantiza la confidencialidad de los datos registrados. Estos datos fueron revisados por los responsables del estudio, antes del manejo estadístico de las variables, para actualizarlos, depurar datos incorrectos en los campos correspondientes y/o agregar los que no se habían escrito adecuadamente. La cohorte está constituida por personas mayores de 18 años, que solicitaron la atención médica directamente o son enviados por sus médicos de cabecera u otros hospitales para el diagnóstico definitivo en el Dispensario del servicio de Infecciones del Hospital Clínic i Universitari de

Barcelona, hospital de referencia de tercer nivel con 852 camas. El diagnóstico de la infección por el VIH se aceptó si el paciente tenía dos pruebas de ELISA no simultáneas positivas o una prueba de ELISA y otra de Western blot positivas. El diagnóstico de las infecciones oportunistas y neoplasias que desarrollaron los pacientes se estableció según los criterios de los CDC de Atlanta EEUU en 1993⁵⁶⁷. El diagnóstico de tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, leishmaniasis visceral, enteritis por *Isospora belli* o *Cryptosporidium*, criptococosis sistémica e infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) se estableció según los criterios clínicos y aislamiento del microorganismo causal. El diagnóstico de candidiasis, toxoplasmosis y retinitis por CMV se estableció de acuerdo con criterios clínicos, de imagen (endoscopía, técnicas de neuroimagen y oftalmoscopia) y respuesta al tratamiento específico. El diagnóstico de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se estableció por criterios clínicos, neuroradiológicos y en algunos casos, mediante el estudio histológico del material obtenido por biopsia cerebral. El diagnóstico de Sarcoma de Kaposi y de Linfoma no Hodgkin fue siempre histológico. El tratamiento antirretrovírico y la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas se realizaron según las indicaciones vigentes en cada época. El porcentaje de linfocitos CD4+ se determinó mediante citometría de flujo y la cifra absoluta se calculó a partir del número de linfocitos totales que tenía el paciente. La determinación de la carga viral plasmática (copias de RNA del VIH) fue efectuada con *kit* comercial AMPLICOR (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, New Jersey, USA), a partir de 1996-1997 en forma sistemática.

Para la descripción de la cohorte se definió como paciente *activo* en un año, aquel que tiene registrada por lo menos una visita en ese período. Se definió como paciente *nuevo* en un año, al que se registró su visita en la base de datos por primera vez; se define como *debut*, aquel evento o situación clínica que se presenta en el paciente coincidiendo con el diagnóstico de la infección por VIH-1 o SIDA; se entiende como seguimiento al período de tiempo que inicia cuando el paciente es visto por primera vez y termina cuando el paciente abandona las visitas por cualquier motivo.

Se efectuó análisis descriptivo de la cohorte en cuanto a número de pacientes anuales de pacientes *activos*, pacientes nuevos, pacientes con SIDA, cifras de linfocitos CD4+ y carga viral, tipo de tratamiento antirretrovírico, incidencia anual de las infecciones oportunistas, neoplasias y mortalidad. La incidencia anual se calculó como el número de casos nuevos por el número de pacientes *activos* en cada año (personas a riesgo), asumiendo que todos los pacientes estuvieron a riesgo un año.

Para el estudio de la cohorte se estratificó en tres períodos definidos en función del tipo de tratamiento que lo caracterizó: Sin tratamiento (1984-1987); No HAART (1988-1996) y HAART (1997-2000). Durante el primer período no había tratamiento antirretrovírico capaz de modificar la historia natural de la infección por el VIH-1. Durante el segundo período se inició el tratamiento sistemático con zidovudina en pacientes que cumplían criterios de SIDA y el uso de la profilaxis primaria y secundaria para *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. En el tercer período se inicia el tratamiento antirretrovírico de alta eficacia (HAART).

Se comparó la incidencia de las infecciones oportunistas, de las neoplasias y la mortalidad en estos períodos mediante el modelo de Poisson estimando el “incidence rate ratio” (IRR).

Se comparó entre períodos las cifras de linfocitos CD4+ y carga viral mediante test de Wilcoxon para datos apareados.

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

Hasta abril de 2001, se registraron un total de 4 633 pacientes, de los cuales se eliminaron ochenta y ocho por datos incompletos o no pertenecer al período de estudio, quedó la cohorte de estudio compuesta por 4 545 individuos con infección por VIH/SIDA.

El seguimiento de la cohorte se efectuó desde 1984 hasta el 2000, con una media de 1, 591 *personas/año* (Tabla 29). La mediana de edad fue de 34,05 años (Tabla 30). Hubo 3 392 hombres que representan el 74,6% 1144 mujeres (25,2%) y 0,2% indeterminados (Fig. 7). Los pacientes *activos* en cada año del período (los que tuvieron por los menos una visita en ese año), los pacientes *nuevos* (los registrados por primera vez en ese año) y los pacientes con SIDA se describen en la Tabla 31, donde se observó que los pacientes *activos* aumentaron cada año, en tanto los casos *nuevos* tendían a disminuir a partir de 1998 y los casos con SIDA iban disminuyendo desde el año de 1990; La Tabla 32 contiene los datos de la cohorte según Grupo de Riesgo donde se observó que los grupos de riesgo predominantes fueron: ADVP (43,3%), HMS (26,6%) y los HET (20,2%); La prevalencia anual de SIDA en la cohorte se describe en la Tabla 33, el número total de pacientes con criterios de SIDA fueron 2589; de los cuales el diagnóstico de SIDA como *debut* fue más frecuente en los primeros años de la epidemia. Los pacientes que acudieron al servicio con diagnóstico previo de SIDA fueron en aumento hasta 1992, incrementándose el diagnóstico a partir de 1989, y fue en 1994 donde más casos se detectaron. La evolución de la carga viral y del recuento de linfocitos CD4+ se describen en las tablas 34, 35 y en las figuras 11 y 12

respectivamente, teniendo en cuenta que la determinación sistemática de la carga viral en la cohorte de estudio se inició en 1996-1997, por lo que se describen los datos a partir de esas fechas, observándose una disminución constante al paso de los años y un incremento de las cifras de linfocitos CD4+ sobre todo a partir de 1997 y hasta el 2000.

Para el análisis de los datos, según objetivos del estudio, la cohorte se dividió en tres períodos, el primero con 139 (3,06%) pacientes, Sin tratamiento (1984-1987) se caracterizó por no haber tratamiento antirretrovírico disponible, el segundo con 2 747 (60,44%) pacientes, No HAART (1988-1996) por el inicio del tratamiento sistemático con zidovudina, inicio de tratamiento antirretroviral doble y profilaxis contra infecciones oportunistas, el tercero con 1 659 (36,5%) pacientes, HAART (1997-2000) por la utilización sistemática de tratamientos triples que incluían un inhibidor de proteasas (Tabla 36).

La incidencia anual de muerte (*100/personas/año*) se describe en la Tabla 37 y Figura 14; el número total de muertes en la cohorte fue de 1426, las cuales se presentaron principalmente durante los primeros años de la epidemia hasta 1996, después de lo cual se observó una disminución.

Se hace la descripción de las infecciones oportunistas más prevalentes en la cohorte y se incluyen para su análisis: la incidencia (*100/personas/año*), los datos relativos al número de pacientes *activos* (que tuvieron al menos una visita en ese período), número de *casos* (pacientes con diagnóstico de la enfermedad), *Debut* (diagnóstico de infección oportunista coincidente con el de VIH-1), diagnósticos de la infección oportunista durante el *seguimiento*. La incidencia anual de TB se

describe en la Tabla 38, Fig. 15 y 28, donde se observó que en los primeros años del estudio (1985-1989), el diagnóstico de tuberculosis fue principalmente como *debut* y a partir de 1990 la enfermedad se presentó más frecuentemente durante el *seguimiento*. La incidencia anual de toxoplasmosis se describe en la Tabla: 39, Fig. 16 y Fig. 31. El número total de casos diagnosticados de toxoplasmosis fue de 250. Los primeros casos registrados de toxoplasmosis fueron en 1986; la frecuencia máxima se alcanzó en 1990 con 43 casos, manteniéndose más o menos constante hasta 1996 donde inició un descenso. Se observó una disminución de la frecuencia de *debuts* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1) de 1998 a 1994 y de 1997 a 2000. La incidencia anual de candidiasis se describe en la Tabla 40 y Fig. 17. El número total de diagnósticos efectuados en la cohorte fue de 345. El diagnóstico de candidiasis como enfermedad debut (coincidente con la infección VIH-1) fue más frecuente en los primeros años de la epidemia 1986-1990, no obstante se continuó diagnosticando durante el seguimiento. La incidencia anual de infección por CMV se describe en la Tabla 41, Fig. 18 y 29. El número total de casos diagnosticados en la cohorte fue de 275. La frecuencia mayor de diagnósticos de CMV fue en los años de 1995 y 1996, después de los cuales se apreció un descenso constante. El debut (diagnóstico coincidente con el de infección por VIH-1) fue constante en todos los años, menos en 1995 donde se presentaron cinco de cincuenta y dos casos. La incidencia anual de criptococosis se describe en la Tabla 42 y Fig. 19. El número total de casos diagnosticados de criptococosis fue de 80. El número mayor de diagnósticos de criptococosis se efectuó en 1989- 1991 y

de 1994-1997. En 1988 el 100% de los casos de criptococosis se presentaron como debut (coincidiendo con el diagnóstico de infección por VIH-1). La incidencia anual de la infección por virus herpes zoster, se describe en la Tabla 43, Fig. 20 y Fig. 29. El número de casos diagnosticados de infección de herpes zoster fue de 106. Los años con mayor frecuencia de diagnósticos de infección por herpes zoster, fueron 1989, 1992 y 1995, durante los cuales el número de *debut* (coincidente con el diagnóstico de VIH-1) fue más importante. La incidencia anual de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se describe en la Tabla 44, Fig. 21 y Fig. 29. El número de casos diagnosticados fue de 88. El número global de diagnósticos de LMP fue bajo; en 1992 y 1996 se hizo el mayor número de diagnósticos. En 1990, 1992 y 1996 se presentan el mayor número de *debut* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1). La incidencia anual de neumonía por PCP se describe en la Tabla 45 y Fig. 22. El número total de casos diagnosticados fue de 419. Se observaron dos períodos con incremento del número de diagnósticos de PCP: 1985-1990 y 1994-1995, descensos entre 1991-1993 y a partir de 1996-1997. El año con más *debuts* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1) fue 1990. La incidencia anual de sepsis por Salmonella se describe en la Tabla 46, Fig. 23 y Fig. 28. El número total de casos diagnosticados fue de 76. El diagnóstico de sepsis por Salmonella fue ascendente en los primeros años de la infección hasta 1990; la frecuencia se interrumpió bruscamente en 1991, el 100% de los casos diagnosticados en 1993-1994 y 1998 fueron *debuts* (que coinciden con el diagnóstico de infección por VIH-1). La sepsis por Salmonella fue una infección que se presentó más frecuentemente en

pacientes *debut*. La incidencia anual de criptosporidiasis se describe en la Tabla 47, Fig. 23 y Fig. 31. El número total de casos diagnosticados en la cohorte fue de 113. La frecuencia de criptosporidiasis fue baja en general; se presentó un incremento en el número de diagnósticos hasta 1990, después del cual disminuyó paulatinamente. La frecuencia de la infección como *debut* fue más común de 1988-1990, no obstante se continuó presentando hasta el 2000. La incidencia anual de isosporidiasis se describe en la Tabla 48, Fig. 25 y 31. El número total de casos diagnosticados en la cohorte fue de 11. La isosporidiasis fue una de las infecciones oportunistas menos frecuente y se presentó durante el seguimiento o coincidiendo con el diagnóstico de la infección por el VIH-1 (*debut*).

La incidencia anual de linfoma no Hodgkin, se describe en la Tabla 49, Fig. 26 y Fig. 32. El número total de LNH diagnosticados en el período 1992-2000 fue de sesenta; los años con mayor frecuencia son 1997 y 2000. Se observó un aumento de la frecuencia a partir de 1996 con número máximo en 1997 y 2000. La incidencia anual de sarcoma de Kaposi se describe en la Tabla 50, Fig. 27 y Fig. 32. El número total de diagnósticos de SK en la cohorte fue de 200. El diagnóstico de SK al inicio de la epidemia era principalmente como *debut* (coincidiendo con el diagnóstico de infección por VIH-1) y los años de mayor frecuencia son de 1990 a 1996, no obstante la incidencia anual de 40/100 *personas/año* de 1985 disminuyó a 0,3 en el año 2000.

En la Tabla 51, se describen las incidencias de muerte, de infecciones oportunistas y neoplasias, por períodos de estudio (Sin

tratamiento; No HAART y HAART). La Tabla 52, contiene la comparación de incidencias (*Incidence Rate Ratio*) en los tres períodos de estudio. Observándose si existe o no diferencia significativa entre el período Sin tratamiento vs No HAART y No HAART vs HAART, con relación a cada uno de los eventos de estudio (muerte, infecciones oportunistas y neoplasias).

La Tabla 53, contiene la comparación de carga viral entre el período No HAART vs HAART únicamente, ya que la carga viral se efectuó sistemáticamente en 1986-1987. En esta comparación se encontró diferencia significativa entre los periodos ($p: 0,0001$), interpretándose que la carga viral fue más alta en el período No HAART que en el HAART.

La Tabla 54, contiene la comparación de las cifras de linfocitos CD4+ de los períodos de estudio, efectuada mediante el *Test* de Wilcoxon para datos apareados, observándose que la mediana de CD4+ del período Sin tratamiento vs período No HAART, no fue significativa; no obstante cuando se comparó la mediana de linfocitos CD4+ del período No HAART vs HAART fue significativa ($p: 0,0001$).

Tabla 29. Personas/año de seguimiento (1984-2000)

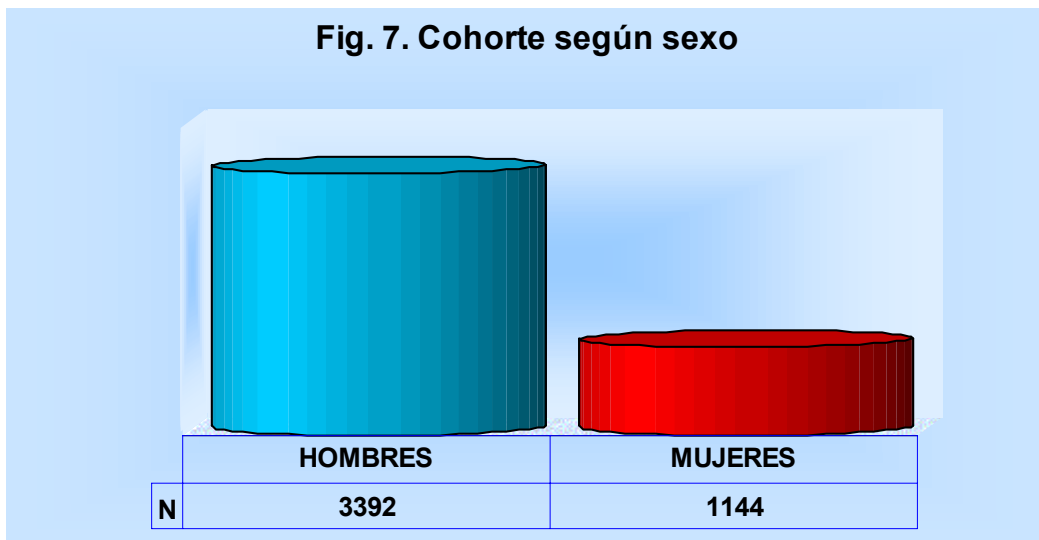
VARIABLE	N	MEDIANA	IQR (25% - 75%)
Personas-año seguimiento	4545	1,591	0,287-3,833

N: número; IQR: rango intercuartil.
Seguimiento mediano que corresponde a 18 meses aproximado.

Tabla 30. Cohorte según EDAD

VARIABLE	N	MEDIANA	IQR (25% - 75%)
EDAD	3224	34,05	29,63-39,85

N: número de pacientes observados; IQR: rango intercuartil.
Mediana de edad correspondiente a individuos jóvenes.

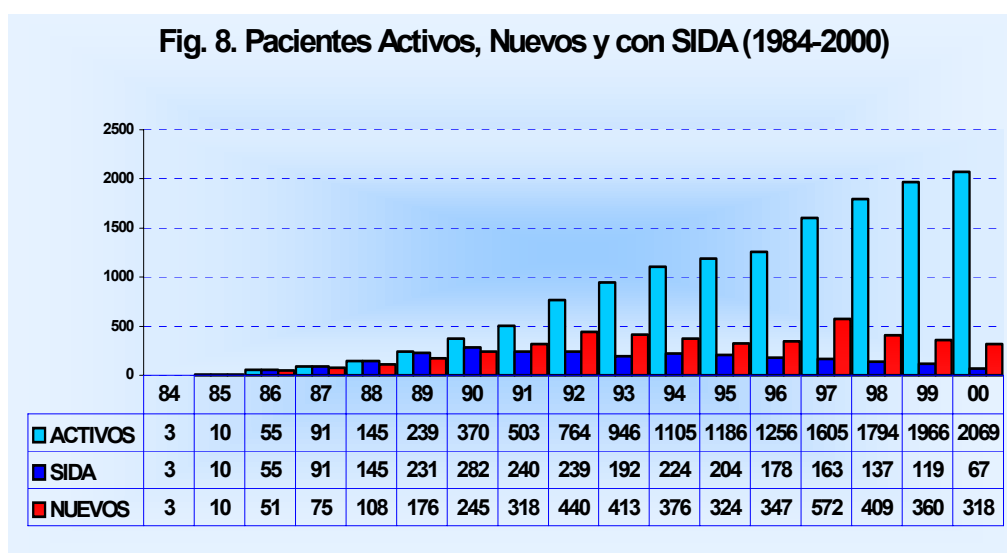


La cifra de 3392 hombres y 1144 mujeres corresponde a 74,6% y 25,2% respectivamente; 9 pacientes fueron clasificados como indeterminados (0,2%).

Tabla 31. Pacientes Activos, Nuevos y con SIDA (1984-2000)*

AÑO	ACTIVOS	NUEVOS N(%)	SIDA N (%)
1984	3	3 (100)	3 (100)
1985	10	10 (100)	10 (100)
1986	55	51 (93)	55 (100)
1987	91	75 (82)	91 (100)
1988	145	108 (74)	145(100)
1989	239	176 (74)	231 (97)
1990	370	245 (66)	282 (76)
1991	503	318 (63)	240 (48)
1992	764	440 (58)	239 (31)
1993	946	413 (44)	192 (20)
1994	1105	376 (34)	224 (20)
1995	1186	324 (27)	204 (17)
1996	1256	347 (28)	178 (14)
1997	1605	572 (36)	163 (10)
1998	1794	409 (23)	137 (8)
1999	1966	360 (18)	119 (6)
2000	2069	318 (15)	67 (3)

* Número total en la cohorte; 4545; N (%): número (porcentaje).
 Pacientes: *Activos*: quienes tuvieron por los menos una visita en ese año;
Nuevos: los registrados por primera vez en ese año y con *SIDA*: los que
 cumplen criterios de la CDC (1993).



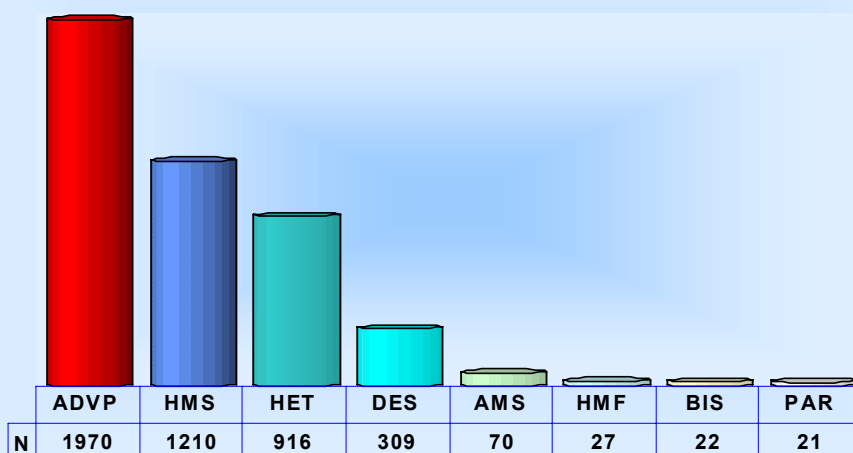
Los pacientes *activos* aumentan en cada año, en tanto los casos *nuevos* tienden a disminuir a partir de 1998 y el número de pacientes con *SIDA* va disminuyendo desde 1990.

Tabla 32. Cohorte según GRUPO DE RIESGO (1984-2000)*

GRUPO RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	% ACUMULADO
ADVP	1970	43,3	43,3
AMS	70	1,5	44,9
BIS	22	0,5	45,4
DES	189	4,2	49,5
HET	916	20,2	69,7
HMF	27	0,6	70,3
HMS	1210	26,6	96,9
PAR	21	0,5	97,4
OTROS	120	2,6	100,0

* Número total en la cohorte; 4545; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; AMS: adicto a drogas por vía parenteral y homosexual; BIS: bisexual; DES: desconocido; HET: heterosexual; HMF: homosexual y hemofílico; HMS: homosexual; PAR: infectado por vía parenteral.

Fig. 9. Cohorte según Grupo de Riesgo (1984-2000)

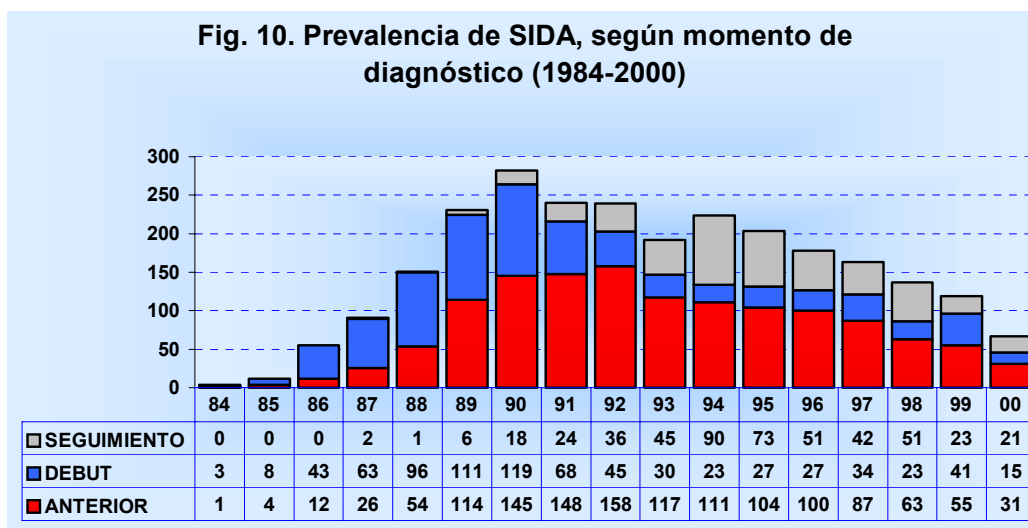


El grupo de riesgo predominante fue de los ADVP (43,3%) seguidos por los HMS (26,6%) y los HET con el 20,2%.

Tabla 33. Prevalencia anual de SIDA (1984-2000)*

AÑO	SIDA	ANTERIOR	DEBUT	SEGUIMIENTO
1984	4	1	3	0
1985	12	4	8	0
1986	55	12	43	0
1987	91	26	63	2
1988	151	54	96	1
1989	231	114	111	6
1990	282	145	119	18
1991	240	148	68	24
1992	239	158	45	36
1993	192	117	30	45
1994	224	111	23	90
1995	204	104	27	73
1996	178	100	27	51
1997	163	87	34	42
1998	137	63	23	51
1999	119	55	41	23
2000	67	31	15	21

* Número total de pacientes con SIDA: 2589. *Anterior*: con diagnóstico de SIDA previo al ingreso a la base de datos; *Debut*: la infección por el VIH-1 coincide con SIDA y con su ingreso; *Seguimiento*: cuando el diagnóstico de SIDA fue posterior a la primera visita en el servicio.

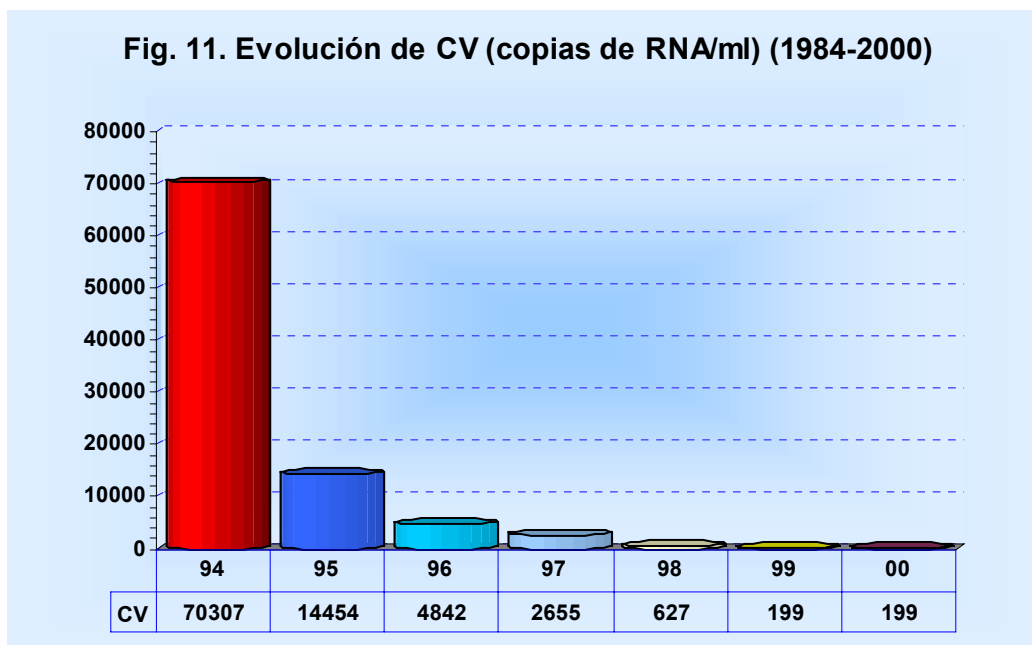


El diagnóstico de SIDA como *debut* fue más frecuente en los primeros años de la epidemia. Los pacientes que acudieron al servicio con diagnóstico previo de SIDA fueron en aumento hasta 1992; El diagnóstico de SIDA durante el seguimiento fue incrementándose a partir de 1989, y fue en 1994 donde más se efectuó.

Tabla 34. Evolución de la CV (Copias RNA/ml y en log₁₀) (1994-2000)

AÑO	N	COPIAS RNA/ml	LOG ₁₀	IQR (25% - 75%)
1994	7	70307	4,847	4,470-5,477
1995	24	14455	4,160	3,641-4,914
1996	50	4842	3,685	2,917-4,506
1997	1328	2655	3,424	2,298-4,577
1998	501	627	2,797	2,298-4,057
1999	352	199	2,299	2,298-3,853
2000	273	199	2,299	2,298-3,678

IQR: rango intercuartil; N: pacientes con CV en base de datos.
 La determinación de CV sistemática en la cohorte de estudio se inició en 1996-1997.

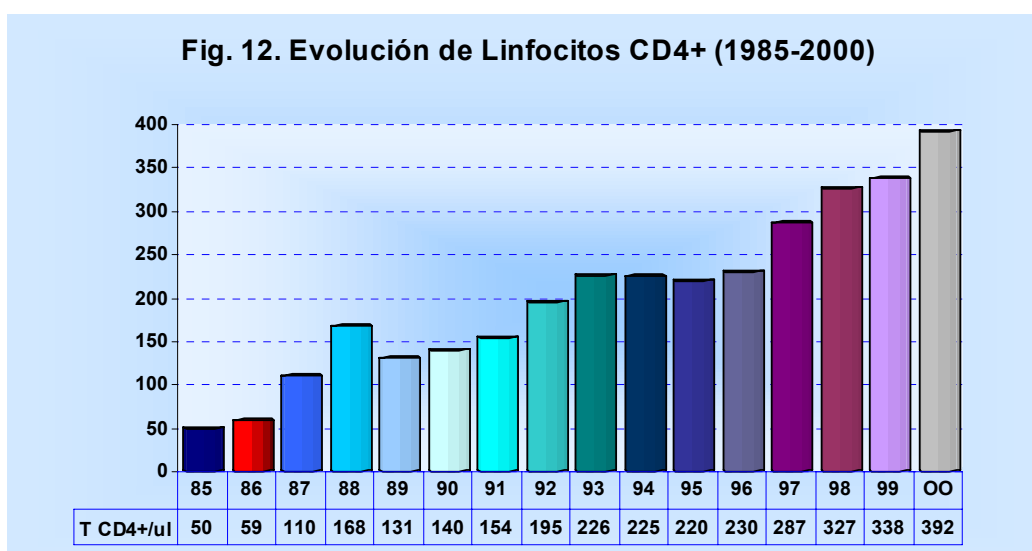


La CV disminuyó desde el inicio, sin embargo hay que tener en cuenta que las determinaciones anteriores a 1996-1997 (inicio sistemático de la determinación en la cohorte) eran en el contexto de ensayos clínicos.

Tabla 35. Evolución de la cuenta de Linfocitos T CD4+ (células/ μ l) (1985-2000)

AÑO	N	MEDIANA	IQR (25%-75%)
1985	3	50	46-120
1986	8	59	31-165
1987	7	361	217-410
1988	11	168	90-322
1989	35	131	78-292
1990	87	140	92-227
1991	280	154	68-279
1992	383	195	81-300
1993	377	226	100-345
1994	310	225	106-330
1995	298	220	103-338
1996	332	230	108-351
1997	556	287	168-422
1998	396	327	198-496
1999	327	338	198-501
2000	251	392	234-581

N: pacientes con recuento de linfocitos CD4+; IQR: rango intercuartil. El aumento en las cifras de los linfocitos CD4+ fue constante; se aprecia un aumento más importante a partir de 1997 y hasta el 2000.

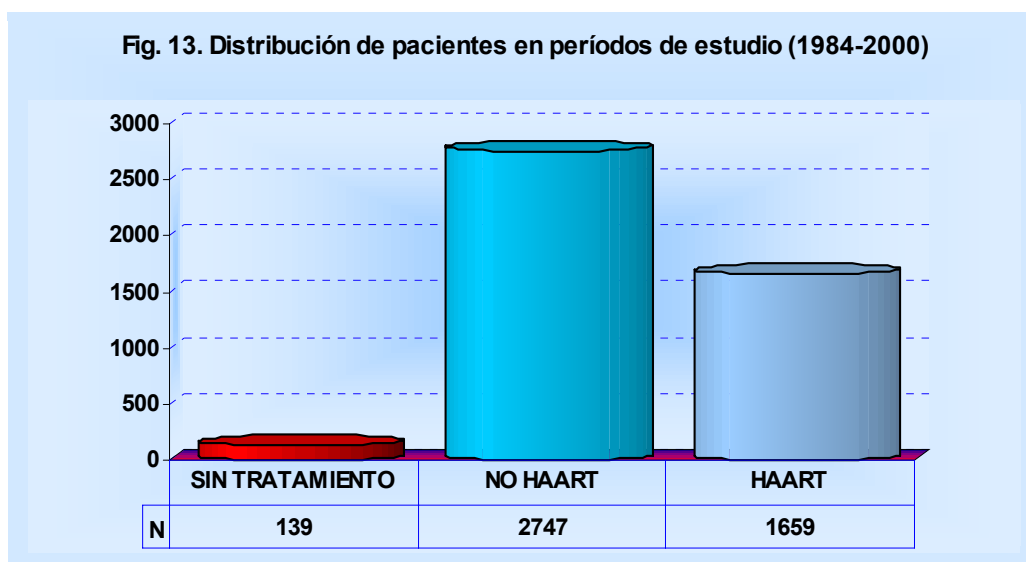


La evolución de los linfocitos CD4+ ha sido al aumento a partir del inicio del control en el servicio, no obstante se observa que hay un incremento notable a partir de 1988, una estabilidad de 1992-1996 y nuevamente un incremento a partir de 1997.

Tabla 36. Distribución de la cohorte según período de estudio (1984-2000)*

PERÍODO	N
SIN TRATAMIENTO (1984-1987)	139
NO HAART (1988-1996)	2747
HAART (1997-2000)	1659

* Número total en la cohorte; 4545; N: pacientes correspondientes al período. Para el análisis la cohorte se dividió en tres períodos, el primero se caracterizó por no haber tratamiento antirretrovírico; en el segundo por el inicio del tratamiento sistemático con zidovudina y profilaxis contra infecciones oportunistas y el tercero por la utilización sistemática de inhibidores de proteasas.



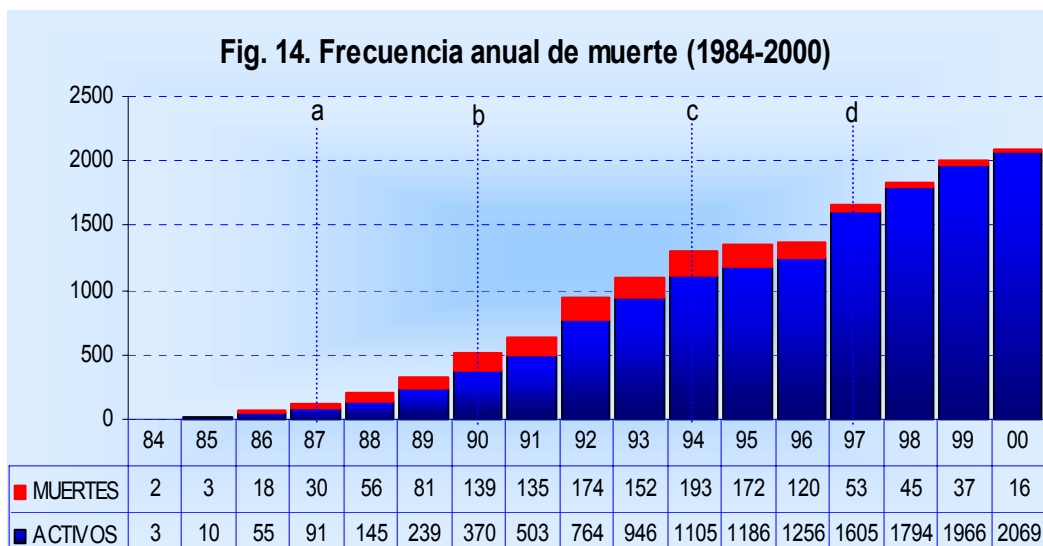
Los porcentajes correspondientes al número de pacientes descritos en la figura son: en el período Sin tratamiento: 3,06%; en el período No HAART: 60,44% y el HAART: 36,5%.

INCIDENCIA

Tabla 37. Incidencia anual de MUERTE (1984-2000)*

AÑO	ACTIVOS ^{&}	MUERTES	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3	2	66,7
1985	10	3	30,0
1986	55	18	21,1
1987	91	30	33,0
1988	145	56	38,6
1989	239	81	33,9
1990	370	139	37,6
1991	503	135	26,8
1992	764	174	22,8
1993	946	152	16,1
1994	1105	193	17,5
1995	1186	172	14,5
1996	1256	120	9,6
1997	1605	53	3,3
1998	1794	45	2,5
1999	1966	37	1,9
2000	2069	16	0,8

* Número total de muertes en la cohorte: 1426; [&] Activos en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período. ^{&&} La incidencia anual en 100/*personas/año*. Se observa una disminución clara en la incidencia, a lo largo del tiempo.

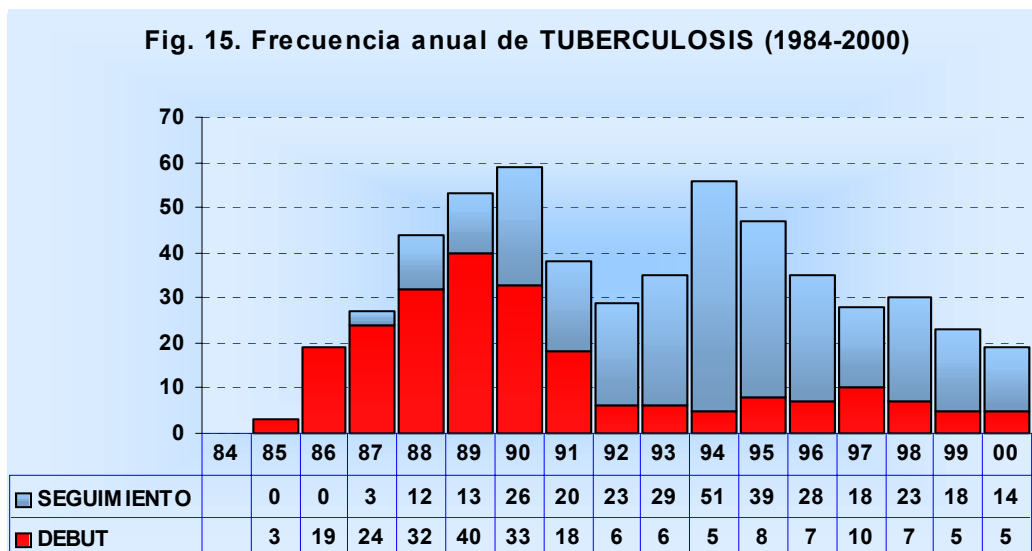


a) Inicio de la monoterapia con AZT; b) Inicio de las profilaxis de infecciones oportunistas; c) Inicio de los tratamientos antirretrovíricos dobles; d) Inicio de los tratamientos antirretrovíricos triples incluyendo inhibidores de proteasas; eventos a tomar en cuenta en la evolución de la mortalidad.

Tabla 38. Incidencia anual de TUBERCULOSIS (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	3	3	0	30,0
1986	55	19	19	0	34,5
1987	91	27	24	3	29,7
1988	145	44	32	12	30,3
1989	239	53	40	13	22,2
1990	370	59	33	26	15,9
1991	503	38	18	20	7,6
1992	764	29	6	23	3,8
1993	946	35	6	29	3,7
1994	1105	56	5	51	5,1
1995	1186	47	8	28	4,0
1996	1256	35	7	28	2,8
1997	1605	28	10	18	1,7
1998	1794	30	7	23	1,7
1999	1966	23	5	18	1,2
2000	2069	19	5	14	0,9

& Número total de tuberculosis en la cohorte: 191; && Incidencia anual en 100/*personas/año*. * Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de tuberculosis; *** Pacientes en quienes el diagnóstico de TB coincide con diagnóstico de infección por el VIH en el servicio; ****: Los diagnosticados de TB después de la primera visita al servicio.

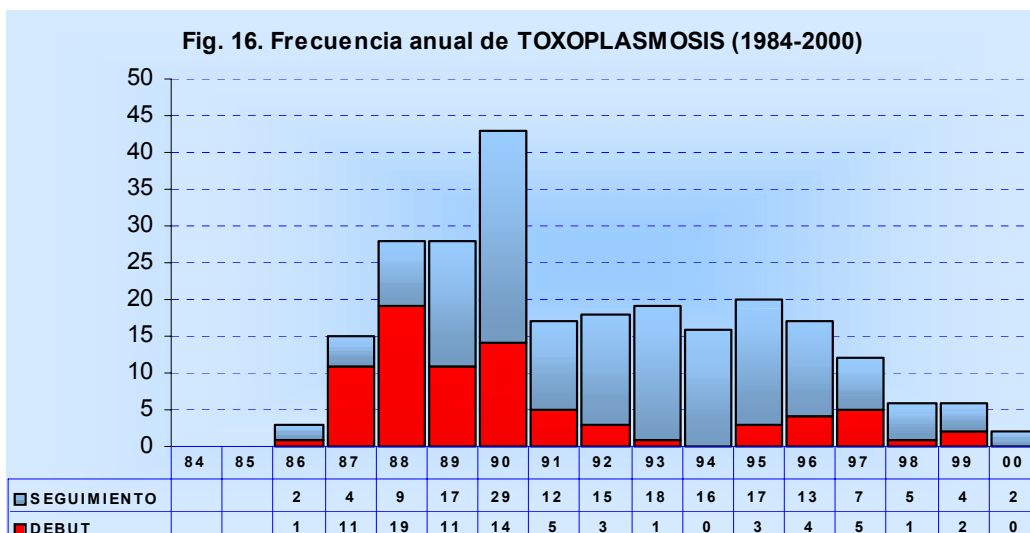


En los primeros años del estudio (1985-1989), el diagnóstico de tuberculosis fue principalmente como *debut* (enfermedad coincidente con el diagnóstico de VIH-1) a partir de 1990 la enfermedad se presentó más frecuentemente durante el *seguimiento* (después de la primera visita).

Tabla 39. Incidencia anual de TOXOPLASMOSIS (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	3	1	2	5,5
1987	91	15	11	4	16,5
1988	145	28	19	9	19,3
1989	239	28	11	17	11,7
1990	370	43	14	29	11,6
1991	503	17	5	12	3,4
1992	764	18	3	15	2,4
1993	946	19	1	18	2,0
1994	1105	16	0	16	1,4
1995	1186	20	3	17	1,7
1996	1256	17	4	13	1,4
1997	1605	12	5	7	0,7
1998	1794	6	1	5	0,3
1999	1966	6	2	4	0,3
2000	2069	2	0	2	0,1

&Número total de toxoplasmosis en la cohorte: 250; &&Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de toxoplasmosis; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de toxoplasmosis coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de toxoplasmosis después de la primera visita al servicio.

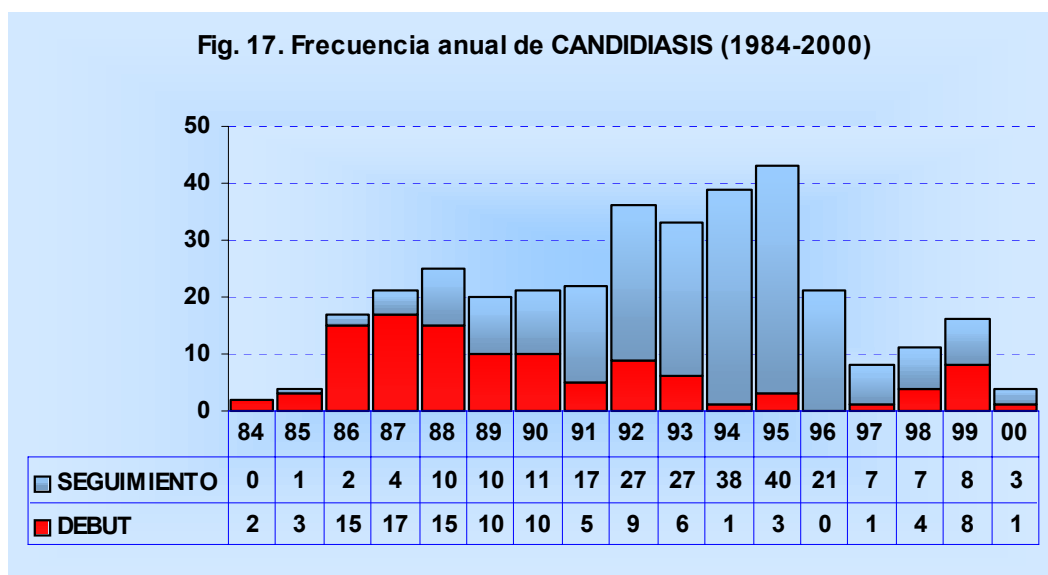


Los primeros casos registrados de toxoplasmosis fueron en 1986; la frecuencia máxima se alcanzó en 1990 con 43 casos, manteniéndose más o menos constante hasta 1996 donde inició un descenso. Se observó una disminución de la frecuencia de *debuts* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1) de 1998 a 1994 y de 1997 a 2000.

Tabla 40. Incidencia anual de CANDIDIASIS (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	2	2	0	66,7
1985	10	4	3	1	40,0
1986	55	17	15	2	30,9
1987	91	21	17	4	23,1
1988	145	25	15	10	17,2
1989	239	20	10	10	8,4
1990	370	21	10	11	5,7
1991	503	22	5	17	4,4
1992	764	36	9	27	4,7
1993	946	33	6	27	3,5
1994	1105	39	1	38	3,5
1995	1186	43	3	40	3,6
1996	1256	21	0	21	1,7
1997	1605	8	1	7	0,5
1998	1794	11	4	7	0,6
1999	1966	16	8	8	0,8
2000	2069	4	1	3	0,2

&Número total de candidiasis en la cohorte: 345; &&Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de candidiasis; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de candidiasis coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de candidiasis después de la primera visita al servicio.



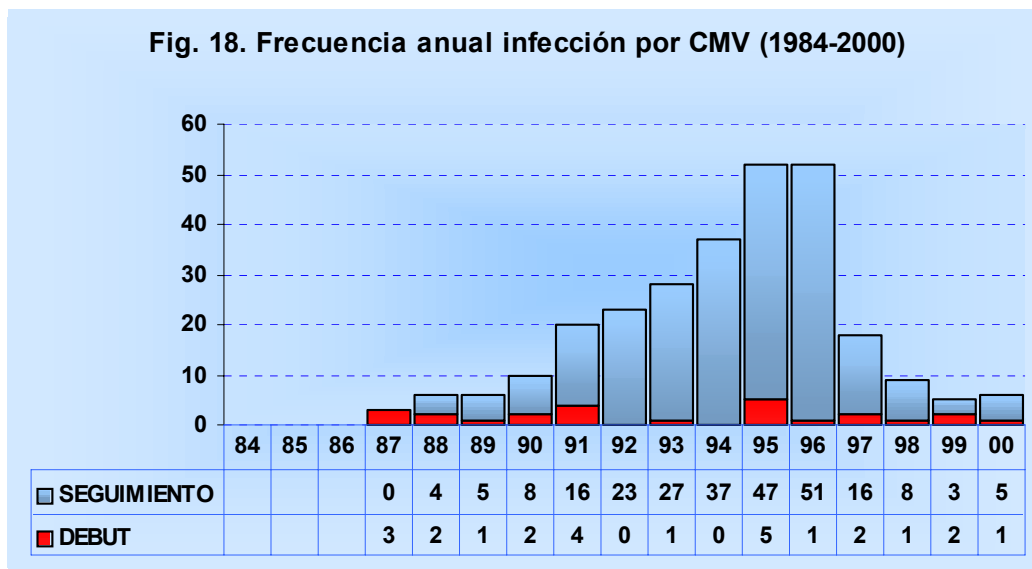
El diagnóstico de candidiasis como enfermedad debut (coincidente con la infección VIH-1) fue más frecuente en los primeros años de la epidemia 1986-1990, no obstante se continuó diagnosticando durante el seguimiento.

Tabla 41. Incidencia anual de infección por CITOMEGALOVIRUS (CMV) (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	-	-	-	-
1987	91	3	3	0	3,3
1988	145	6	2	4	4,1
1989	239	6	1	5	2,5
1990	370	10	2	8	2,7
1991	503	20	4	16	4,0
1992	764	23	0	23	3,0
1993	946	28	1	27	3,0
1994	1105	37	0	37	3,3
1995	1186	52	5	47	4,4
1996	1256	52	1	51	4,1
1997	1605	18	2	16	1,1
1998	1794	9	1	8	0,5
1999	1966	5	2	3	0,3
2000	2069	6	1	5	0,3

&Número total de CMV en la cohorte: 275; &&Incidencia anual en 100/*personas/año*. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de CMV; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de CMV coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de CMV después de la primera visita al servicio.

Fig. 18. Frecuencia anual infección por CMV (1984-2000)



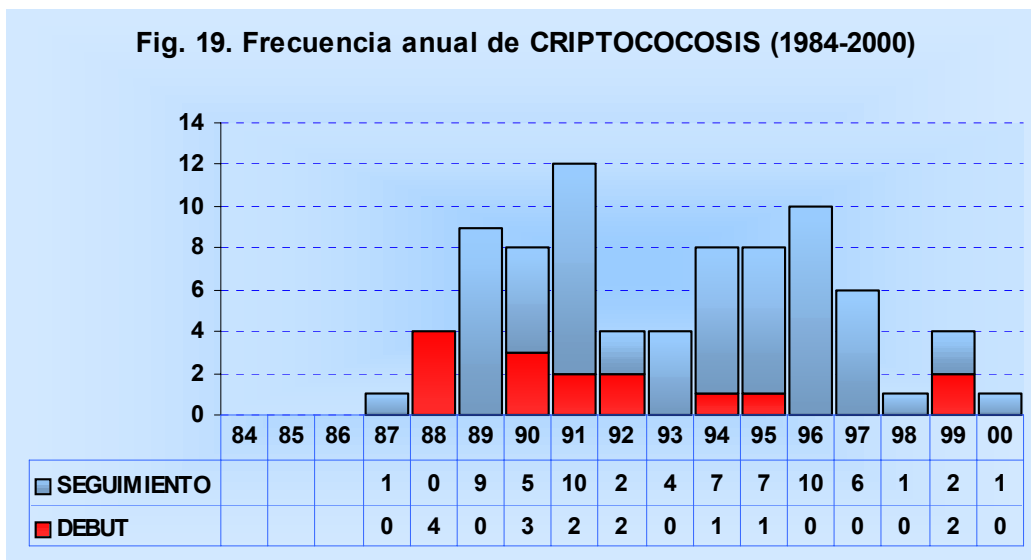
La frecuencia mayor de diagnósticos de CMV fue en los años de 1995 y 1996, después de los cuales se apreció un descenso constante. El debut (diagnóstico coincidente con el de infección por VIH-1) fue constante en todos los años, menos en 1995 donde se presentaron cinco de cincuenta y dos casos.

Tabla 42. Incidencia anual de CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	-	-	-	-
1987	91	1	0	1	1,1
1988	145	4	4	0	2,8
1989	239	9	0	9	3,8
1990	370	8	3	5	2,2
1991	503	12	2	10	2,4
1992	764	4	2	2	0,5
1993	946	4	0	4	0,4
1994	1105	8	1	7	0,7
1995	1186	8	1	7	0,7
1996	1256	10	0	10	0,8
1997	1605	6	0	6	0,4
1998	1794	1	0	1	0,1
1999	1966	4	2	2	0,2
2000	2069	1	0	1	0,0

&Número total de criptococosis en la cohorte: 80; &&Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de criptococosis; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de criptococosis coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de criptococosis después de la primera visita al servicio.

Fig. 19. Frecuencia anual de CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)

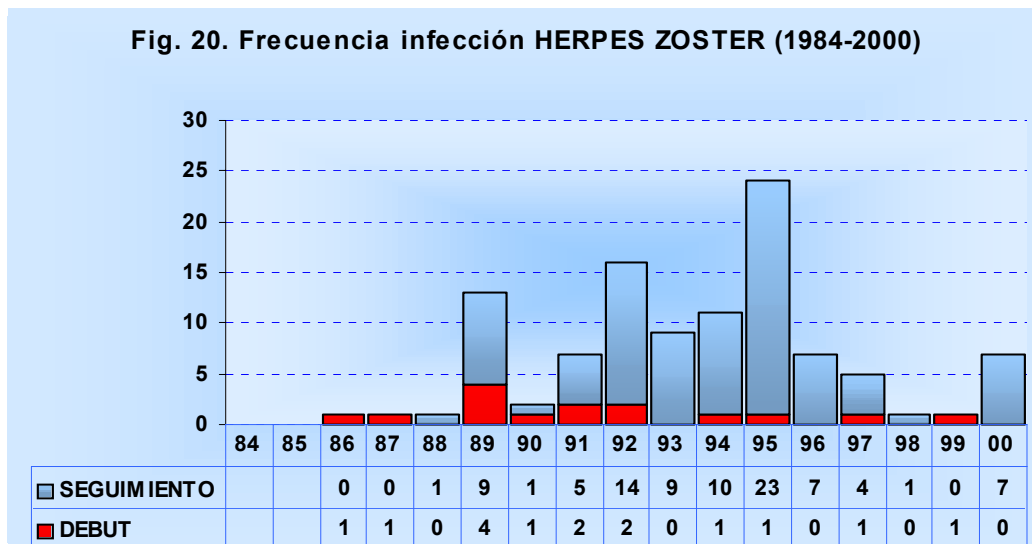


El número mayor de diagnósticos de criptococosis se efectuó en 1989-1991 y de 1994-1997. En 1988 el 100% de los casos de criptococosis se presentaron como debuts (coincidiendo con el diagnóstico de infección por VIH-1).

Tabla 43. Incidencia anual de infección por HERPES ZOSTER (1984-2000)[&]

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	1	1	0	1,8
1987	91	1	1	0	1,1
1988	145	1	0	1	0,7
1989	239	13	4	9	5,4
1990	370	2	1	1	0,5
1991	503	7	2	5	1,4
1992	764	16	2	14	2,1
1993	946	9	0	9	1,0
1994	1105	11	1	10	1,0
1995	1186	24	1	23	2,0
1996	1256	7	0	7	0,6
1997	1605	5	1	4	0,3
1998	1794	1	0	1	0,1
1999	1966	1	1	0	0,1
2000	2069	7	0	7	0,3

[&]Número total de herpes zoster en la cohorte: 106; ^{&&} Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de herpes zoster; *** Pacientes en quienes el diagnóstico de herpes zoster coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de herpes zoster después de la primera visita al servicio.

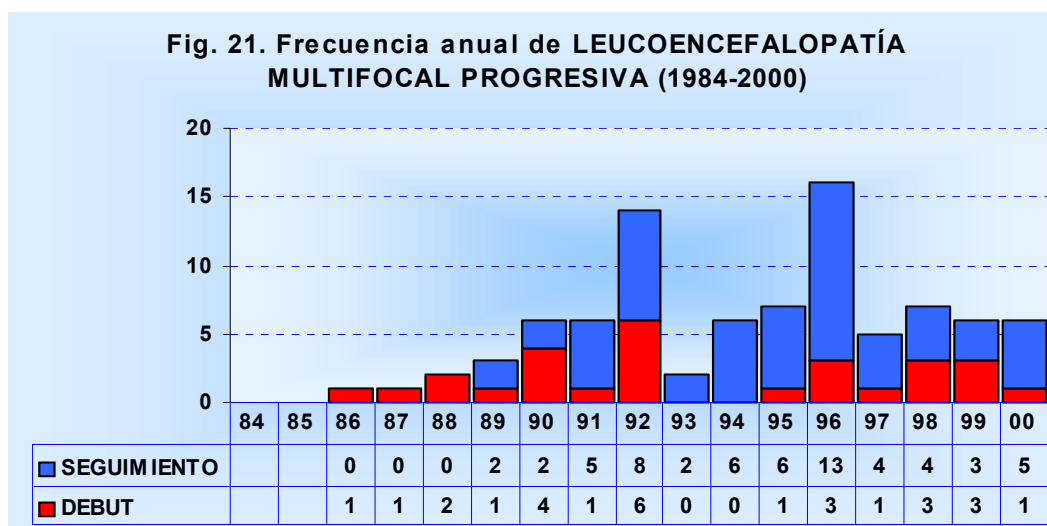


Los años con mayor frecuencia de diagnósticos de infección por herpes zoster, fueron 1989, 1992 y 1995, durante los cuales el número de *debuts* (coincidente con el diagnóstico de VIH-1) fue más importante.

Tabla 44. Incidencia anual de LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP) (1984-2000)[&]

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	1	1	0	1,8
1987	91	1	1	0	1,1
1988	145	2	2	0	1,4
1989	239	3	1	2	1,3
1990	370	6	4	2	1,6
1991	503	6	1	5	1,2
1992	764	14	6	8	1,8
1993	946	2	0	2	0,2
1994	1105	6	0	6	0,5
1995	1186	7	1	6	0,6
1996	1256	16	3	13	1,3
1997	1605	5	1	4	0,3
1998	1794	7	3	4	0,4
1999	1966	6	3	3	0,3
2000	2069	6	1	5	0,3

[&]Número total de LMP en la cohorte: 88; ^{&&} Incidencia anual en 100/*personas/año*. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de LMP; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de LMP coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de LMP después de la primera visita al servicio.

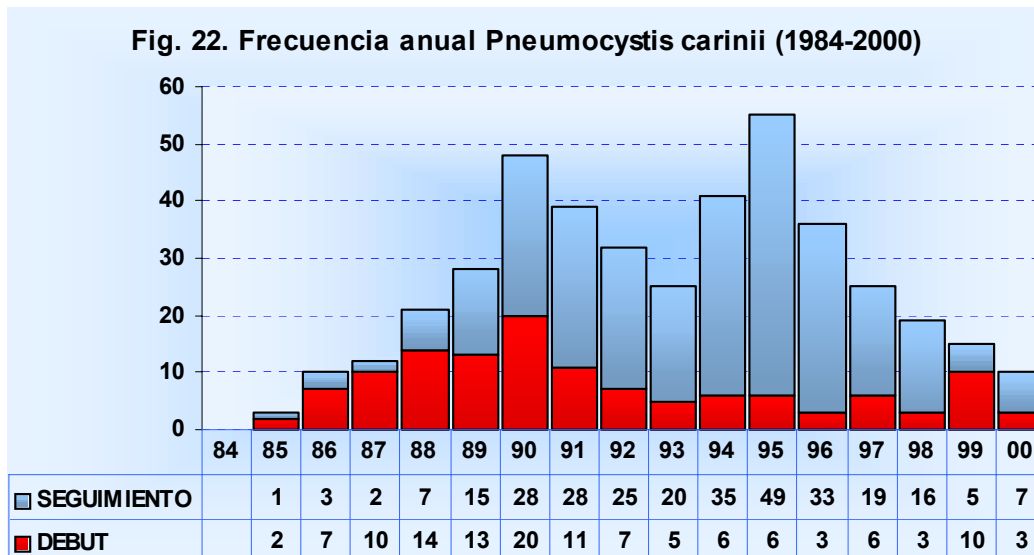


El número global de diagnósticos de LMP fue bajo; en 1992 y 1996 se hizo el mayor número de diagnósticos. En 1990, 1992 y 1996 se presentan el mayor número de *debuts* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1).

Tabla 45. Incidencia anual de infección por *Pneumocystis carinii* (PCP) (1984-2000)[&]

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3				
1985	10	3	2	1	30,0
1986	55	10	7	3	18,2
1987	91	12	10	2	13,2
1988	145	21	14	7	14,5
1989	239	28	13	15	11,7
1990	370	48	20	28	13,0
1991	503	39	11	28	7,8
1992	764	32	7	25	4,2
1993	946	25	5	20	2,6
1994	1105	41	6	35	3,7
1995	1186	55	6	49	4,6
1996	1256	36	3	33	2,9
1997	1605	25	6	19	1,6
1998	1794	19	3	16	1,1
1999	1966	15	10	5	0,8
2000	2069	10	3	7	0,5

[&]Número total de PCP en la cohorte: 419; ^{&&} Incidencia anual en 100/*personas/año*. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de PCP; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de PCP coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de PCP después de la primera visita al servicio.

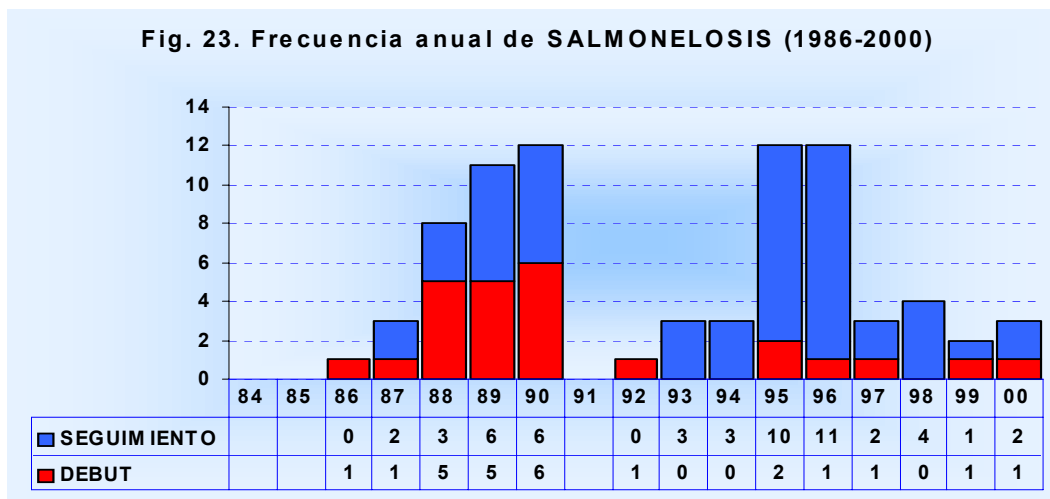


Se observaron dos períodos con incremento del número de diagnósticos de PCP: 1985-1990 y 1994-1995, descensos entre 1991-1993 y a partir de 1996-1997. El año con más *debuts* (coincidentes con el diagnóstico de VIH-1) fue 1990.

Tabla 46. Incidencia anual de SEPSIS POR SALMONELLA (1984-2000)[&]

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	1	1	0	1,8
1987	91	3	1	2	3,3
1988	145	8	5	3	5,5
1989	239	11	5	6	4,6
1990	370	12	6	6	3,2
1991	503	-	-	-	-
1992	764	1	1	0	0,1
1993	946	3	0	3	0,3
1994	1105	3	0	3	0,3
1995	1186	12	2	10	1,0
1996	1256	10	1	11	0,8
1997	1605	3	1	2	0,2
1998	1794	4	0	4	0,2
1999	1966	2	1	1	0,1
2000	2069	3	1	2	0,1

[&]Número total de sepsis por Salmonella en la cohorte: 76; ^{&&} Incidencia anual en 100/*personas/año*. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de sepsis por Salmonella; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de sepsis por Salmonella coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de sepsis por Salmonella después de la primera visita al servicio.



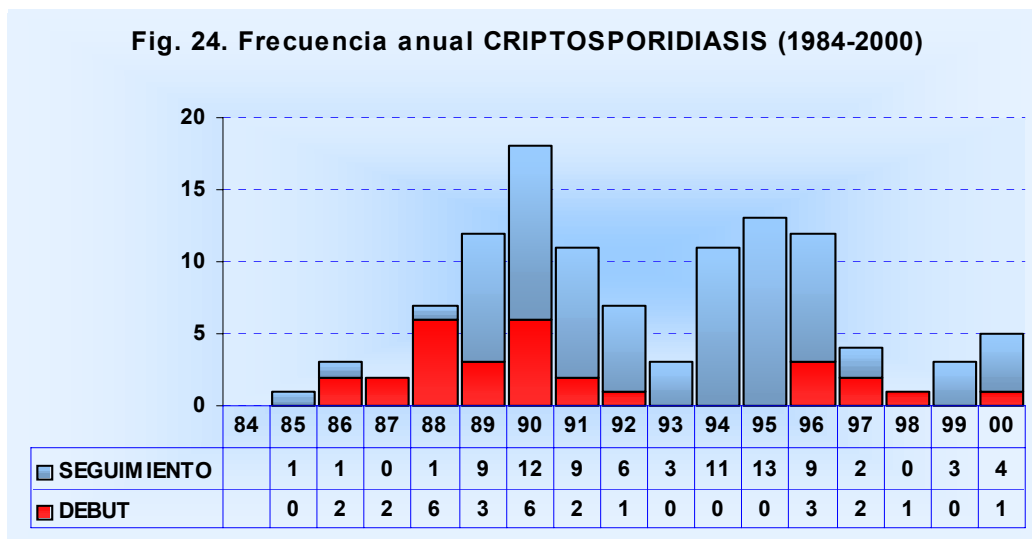
El diagnóstico de sepsis por Salmonella fue ascendente en los primeros años de la infección hasta 1990; la frecuencia se interrumpió bruscamente en 1991, el 100% de los casos diagnosticados en 1993-1994 y 1998 fueron *debuts* (que coinciden con el diagnóstico de infección por VIH-1). La sepsis por Salmonella fue una infección que se presentó más frecuentemente en pacientes *debut*.

Tabla 47. Incidencia anual de CRIPTOSPORIDIASIS (1984-2000)[&]

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA ^{&&}
1984	3	-	-	-	-
1985	10	1	0	1	10,0
1986	55	3	2	1	5,5
1987	91	2	2	0	2,2
1988	145	7	6	1	4,8
1989	239	12	3	9	5,0
1990	370	18	6	12	4,9
1991	503	11	2	9	2,2
1992	764	7	1	6	0,9
1993	946	3	0	3	0,3
1994	1105	11	0	11	1,0
1995	1186	13	0	13	1,1
1996	1256	12	3	9	1,0
1997	1605	4	2	2	0,2
1998	1794	1	1	0	0,1
1999	1966	3	0	3	0,2
2000	2069	5	1	4	0,2

[&]Número total de criptosporidiasis en la cohorte: 113; ^{&&}Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de criptosporidiasis; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de criptosporidiasis coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de criptosporidiasis después de la primera visita al servicio.

Fig. 24. Frecuencia anual CRIPTOSPORIDIASIS (1984-2000)

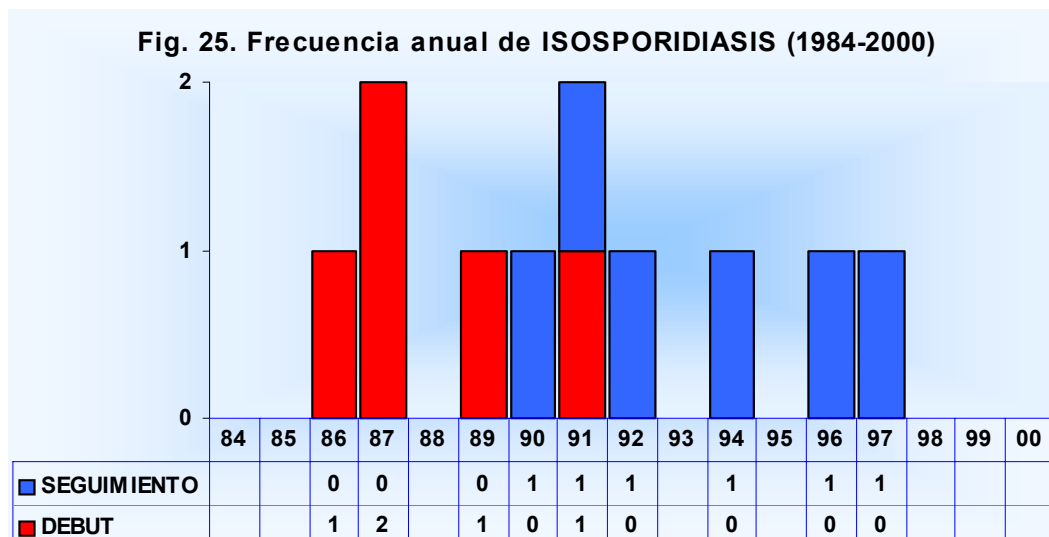


La frecuencia de criptosporidiasis fue baja en general; se presentó un incremento en el número de diagnósticos hasta 1990, después del cual disminuyó paulatinamente. La frecuencia de la infección como *debut* fue más común de 1988-1990, no obstante se continuó presentando hasta el 2000.

Tabla 48. Incidencia anual de ISOSPORIDIASIS (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	-	-	-	-
1986	55	1	1	0	1,8
1987	91	2	2	0	2,2
1988	145	-	-	-	-
1989	239	1	1	0	0,4
1990	370	1	0	1	0,3
1991	503	2	1	1	0,4
1992	764	1	0	1	0,1
1993	946	-	-	-	-
1994	1105	1	0	1	0,1
1995	1186	-	-	-	-
1996	1256	1	0	1	0,1
1997	1605	1	0	1	0,1
1998	1794	-	-	-	-
1999	1966	-	-	-	-
2000	2069	-	-	-	-

&Número total de isosporidiasis en la cohorte: 11; &&Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de isosporidiasis; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de isosporidiasis coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de isosporidiasis después de la primera visita al servicio.

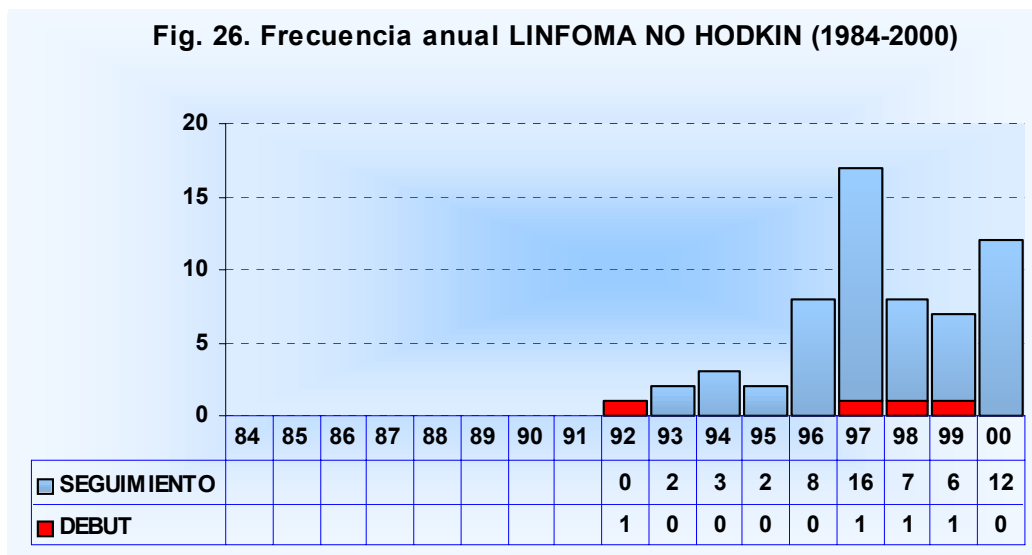


La isosporidiasis fue una de las infecciones oportunistas menos frecuente y se presentó durante el seguimiento o coincidiendo con el diagnóstico de la infección por el VIH-1 (*debut*).

Tabla 49. Incidencia anual LINFOMA NO HODGKIN (LNH) (1984-2000)&

AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1992	764	1	1	0	0,1
1993	946	2	0	2	0,2
1994	1105	3	0	3	0,3
1995	1186	2	0	2	0,2
1996	1256	8	0	8	0,6
1997	1605	17	1	16	1,1
1998	1794	8	1	7	0,4
1999	1966	7	1	6	0,4
2000	2069	12	0	12	0,6

& Número total de LNH en la cohorte: 60; && Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de LNH; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de LNH coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de LNH después de la primera visita al servicio.

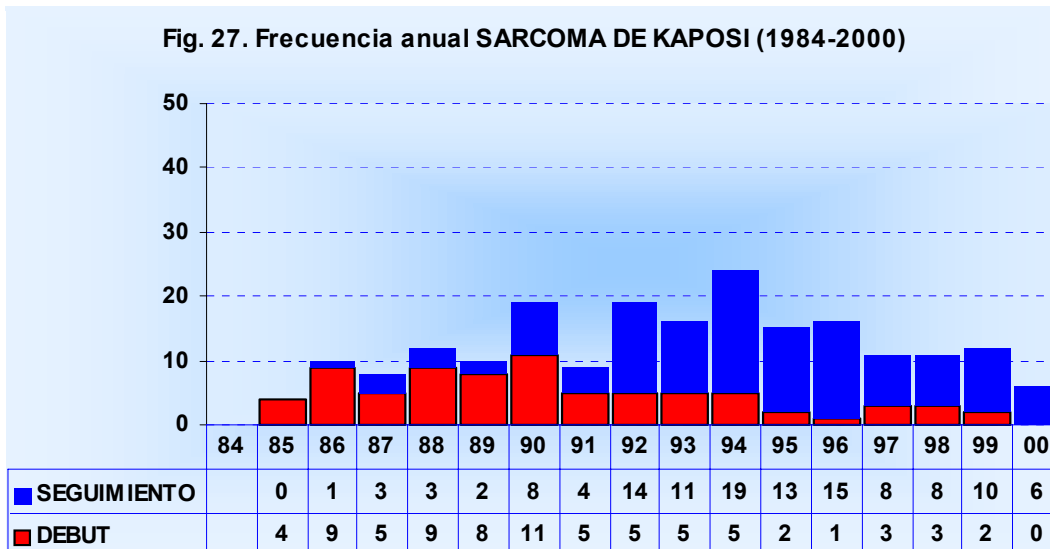


De 1984-1991 no se tienen datos en el servicio. El número total de LNH diagnosticados en el período 1992-2000 fue de sesenta; los años con mayor frecuencia son 1997 y 2000. Se observó un aumento de la frecuencia a partir de 1996 con número máximo en 1997 y 2000.

Tabla 50. Incidencia anual SARCOMA DE KAPOSÍ (SK) (1984-2000)&

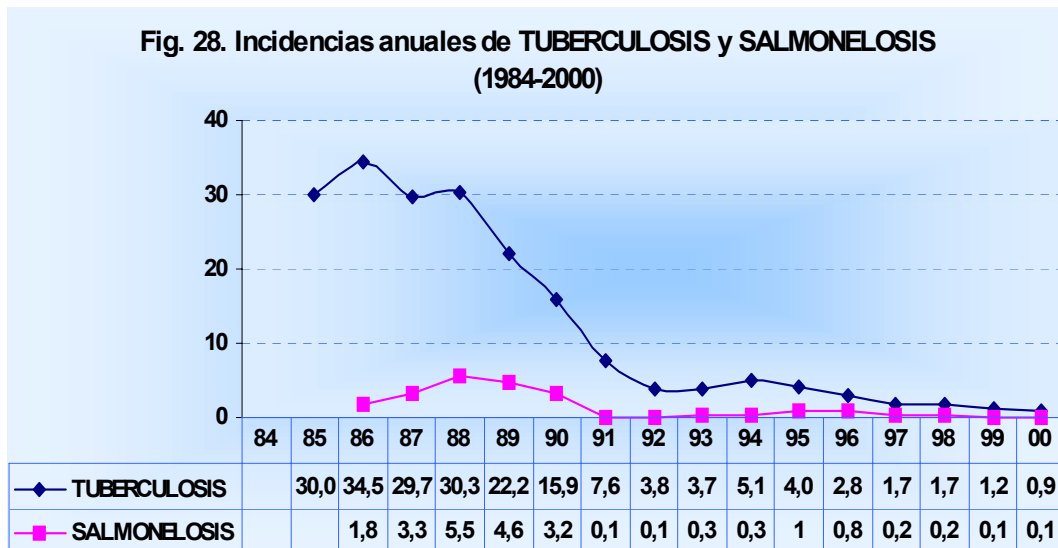
AÑO	ACTIVOS*	CASOS**	DEBUT***	SEGUIMIENTO****	INCIDENCIA&&
1984	3	-	-	-	-
1985	10	4	4	0	40,0
1986	55	10	9	1	18,2
1987	91	8	5	3	8,8
1988	145	12	9	3	8,3
1989	239	10	8	2	4,2
1990	370	19	11	8	5,1
1991	503	9	5	4	1,8
1992	764	19	5	14	2,5
1993	946	16	5	11	1,7
1994	1105	24	5	19	2,2
1995	1186	15	2	13	1,3
1996	1256	16	1	15	1,3
1997	1605	11	3	8	7,0
1998	1794	11	3	8	0,6
1999	1966	10	2	10	0,5
2000	2069	6	0	6	0,3

&Número total de SK en la cohorte: 200; &&Incidencia anual en 100/personas/año. *Los pacientes *activos* en cada año son aquellos que tuvieron al menos una visita en ese período; ** con diagnóstico de SK; ***Pacientes en quienes el diagnóstico de SK coincide con diagnóstico de infección por el VIH-1 en el servicio; ****: Los diagnosticados de SK después de la primera visita al servicio.

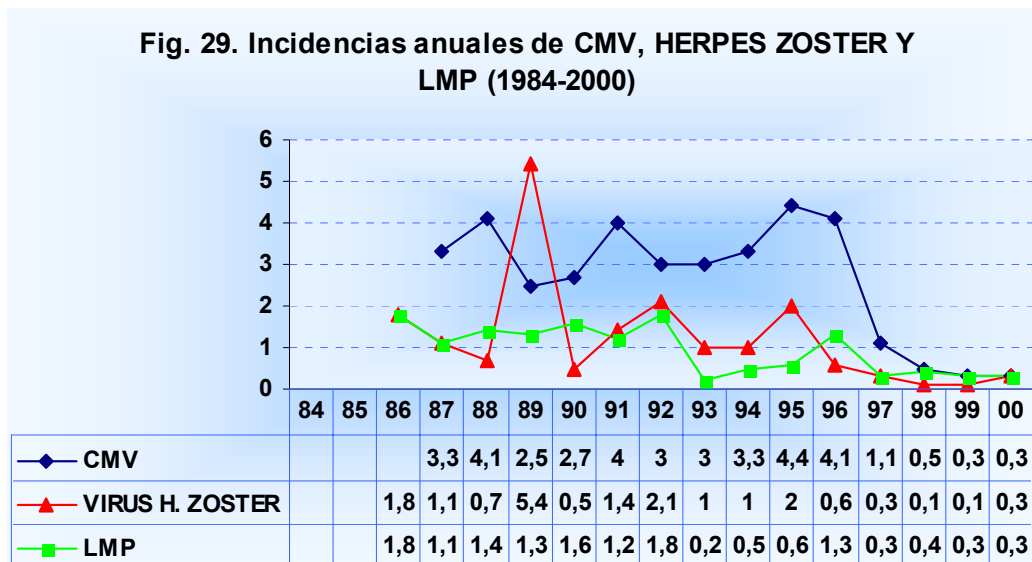


El diagnóstico de SK al inicio de la epidemia era principalmente como *debut* (coincidiendo con el diagnóstico de infección por VIH-1) y los años de mayor frecuencia son de 1990 a 1996, no obstante la incidencia anual de 40/100 *personas/año* de 1985 disminuyó a 0,3 en el año 2000.

INCIDENCIAS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

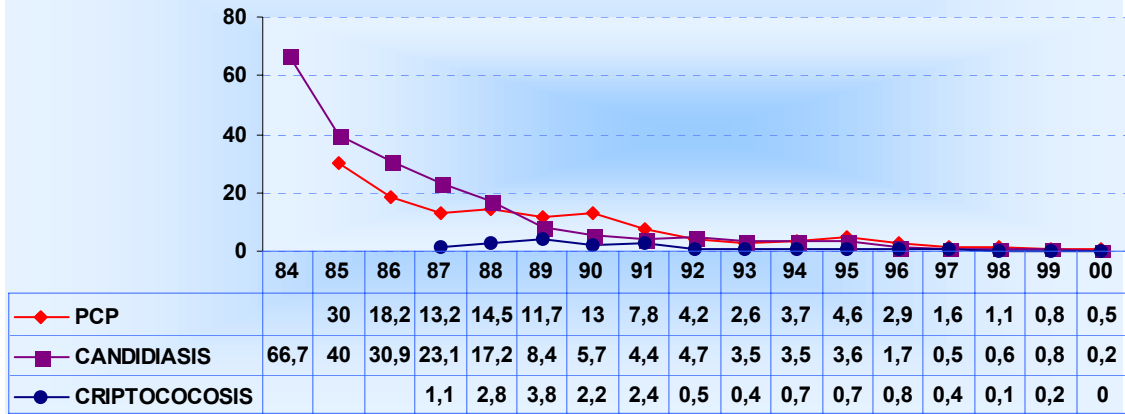


La incidencia se describe en 100 *personas/año*. Obsérvese la disminución en el tiempo de ambas infecciones oportunistas independientemente de la diferencia en frecuencia de cada una de ellas.



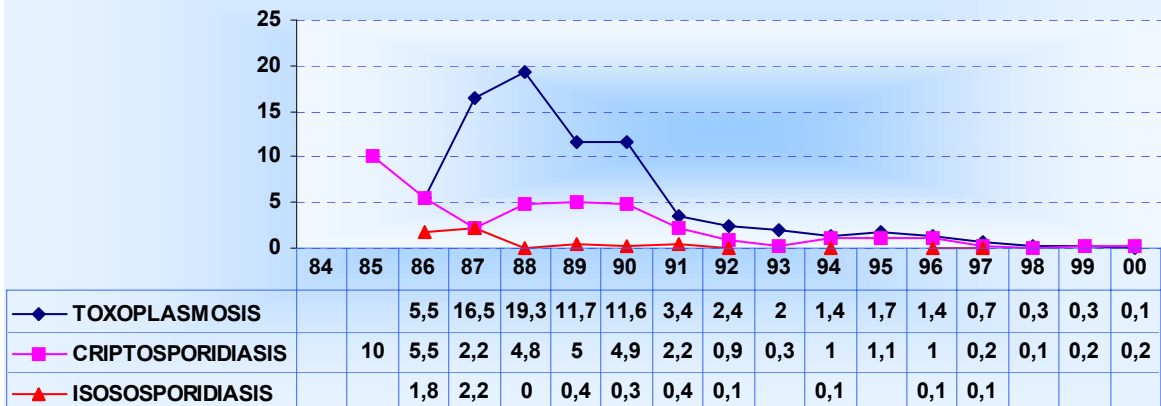
La incidencia se describe en 100 *personas/año*. Enfermedades virales que tuvieron una evolución intermitente en la frecuencia, sin embargo se observa una disminución sostenida a partir de 1997 en todas ellas.

Fig. 30. Incidencias anuales de PCP, CANDIDIASIS Y CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)



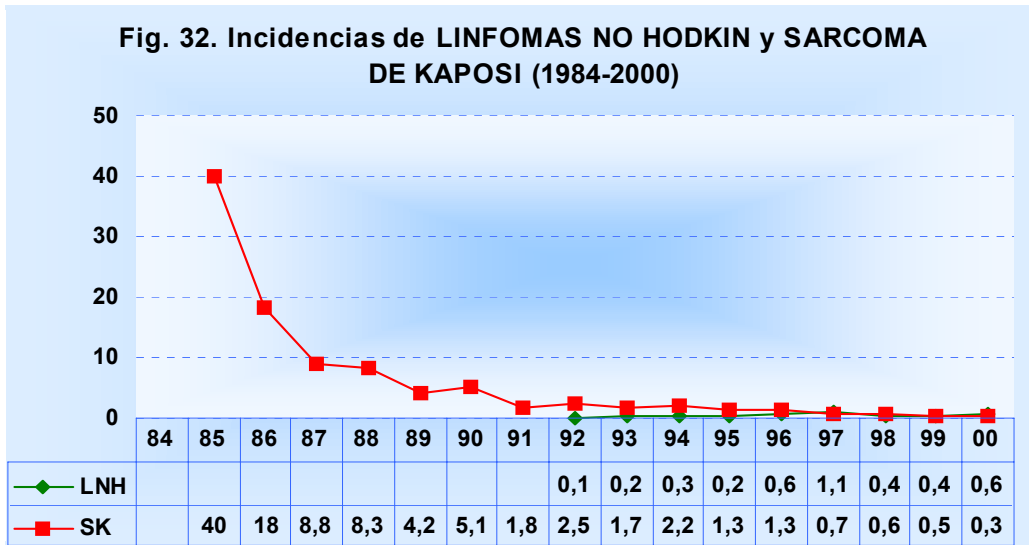
La incidencia se describe en 100 personas/año. Se observó una disminución constante en la incidencia de estas infecciones oportunistas.

Fig. 31. Incidencias anuales de TOXOPLASMOSIS, CRIPTOSPORIDIASIS E ISOSPORIDIASIS (1984-2000)



La incidencia se describe en 100 *personas/año*. Al inicio de la epidemia 1984-1990, se observa una incidencia más alta que en los años siguientes donde se observan cifras muy bajas.

INCIDENCIAS DE LINFOMA NO HODKIN Y SARCOMA DE KAPOSI



La incidencia se describe en 100 *personas/año*. El SK tiene una evolución claramente hacia la disminución sostenida a lo largo del seguimiento, desde una incidencia de 40 en cien *personas/año* en 1985, disminuyó a 0,3 en el 2000. No fue lo mismo con el LNH con menor frecuencia; No se tiene la información de 1984 a 1991; y del período 1992-2000 se observa un aumento de la incidencia.

Tabla 51. Incidencias de INFECCIONES OPORTUNISTAS, NEOPLASIAS Y MUERTE en períodos de estudio

EVENTO	SIN TRATAMIENTO			NO HAART			HAART		
	INCID	IC 95%	N	INCID	IC 95%	N	INCID	IC 95%	N
MUERTE	88,3	67,5-115,6	53	70,8	67,0-74,9	1222	11,9	10,1-13,9	151
NEOPLASIAS									
LNH	0,9	0-6,6	1	0,9	0,6-1,5	16	3,4	2,5-4,5	44
SK	20,4	13,4-30,9	22	8,2	6,9-9,6	140	2,9	2,1-4,0	38
INFECCIONES									
CANDIDIASIS	37,6	28,0-50,5	44	14,8	13,1-16,8	260	3,0	2,2-4,2	39
CMV	2,8	0,9-8,8	3	13,3	11,7-15,1	234	3,0	2,2-4,1	38
CRUPTOCOCOSIS	0,9	0,1-6,6	1	3,9	3,1-5,0	67	0,9	0,5-1,7	12
CRUPTOSPORIDIASIS	5,7	2,5-12,6	6	5,5	4,5-6,8	94	1,0	0,6-1,8	13
VHZ	1,9	0,5-7,5	2	5,2	4,2-64,0	90	1,1	0,7-1,9	14
ISOSPORIDIASIS	2,8	0,9-8,6	3	0,4	0,2-0,9	7	0,1	0,0-0,6	1
LMP	1,9	0,5-7,5	2	3,7	2,9-4,7	62	1,9	1,3-2,8	24
PCP	22,9	15,5-33,9	25	18,4	16,5-20,5	325	5,3	4,2-6,7	69
SALMONELOSIS	3,8	1,4-10,1	4	3,5	2,7-4,6	60	0,9	0,5-1,7	12
TOXOPLASMOSIS	16,5	10,4-26,2	18	12,0	10,5-13,7	206	2,0	1,4-3,0	26
TB	41,7	31,6-55,0	50	22,7	20,6-25,0	403	7,7	6,3-9,4	101

La incidencia se describe en 100 *personas/año*. LNH: linfomas no Hodgkin; SK: sarcoma de Kaposi; CMV: citomegalovirus; VHZ: virus herpes zoster; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva y TB: tuberculosis.

La cohorte se dividió en tres períodos, que se caracterizan por el tipo de terapia antirretrovírica predominante en esa época.

Tabla 52. Comparación de incidencias (*Incidence rate ratio) de muerte, neoplasias e infecciones oportunistas, en los diferentes períodos de estudio de la cohorte**

EVENTO	NO HAART VS SIN TRATAMIENTO <i>INCIDENCE RATE RATIO</i> (IC 95%)	HAART VS NO HAART <i>INCIDENCE RATE RATIO</i> (IC 95%)
MUERTE	0,356 (0,271-0,469)	0,377 (0,319-0,447)
NEOPLASIAS		
SK	0,178 (0,114-0,280)	0,802 (0,561-1,148)
LNH	0,448 (0,059-3,381)	8,128 (4,587-14,404)
INFECCIONES		
CANDIDIASIS	0,175 (0,127-0,242)	0,460 (0,328-0,644)
CMV	2,082 (0,667-6,502)	0,505 (0,358-0,712)
CRIPTOCOCOSIS	1,871 (0,260-13,476)	0,540 (0,292-0,999)
CRIPTOSPORIDIASIS	0,434 (0,190-0,990)	0,417 (0,233-0,744)
ISOSPORIDIASIS	0,066 (0,017-0,257)	0,429 (0,053-3,485)
LMP	0,861 (0,211-3,520)	1,165 (0,727-1,866)
PCP	0,357 (0,238-0,536)	0,645 (0,497-0,836)
SALMONELOSIS	0,416(0,151-1,145)	0,602(0,324-1,119)
TB	0,242 (0,180-0,324)	0,765 (0,615-0,952)
TOXOPLASMOSIS	0,323 (0,199-0,522)	0,384 (0,255-0,577)
VHZ	1,228 (0,303-4,987)	0,475 (0,270-0,834)

*Según modelo de Poisson, que estima el "*incidence rate ratio*" (IRR), es decir la relación entre la incidencia de los períodos. Si el IRR>1, la incidencia durante el período de riesgo fue mayor que en el período de referencia o menor si el IRR<1. LNH: Linfoma No Hodgkin; SK: Sarcoma de Kaposi; CMV: Citomegalovirus; VHZ: Virus Herpes Zoster; LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva; PCP: Infección por *Pneumocystis carinii* y TB: Tuberculosis.

En **negrita** las comparaciones donde NO se había diferencias significativas.

Tabla 53. Comparación de CARGA VIRAL (CV) en períodos de estudio

PERÍODO	LOG ₁₀ CV MEDIANA	COPIAS RNA/ML	IQR (25%-75%)	P
No HAART	4,774	59429	3,889 – 5,348	
HAART	2,299	199	2,299-4,568	0,0001

IQR: rango intercuartil; La comparación se efectuó entre los períodos: No HAART y HAART, ya que la CV en la cohorte de estudio se instauró de forma sistemática en 1996-1997, lo que explica no tener datos antes de estas fecha. La comparación entre períodos se efectuó por Test de Wilcoxon para datos apareados.

Tabla 54. Comparación de cifras de LINFOCITOS CD4+ en períodos de estudio

PERÍODO	MEDIANA DE CD4+	IQR (25%-75%)	N	p
Sin tratamiento 1984-1987	134	50-350	18	
No HAART 1988-1996	216	98-334	2113	NS*
HAART 1997-2000	339	201-510	1530	0,0001

N: número de pacientes con determinación de linfocitos CD4+ inicial y final; IQR: rango intercuartil; La mediana de CD4+ del período Sin tratamiento vs período No HAART, No fue Significativa (NS)*. La comparación de la mediana de CD4+ del período No HAART vs HAART fue significativa. Las comparaciones se efectuaron por Test de Wilcoxon para datos apareados.

6. – DISCUSIÓN

Han pasado ya veinte años desde que se describieron los primeros casos de SIDA en los Estados Unidos de Norteamérica²²; en los últimos años se han logrado los avances más importantes en el pronóstico de las personas infectadas por el VIH-1 desde esa época. Estos logros pueden atribuirse a varios factores, los más sobresalientes pueden ser entre otros, el inicio de tratamiento antirretrovírico en 1987 con zidovudina (AZT); al uso sistemático de la profilaxis para una de las infecciones oportunistas más prevalentes en los pacientes con mayor deterioro inmunológico (neumonía por *Pneumocystis carinii*) a partir de 1990 en el hospital Clínic de Barcelona y al uso de nuevos medicamentos antirretrovíricos (inhibidores de proteasas) en 1996, lo que permitió desarrollar estrategias de tratamiento combinado más eficaces que las existentes en ese momento. En los años siguientes han continuado mejorando las pautas de tratamiento antirretrovírico, consiguiendo cotas crecientes de efectividad. Como consecuencia de ello se ha producido una sucesión de mejoras sin precedentes en la historia del SIDA y se plantea ahora un nuevo escenario clínico, asistencial y epidemiológico. Palella et al¹⁴⁵ en 1998 fueron de los primeros en describir el descenso en la mortalidad por SIDA y de la incidencia de varias infecciones oportunistas como consecuencia de las nuevas terapias antirretrovíricas. Desde entonces, en casi todos los países desarrollados se han descrito descensos importantes en la incidencia y mortalidad por esta enfermedad¹⁴⁷.

Nuestra cohorte de estudio, del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, compuesta por 4 545 pacientes, de los cuales el 75% fueron

varones y 25% mujeres, es decir que existe una relación de 3 varones por cada mujer en la cohorte; esta cifra ha sufrido una ligera modificación con relación a los datos encontrados hasta 1992 en la misma cohorte²⁸³, donde se encontró que los varones ocupaban el 83% y las mujeres el 17% lo que significa una relación de casi 5 varones por cada mujer; esta tendencia de la cohorte al aumento de pacientes del sexo femenino también se tiene en las cifras globales de España²⁴ donde se observa que el número total de casos reportados de hombres hasta el año 2000 fue de 47 905 y 11 561 mujeres lo que representa una relación de 4 varones por cada mujer en las cifras globales de 1981 a 2000, contra una relación de 3,5 hombres por cada mujer cuando se toman en cuenta solo las cifras del 2000 (1 359 hombres y 385 mujeres reportadas en este año); esta tendencia de aumento de infecciones en el sexo femenino pudiera estar relacionada con varios factores íntimamente relacionados, como el desconocimiento de la enfermedad, por falta de información en los primeros años, en el colectivo femenino que se empezó a diagnosticar en el momento de acudir a la atención del parto; al incremento de infecciones por transmisión heterosexual que al principio de la epidemia en 1985 era del 1,1% y que actualmente en el 2000 es de 22,3% y probablemente esta observación pudiera también ser debida a cierto relajamiento en las medidas profilácticas de las parejas de pacientes en tratamiento a raíz de la mejoría de la calidad de vida y disminución del riesgo de infecciones oportunistas en la era HAART, por que si observamos en España el aumento de transmisión heterosexual se ha incrementado de manera más importante después del uso de los tratamientos combinados en 1997²⁴.

Con el transcurso de la epidemia de SIDA en España se ha producido una evolución en las características epidemiológicas de las personas que se diagnostican de esta enfermedad, por ejemplo, en relación con la edad, la cohorte tuvo una mediana de 34 años; edad similar a la encontrada en la misma cohorte hasta 1992 que fue de 33 años²⁸³ y a la de otros estudios como el de Lee y cols. quienes estudian la sobrevida de una cohorte de 394 705 pacientes de 1984 a 1997, y cuya porcentaje de los pacientes entre 30 y 49 años de edad fue del 73,5%²⁸⁹, así mismo en la población infectada de los EEUU hasta el 2000, el 85% de las personas infectadas tienen una edad entre 20 y 49 años de edad⁵⁶⁸; en el informe semestral de vigilancia epidemiológica del SIDA en España del año 2000²⁴, hacen el comentario de que la edad media al diagnóstico de SIDA ha ascendido a 37,4 años; situación que hace reflexionar sobre la problemática sociocultural y económica que representa la infección por el VIH-1 y el SIDA en grupos de población económicamente activa con la repercusión que este hecho representa.

Cuando contrastamos el número de pacientes activos, con los casos nuevos y con los casos de SIDA que se diagnosticaron anualmente, encontramos que estos tres grupos se comportan en el tiempo de manera muy diferente. Mientras el número de pacientes activos se incrementa paulatinamente, observando que de 3 pacientes en 1984 aumentó a 1 105 en 1994 y a 2 069 en el 2000.

Los cifras anteriores son el resultado del avance en las medidas terapéuticas, profilácticas y del seguimiento que se ha tenido en los últimos años, sobre los pacientes infectados por el VIH y que ha dado como

resultado el incremento de la supervivencia de los pacientes, con una mejora importante de su calidad de vida; haciendo de una enfermedad inexorablemente mortal una enfermedad crónica; que cada vez es más demandante de recursos institucionales tanto en la atención ambulatoria, de hospitalización, de centros de atención social como los de deshabitación; de atención psicológica; como de farmacia que debe de proveer de la medicación antirretrovírica para estos pacientes; por otro lado, los centros de atención directa o de seguimiento, cada vez más requieren de cambios en la infraestructura para poder atender el número creciente de pacientes; o el incremento en los recursos de laboratorio para las pruebas de rutina; de determinación de subpoblaciones celulares y de partículas de RNA virales; sin contar con las pruebas de gabinete específicas para el seguimiento de estos pacientes.

Los casos nuevos por año, se incrementan en los primeros años del estudio, de 1984 a 1992, observando 3 y 440 respectivamente, situación que podría ser lógica si tenemos en cuenta que al inicio de la epidemia se tenía un gran desconocimiento de la infección y de sus mecanismos de transmisión, sin embargo con el aislamiento del virus en 1983-1984 se iniciaron las medidas de prevención y campañas para dar a conocer la enfermedad, sobre todo en los grupos principales de riesgo como los ADVP y homosexuales, con la recomendación de no compartir jeringuillas y el uso del preservativo por ejemplo, para evitar la transmisión por estos medios, lo que permite observar que aún cuando el número absoluto se incrementó en estos años el porcentaje descendió lentamente de un 100% en 1984 a un 58% en 1992, en nuestra cohorte; sin embargo nos llama la

atención que estas cifras de pacientes nuevos que debieran de continuar disminuyendo no lo hagan, así observamos que en 1997 aumentó al 36% mientras el año previo (1996) era del 28%; esta situación plantea la necesidad de tratar de darnos una explicación al respecto y podemos observar que los grupos de riesgo más importantes en nuestra cohorte y al momento actual (en conjunto) son los ADVP con el 43,3% seguidos de los HMS con el 26,6% y los heterosexuales con un 20,2%; situación que en 1992 en la misma cohorte era: ADVP 55%; HMS 33% y heterosexuales 12%; que como se puede observar los dos primeros grupos han disminuido sus incidencias, pero el grupo de heterosexuales ha aumentado; el hecho de que los dos primeros grupos hayan disminuido podríamos explicarlo por las medidas que se han aplicado en estos grupos (no compartir jeringuillas entre ADVP, metadona para la deshabituación entre los ADVP o el uso de preservativo entre HMS y mayor concienciación para este uso o el sexo seguro), pero la incidencia es aún relativamente elevada en estos grupos, lo cual obliga a “no bajar la guardia” e incluso estudiar la posibilidad de nuevas para mejorar esta situación; y por otro lado, el incremento de los casos nuevos en la población heterosexual plantea varias posibilidades que tomar en cuenta: una de ellas es la posible “relajación” en la prevención sexual por parte de parejas infectadas debidas a la “confianza” que les da el hecho de estar relativamente controlados inmunológica y virológicamente debido al tratamiento HAART, circunstancia que observamos en el servicio por la frecuentes interconsultas desde Urgencias para resolver situaciones de este tipo (rotura del preservativo durante la relación sexual o incluso haber tenido alguna relación sin protección).

El grupo de pacientes con SIDA (100% de 1984 a 1988) inicia un descenso lento pero paulatino desde 1990 (76%) hasta el 2000 (3%) en nuestra cohorte; en la tabla 33, podemos observar que los casos de SIDA en los primeros años de la epidemia en 1984-1990 acudían al servicio cuando ya tenían alguna de las enfermedades definitorias de esta enfermedad; sin embargo, esta situación comenzó a revertirse a partir de 1991, empezando a hacerse el diagnóstico durante el seguimiento, así por ejemplo en 1991, de 240 casos de SIDA, 148 fueron diagnosticados previamente a la primera visita; 68 se presentaron como debut y 24 se diagnosticaron durante el seguimiento; esta situación se hace más aparente en los años siguientes, hasta 1994 donde se hace el mayor número de diagnósticos durante el seguimiento (90 casos), pero a partir de esta fecha esta cantidad comienza a disminuir al mismo tiempo que los casos de SIDA debut; no obstante los casos de SIDA en general se siguen presentando, aunque de forma suavizada, lo que puede ser explicado por que hay personas que no saben de su situación clínica y debutan con la enfermedad; otras saben el diagnóstico de infección por el VIH pero rechazan el inicio de tratamiento antirretrovírico y otro grupo, no menos importante, de personas con sociopatía (ADVP, indigentes o ancianos) que no siguen ningún tipo de tratamiento; además de los problemas de adherencia que lleva consigo el incremento de resistencias a los antirretrovíricos, problema que cada vez más se agudiza en los países desarrollados.

Durante el año 2000, en España se notificaron 2 511 casos nuevos de SIDA. El número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH

disminuyó 13% respecto al año anterior, continuando la tendencia iniciada en 1995. El número de casos nuevos de SIDA ha disminuido un 64% en los últimos cinco años debido al conjunto de los avances de la lucha contra el SIDA, tanto en la prevención como en la asistencia sanitaria, pero fundamentalmente es atribuible a los nuevos tratamientos antirretrovíricos. La mayor caída se registró entre 1996 y 1997, mientras que en los últimos años se ha ido suavizando²⁴.

Otros autores⁵⁶⁹ han atribuido también el cambio en la incidencia de SIDA a los nuevos tratamientos antirretrovíricos, como en el caso de la cohorte italiana de la región Toscana, donde confirman este hecho al estudiar 2 118 pacientes de 1984 a 1997, para analizar la influencia del tratamiento HAART en la supervivencia de los individuos observados, concluyendo que el aumento en la supervivencia de los pacientes diagnosticados en 1996-1997 y que se sometieron por lo tanto al nuevo tratamiento se podía atribuir a éste.

Como se puede observar, existe una aparente paradoja, entre el aumento de los casos nuevos y la disminución de los casos de SIDA; lo que quizá se pueda explicar por el hecho de que cada vez se diagnostican más tempranamente las infecciones por el VIH, y no se da tiempo a que se desarrolle la enfermedad con las medidas de profilaxis y de tratamiento antirretrovírico; que si bien es cierto conlleva a tener menos pacientes con la enfermedad, cada vez se tendrán más pacientes con la infección que demandarán en mayor número la atención de las instituciones dedicadas al cuidado de estos pacientes, como ya se comentó anteriormente, con todas las implicaciones que esto conlleva; agregando a ellas el problema de la

adherencia, de la resistencia al tratamiento antirretrovírico que con mayor frecuencia vemos; el problema de la toxicidad y de los problemas psicosociales que conlleva el incremento en la supervivencia.

En nuestra cohorte, la categoría de transmisión más frecuente fue la de ADVP con 1 970 casos que representan el 43%; en segundo y tercer lugar fueron los homosexuales y heterosexuales, con 1210 (27%) y 916 (20%) respectivamente; los porcentajes son muy parecidos a los que se observan en los datos totales del país: ADVP, 65%; HMS, 14% y HET, 13%; en este mismo contexto, en Cataluña se observan los siguientes datos acumulados desde 1981: ADVP, 57,6%; HMS, 19,1% y heterosexuales 14,5%^{24; 570}.

Los datos anteriores nos hacen observar coincidencias y variaciones sutiles entre nuestra cohorte, Cataluña y España²⁴, por ejemplo: las tres poblaciones coinciden en que la mayor proporción de los pacientes infectados por el VIH son los ADVP, seguidos por los HMS y heterosexuales; sin embargo hay variaciones entre grupos como: el grupo de ADVP es el porcentaje más alto en España, seguido de Cataluña y en último lugar nuestra cohorte con el 43%, aún así el porcentaje es alto y debiera de ser uno de los colectivos en los que habría que encaminar medidas específicas de control; por otro lado en cuanto al grupo de HMS el primer lugar lo tiene nuestra cohorte, seguida por Cataluña y España; y por último el grupo de heterosexuales que en general tiende a aumentar, lo ha hecho más en nuestra cohorte que ocupa el 20%, seguido de Cataluña y España; ahora bien, como una posible explicación al hecho que la tendencia actual a desplazarse, el riesgo de lo tradicional (ADVP y en

menor medida de HMS) a lo nuevo (HET) es más evidente en nuestro centro por ser un centro de referencia para el tratamiento de la infección por el VIH.

En la cohorte de estudio, la cuantificación de copias de RNA de VIH se realizó en forma sistemática a partir de 1996, lo que hace que a partir de esas fechas se tengan datos con mayor número de pacientes, observándose una disminución importante de los valores medios de carga viral de 1994 a 2000 de tal manera que cuando valoramos globalmente a los pacientes que tenía una carga viral a la entrada y a la salida de la base de datos, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre los pacientes cuando iniciaron el seguimiento y al final de éste.

Esta disminución fue influida según se ha corroborado por otros autores^{188; 289} por el tratamiento antirretrovírico antes y después de la introducción del HAART.

Hay que tomar en cuenta también que el hecho de hacer una determinación de la cantidad de RNA viral plasmática del HIV en los individuos infectados, nos permite conocer el pronóstico y hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento antirretrovírico que ha facilitado el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. El valor pronóstico de los niveles de carga viral se demostró inicialmente con el uso del valor basal para predecir el tiempo de progresión a SIDA o muerte⁴⁸ y un poco después se identificó como un factor predictor de progresión de enfermedad, independiente y complementario al recuento de linfocitos CD4+¹⁷³. En este sentido la determinación de carga viral es de una gran

utilidad y se recomienda se efectúe ésta cada 3-4 meses. Este lapso de tiempo viene avalado por un estudio donde se encontró mejor evolución virológica en el grupo de pacientes que se les determinaba su carga viral cada dos meses vs el grupo de pacientes en quienes se hacía cada 6 meses; situación pudo haberse debido a una detección temprana de pérdida de eficacia en el primer grupo que permitió un ajuste rápido en el tratamiento antirretrovírico que previno el desarrollo de resistencias, que si aparecieron en el segundo grupo; por lo que los autores concluyen que sería conveniente efectuar la carga viral cada 2 meses para detectar pérdida de supresión virológica y hacer los ajustes terapéuticos necesarios para evitar la formación de resistencias cruzadas del HIV⁵⁷¹.

Otro dato importante en la evolución de la carga viral, a tomar en cuenta actualmente es el hecho de que la potencia antiviral de la terapia antirretrovírica es directamente proporcional al grado de exposición de los viriones a los fármacos en los diferentes compartimentos del organismo. Allí donde los niveles de los fármacos sean insuficientes habrá escape viral y selección de virus resistentes que, de forma progresiva, tenderán a reemplazar a la población viral original. Comprendiendo así, que la monitorización y las pruebas de resistencias constituyan un requerimiento creciente en el manejo de los pacientes infectados por el HIV⁵⁷²

La evolución de la cantidad de linfocitos CD4+ en la cohorte, ha sido inversamente proporcional al de la carga viral, observando que al principio se tenía una mediana de 50 células CD4+ y al final del estudio una mediana de 392 linfocitos CD4+, diferencia estadísticamente significativa ($p: <0.0001$). Cuando se compararon globalmente los pacientes que tenían

recuento de linfocitos CD4+ a la entrada y a la salida de la base de datos; situación relacionada con el tratamiento HAART por algunos autores^{188; 289} y que en nuestra cohorte refleja la evolución del recuento de linfocitos CD4+ tanto de pacientes que responde bien al tratamiento antirretrovírico, como aquellos que no lo hacen; conociendo actualmente que esto puede ser posible debido a una disminución de la “*fitness*” viral del VIH con el tratamiento antirretrovírico, lo que hace que aún cuando la carga viral no se haga indetectable en un paciente determinado la recuperación inmunitaria se logre con incremento en las cifras de linfocitos CD4+; situación que está en debate y la pregunta que surge es cuánto debemos de suprimir la carga viral para conseguir beneficio clínico e inmunológico⁵⁷³. Es prudente hacer la observación de que esta recuperación inmunológica en la cifra de linfocitos CD4+ en nuestro estudio debe ser estudiada con más detalle desde el punto de vista cualitativo como actualmente varios grupos lo están haciendo⁵⁷⁴.

Para simplificar el estudio de la cohorte respecto al uso de antirretrovíricos se dividió en tres períodos: Sin tratamiento de 1984 a 1987; No HAART de 1988 a 1996 y HAART de 1997 a 2000. Esta división se efectuó teniendo en cuenta el tipo de tratamiento antirretrovírico predominante en esas épocas, con la finalidad de poder hacer comparaciones en las incidencias de mortalidad, de infecciones oportunistas y neoplasias de la cohorte.

La incidencia anual de muerte en nuestro estudio, disminuyó de 66,7 por 100 personas/año en 1984 a 0,8 por 100 personas/año en 2000, y se observó la disminución más acentuada a partir de 1996-1997 donde

observamos que la incidencia de muerte disminuyó de 9,3 por 100 personas/año en 1996 a 3,3 por 100 personas/año en 1997.

Estos datos son similares a los reportados en un estudio de mortalidad y supervivencia de SIDA en Barcelona⁵⁷⁵, efectuado de 1981 a 1997, se estudiaron 4 801 casos de SIDA, encontraron que la tasa de incidencia anual aumentó progresivamente hasta 1992, alcanzando su máxima en el año de 1994 (48,6/100 000 habitantes). La tasa de mortalidad anual presentó una tendencia creciente hasta 1992 (29/100 000 habitantes), observándose un descenso constante a partir de 1995 y cuando compararon la mortalidad de 1996 con la de 1997 se observó un descenso del 55%.

Como se puede observar la incidencia de nuestra cohorte es muy similar en la disminución importante de 1996 a 1997, situación que podría ser debida al cambio de tratamientos antirretrovíricos en mono o biterápia a tratamientos combinados con 3 o más antirretrovíricos en donde se empezaron a utilizar los inhibidores de proteasas, como lo corroboran también otros estudios como el de la cohorte francesa del grupo de estudio APROCO⁵⁷⁶ compuesta por 1 157 pacientes de los cuales 884 (77%) fueron seguidos con un total de 2 011 personas/año; hubo 44 muertes, de las cuales 17 (39%) estaban relacionadas con el SIDA, y 27 (61%) muertes no estaban relacionadas con el SIDA (accidentes, suicidios, neoplasias, iatrogenias, pancreatitis, acidosis láctica, sepsis, fallo cardíaco y nefropatía asociada al HIV); situaciones que hay que tomar en cuenta y que en nuestra cohorte no estudiamos. En el estudio que se comenta, los autores concluyen que considerando que esa cohorte es representativa de los

pacientes que iniciaron HAART en Francia, a partir de mayo de 1997 a junio de 1998, la disminución observada en la mortalidad puede ser atribuida al uso de inhibidores de proteasas; aunque comentan que la mortalidad permanece alta con relación a la población general de la misma edad y sexo que no están infectadas por el VIH.

Como resultado de las observaciones efectuadas, cuando la mortalidad ha disminuido en las cohortes estudiadas, pero aún permanece más alta que la población no infectada por el VIH, podríamos tratar de explicarlo teniendo en cuenta que hay pacientes que no responden al tratamiento antirretrovírico, pacientes que debutan con una infección oportunista grave en la que no da tiempo de actuar; pacientes que no admiten tratamiento antirretrovírico y por último muertes que son el resultado del aumento de la supervivencia, y que se presentan en la población general como los accidentes, las neoplasias, no obstante debemos de tener en cuenta enfermedades que probablemente surjan como resultado de los tratamientos actuales como lo demuestran algunos estudios, como el de Heath y cols⁵⁷⁷, que estudiaron a 1 035 pacientes VIH+, bajo tratamiento HAART, en British Columbia, Vancouver, Canadá; en donde encontraron de octubre de 1998 a septiembre de 1999, 518 (50%) de los participante tenían un probable síndrome de lipodistrofia, caracterizado por pérdida de grasa subcutánea periférica (36%) o acumulación de grasa abdominal (33%) o “giba” de búfalo en 6%; con incremento de los niveles de triglicéridos y colesterol séricos en el 10-12%; además se encontraron en el estudio otros síntomas como hipertensión (6%) diabetes mellitus tipo 2 (4%), neuropatía periférica (29%),

disfunciones sexuales (23% hombres), cambios menstruales (28% de las mujeres), pérdida de cabello (16%), piel seca (38%); concluyendo en su análisis univariado que existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de determinados inhibidores de proteasa con anomalías metabólicas y morfológicas de los pacientes que incrementan el riesgo de lipodistrofia, no obstante estos datos no fueron confirmados en el análisis multivariado.

Continuando con el análisis de la mortalidad en nuestra cohorte, cuando se efectuó la comparación entre los períodos de estudio observamos que se produjeron menos muertes en el período No HAART que en el de Sin tratamiento con significancia estadística (IRR: 0.356) y que en el período HAART menos que en el No HAART con significancia estadística (IRR: 0.377), datos similares a los obtenidos en otros estudios y en los que se demuestra la influencia clara de los nuevos tratamientos antirretrovíricos en la disminución de la incidencia de la mortalidad, del uso sistemático de la profilaxis de las infecciones oportunistas y de las campañas sanitarias en grupos de población de alto riesgo como ADVP, homosexuales y jóvenes^{145; 147; 578; 579}.

Las infecciones oportunistas estudiadas en la cohorte fueron la candidiasis, CMV, criptococosis, criptosporidiasis, isosporidiasis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección por *Pneumocystis carinii*, sepsis por Salmonella, tuberculosis, infección por toxoplasmosis e infección por herpes zoster; las neoplasias estudiadas fueron el Sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin.

Para entender adecuadamente lo que ocurrió en la evolución de las incidencias de las infecciones oportunistas, neoplasias y mortalidad de nuestra cohorte, se han analizado vertical (intraperíodos) y horizontalmente (interperíodos); el orden de las incidencias de las infecciones oportunistas en los tres periodos; así mismo efectuamos la comparación entre incidencias en los diferentes períodos para saber si hubo o no diferencias estadísticamente significativas:

- Sin tratamiento: Tuberculosis; candidiasis; PCP; toxoplasmosis; criptosporidiasis; sepsis por Salmonella; CMV; isosporidiasis; infección por virus herpes zoster; LMP y criptococosis.
- No HAART: Tuberculosis; PCP; candidiasis; CMV; toxoplasmosis; criptosporidiasis; infección por virus herpes zoster; criptococosis; LMP; sepsis por Salmonella e isosporidiasis.
- HAART: Tuberculosis; PCP; candidiasis; CMV; toxoplasmosis; LMP; infección por virus herpes zoster; criptosporidiasis; criptococosis; sepsis por Salmonella e isosporidiasis.

Que como se puede observar en la tabla 51, la tuberculosis es la infección oportunista que se presenta en primer lugar en los tres períodos, aún cuando la incidencia disminuyó de una incidencia de 41,7% a 22,7% y 7,7% en los tres períodos correspondientes. En el análisis vertical observamos que en 1985 había una incidencia del 30,0% que se incrementó en 1986 al 34,5% que fue la incidencia máxima observada en los períodos de estudio disminuyendo paulatinamente desde esos años hasta el 2000 donde encontramos una incidencia de 0,9%. La situación de la tuberculosis es por lo tanto un tema muy importante en nuestra cohorte

que debemos tratar de interpretar; sobre todo por que es una enfermedad con medidas de prevención y control perfectamente estandarizadas. Siendo a pesar de ello un importante problema de salud pública por su elevada incidencia, tanto en nuestra cohorte, como en la población no infectada del país, en donde la tasa estimada para España se mantiene en torno a 40 casos por 100 000 habitantes en 1995⁵⁸⁰.

En el estudio de tres áreas sanitarias de España, estudiadas de 1997 a 1999, caracterizadas por su heterogeneidad en lo referente al tamaño de población y a la vigilancia epidemiológica (Provincia de Castellón), las tasas de tuberculosis declaradas por el sistema EDO (enfermedades de declaración obligatoria) reportaron cifras de 33,9; 24,1 y 11,9 casos/100 000 habitantes para las 3 áreas de estudio⁵⁸¹; cifras que mantienen a España con una incidencia elevada de tuberculosis entre los países de su entorno socioeconómico. Con los datos anteriores de nuestra cohorte, de España y de las tres áreas de Castellón estudiadas en diferentes años, y haciendo la aclaración de que nosotros manejamos cifras en 100 personas/año y los estudios mencionados usaron cifras por 100 000/habitantes; podemos decir que la incidencia de la cohorte es 2,3 veces más alta que la de no infectados por el VIH de España en 1995; 2,7; 3,7 y 7,6 veces más alta que las tres áreas de Castellón en 1997-1999, respectivamente. Sin embargo cuando comparamos las incidencias globales de nuestra cohorte (1984-2000) en los períodos de estudio (Sin tratamiento: 41,7; No HAART: 22,7 y HAART: 7,7 por 100 personas/año) con las incidencias de tuberculosis diseminada o extrapulmonar en España⁵⁸² de los años: 1994 (21,1%); 1995 (20,4%); 1996 (18,6%); 1997

(18,2%) y 1998 (17,6%) podemos observar que la nuestra cohorte disminuyó sus incidencias de una manera importante sobre todo del período No HAART al HAART. Para conocer si la disminución observada es o no significativa, se comparó el período No HAART vs Sin tratamiento en donde se demuestra diferencia significativa en las incidencias induciendo que hubo menos diagnósticos de tuberculosis en el período No HAART que en el Sin tratamiento; y cuando comparamos el HAART vs No HAART se encontró que hubo menos diagnósticos de tuberculosis en el período HAART; esta situación puede deberse tanto a las profilaxis primarias que se hacen en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ bajas y al tratamiento antirretrovírico combinado; no obstante, debemos de tener en cuenta que aún así, la tuberculosis es una de las patologías que están muy por encima de las incidencias de la población general y que por lo tanto nos invita a no descuidar las medidas de detección precoz de la enfermedad en la práctica clínica diaria; a continuar con profilaxis en pacientes con indicación de ésta y sobre todo tener en mente que cualquier paciente VIH positivo tiene un riesgo mayor de padecer esta enfermedad que la población general.

La candidiasis (incluyendo muguet), en nuestra cohorte se encontró presente en el 66,7% de los pacientes tratados en el servicio en 1994, ésta incidencia fue disminuyendo a 40,0%; 30,9%; 23,1%; 17,2% de 1995 a 1998 respectivamente, llamando la atención que en estos primeros años la infección se presentaba como debut, situación que fue cambiando a partir de 1991 en donde se empezaron a hacer diagnósticos de candidiasis durante el seguimiento. No obstante observamos primero una disminución

importante del número de casos a partir de 1997, año donde se encontraron 8 casos que representan el 0,5%. La evolución observada podría deberse, a que al principio de la epidemia, muchos de estos pacientes debutaban con infecciones oportunistas, como la candidiasis y que fueron disminuyendo paulatinamente en los individuos que sabiéndose infectados por el VIH se les iniciaba profilaxis primaria; o bien en los que ya habían tenido la infección se les iniciaba profilaxis secundaria, ambos hechos se iniciaron en nuestra cohorte a partir de 1990. La candidiasis fue la segunda enfermedad en el período Sin tratamiento, y pasó a ocupar el tercer lugar en los períodos No HAART y HAART. En la población española VIH positiva⁵⁸² se han mantenido de 1994 a 1999 incidencias de 14,4% a 13,7% cifras que no han sufrido grandes variaciones y que la ponen en cuarto lugar; en nuestra cohorte disminuyeron en los períodos de estudio de 37,6% a 14,8% y 3,0% y cuando se compararon los períodos No HAART vs Sin tratamiento se observó que se hicieron más diagnósticos de candidiasis en el primer período; y cuando se compararon el HAART vs No HAART, hubo diferencias significativas entre ellos, lo que se traduce en menos diagnósticos de candidiasis durante el período HAART.

La infección por *Pneumocystis carinii*, es la tercera enfermedad en el primer período (Sin tratamiento), y que pasó a ocupar el segundo en los dos siguientes períodos de estudio, con incidencias de 22,9%; 18,4% y 5,3% respectivamente. Cuando se compararon las incidencias del período No HAART vs Sin tratamiento se observaron diferencias estadísticamente significativas, indicando que hubo más infecciones con *Pneumocystis carinii* en el período Sin tratamiento que en el No HAART, y cuando se

comparó el HAART vs No HAART la diferencia significativa encontrada indicó que hubo más infecciones en el período No HAART. En el análisis vertical de la cohorte se observa un incremento del número absoluto de casos de 1985 (3 casos) hasta 55 casos en 1995, después de lo cual inicia una disminución paulatina hasta el 2000 en donde se tuvieron 10 casos; los primeros años de la epidemia (1985-1990) se caracterizan por ser esta infección la enfermedad definitoria de SIDA más importante; no obstante a partir de 1991 inicia un descenso en la incidencia que era de 7,8% a 0,5 en el 2000.

En España^{24: 582}, se observaron de 1994 a 2000 las siguientes incidencias anuales de *PCP*: 20,3%; 19,8%; 18,9%; 21,7%; 21,6%; 21,1%; 21,6% y 20,4% respectivamente.

En la cohorte Suiza¹⁸⁸, donde se estudiaron 2 410 pacientes HIV positivos, de siete diferentes centros suizos, con la finalidad de examinar la incidencia y los factores de riesgo de las principales infecciones oportunistas entre los pacientes con tratamiento HAART; reportan 21 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* que representan el 2,35% de los casos diagnosticados 6 meses antes del inicio del HAART; 6 casos (0,22%) diagnosticados durante los siguientes 15 meses de haber iniciado el HAART; y además reportan que 4 de los 6 casos (67%) fueron diagnosticados en los primeros tres meses de haber iniciado el HAART; situación que identifican como un factor de riesgo (HAART) para el desarrollo de la infección oportunista durante los primeros meses de su inicio, por lo que recomiendan vigilancia estrecha en aquellos pacientes

con cifras de células CD4+ < 50 x 10⁶/L o menores en quienes se inicia tratamiento HAART.

Como se puede observar la incidencia nacional de PCP comparada con la de nuestra cohorte, es diferente en cifras, por ejemplo: en el año 2000, España tiene una incidencia en esta infección (PCP) del 20,4%²⁴, en tanto que nuestra cohorte tiene 0,5%. Estos datos de la cohorte del Hospital Clínic son parecidos a los de la cohorte suiza que tiene 2,35% y 0,22% en sus períodos de estudio. Estos datos nos hacen suponer que la disminución de las incidencias anuales en la cohorte se deben a los factores mencionados con las anteriores infecciones: profilaxis primaria, secundaria, tratamientos específicos contra el PCP y tratamientos antirretrovíricos.

Uno de los aspectos que es necesario comentar es lo relacionado con la retirada de las profilaxis en esta enfermedad y al respecto tenemos el estudio aleatorizado y abierto llevado a cabo en 19 hospitales públicos españoles³⁹⁴ en donde se estudió la retirada de profilaxis primaria y secundaria frente a P. Carinii. Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: haber tenido previamente un recuento de células CD4+ <200/ μ L o una neumonía por P. Carinii; estar recibiendo profilaxis frente a P. Carinii y presentar una respuesta mantenida al HAART durante al menos 3 meses, definida por un recuento de células CD4+ >200/ μ L y una carga viral de VIH < 5 000 copias/ml. Se incluyeron en el estudio 474 pacientes en profilaxis primaria (240 suspendieron la profilaxis) con una mediana de células CD4+ de 342/ μ L y con carga viral indetectable durante el seguimiento el 38%. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, no

se detectaron episodios de neumonía por *P. Carinii* en los pacientes que suspendieron la profilaxis. Otros 113 pacientes con profilaxis secundaria fueron incluidos en el estudio (60 suspendieron la profilaxis). La mediana de células CD4+ en este grupo fue de 355/ μ L y en el 24% se mantuvo la carga viral indetectable durante el seguimiento. Tras 12 meses de seguimiento tampoco se detectaron episodios de neumonía por *P. Carinii* en los pacientes que suspendieron la profilaxis. Con lo anterior sustentan la retirada de la profilaxis primaria y secundaria frente a *P. Carinii*, además de otros autores^{395; 396; 583}.

La toxoplasmosis, fue la cuarta infección oportunista en nuestra cohorte, en el período sin tratamiento con una incidencia de 16,5%; 12,0% en el segundo período de estudio y 2.0% en el período HAART; cuando comparamos las incidencias de estos períodos, encontramos: No HAART vs Sin tratamiento con diferencias estadísticamente significativas, significando que hubo más diagnósticos de toxoplasmosis en el período Sin tratamiento que en el No HAART; en la comparación de HAART vs No HAART se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que significa que hubo más diagnósticos de toxoplasmosis en el período previo al HAART; cuando observamos la evolución de la incidencia anual de la toxoplasmosis desde los primeros años de la epidemia en nuestra cohorte nos damos cuenta que en 1986 hubo una incidencia de 5,5% muy inferior a la del siguiente año donde encontramos una de 16,5% muy probablemente debido este incremento a un mayor número de pacientes que solicitaron la atención, y al mejoramiento de la captación de pacientes en la base de datos; continuó un incremento de la incidencia hasta 1990, cuando se

implementaron de forma rutinaria las profilaxis contra esta enfermedad; disminuyendo a partir de entonces de 11,6% a 0,1% del año 2000.

Los datos de incidencia a nivel nacional²⁴ de 1994 a 2000 son: 8,0%; 7,9%; 7,0%; 6,2%; 6,9%; 7,2%; 6,7% y 7,3%.

En la cohorte Suiza¹⁸⁸, donde se estudiaron 2 410 pacientes HIV positivos, de siete diferentes centros suizos, con la finalidad de examinar la incidencia y los factores de riesgo de las principales infecciones oportunistas entre los pacientes con tratamiento HAART; reportan 13 casos de toxoplasmosis que representan el 1,45% de los casos diagnosticados 6 meses antes del inicio del HAART; 5 casos (0,18%) diagnosticados durante los siguientes 15 meses de haber iniciado el HAART; y además reportan que 2 de los 5 casos (40%) fueron diagnosticados en los primeros tres meses de haber iniciado el HAART; situación que identifican como un factor de riesgo (HAART) para el desarrollo de la infección oportunista durante los primeros meses de su inicio, por lo que recomiendan vigilancia estrecha en aquellos pacientes con cifras de células CD4+ < 50 x 10⁶/L o menores en quienes se inicia tratamiento HAART.

Con los datos anteriores, la cohorte del Hospital Clínic y la cohorte Suiza, coinciden en la disminución de las incidencias, que podrían deberse al inicio de las profilaxis primarias y secundarias a partir de 1990; al tratamiento antirretrovírico combinado a partir de 1994 (dobles) y al tratamiento con inhibidores de proteasas a partir de 1997; sin embargo esta situación es diferente con las cifras nacionales que denota una estabilidad, incluso una suavización de las incidencias anuales, pero sin cambios sustanciales a la baja; por ejemplo en 1994 se tenía una

incidencia del 8,0% y en el 2000 se continúa con un incidencia de 7,3% que si bien es una cifra menor nos hace pensar que muy probablemente la situación requiere mayor atención en niveles donde no se hayan logrado avances al respecto; en relación a las profilaxis en la toxoplasmosis, se han comunicado los resultados de un estudio español, multicentrico, prospectivo y randomizado, que ha demostrado que la profilaxis primaria y secundaria anti-toxoplasma puede retirarse con seguridad en pacientes con una buena respuesta mantenida al HAART. En la inclusión del estudio la mediana de células CD4+ fue de 348/ μ L y los pacientes habían recibido profilaxis durante una mediana de 33 meses y HAART durante una mediana de 17 meses. No se documentaron episodios de encefalitis toxoplásmica ni otras enfermedades marcadoras de SIDA tras una mediana de seguimiento de 21 meses para el grupo de profilaxis primaria (n=381) y de 12 meses para el grupo de profilaxis secundaria (n=54)³¹⁸.

La criptosporidiasis, fue la quinta infección en el primer período de estudio con una incidencia de 5,7%; 5,5% en el segundo período y 1,0 en el período HAART, pero pasó a ser la sexta en el segundo período y la octava en el período HAART. Cuando comparamos las incidencias por períodos de estudio observamos: No HAART vs Sin tratamiento con diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que hubo menos casos de criptosporidiasis en el período No HAART; HAART vs No HAART hubo diferencias significativas, indicando que hubo menos casos de criptosporidiasis en el período HAART que en el No HAART.

Cuando observamos la evolución anual de las incidencias, tenemos que reconocer que es una infección poco frecuente en nuestro medio; que

se presentó en el 10% de los pacientes de la cohorte en 1985, que ha disminuido paulatinamente en el curso de la epidemia y que actualmente (2000) se tiene en un 0,2% de nuestra cohorte.

A nivel de España²⁴, los datos disponibles con relación a la criptosporidiasis de 1994 a 2000 son: 2,6%; 2,3%; 2,2%; 1,5%; 1,4%; 1,3% y 1,5% respectivamente; lo que refleja una tendencia a la baja.

En la cohorte Suiza¹⁸⁸, la criptosporidiasis está incluida en “otras” infecciones oportunistas, lo que indica su incidencia tan baja.

La sepsis por Salmonella, en el primer período ocupó el sexto lugar con una incidencia del 3,8%, y pasó a ocupar el séptimo lugar en el segundo período (3,5%) y el décimo lugar (0,9%) en el período HAART. Cuando se compararon los períodos de estudio No HAART vs Sin tratamiento y HAART vs No HAART, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de ellos; es decir que la incidencia de los tres períodos fue muy similar.

Cuando se analizó la evolución anual de las incidencias de la sepsis por Salmonella, encontramos: que es una infección poco prevalente; que cuando se presenta es como debut en la mayoría de las ocasiones; y que en 1995 y 1996 hubo un incremento puntual de la incidencia, que quizá pudo deberse a algún brote en la comunidad, por que después del 1,0% y 0,8% respectivamente bajó a 0,2% y que se ha mantenido hasta el 2000. En España²⁴, esta infección oportunista ocupa el lugar número 21, con las siguientes incidencias de 1994 a 2000: 0,4%; 0,4%; 0,5%; 0,6%; 0,6%; 0,6%; 0,3% y 0,5% respectivamente.

Llama la atención que estas incidencias hayan bajado en nuestra cohorte y que las cifras nacionales bajas, pero persistentes no lo hayan hecho, ya que la utilización del AZT, que presenta actividad *in vitro* frente a *Salmonella sp*³⁹⁴ y el uso extendido del cotrimoxazol para la profilaxis primaria y secundaria de la neumonía por PCP, que debiera evitar, en muchos casos, la aparición de episodios iniciales o recaídas de salmonelosis.

La infección por CMV, ocupó el séptimo lugar en el primer período con una incidencia del 2,8%, pasando a ocupar el cuarto lugar en el período No HAART y en el HAART con el 13,3% y el 3,0% respectivamente.

Las incidencias de retinitis por CMV en España²⁴ de 1994 a 2000: 1,7%; 1,9%; 2,1%; 1,2%; 1,0%; 0,9%; 0,7% y 1,6% respectivamente.

En la incidencia anual de nuestra cohorte de 1987 a 2000 se observaron incidencias del 2,5% a 4,1% entre los años 1987-1996, y a partir de 1997 al 2000 se inicia un descenso a 1,1%; 0,5%; 0,3% y 0,3% respectivamente. Incidencias más bajas que las encontradas en una cohorte de 172 pacientes HIV+ con una mediana de linfocitos CD4+ inferiores a 100/ μ L al inicio del tratamiento HAART; reportaron que la incidencia acumulada de retinitis por CMV fue de 5% al primer año de estudio y de 6% al segundo año; que la terapia antirretrovírica HAART redujo significativamente la incidencia de viremia de CMV y la enfermedad³²¹.

En una cohorte inglesa de 103 pacientes diagnosticados de retinitis por CMV, entre 1990 y 1998 con una mediana de seguimiento de 0,69

años (8,2 meses). Reportan una disminución constante de la incidencia, a pesar de que el número de pacientes se incrementó en el tiempo, sin embargo resaltan el hecho de una disminución más marcada después de la segunda mitad de 1996, cuando el uso de HAART se había generalizado en la cohorte de estudio⁵⁸⁴.

Con la introducción del HAART, se publicaron anécdotas clínicas y pequeñas series que mostraban la posibilidad de retirar la profilaxis secundaria a los pacientes con retinitis por CMV que se recuperaban inmunológicamente con el tratamiento antirretrovírico. El primer estudio prospectivo y estructurado incluyó a catorce pacientes con buena respuesta al HAART con linfocitos CD4+ > 150/ μ L y CV estable a los que se les retiró la profilaxis secundaria anti-CMV y en los que no se detectaron recaídas tras una mediana de seguimiento de 16,4 meses³³⁸.

Otros dos grupos españoles, han comunicado los resultados de sendos estudios prospectivos de retirada de profilaxis secundaria anti-CMV. En el primer estudio, con 25 pacientes con mediana de linfocitos CD4+ de 198/ μ L, no se observaron recaídas tras el primer año de seguimiento³⁴⁰. El segundo de ellos, incluyó a 36 pacientes con retinitis por CMV inactiva que habían recibido HAART durante una mediana de 75 semanas. En el momento de la retirada la mediana de linfocitos CD4+ era de 287/ μ L y el 78% de los pacientes tenían carga viral indetectable. Tras una mediana de seguimiento cercana a los dos años no se detectaron recaídas en los 35 pacientes que habían continuado con buena respuesta al tratamiento. Se detectó recaída de la retinitis en la semana 44 en un paciente cuyo recuento de linfocitos CD4+ había descendido a 62/ μ L pese

a tener una carga viral de VIH de 715 copias/ml³³⁹. El riesgo de recaída de la retinitis por CMV en los pacientes que desarrollaron fracaso inmunológico tras la retirada de la profilaxis secundaria queda reflejado de forma patente en otros estudios. En uno de ellos, 5 de 17 (29%) pacientes a los que se les había retirado la profilaxis tuvieron una recaída tras haber sufrido un descenso en la cifra de linfocitos CD4+ por debajo de 50/ μ L⁵⁸⁵. En el otro, con 22 pacientes, recidivaron 3 con linfocitos CD4+ inferiores a 50/ μ L⁵⁸⁶. Los datos anteriormente mencionados sustentan la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes con retinitis por CMV inactiva que demuestran una respuesta mantenida al HAART. Si durante el seguimiento desarrollan fracaso inmunológico se puede optar por observación estrecha o reanudación de la profilaxis secundaria en caso de que exista riesgo de pérdida irrecuperable de la visión.

En la cohorte de estudio, la isosporidiasis ocupó el octavo lugar en el primer período con una incidencia de 2,8%, y pasó a ocupar el onceavo lugar (último) en los dos últimos con incidencias de 0,4% y 0,1% respectivamente. Cuando se compararon las incidencias de los períodos de estudio encontramos: No HAART vs Sin tratamiento con diferencias estadísticamente significativas, lo que nos indica que en el periodo Sin tratamiento hubo más diagnósticos de isosporidiasis; HAART vs No HAART no se encontraron diferencias estadísticamente significativas indicando que las incidencias de isosporidiasis en ambos períodos son muy similares (0,4% y 0,1%) respectivamente. Hay que hacer notar que de esta patología no existe ningún diagnóstico a partir del año de 1997 en la cohorte de estudio.

La infección por virus herpes zoster ocupó el noveno lugar en el período Sin tratamiento con incidencias de 1,9%, pasando a ocupar el séptimo lugar en los siguientes dos períodos con 5,2% y 1,1% respectivamente; cuando comparamos las incidencias encontramos: No HAART vs Sin tratamiento no hubo diferencias significativas lo que indica que en el período No HAART hubo mayor número de diagnósticos de infección por virus Herpes zóster; HAART vs No HAART si se encontró diferencia significativa en estos períodos indicando menor número de diagnósticos de infección en el período HAART que en el No HAART.

Cuando se analizó la evolución de las incidencias anuales nos percatamos que el año con incidencia máxima en nuestra cohorte fue 1989 con 5,4%, cifra puntual ya que un año antes era de 0,7% y un año después de 0,5% sin haber una explicación para ello.

Llama la atención que la infección por herpes zóster no esté mencionada en el reporte nacional²⁴.

La LMP fue la décima infección en el primer período con una incidencia de 1,9%, la novena en el segundo (3,7%) y la sexta (1,9%) en el período HAART.

Cuando comparamos las incidencias por períodos encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en el período No HAART vs Sin Tratamiento como en el No HAART vs HAART, lo que nos indica que las incidencias han sido muy similares interperíodos; y cuando analizamos las incidencias anuales nos percatamos que la incidencia máxima fue en 1986 con 1,8% cifra que ha ido disminuyendo

paulatinamente hasta la del 2000 (0,3%) cifra baja pero constante en nuestra cohorte.

En los reportes nacionales²⁴ tenemos de 1994 a 2000: 2,6%; 2,8%; 3,1%; 3,4%; 3,4%; 3,6% y 4,0% respectivamente. Cifras que van aumentando progresivamente en España; no así en la cohorte suiza¹⁸⁸ donde reportan una disminución de la incidencia de seis meses antes de haber iniciado el tratamiento HAART (0,22 por 100 personas/año) a 0,14 por 100 personas/año 15 meses después de haberlo iniciado. Estas diferencias podrían ser explicadas por el número creciente de diagnósticos que se han logrado gracias al avance en los métodos de diagnóstico en el laboratorio, con la técnica de PCR, mediante la cual se detecta DNA del virus JC en líquido cefalorraquídeo, método que ha llegado a ser el de elección por ser menos invasivo que la biopsia cerebral.

Nuestros datos de no diferencias estadísticamente significativas entre el período HAART con los períodos previos no se correlacionan con otros autores que si la encuentran, por ejemplo: en un análisis retrospectivo de todos los pacientes admitidos en un hospital alemán en Hamburgo, de 1988 a 1996; hicieron el diagnóstico histológico en 14 pacientes, 10 por autopsia y 4 por biopsia cerebral estereotáxica y los otros 15 pacientes por datos clínicos y radiológicos, además de la confirmación del virus JC por PCR; la media de edad de estos pacientes fue de 39,3 años con una mediana de linfocitos CD4+ de 40/ μ L; en esta cohorte valoran la utilidad del tratamiento HAART por las diferencias entre la supervivencia de los pacientes en días, según el grupo de estudio: Sin

tratamiento 127 días; Con análogos de nucleósidos, 123 días y con HAART 403 días ($p < 0,0002$)⁵⁸⁷.

La criptococosis fue la décima primera infección (última) en el primer período con una incidencia de 0,9%, y pasó a ocupar el lugar número ocho en el segundo período (3,9%) y el noveno en el último período (0,9%). Cuando comparamos las incidencias entre los períodos de estudio encontramos en nuestra cohorte: No HAART vs Sin tratamiento que no existieron diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que el número de diagnósticos de criptococosis efectuados en estos períodos fue muy similar; en los períodos HAART vs No HAART si se apreciaron diferencias significativas, lo que nos indica que en el período HAART se hicieron menos diagnósticos de criptococosis que en el No HAART. Y cuando observamos la evolución anual nos percatamos de que el año con mayor número de diagnósticos fue 1991 con 12 casos que representan una incidencia de 2,4%; después de lo cual se inicia una disminución paulatina.

El reporte de criptococosis extrapulmonar a nivel nacional²⁴, de 1994 a 2000 es: 1,7%; 1,8%; 1,8%; 2,0%; 2,0%; 2,2% y 1,8% respectivamente; cifras que se mantienen muy constantes desde el inicio de la epidemia.

Las neoplasias más frecuentes en los pacientes VIH+ son el Sarcoma de Kaposi y el Linfoma No Hodgkin, enfermedades que en 1993 fueron declaradas como definitorias de SIDA por la CDC de los EEUU⁵⁶⁷.

En nuestro estudio el Linfoma No Hodgkin tiene una evolución muy peculiar, ya que a diferencia de la mayoría de infecciones oportunistas y el SK, su incidencia en los dos primeros períodos de estudio se mantiene igual (0,9%) sin embargo, en el período HAART se incrementa de forma

muy importante (3,4%). Cuando hicimos la comparación de incidencias en los tres períodos de estudio encontramos: No HAART vs Sin tratamiento con diferencias estadísticamente significativas, lo que nos indica que el diagnóstico de linfomas no Hodgkin fue menor durante el período No HAART; y cuando se comparó el período HAART vs No HAART no hubo diferencias significativas en estos períodos, lo que significa que el número de linfomas diagnosticados en ambos períodos fue muy similar o incluso haber aumentado en el período HAART por el *Incidence Rate Ratio* encontrado 8,128 (IC 95%: 4,587-14,404); aunque debemos tener en cuenta que el número de casos fue pequeño, no obstante este hecho ha sido observado por otros autores en estudios más amplios^{423; 478}. Cuando observamos las incidencias anuales del LNH nos damos cuenta que de 1984 a 1991 no tenemos datos en la base de datos, lo que parece ser debido a que los pacientes eran diagnosticados en el servicio de medicina interna en esas fechas y a partir de 1992 por el servicio de hematología del Hospital Clínic, de donde tenemos parte de la información actual de los linfomas. El año con mayor número de diagnósticos fue 1997 con 17 casos que representan una incidencia del 1,1%, cifra que había venido creciendo desde 1992 (0,1%); en 1998-2000 encontramos incidencias de 0,4%; 0,4% y 0,6% respectivamente; cifras que contrastan con las nacionales²⁴ más elevadas que de 1994 a 2000 son: 2,0%; 2,6%; 2,5%; 3,3%; 3,2%; 3,7% y 2,7% respectivamente; incidencias que han ido creciendo anualmente con cifra máxima en 1999 con 3,7% que representa 100 casos.

En la cohorte suiza, se reporta una incidencia de 0,67 por 100 personas-año en el período previo al HAART, así como una incidencia de

0,50 por 100 personas-año, 15 meses después de haber iniciado el HAART, representando una disminución mensual del 5% (-14% a +5%), con una $p= 0,31$ que no es significativa¹⁸⁸.

Un estudio prospectivo y observacional efectuado en 44 pacientes de dos centros italianos; con un seguimiento de 27 meses; en 1997-1999; la cohorte tuvo una mediana de edad de 39 años; una mediana de linfocitos CD4+ de 144/ μ L; una mediana de RNA de VIH de 5,23 \log_{10} . Se administró HAART concomitantemente a quimioterapia contra el linfoma no Hodgkin, concluyendo que sus resultados indican que los pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a SIDA, que responden a HAART muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y tienen una supervivencia más larga que los pacientes que fallan al tratamiento y los que no reciben HAART⁵⁸⁸.

Hay que tomar en cuenta que al inicio de la epidemia, la inexistencia de tratamientos eficaces contra el VIH, junto al hecho de que los pacientes muchas veces se encontraban en un estado avanzado de inmunodepresión, hacía que muchos médicos se cuestionaran la conveniencia de tratar a los pacientes con diagnóstico de linfoma con finalidad curativa, dado el mal pronóstico que entonces tenía el SIDA y el mal estado general que presentaban muchos pacientes cuando se les diagnosticaba el linfoma. A finales de la década de 1980 se produjeron dos hechos que hicieron cambiar la actitud de muchos clínicos. El primero, la introducción de los primeros fármacos antirretrovíricos inhibidores de la transcriptasa inversa para el tratamiento de la infección por el VIH, lo que, junto al tratamiento profiláctico contra las infecciones oportunistas, hizo que la esperanza de vida de estos pacientes aumentara. El segundo, la

administración de los factores estimulantes de colonias, lo que facilitó la administración de pautas de quimioterapia a dosis plenas y con los intervalos precisos entre los ciclos, con una disminución de la frecuencia y la gravedad de las infecciones, al reducirse la duración de los períodos de neutropenia. Estos hechos hicieron que se comenzara a considerar a los pacientes con linfomas asociados al VIH como candidatos a recibir pautas de quimioterapia intensiva con finalidad curativa. Aún así el pronóstico de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH seguía siendo pobre y mucho peor que el de los pacientes con los mismos tipos de linfomas pero sin la infección por el HIV: por ejemplo en una serie española de pacientes, publicada en 1994, la tasa de respuestas completas fue del 43% y la mediana de supervivencia libre de recaída fue de 7 meses⁵¹³.

El empleo generalizado de HAART ha supuesto una disminución de la incidencia de las infecciones oportunistas y de algunas neoplasias que afectan a los individuos infectados por el VIH. En el caso de las neoplasias, el impacto que ha tenido ha sido diferente en los distintos tipos de cáncer. La incidencia del SK y del linfoma primario del sistema nervioso central ha disminuido en forma significativa^{589 483; 590}, pero en los LNH sistémicos no se ha podido demostrar tal disminución, como se ha referido en algunos estudios^{481; 483; 590}. La enfermedad de Hodgkin no parece haber sufrido un cambio significativo en su incidencia desde la introducción de los nuevos tratamientos antirretrovíricos potentes.

En resumen se puede decir que de momento (al año 2000), la incidencia de linfomas asociados a la infección por el VIH no ha

descendido significativamente de manera global desde la introducción del HAART, aunque los linfomas cerebrales primarios parecen ser mucho menos frecuentes en la actualidad, en cambio existen algunos cambios en las características clinicobiológicas de los mismos, lo que podría condicionar una mejor respuesta al tratamiento y una supervivencia más prolongada que hace unos años. Queda por ver si la administración prolongada de HAART disminuirá también la tasa de recaídas y si el uso de algunos fármacos con un efecto protector sobre la aparición de neoplasias, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la interleucina-2 asociados al HAART, podrían proporcionar una reconstitución inmunológica más completa que impida tanto la linfomagénesis como la recaída de los LNH en estos pacientes.

La explicación de la situación anterior, con respecto a los LNH, en 1990 se especuló con la posibilidad de que el incremento de la incidencia de LNH en una cohorte (19% en 36 meses de seguimiento) se debía al tratamiento con AZT⁵⁹¹. Estudios subsecuentes probaron que ese no era el caso y lo atribuyeron al incremento de la supervivencia en los individuos tratados con el AZT⁵⁹².

La incidencia del Sarcoma de Kaposi, en la cohorte de estudio fue de 20,3% en el período Sin tratamiento; de 8,2% en el período No HAART y de 2,9% en el período HAART, cifras que indican una disminución a lo largo del tiempo; y cuando comparamos las incidencias de estos períodos de estudio tenemos: No HAART vs Sin tratamiento (IRR: 0.178) que nos indica diferencias estadísticamente significativas, lo que nos muestra que hubo más diagnósticos de SK en el período Sin tratamiento que en el No

HAART, y cuando comparamos el período HAART vs No HAART observamos que no existen diferencias (IRR: 0.802; IC 95%: 0.561-1.148), es decir que hubo más diagnósticos de SK durante el período HAART que en el No HAART; datos que están en contra de los encontrados en otros estudios; por ejemplo en la cohorte suiza se reporta una incidencia de SK 2,02/100 personas/año 6 meses antes de haber iniciado la terapia HAART en la cohorte de estudio, contra 0.14/100 personas/año, 15 meses después de haberlo hecho¹⁸⁸.

En un estudio previo de nuestro centro, efectuado en una cohorte de 126 pacientes infectados por el VIH y con SK; durante el período de 1993 a 1998; la edad mediana fue de 41,6 años; 98,4% fueron varones. Para el estudio se dividió la cohorte en pacientes con tratamiento HAART (n=61) y No HAART (n=65). La cifra de linfocitos CD4+ de los pacientes con HAART aumentó de 130/ μ L células a 236/ μ L con respecto a la que tenían previamente al inicio de la terapia HAART; la carga viral disminuyó de 196,818 copias de RNA de VIH a 2,629 en promedio; El 100% de los pacientes que no tuvieron la oportunidad de iniciar HAART fallecieron contra el 5% de los que tenían HAART; la supervivencia media de los pacientes del grupo No HAART fue del 1% a los 1000 días contra 2,078 días de los pacientes con HAART. Con los datos anteriores los autores concluyen que el HAART aumenta la sobrevivencia de los pacientes infectados por el VIH y con SK, además de existir una relación clara entre la respuesta clínica, HAART y la recuperación inmune⁵⁹³.

Con los resultados anteriores, podemos inducir que las actualmente se sigue presentando el SK como una neoplasia asociada a la infección

por el VIH; que la incidencia en nuestra cohorte ha disminuido, aún cuando las cifras entre los períodos No HAART y HAART son muy parecidas, la supervivencia y la recuperación inmune es clara en los pacientes, con todas las ventajas que este hecho representa; como la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y mejoría en el pronóstico del SK. El HAART contra el SK es muy interesante, ya que se dirige tanto a las células tumorales como a la infección subyacente por el VIH. A largo plazo esta terapia es especialmente atractiva, por los resultados obtenidos en la evolución clínica de los enfermos como se corroboró en el estudio de nuestro centro⁵⁹³ donde se encontró que de 61 pacientes que fueron tratados con HAART, 39 (64%) tuvieron una remisión completa de sus lesiones de SK (incluyendo dos casos con diagnóstico de SK pulmonar y dos de SK gástrico). Los inhibidores de proteasa parece que inhiben las proteínas del herpes virus asociado al SK⁵⁹⁴ pero es probable que la regresión del SK esté ligada a una menor replicación asociada al descenso de los niveles de citocinas y una restauración de la respuesta inmune.

La introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (HAART) en los países que lo han podido costear ha tenido como efecto una reducción drástica en la incidencia de las infecciones oportunistas, incluso de aquellas para las que no se conocen medidas preventivas. Sin embargo, las infecciones oportunistas continúan siendo una amenaza para muchos pacientes infectados por el VIH. Entre estos merece la pena destacar a los que no saben que están infectados por el virus, aquellos con inmunodepresión avanzada hasta que el HAART logra sus efectos, los que no desean o no pueden tomar HAART, los que por diferentes motivos

fracasan al tratamiento y finalmente el pequeño grupo de pacientes incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos CD4 a pesar de una buena inhibición de la replicación viral.

En la era del HAART, como hemos podido observar en el presente trabajo, las infecciones oportunistas continúan siendo el objeto de mucha investigación epidemiológica que ha permitido comprobar la efectividad de estos tratamientos en contextos diferentes a los ensayos clínicos. La investigación clínica propiamente dicha se ha ocupado mayoritariamente en la modificación de la presentación clínica tras la reconstitución inmune y la posibilidad de retirada de las profilaxis.

La situación actual de las infecciones oportunistas quedan reflejadas fielmente en la publicación de actualización de los CDC⁵⁹⁵ de la epidemiología de las infecciones oportunistas en los EEUU utilizando los datos del *Adult and adolescent spectrum of disease project*. Esta base de datos es la más grande de ese país y cuenta con información de más de 49 000 personas atendidas en más de cien centros clínicos.

Según su análisis el efecto más acusado en la supervivencia de los pacientes de dicha cohorte desde el inicio de la epidemia fue el HAART; también fue significativo el efecto de la terapia de combinación con dos nucleósidos, la monoterapia con dichos agentes y la profilaxis para *Pneumocystis carinii* y complejo *Mycobacterium avium*. En dicho estudio queda reflejada de manera patente la caída de la incidencia de casi todas las enfermedades definatorias de SIDA salvo los linfomas no Hodgkin sistémicos y el cáncer invasivo de cuello uterino. Tampoco se observó

descenso en la incidencia de la enfermedad de Hodgkin (aunque ésta no se considera enfermedad definitoria de SIDA).

Debo mencionar también que la frecuencia relativa de distintas infecciones oportunistas continúa siendo similar a lo observado en la era Pre-HAART. La neumonía por *P. Carinii* es la enfermedad definitoria de SIDA más frecuente y cerca de la mitad de los episodios ocurren en pacientes sin asistencia médica; sorprende el hecho de que el 32% de las neumonías por *P. Carinii* en la era HAART hayan ocurrido en personas a las que se había prescrito profilaxis para este agente. Esto da pie a los autores a especular acerca de las causas del fracaso de la profilaxis: mal cumplimiento, menos eficacia en pacientes con recuentos muy bajos de células CD4+ y posible resistencia a los fármacos.

Otro trabajo que vale la pena analizar, por su relación con los efectos del HAART sobre las infecciones oportunistas en Europa, es la publicación del estudio de cohortes conocido como EuroSIDA que cuenta con más de 7 300 pacientes reclutados en 52 centros²⁷⁷. Según este estudio la incidencia de las enfermedades definitorias de SIDA han experimentado un descenso significativo en los países desarrollados del continente europeo desde 30,7 por 100 pacientes/año en 1994 hasta 2,5 por 100 pacientes-año en 1998. El descenso en la incidencia de las enfermedades definitorias de SIDA se observó en todos los estratos de células CD4+. La proporción de SIDA debido a enfermedades como retinitis por CMV o infección diseminada por MAC declinó a lo largo de los años sin embargo la proporción de SIDA debido a linfoma no Hodgkin aumentó significativamente.

En la cohorte suiza de pacientes infectados por el VIH (*Swiss Cohort Study*)¹⁸⁸ se examinó la incidencia y los factores de riesgo para infecciones oportunistas antes y después del HAART en 2 410 pacientes atendidos en siete centros hospitalarios; según este trabajo, las infecciones oportunistas tras el HAART se concentran durante los primeros tres meses y los principales factores de riesgo son el recuento basal de linfocitos CD4+ así como la respuesta inmunológica y virológica del HAART. El mensaje para la práctica clínica, como resultado de estos hallazgos es que los pacientes que inician HAART con linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ μ L deben ser seguidos estrechamente durante los primeros meses pues no están a salvo de sufrir infecciones oportunistas durante dicho período.

Finalmente a manera de resumen pudiera proponer, dados los conocimientos que tenemos actualmente del VIH y el comportamiento de la epidemia en estos 20 años que es necesario continuar e incluso aumentar los programas de prevención de la infección contra el VIH, especialmente entre ADVP y homosexuales; dirigir los actuales esfuerzos a la simplificación del tratamiento antirretrovírico; mejorar la adherencia; mejorar las alternativas de los tratamientos de rescate; disminuir la cantidad y tipo de efectos adversos de los tratamientos actuales, particularmente las alteraciones metabólicas, incluyendo la lipodistrofia; luchar por el acceso fácil al tratamiento con antirretrovíricos y cuidado médico asistencial y psicológico de los pacientes VIH positivos; convencer a la industria farmacéutica, las fundaciones, los gobiernos y gobernantes de países desarrollados de que dirijan sus experiencias y parte de sus recursos científicos a los menos favorecidos, haciendo los tratamientos

antirretrovíricos más accesibles, y hago más las palabras de Robert Steinbrook en un editorial⁵⁹⁶: “En el 2021, indudablemente, tendremos aún la epidemia del SIDA. Pero, el 2001, la comunidad médica y los líderes del mundo tienen la oportunidad única de empezar el largo y difícil camino de tener la epidemia bajo control. Los siguientes 20 años pueden ser diferentes, pero únicamente si actuamos ahora”.

7. CONCLUSIONES

1. El número total de pacientes con infección por VIH en nuestro centro fue de 4,545. La mayoría eran varones jóvenes con antecedentes de drogadicción intravenosa. En los últimos años se ha observado una tendencia creciente a afectar a mujeres y al contagio por vía heterosexual.
2. El número de pacientes activos seguidos en esta cohorte ha aumentado progresivamente con el tiempo; de 3 pacientes en 1994 a 145 en 1988, 1,605 en 1997 y 2,069 en el 2000. Este aumento es consecuencia directa del incremento de la supervivencia en pacientes ya infectados más que del aumento de la incidencia de infección por el VIH.
3. El tratamiento antirretroviral en esta cohorte se inició en 1987 con AZT; en 1994 con biterapia y en 1997 con tratamiento combinados de gran actividad. Al final del período de estudio de esta cohorte el 75% de pacientes estaba recibiendo tratamiento HAART.
4. La evolución de la cifra de linfocitos CD4+ ha sido inversamente proporcional a la carga viral de la cohorte de estudio; con diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las cifras de los pacientes que tenían recuento de subpoblaciones celulares al inicio y al término de su seguimiento. Las medianas (IQR) de CV y CD4 en el último control en el período HAART fueron de CV <200 (indetectable – 3,700 copias) y de 340 (168 – 562) células/ μ L.
5. La proporción de pacientes con SIDA ha disminuido progresivamente con el tiempo, especialmente desde el uso rutinario de HAART. Del 100% que era desde 1984 a 1988, fue disminuyendo hasta el 3% en el 2000.
6. Los pacientes que desarrollan eventos definitorios de SIDA suelen ser pacientes que se descubren seropositivos cuando debuta el evento de

SIDA o que presentan una falta de recuperación inmunológica debido a una inmunodepresión profunda o la falta de un tratamiento antirretrovírico adecuado.

7. La incidencia global de las infecciones oportunistas disminuyó en general, a partir del HAART, no obstante algunas de ellas se siguen aún presentando de forma importante como la tuberculosis, *PCP*, *LMP*, y *CMV* por las razones que se explican en el punto 6.
8. La incidencia del Linfoma No Hodgkin se mantuvo sin variaciones en los dos primeros períodos y, con un incremento en el período HAART, este hecho corroborado en otros estudios de cohortes que merece ser estudiado prospectivamente. La incidencia del Sarcoma de Kaposi se ha reducido de manera similar a como lo han hecho las infecciones oportunistas, lo que posiblemente se asocie a un menor grado de inmunosupresión de la cohorte.
9. La incidencia anual de muerte disminuyó progresivamente a lo largo del período de estudio, de 66,7% en 1984 a 26,8% en 1991 y 0,8% en el 2000. No obstante sigue siendo su incidencia más alta que la población general controlada por edad y sexo.
10. La causa primordial de toda esta mejora ha sido la incorporación rutinaria del HAART y la mejor atención a los pacientes como resultado de un mejor conocimiento y mayores medios para tratar la infección por VIH; sin embargo constituyen sólo una medida paliativa, que no representa una solución definitiva al conjunto de la epidemia, por lo que la prevención de la transmisión sigue siendo la única medida que disponemos para el control de su extensión y en ella deben seguir poniéndose los mayores esfuerzos.

8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

8.1. Tablas:

1. Clasificación y principales propiedades de los retrovirus	7
2. Casos de SIDA, en adultos, adolescentes y niños < 13 años, reportados hasta junio de 2000, en los Estados Unidos de América.	17
3. Definición y características de los pacientes infectados por VIH-1 según la progresión.	22
4. Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes (mayores de 13 años) propuesta por los CDC.	24
5. Ejemplos de enfermedades relacionadas con la infección por VIH-1 o cuyo tratamiento y cuidado pueden complicarse debido a la presencia de la infección por VIH-1.	25
6. Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA, correspondientes a la clasificación de 1993.	27
7. Clasificación de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH-1.	35
8. Pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VIH-1.	36
9. Diferentes criterios de interpretación del <i>Western Blot</i> para el diagnóstico de la infección por VIH-1.	38
10. Nomenclatura de las bandas del <i>Western Blot</i> .	39
11. Desventajas del <i>Western Blot</i> como técnica confirmatoria de la infección por VIH-1.	41
12. Tratamiento antirretrovírico disponible en el año 2000.	48

13.Indicaciones de tratamiento antirretrovírico en pacientes asintomáticos con una infección crónica por el VIH-1.	51
14.Combinaciones de TARV recomendadas en pacientes no tratados previamente.	54
15.Ventajas e inconvenientes de las combinaciones del TARV.	55
16.Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso del régimen antirretrovírico previo.	64
17.Indicaciones en la práctica clínica de la detección de resistencias a fármacos antirretrovíricos.	74
18. Microorganismos más frecuentes en las infecciones en pacientes con VIH.	76
19.Relación de mortalidad y diagnósticos de infecciones oportunistas en personas/año (número de sujetos), en pacientes infectados por el VIH-1, 24 meses antes y 24 meses después de la disponibilidad de inhibidores de proteasas.	80
20.Presentación clínica de infecciones oportunistas específicas de pacientes infectados VIH-1 con y sin HAART.	89
21.Recomendaciones a pacientes infectados por el VIH-1, para evitar exposición a patógenos específicos.	90
22.Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas más comunes.	91
23.Tratamientos de elección en infecciones oportunistas en pacientes infectados por VIH-1 después de HAART.	92
24.Recomendaciones para la administración simultánea de antirretrovíricos con rifampicina o rifabutina.	95

25. Criterios de retirada y reanudación de las profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH que reciben <i>HAART</i> .	101
26. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por bacterias y micobacterias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH.	105
27. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por hongos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH.	112
28. Clasificación pronóstica de sarcoma de Kaposi (ACTG 1989).	131
29. Personas/año de seguimiento (1984-2000)	173
30. Cohorte según EDAD	173
31. Pacientes <i>Activos, Nuevos</i> y con SIDA (1984-2000)	174
32. Cohorte según GRUPO DE RIESGO (1984-2000)	175
33. Prevalencia anual de SIDA (1984-2000)	176
34. Evolución de la CARGA VIRAL (1994-2000)	177
35. Evolución de la cuenta de Linfocitos T CD4+ (1985-2000)	178
36. Distribución según período de estudio (1984-2000)	179
37. Incidencia anual de MUERTE (1984-2000)	180
38. Incidencia anual de TUBERCULOSIS (1984-2000)	181
39. Incidencia anual de TOXOPLASMOSIS (1984-2000)	182
40. Incidencia anual de CANDIDIASIS (1984-2000)	183
41. Incidencia anual de infección por CMV (1984-2000)	184
42. Incidencia anual de CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)	185
43. Incidencia anual de HERPES ZOSTER (1984-2000)	186

44. Incidencia anual de LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (1984-2000)	187
45. incidencia anual de infección por <i>PCP</i> (1984-2000)	188
46. Incidencia anual de SEPSIS POR SALMONELLA (1984-2000)	189
47. Incidencia anual de CRIPTOSPORIDIASIS (1984-2000)	190
48. Incidencia anual de ISOSPORIDIASIS (1984-2000)	191
49. Incidencia anual de LINFOMA NO HODGKIN (1984-2000)	192
50. Incidencia anual de SARCOMA DE KAPOSI (1984-2000)	193
51. Incidencias de INFECCIONES OPORTUNISTAS, NEOPLASIAS Y MUERTE en períodos de estudio	197
52. Comparación de incidencias (<i>Incidence Rate Ratio</i>) en los diferentes períodos de estudio de la cohorte	198
53. Comparación de CARGA VIRAL en períodos de estudio	199
54. Comparación de cifras de LINFOCITOS CD4+	199

8.2. Figuras

1. Infecciones comunes asociadas con inmunodeficiencia	8
2. Estructura del VIH	11
3. Número estimado de adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA en el mundo a fines de 2000	13
4. Incidencia de SIDA por semestres en España. Casos notificados hasta el 31 de diciembre de 2000	15
5. Casos de SIDA registrados por año de diagnóstico. 3er Trimestre de 2000. México	19
6. Algoritmo terapéutico del SK asociado al SIDA	136
7. Cohorte según SEXO	173
8. Pacientes <i>Activos</i> , <i>Nuevos</i> y con SIDA (1984-2000)	174
9. Cohorte según Grupo de Riesgo (1984-2000)	175
10. Prevalencia de SIDA, según momento de diagnóstico	176
11. Evolución de la Carga Viral (1984-2000)	177
12. Evolución de Linfocitos CD4+ (1985-2000)	178
13. Distribución de la cohorte según período de estudio	179
14. Frecuencia anual de MUERTE (1984-2000)	180
15. Frecuencia anual de TUBERCULOSIS (1984-2000)	181
16. Frecuencia anual de TOXOPLASMOSIS (1984-2000)	182
17. Frecuencia anual de CANDIDIASIS (1984-2000)	183
18. Frecuencia anual de infección por CITOMEGALOVIRUS	184
19. Frecuencia anual de CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)	185
20. Frecuencia anual de infección por HERPES ZOSTER	186

21. Frecuencia anual de LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (1984-2000)	187
22. Frecuencia anual de neumonía por <i>PCP</i> (1984-2000)	188
23. Frecuencia anual de SALMONELOSIS (1986-2000)	189
24. Frecuencia anual de CRIPTOSPORIDIASIS (1984-2000)	190
25. Frecuencia anual de ISOSPORIDIASIS (1984-2000)	191
26. Frecuencia anual de LINFOMA NO HODGKIN (1984-2000)	192
27. Frecuencia anual de SARCOMA DE KAPOSI (1984-2000)	193
28. Incidencias anuales de TUBERCULOSIS y SALMONELOSIS (1984-2000)	194
29. Incidencias anuales de CMV, HERPES ZOSTER y LMP	194
30. Incidencias anuales de PCP, CANDIDIASIS y CRIPTOCOCOSIS (1984-2000)	195
31. Incidencias anuales de TOXOPLASMOSIS, CRIPTOSPORIDIASIS, e ISOSPORIDIASIS (1984-2000)	195
32. Incidencias de LINFOMAS NO HODGKIN y SARCOMA DE KAPOSI (1984-2000)	196

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gonda MA, Braun MJ, Clements JE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type III shares sequence homology with a family of pathogenic lentiviruses. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 4007-4011.
2. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983; 220: 868-871.
3. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-189.
4. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al. Isolation of lymphotropic retrovirus from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984; 225: 840-842.
5. Gendelman HE, Orenstein JM, Martin MA, et al. Efficient isolation and propagation of human immunodeficiency virus on recombinant colony-stimulating factor 1-treated monocytes. *J Exp Med* 1988; 167: 1428-1441
6. Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 279-280.
7. Robertson DL, Hahn BH, Sharp PM. Recombination in AIDS viruses. *J Mol Evol* 1995; 40: 249-59.
8. Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, et al. An isolate of human immunodeficiency virus type 1 originally classified as subtype I represents a

complex mosaic comprising three different group M subtypes (A, G, and I).
J Virol 1998; 1998 Dec; 72: 10234-10241.

9. Volinsky SM, Korber BT, Neumann AU, et al. Adaptive evolution of human immunodeficiency virus-type 1 during the natural course of infection. Science 1996; 272: 537-542.

10. Kostrikis LG, Bagdades E, Cao Y, et al. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I. J Virol 1995; 69: 6122-6130.

11. Triques K, Bourgeois A, Vidal N, et al. Near-full-length genome sequencing of divergent African HIV type 1 subtype F viruses leads to the identification of a new HIV type 1 subtype designated K. AIDS Res Hum Retroviruses 2000; 16: 139-51.

12. Charneau P, Borman AM, Quillent C, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. Virology 1994; 205: 247-53.

13. Simon F, Mauclore P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nat Med 1998; 4: 1032-1037.

14. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. AIDS 2000; 14 Supl 3: S31-44: S31-44.

15. Thomson MM, Villahermosa ML, Vazquez-de-Parga E, et al. Widespread circulation of a B/F intersubtype recombinant form among HIV-1-infected individuals in Buenos Aires, Argentina. *AIDS* 2000; 14: 897-889.
16. Thomson MM, Delgado E, Manjon N, et al. HIV-1 genetic diversity in Galicia Spain: BG intersubtype recombinant viruses circulating among injecting drug users. *AIDS* 2001; 15: 509-516.
17. Hu DJ, Buve A, Baggs J, et al. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS* 1999; 13: 873-81.
18. Burgisser P, Vernazza P, Flepp M, et al. Performance of five different assays for the quantification of viral load in persons infected with various subtypes of HIV-1. Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 138-44.
19. Descamps D, Apetrei C, Collin G, et al. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1109-111.
20. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-317.
21. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression. *AIDS* 1992 Apr; 6: 347-63.

22. CDC. *Pneumocystis* Pneumonia - Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250-252.
23. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: december 2000. UNAIDS/00 2000; 44E: 1-28.
24. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de Sida. Balance de la Epidemia a 31 de diciembre de 2000. C Nac Epid 2000; Informe Semestral: 1-18.
25. CDC. U.S. HIV and AIDS cases reported through june 2000. HIV/AIDS Suerveillance Report 2000; 12: 43.
26. CDC. Characteristics of persons living with AIDS at the end of 1999. HIV/AIDS Suerveillance Supplemental Report 2001; 7: 1-16.
27. Magis-Rodriguez C. La situación del SIDA en México a finales de 1998. Enf Inf Microb 1998; 18: 236-244.
28. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci T. The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency virus infeccion. N Engl J Med 1993; 328: 327-335.
29. Kinloch-De LS, Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. Clin Infect Dis 1993; 17: 59-65.

30. Vento S, Di Pietri G, Garofano T, et al. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. Lancet 1993; 342: 24-25.
31. Wei X, Ghosh S, Taylor M, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373: 117-122.
32. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373: 123-126.
33. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 209-216.
34. Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, et al. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T-cell levels. AIDS 1993; 7: 1159-1166.
35. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Long term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8: 1123-1128.
36. Baltimore D. Lessons from people with non-progressive HIV infection. N Engl J Med 1995; 332: 259-260.
37. Gatell JM, Blanco JL, Soriano A, et al. Historia natural, Clasificación y Pronóstico de la Infección por VIH-1. In: Masson, ed. Guía Práctica del

SIDA (clínica, diagnóstico y tratamiento) Sexta ed. Barcelona, Esp: 2000:53-72.

38. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271: 324-328.

39. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996;273(5283): 1856-1861.

40. Smith MW, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 1997;277: 959-965.

41. Winkler C, Modi W, Smith M, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 Chemokine gene variant. *Science* 1997;279: 389-393.

42. Iversen AKN, Shpaer E, Rodrigo A, et al. Persistence of attenuated rev genes in a human immunodeficiency virus type 1-infected asymptomatic individual. *J Virol* 1995;69: 5743-5753.

43. Musey L, Hughes J, Schacker T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;337: 1267-1274.
44. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998;279(5359): 2103-2106.
45. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278(5342): 1447-1450.
46. Echaniz P, Arrizabalaga J, Iribarren JA, et al. CD8+CD38+ and CD8+DR+ peripheral blood lymphoid subsets of HIV- infected intravenous drug abusers correlate with CD4+ cell counts and proliferation to mitogens. *Cell Immunol* 1993;150: 72-80.
47. Mocroft A, Bofill M, Lipman M, et al. Cd8+,cd38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring hiv-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14: 158-162.
48. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272: 1167-1169.

49. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Eng J Med* 1995;332: 228-232.
50. Koot M, Keet IPM, Vos AHV, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993;118: 681-688.
51. CDC. Classification system for human Y lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1986;35: 334-339.
52. CDC. Classification system for human immunodeficiency virus HIV infection in children under 13 years of age. *MMWR* 1987;36: 225-236.
53. CDC. Revision de la definicion de casos de SIDA. Segunda parte. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 81-83.
54. CDC. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1-20.
55. Pantaleo G, Grazioni C, Fauci AS. New concepts in the immunopathology of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;330: 327-335.

56. Weiss RA. How does HIV cause AIDS? *Science* 1993;260: 1273-1279.
57. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996;384: 529-534.
58. Nixon DF, Broliden K, Ogg G, et al. Cellular and humoral antigenic epitopes in HIV and SIV. *Immunology* 1992;76: 515-534.
59. Paul WE. Can the immune response control HIV infection? *Cell* 1995;82: 177-182.
60. Westby M, Manca F, Dalgleish AG. The role of host immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol Today* 1996; 17: 120-126.
61. Johnson RP, Siliciano RF, McElrath MJ. Cellular immune responses to HIV-1. *AIDS* 1998; 12: S113-S120.
62. Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 254-258.
63. Koup RA, Saag MS, Yang LC, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68: 4650-4655.

64. Safrit JT, Andrews CA, Zhu T, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte clones isolated during acute seroconversion: recognition of autologous virus sequences within a conserved immunodominant epitope. *J Exp Med* 1994; 179: 463-472.
65. Chin J, Mann JM. The global patterns and prevalence of AIDS and HIV infection. *AIDS* 1988; 2 Supl 1:S247-52: S247-S52.
66. Klein RS, Friedland GH. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) by exposure to blood: defining the risk. *Ann Intern Med* 1990; 113: 729-730.
67. Woods WJ, Guydish JR, Sorensen JL, et al. Changes in HIV-related risk behaviors following drug abuse treatment. *AIDS* 1999; 13: 2151-2155.
68. Guydish J, Muck R. The challenge of managed care in drug abuse treatment. *J Psychoactive Drugs* 1999 Jul-Sep; 31: 193-195.
69. Brickner PW, Torres RA, Barnes M, et al. Recommendations for Control and Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Intravenous Drug Users. *Ann Intern Med* 1989; 110: 833-837.
70. Des Jarlais DC, Friedman SR, Sotheran JL, et al. Continuity and change within an HIV epidemic. Injecting drug users in New York City, 1984 through 1992. *JAMA* 1994; 271: 121-17.

71. Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999; 13: 1807-1818.
72. Robertson JR, Skidmore CA, Roberts JJ. HIV infection in intravenous drug users: a follow-up study indicating changes in risk-taking behaviour. *Br J Addict* 1988; 83: 387-391.
73. CDC. Possible transfusion-associated AIDS. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 652-654.
74. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. A prospective study of Human Immunodeficiency Virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Eng J Med* 1989; 321: 1141-1148.
75. Donegan E, Stuart M, Niland JC. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations. *Ann Intern Med* 1990; 113: 733-739.
76. Goudsmit J, De WF, Paul DA, et al. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 1986; 2: 177-180.
77. Allain P, Laurian I, Paul D, et al. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet* 1986; 2: 1233-1236.

78. Stute R. HIV antigen detection in routine blood donor screening. *Lancet* 1987; 1: 566.
79. Busch MP, Taylor PE, Lenes BA, et al. Screening of selected male blood donors for p24 antigen of human immunodeficiency virus type 1. The Transfusion Safety Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1308-1312.
80. Alter HJ, Epstein JS, Swenson SG, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in U.S. blood donors--an assessment of the efficacy of testing in donor screening. The HIV-Antigen Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1312-1317.
81. Peitrequin R, Graf I, Lantin JP, et al. Routine test for HIV antigen. *Lancet* 1987; 2: 916-917.
82. Soriano V, Heredia A. Residual risk of retrovirus transmission by transfusions. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 418-424.
83. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., et al. Sexual transmission of hiv. *N Engl J Med* 1997; 336: 1072-1078.
84. Dillon B, Hecht F, Swanson M. Primary HIV infections associated with oral transmission. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000.

85. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1237-1250.
86. Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-128.
87. Christenson B, Sylvan S, Lundbergh P. Compulsory measures to combat spread of HIV in Sweden. *Lancet* 1994; 344: 62.
88. Marks G, Burris S, Peterman TA. Reducing sexual transmission of HIV from those who know they are infected: the need for personal and collective responsibility. *AIDS* 1999; 13: 297-306.
89. Berkelman RL, Heyward WL, Stehr-Green JK, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 761-770.
90. Keenlyside RA, Johnson AM, Mabey DC. The epidemiology of HIV-1 infection and AIDS in women. *AIDS* 1993; 7 Supl 1: S83-90.
91. Tor J, Muga R, Ginesta C, et al. Heterosexual transmission of the human immunodeficiency virus in stable sexual partners of drug addicts. *Med Clin (Barc)* 1987; 88:712-714.

92. European Study Group. Risk factors for male to female transmission of HIV. *BMJ* 1989; 298: 411-415.
93. Johnson AM, Petherick A, Davidson SJ, et al. Transmission of HIV to heterosexual partners of infected men and women. *AIDS* 1989; 3: 367-372.
94. Valles J, Gutierrez A, Gomez B. Rare forms of HIV-1 transmission. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 157.
95. Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: association with severe depletion of T-helper lymphocytes in men with hemophilia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1987; 3: 355-361.
96. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. The effect of number of exposures on the risk of heterosexual HIV transmission. *J Infect Dis* 1990; 161: 883-887.
97. Jessamine PG, Plummer FA, Ndinya Achola JO, et al. Human immunodeficiency virus, genital ulcers and the male foreskin: synergism in HIV-1 transmission. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 69: 181-186.
98. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 61-77.

99. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 7: 95-102.
100. Moses S, Plummer FA, Bradley JE, et al. The association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: a review of the epidemiological data. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 201-210.
101. Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 1993; 269: 2860-2864.
102. Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 497-502.
103. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med* 1991 Dec; 151: 2411-2416.
104. Henin Y, Mandelbrot L, Henrion R, et al. Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 72-75.

105. Pedraza MA, del Romero J, Roldan F, et al. Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a positive viral isolation in the infected partner. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 120-125.
106. Tovanabutra S, Wongtrakul J, Suriyanon V. Viral load and male to female transmission of HIV in northern Thailand. 12th World AIDS Conference 1998.
107. Patterson BK, Landay A, Andersson J, et al. Repertoire of chemokine receptor expression in the female genital tract: implications for human immunodeficiency virus transmission. *Am J Pathol* 1998; 153: 481-490.
108. Landay AL, Patterson B, Andersson J. Cytokine modulation of HIV-1 chemokine receptor expression. *Nat Med* 1999; 5: 592-593.
109. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1991; 163: 233-239.
110. Gotzsche P, Hording M. Condoms to prevent HIV transmission do not imply truly safe sex. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 233-234.
111. Weller SC. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med* 1993; 36: 1635-1644.

112. McKeganey NP. Prostitution and HIV: what do we know and where might research be targeted in the future? *AIDS* 1994; 8: 1215-126.
113. Shervington DO. The acceptability of the female condom among low-income African-American women. *J Natl Med Assoc* 1993; 85: 341-37.
114. Gollub EL, Stein ZA. Commentary: the new female condom--item 1 on a women's AIDS prevention agenda. *Am J Public Health* 1993; 83: 498-500.
115. Bird KD. The use of spermicide containing nonoxynol-9 in the prevention of HIV infection. *AIDS* 1991; 5: 791-796.
116. Constantine NT. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993; 7: 1-13.
117. Soriano V, Gutierrez M, Bravo R. Serological diagnosis of HIV-1 infection. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 558-567.
118. Yang X, Wyatt R, Sodroski J. Improved elicitation of neutralizing antibodies against primary human immunodeficiency viruses by soluble stabilized envelope glycoprotein trimers. *J Virol* 2001; 75: 1165-1171.
119. Bravo R, Soriano V. Diagnosis of perinatal infection by the human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 575-577.

120. Gomez-Hernando C, Gutierrez M, Toro C, et al. Reliability of a screening assay for the simultaneous detection of antibodies to HIV-1/2 and HTLV-I/II. *Vox Sang* 1996; 70: 119-120.
121. McAlpine L, Parry JV, Tosswill JH. Evaluation of an enzyme immunoassay for the combined detection of antibodies to HIV-1, HIV-2, HTLV-I and HTLV-II. *AIDS* 1992; 6: 387-391.
122. Gurtler L, Muhlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Methods* 1998; 75: 27-38.
123. Vallari AS, Hickman RK, Hackett JR, et al. Rapid assay for simultaneous detection and differentiation of immunoglobulin G antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3657-3661.
124. Soriano V, Concheiro CL, Gutierrez M, et al. Evaluation of various criteria for the interpretation of western blot for the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. Spanish Group for the Study of HIV-2. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 561-566.
125. WHO. AIDS: Proposed WHO criteria for interpreting results from Western Blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-1/HTLV-II. *Wkly Epidem Rec* 1990; 37: 281-288.

126. Haase AT, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 1996; 274: 985-989.
127. Wolthers KC, Bea G, Wisman A, et al. T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 1996; 274: 1543-1547.
128. Chun TW, Engel D, Berry MM. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8869-8873.
129. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-517.
130. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
131. Autran B, Carcelain G, Tubiana R, et al. Effects of antiretroviral therapy on immune reconstitution. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.
132. Carr A, SAMARAS K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus: a cohort study. Carr A; Samaras

K;Thorisdottir A;Kaufmann GR;Chisholm DJ;Cooper DA. Lancet 1999; 353: 2093-2099.

133. Martini M, Nasta P, Ricci E, et al. Perceptions of disease and therapy are factors influencing adherence to antiretroviral therapy. Sex Transm Infect 2000; 76: 496-497.

134. Wright MT. The old problem of adherence: research on treatment adherence and its relevance for HIV/AIDS. AIDS Care 2000; 12: 703-710.

135. Carpenter CC, Cooper D, Fischl M, et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendation of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2000; 283: 381-391.

136. DHHS Panel (Washington). Guidelines for the use of the antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. <http://www.hivatis.org/> 2000.

137. Pozniak, A, Gazzard, B, Churchill, D, and on behalf of the BHIVA Executive committee. British HIV association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. <http://www.aidsmap.com/>. 2000.

138. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. N Eng J Med 1987; 317: 185-191.

139. Delta CC. Delta: a randomized double blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291.

140. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in hiv-infected adults with cd4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *aids clinical trials group study 175 study team. N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090.

141. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med* 1997; 337: 725-733.

142. Cameron W, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-549.

143. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS* 1997; 11: F101-F105.

144. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997; 336: 1531-1532.

145. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
146. PAUL S, Gilbert HM, Ziecheck W, et al. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 415-418.
147. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352: 9142.
148. Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, et al. Sudden decrease of HIV/AIDS mortality in the community of Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 679.
149. Knobel H, Codina C, Miro JM, et al. The recommendations of GESIDA/SEFH/PNS for improving adherence to antiretroviral treatment. AIDS Study Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the National Plan on AIDS of the Minister of Health and Consumers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 27-39.
150. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in hiv-infected adults with 200 to 500 cd4 cells per cubic millimeter. aids clinical trials group study 175 virology study team. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-1098.

151. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *New Eng J Med* 1996; 334: 426-431.

152. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. International AIDS Society--USA Panel. *JAMA* 1998; 279: 1984-1991.

153. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, et al. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus infected subjects treated with and HIV specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173: 321-329.

154. Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, et al. Recommendations of GESIDA (Grupo de Estudio de SIDA)/National Plan on AIDS with respect to the anti-retroviral treatment in adult patients infected with the human immunodeficiency virus in the year 2000 (II). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 396-412.

155. Plana M, Garcia F, Gallart MT, et al. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after one year of HAART in very early HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 352: 1194-1195.

156. Tebas P, Henry K, Nease R, et al. When should we start? Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term

implications of antiretroviral therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000.

157. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, et al. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996; 334: 701-706.

158. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Shields AW. Physician experience in the care of HIV-infected persons is associated with earlier adoption of new antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 106-114.

159. Klein SJ, Nokes KM, Devore BS, et al. Age-appropriate HIV prevention messages for older adults: findings from focus groups in New York State. *J Public Health Manag Pract* 2001; 7: 11-18.

160. Overcash S, Brice JH, Raley JL, et al. Preventive care in the emergency department: a survey of young adults. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 573.

161. Booth-Kewley S, Gilman PA, Shaffer RA, et al. Evaluation of a sexually transmitted disease/human immunodeficiency virus prevention train-the-trainer program. *Mil Med* 2001; 166: 304-310.

162. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-39.

163. Berrey M, Schacker T, Collier A, et al. Clinical impact of treatment of primary HIV-1 infection with zidovudine, lamivudine and indinavir: a cohort study. 39th ICAAC San Francisco California 1999.

164. Markowitz M, Jin X, Ramratnam B, et al. Virologic and immunologic profiles of newly infected individuals electing discontinuation of HAART after approximately three years of apparently suppressive therapy. 39th ICAAC San Francisco California 1999.

165. Zhang L, Chung C, Hu BS, et al. Genetic characterization of rebounding HIV-1 after cessation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 2000; 106: 839-845.

166. Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000; 6: 82-85.

167. Miro J, Plana M, Gallart T, et al. HAART failed to restore HIV-specific T-cell response in patients with primary HIV-1 infection. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection 1999.

168. Miller J, Finlayson R, Smith D, et al. The occurrence of lipodystrophy phenomena in patients with primary HIV infection (HIV) treated with antiretroviral therapy (ART). 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection 1999.

169. Miro J, Martinez E, Garcia F, et al. Incidence of lypodistrophy in patients with primary HIV-1 infection treated with HAART. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco 2000.

170. Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, et al. Recommendation of GESIDA (AIDS Study Group)/National Plan on AIDS with respect to the anti-retroviral treatment in adult patients infected with the human immunodeficiency virus in the year 2000 (I). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 329-351.

171. Li TS, Tubiana R, Katlama C, et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 1682-1686.

172. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4+ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: F235-F240.

173. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.

174. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess clinical benefit to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 40-47.

175. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352: 1510-1514.

176. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999; 180: 666-672.

177. Garcia F, Romeu J, Grau I, et al. A randomized study comparing triple versus double antiretroviral therapy or no treatment in HIV-1-infected patients in very early stage disease: the Spanish Earth-1 study. *AIDS* 1999; 1999 Dec 3; 13: 2377-2388.

178. Kempf D, Rode R, Xu Y, et al. Duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12: F9-F14.

179. Raboud JM, Montaner JSG, Conway B, et al. Suppression of plasma viral below 20 copies/mL is needed to achieve a long term antiretroviral response. *AIDS* 1998; 12: 1619-1624.

180. Demeter L, Hughes M, Fischl M, et al. Predictors of virologic and clinical responses to indinavir + ZDV + 3TC or ZDV + 3TC. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1998.

181. Gunthard H, Wong J, Ignacio C, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998; 72: 2422-2428.
182. Havlir D, Levitan D, Bassett R, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viraemia in patients with viral suppression. *Antivir Therapy* 2000; 5 (Supl 3): 89.
183. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996; 2: 625-629.
184. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351: 228-230.
185. Jacobson MA, Zegans J, Pavan PR. Cytomegalovirus retinitis after initiating highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 1443-1445.
186. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 252-255.
187. Michelet C, Arvieux C, Francois C, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998; 12: 1815-1822.

188. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999; 282: 2220-2226.

189. Paterson D, Swindells S, Mohr J, et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.

190. CHESNEY M, Ickovics J, for the Recruitment Adherence and Retention Committee of the ACTG (1997). Adherence to combination therapy in AIDS clinical trials (1997). Annual Meeting of the AIDS Clinical Trials Group 1998.

191. Tuset M, Miro JM. Interacciones de los antiretrovirales. <http://www.prous.com/ttmsida> 2000.

192. Sommadossi JP, Valantin MA, ZHOU XJ, et al. Intracellular Phosphorylation of Stavudine (d4T) and 3TC Correlates with Their Antiviral Activity in Naive and Zidovudine (ZDV) Experienced HIV-Infected Patients. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, 1998.

193. Phiboonbanakit D, Lloyd J, Khoo S, et al. Quantification of d4T triphosphate in ZDV naive and ZDV experienced HIV infected individuals by an enzymatic assay. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Chicago USA, 1999.

194. Schinazi R, Larder B, Mellors J. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance: 2000-2001 update. *Internat Antiviral News* 2000; 8: 65-91.
195. Wang YM, Dyer WB, Workman C, et al. Molecular evidence for drug-induced compartmentalization of HIV-1 quasispecies in a patient with periodic changes to HAART. *AIDS* 2000; 14: 2265-2272.
196. Wegner SA, Brodine SK, Mascola JR, et al. Prevalence of genotypic and phenotypic resistance to anti-retroviral drugs in a cohort of therapy-naive HIV-1 infected US military personnel. *AIDS* 2000; 14: 1009-1015.
197. Ross L, Fisher R, Scarsella A, et al. Patients failing on stavudine-based therapies that have developed thymidine analogue mutations; multidrug resistance or V75T mutations have reduced phenotypic susceptibility to stavudine. *Antivir Therapy* 2000; 5 (Supl 3): 38.
198. Albrecht M, Katzenstein D, Bosch R, et al. ACTG-364-Virologic efficacy of nelfinavir (NFV) and/or Efavirez (EFV) in combination with new nucleoside analogs in nucleoside experienced subjects. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.
199. Schock HB, Garsky VM, Kuo LC. Mutational anatomy of an HIV-1 protease variant conferring cross-resistance to protease inhibitors in clinical trials - compensatory modulations of binding and activity. *J Biol Chem* 1996; 271: 31957-31963.

200. Para M, Collier A, Coombs R, et al. ACTG 333: antiviral effects of switching from saquinavir hard capsule (SQVhc) to saquinavir soft gelatin capsule (SQVsgc) vs. Switching to indinavir (IDV) after prior saquinavir. 35th ICAAC San Francisco 1997.
201. Schapiro JM, Winters MA, Lawrence J, et al. Clinical cross-resistance between the HIV-1 protease inhibitors saquinavir and indinavir and correlations with genotypic mutations. *AIDS* 1999; 13: 359-365.
202. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir/saquinavir-containing regimen in patients who have previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999; 13: F23-F28.
203. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, et al. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol* 1996; 70: 8270-8276.
204. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Medicine* 1996; 2: 760-766.
205. Deeks SG, Grant RM, Beatty G, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998; 12: F97-F102.

206. Gallant J, Barnett S, Raines C, et al. Update on efficacy and durability of ritonavir/saquinavir (RTV/SQV) as salvage therapy after failure of initial protease inhibitor (PI) regimen. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998.
207. Youle M, Mocroft A, Johnson M, et al. Surrogate marker responses to multi-drug combinations comprising hydroxyurea, efavirenz, double protease inhibitors and nucleoside analogues in protease inhibitors failures. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.
208. Hammer S, Squires K, Degruittola V, et al. Randomized trial of abacavir and nelfinavir in combination with efavirenz and adefovir dipivoxil as salvage therapy in patients with virologic failure receiving indinavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.
209. Eron J, Falloon J, Masen H. Activity of combination abacavir/amprenavir/efavirenz therapy in HIV-1 infected subjects failing their current protease inhibitor containing regimen;in: 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. AIDS 1998; 12 (Sup 4).
210. Staszewski S, Gute P, Carlebach A, et al. Virological and immunological response to mega-HAART salvage therapy after failure of multiple antiretroviral regimens. AIDS 1998; 12 (Supl 4).

211. Montaner JSG, JAHNKE N, Hogg R, et al. Multi-Drug Rescue Therapy (MDRT) for HIV-Infected Individuals with Prior Virologic Failure to Multiple Regimens: Preliminary Results. 38th ICAAC San Diego California 1998.
212. Miller M, Margot N, Hertogs K, et al. Anti-HIV activity of tenofovir (PMPA) against a panel of nucleoside-resistant clinical samples. *Antivir Therapy* 2000; 5 (Supl 3): 4.
213. Guardiola JM, Soriano V. Fármacos y combinaciones. In: Ediciones Permayer, ed. Tratamiento de la infección por VIH-Sida 3.^a ed. Barcelona, Esp: 2000.
214. Montaner JS, Zala C, Conway B, et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus (hiv) disease receiving chronic didanosine therapy: canadian hiv trials network protocol 080. *J Infect Dis* 1997; 175: 801-806.
215. Garraffo R, Durant J, Clevenbergh P, et al. Relevance of protease inhibitor plasma levels in patients treated with genotypic adapted therapy: pharmacological data from the Viradapt study. *Antivir Therapy* 1999; 4: 75.
216. Rossero R, Nokta M, Andron L, et al. Combination therapy with stavudine, didanosine and hydroxiurea in nucleoside-experienced HIV-1-infected individuals: a preliminary report. *Antivir Therapy* 1997; 2: 19-123.

217. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetics variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483-489.
218. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-1586.
219. Martinez MA, Vartanian JP, Wain-Hobson S. Hypermutagenesis of RNA using human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and biased dNTP concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11787-11791.
220. Wain-Hobson S. The dynamics of HIV variation. *Internist (Berl)* 1994; 35: 893-895.
221. Raffi F, Bonnet B, Esnault J, et al. Switch from PI to once daily NNRTI in HIV-infected patients maintaining undetectable plasma viral loads on PI-containing regimens: the maintavir study. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Francisco 1999.
222. Schuurman, R., Nijhuis, M., and van Leeuwen, R. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 171, 1411-1419. 1995.

223. Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88 (Supl 5B): 8S-10S.
224. Stephenson J. HIV drug resistance testing shows promise. *JAMA* 1999; 281: 309-310.
225. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999; 13: F123-F127.
226. Oari S, Respass R, Weinstock H, et al. A comparative analysis of Virco Antivirogram and Virologic PhenoSense Phenotypic assays for drug susceptibility of HIV-1. *Antivir Therapy* 2000; 5 (Supl 3): 49.
227. Larder B, Kemp S, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (Virtual/Phenotype). *Antivir Therapy* 2000; 5 Supl 3: 49.
228. Yerly S, Kaiser L, Race E, et al. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999; 354: 729-733.
229. BODEN D, Hurley A, Zhang L, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 1999; 282: 1135-1141.

230. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, et al. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 1999; 282: 1142-1149.

231. Brodine SK, Shaffer RA, Starkey MJ, et al. Drug resistance patterns, genetic subtypes, clinical features, and risk factors in military personnel with HIV-1 seroconversion. *Ann Intern Med* 1999; 131: 502-506.

232. Salomon H, Wainberg MA, Brenner B, et al. Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. Investigators of the Quebec Primary Infection Study. *AIDS* 2000; 14: F17-F23.

233. Wegner S, Mascola J, Barile A, et al. High frequency of antiretroviral drug resistance in HIV-1 from recently infected therapy naive individuals. *Antivir Therapy* 1999; 4: 85.

234. Verbiest W, Schel P, Conant M, et al. An epidemiological perspective survey assessing the prevalence of HIV-1 drug resistance in 230 HIV-1-positive antiretroviral-naive patients from the USA. *Antivir Therapy* 1999; 4: 86-87.

235. Descamps D, Costagliola D, Glaude G, et al. Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naive patients: French National Study. *Antivir Therapy* 1999; 4: 87.

236. Harrigan PR, Alexander C, Dong W, et al. Prevalence of resistance-associated mutations in patients starting antivirals: virological response after approximately 1 year of therapy. *Antivir Therapy* 1999; 4: 88.
237. Miro J, Pumarola T, Garcia F, et al. Prevalence of transmission of HIV-1 infection in Barcelona (Spain). XIIIth International AIDS Conference Durban (South Africa) 2000.
238. Briones C, Perez-Olmeda M, Rodriguez C, et al. Primary genotypic and phenotypic HIV-1 drug resistance in recent seroconverters in Madrid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 145-150.
239. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998; 12: 1015-1020.
240. Puig T, Perez-Olmeda M, Rubio A, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group. *AIDS* 2000; 14: 727-732.
241. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 401-408.
242. Japour AJ, Welles S, D'Aquila RT, et al. Prevalence and clinical significance of zidovudine (ZDV) resistance mutations in human

immunodeficiency virus isolated from patients following long-term zidovudine treatment. *J Infect Dis* 1995; 171: 1172-1179.

243. Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, et al. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 832-838.

244. Havlir D, HirschMS, Collier A, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Eng J Med* 1998; 339: 1261-1268.

245. Havlir D, Petropoulos C, Hellmann N, et al. Evolution of drug resistance associated with loss of viral suppression in patients treated with indinavir, lamivudine and zidovudine. *Antivir Therapy* 1998; 3: 52-53.

246. Descamps D, CALVEZ V, Flandre P, et al. Genotypic resistance analyses of plasma HIV-1 RNA in patients failing to the maintenance therapy in Trilege trial. *AIDS* 1998; 12: S11.

247. Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 237-242.

248. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med* 1999; 5: 1048-1051.

249. Zolopa AR, Shafer RW, Warford A, et al. Predictors of antiviral response to saquinavir/ritonavir in a clinical cohort who have failed prior protease inhibitors: a comparison of clinical characteristics, antiretroviral drug history and HIV genotype. *Antivir Therapy* 1998; 3 Supl 1): 37.

250. Deeks SG, Parkin N, Petropoulos CJ. Correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with 16 week virologic response in a pilot combination therapy study in HIV-infected patients who failed indinavir therapy. *Antivir Therapy* 1998; 3 (suppl 1): 36.

251. Patick A, Zhang M, Hertogs K, et al. Correlation of virological response with genotype and phenotype of plasma HIV-1 variants in patients treated with nelfinavir in the US expanded access program. *Antivir Therapy* 1998; 3 Supl 1): 39.

252. Harrigan PR, Montaner JS, Hogg RS, et al. Baseline resistance profile predicts response to ritonavir/saquinavir therapy in a community setting. 2nd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1998.

253. Lanier R, Danehower S, Daluge S. Genotypic and phenotypic correlates of response to abacavir (ABC, 1592). *Antivir Therapy* 1998; 3 (Supl 1): 36.
254. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2199.
255. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of antiretroviral genotypic guided treatment for HIV-infected patients failing HAART: the Viradapt study, week 48 follow-up. *Antivir Therapy* 1999; 4 (Supl 1): 42.
256. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. Final results of CPCRA 046: Pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. *Antivir Therapy* 1999; (4 Supl 1): 43.
257. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA3001). *Antivir Therapy* 2000; 5 (Supl 3): 67.
258. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341: 385-393.

259. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal--infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14: 263-271.
260. Mitsuya H, Broder S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1911-1915.
261. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7096-7100.
262. Richman DD. Human immunodeficiency virus. Protease uninhibited. *Nature* 1995; 374: 494-494.
263. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259: 1185-1189.
264. Renaud M, Ait H, Katlama C. Dynamics of CD4+T cell recovery in a large cohort treated with highly active antiretroviral therapy at advanced stages of HIV disease. *Proceedings of the World AIDS Conference, Geneva* 1998.

265. Artenstein AW, VanCott TC, Mascola JR, et al. Dual infection with Human immunodeficiency virus type 1 of distinct envelope subtypes in humans. *J Infect Dis* 1995; 171: 805-810.
266. Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, et al. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1995; 1: 59-64.
267. Bryson YJ, Pang S, Wei LS, et al. Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. *N Engl J Med* 1995; 332: 833-838.
268. Hoover DR, Rinaldo C, He Y, et al. Long term survival without clinical AIDS after CD4+ cell counts fall below 200 x 10⁶/l. *AIDS* 1995; 9: 145-152.
269. Apolonio EG, Hoover DR, He Y, et al. Prognostic factors in human immunodeficiency virus-positive patients with a CD4+ lymphocyte count < 50/microl. *J Infect Dis* 1995; 171: 829-836.
270. Luo K, Law M, Kaldor JM, et al. The role of initial AIDS-defining illness in survival following AIDS. *AIDS* 1995; 9: 57-63.
271. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996; 276: 105-110.

272. Whyte BM, Swanson CE, Cooper DA. Survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 358-362.

273. Solomon PJ, Wilson SR, Swanson CE, et al. Effect of zidovudine on survival of patients with AIDS in Australia. *Med J Aust* 1990; 153: 254-257.

274. Lane HC, Laughon BE, Falloon J, et al. NIH conference. Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med* 1994; 120: 945-955.

275. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1933-1942.

276. Mocroft A, Madge S, Johnson A, et al. A comparison of exposure groups in the EUROSIDA study: Starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART and Survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22 (4): 369-378.

277. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296.

278. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 405-406.

279. Batalla J, Gatell JM, Cayla JA, et al. Predictors of the survival of AIDS cases in Barcelona, Spain. *AIDS* 1989; 3: 355-360.

280. Buira E, Gatell JM, Miro J, et al. Influence of treatment with Zidovudine (ZDV) on the long term survival of AIDS patients. *J AIDS* 1992; 5: 737-742.

281. Miro JM, Buira E, Mallolas J, et al. CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasms in patients with human immunodeficiency virus infection. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin Barc* 1994; 102: 566-570.

282. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Trends in AIDS-related opportunistic infections among men who have sex with men and among injecting drug users, 1991-1996. *J Infect Dis* 1998; 178: 114-120.

283. Buira E, Gatell JM, Zamora L, et al. Analysis of 1,187 consecutive cases of AIDS: variations and trends in time. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 290-295.

284. Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998; 12: 1195-1201.

285. CASCADE. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action

on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000; 355: 1158-1159.

286. Moore RD. Decline in CMV and Other Opportunistic Disease with Combination Antiretroviral Therapy. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 1-5, 1998.

287. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999; 130: 570-577.

288. Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997; 11: F113-F116.

289. Lee LM, Karon JM, Selik R, et al. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001; 285: 1308-1315.

290. Chiesi A, Mocroft A, Dally L, et al. Regional survival differences across Europe in HIV positive people: The EUROSIDA study. *AIDS* 1999; 13: 2281-2288.

291. Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *JAMA* 2000; 284: 223-228.

292. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-454.
293. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999; 180: 1050-1056.
294. Pontesilli O, Kerkhof-Garde S, Notermans DW, et al. Functional T cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1-specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 76-86.
295. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 177-184.
296. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, et al. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 122-128.
297. CDC, USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48.

298. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122: 755-761.
299. Bozzette SA, Finkelstein DM, Specytor SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1995; 332: 693-699.
300. Schneider MME, Hoppelman AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM. Controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1836-1841.
301. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 531-541.
302. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-320.

303. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-808.
304. Pape JWPM, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-272.
305. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47.
306. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-792.
307. CDC. Update guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 185-189.
308. Masur M, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Peumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.

309. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993; 329: 828-833.
310. 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 syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-391.
311. Podzamczer D, Ferrer E, Garcia A, et al. pp65 antigenemia as a marker of future CMV disease and mortality in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 223-227.
312. Sanguineti A, Carmichael JK, Campbell K. Fluconazole-resistant *Candida albicans* after long-term suppressive therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1122-1124.
313. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268-275.
314. Podzamczer D, Miro JM, FERRER I, et al. Thrice-weekly vs. daily sulfadiazine- pyrimethamine(SP) for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis (TE). 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 1-5, 1998.

315. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 333: 615-620.
316. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 580-584.
317. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study of patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 905-911.
318. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 89-95.
319. Ribera E, Ocana I, de Otero J, et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996; 100: 496-501.
320. Jacobson MA. Cytomegalovirus retinitis: new developments in prophylaxis and therapy. *AIDS Clin Rev* 1997; :249-69: 249-269.

321. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *AIDS* 1999; 13: 1497-1502.
322. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000; 283: 653-657.
323. Berenguer J, Padilla B, Miralles P, et al. Impacto del tratamiento de combinación con inhibidores de proteasa en la retinitis por Citomegalovirus en pacientes con SIDA. VIII Congreso de la SEIMC, Palma de Mallorca, Esp 1998.
324. Zegans ME, Walton RC, Holland GN. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 292-300.
325. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 697-700.
326. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 1491-1497.

327. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 1998; 12: 269-277.
328. Berenguer J, Laguna F, Lopez-Aldeguer J, et al. Prevention of opportunistic infections in adult and adolescent patients infected with the human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Recommendations of the Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA/Plan National sobre el SIDA). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 457-468.
329. Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 105-114.
330. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 957-969.
331. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997; 337: 83-90.

332. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1063-1070.
333. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999; 57: 375-380.
334. Muccioli C, Goldstein DA, Johnson DW, et al. Fomivirsen safety and efficacy in the treatment of CMV retinitis: A phase 3, controlled, multicenter study comparing immediate versus delayed treatment. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1998.
335. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177: 1080-1083.
336. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 1998; 105: 1259-1264.
337. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T-cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1182-1187.

338. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. JAMA 1999; 282: 1633-1637.
339. Berenguer J, González J, Pulido F, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis in patients with cytomegalovirus retinitis who have responded to HAART. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Toronto 2000.
340. Casado J, Arrizabalaga J, Mallolas J, et al. A 2-year multicenter study of CMV retinitis in AIDS patients receiving protease inhibitor therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000.
341. CDC. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: 1-111.
342. CDC. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45: 1-36.
343. CDC. Prevention of varicella: Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48: 1-5.

344. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.
345. Miralles P, Berenguer J, Garcia d, V, et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 2467-2472.
346. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1989; 320: 545-554.
347. Daley CL, Small PM, Scheter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Eng J Med* 1992; 326: 231-235.
348. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad y Consumo, España 1999.
349. CDC. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1-10.
350. Moreno S, Menasalvas A, Usan L. Reversion of cutaneous anergy and the tuberculin skin test after initiation of highly active antiretroviral therapy

(HAART) in HIV-infected patients with CD4 counts <50/uL. 39th ICAAC San Francisco California 1999.

351. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-509.

352. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119: 194-198.

353. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV- infected patients. *AIDS* 1993; 7: 1345-1349.

354. Moreno S, Miralles P, Diaz MD, et al. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1729-1734.

355. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11: 875-882.

356. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447-2457.

357. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.

358. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1-51.

359. Weltman AC, Rose DN. The safety of bacille calmette-guerin vaccination in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1993; 7: 149-157.

360. Moreno S, Podzamcer D, Blázquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. Safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. 13th International AIDS conference Durham 2000.

361. Benedek I, Joshi A, Fiske WD. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers. 12th International Conference on AIDS 1998.

362. Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1586.

363. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335: 392-398.

364. El Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 2000; 342: 1085-1092.

365. Alberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of disseminated *Mycobacterium avium* complex in four patients after twelve months antimycobacterial therapy and response to highly active antiretroviral therapy. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1998.

366. Furrer H, Telenti A, Rossi M, et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000; 14: 1409-1412.

367. Martinez E, Miro JM, Gonzalez J, et al. Withdrawal of *Mycobacterium avium* complex suppressive therapy in HIV-1 infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 147-148.

368. Arribas JR, Hernandez-Albujar S, Gonzalez-Garcia JJ, et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS* 2000; 14: 979-985.
369. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 700-705.
370. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1369-1375.
371. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 793-798.
372. Saag M, Cloud GA, Graybill J, et al. A Comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 291-296.
373. Alberg JA, Prince RW, Heeren DM, et al. Discontinuation of antifungal therapy for cryptococcosis after immunological response to antiretroviral

therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000.

374. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, et al. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1739-1743.

375. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-165.

376. Bacellar H, Munoz A, Hoover DR, et al. Incidence of clinical AIDS conditions in a cohort of homosexual men with CD4+ cell counts < 100/mm³. *J Infect Dis* 1994; 170: 1284-1287.

377. Michaels SH, Clark R, Kissenger P. Difference in the incidence rates of opportunistic infections before and after the availability of protease inhibitors. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago, IL 1998.

378. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1416-1429.

379. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, et al. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.
380. Beard CB, Carter JL, Keely SP, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 265-272.
381. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, et al. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1126-1132.
382. Podzamczar D, Santin M, Jimenez J, et al. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7: 501-506.
383. El-Sadr W, Luskin-Hawk RL, Pulling C. Daily versus thrice weekly trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) in the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP). 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997.
384. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1001-1005.

385. Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP- SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. Clin Infect Dis 1995; 20: 849-853.
386. Nguyen MT, Weiss PJ, Wallace MR. Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. AIDS 1995; 9: 573-575.
387. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. N Engl J Med 1991; 324: 1079-1083.
388. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, et al. Comparative trial of dapson versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 341-347.
389. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapson plus pyrimethamine. AIDS 1993; 7: 59-64.
390. El-Sadr W, Murphy R, Luskin-Hawk R. A randomized, controlled study of daily dapson and daily atovaquone for prophylaxis against PCP in HIV-infected patients who are intolerant of trimethoprim and/or

sulfamethoxazole: CPCRA 034/ACTG 277. CPCRA/ACTG, DAIDS, NIAID 1997.

391. Casado, J., Antela, A., Pérez-Elías, MJ., Frutos, B., Moreno, A., and Redondo, A. Fansidar for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in AIDS patients with poor compliance. International Conference of AIDS. 1996.

392. Teira R, Virosta M, Baraia-Etxaburu J, et al. Pyrimethamine and sulfadoxine as a preventive treatment for *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma encephalitis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 347-349.

393. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-1848.

394. Lopez JC, Peña JM, Miro JM, et al. Discontinuation of PCP prophylaxis (PRO) is safe in HIV-infected patients (PTS) with immunological recovery with HAART. Preliminary results of an open, randomized and multicenter clinical trial (GESIDA 04/98). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999.

395. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected

adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999; 340: 1301-1306.

396. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 383-386.

397. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P. Is it safe to discontinue secondary prophylaxis for PCP in HIV-infected patients treated with HAART: results from eighth prospective european cohorts. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000.

398. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 211-222.

399. Frankel CJ. Toxoplasmosis: parasite life cycle. Pathology and immunology. In: Hammond DM, Long PL, eds. *The Coccidian*. Baltimore, USA: Baltimore University Park Press; 1973:343-410.

400. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis* 1996; 173: 91-97.

401. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1461-1466.
402. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS* 1996; 10: 1521-1527.
403. Miro JM, García F, Cruceta A. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus dapsone plus pyrimethamine as primary prophylaxis of CNS toxoplasmosis and *P. carinii* pneumonia in HIV-infected patients. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection 1997.
404. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993; 95: 573-583.
405. Clotet B, Romeu J, Sirera G. Cerebral toxoplasmosis and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 169.
406. Pedrol E, Gonzalez JM, Gatell JM, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients. Efficacy of an intermittent maintenance therapy. V International Conference on AIDS 1989;193-193.

407. Miró, J. M., Lopez, J., Podzamcer, D., Peña, J. M., Alberdi, C, Claramonte, J., Martínez, E., Cosin, J., Gonzalez, J., Domingo, P., Casado, J. L., and Ribera, E. Discontinuation of toxoplasmic encephalitis prophylaxis is safe in HIV-1 and T. gondii co-infected patients after immunological recovery with HAART: preliminary results of the GESIDA 04/98B Study. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000. San Francisco. 2000.

408. Guex AC, Radziwill AJ, Bucher HC. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 602-603.

409. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 355: 2217-2218.

410. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 298-319.

411. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, et al. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2946-2948.

412. Upton SJ, Current WL. The species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting mammals. *J Parasitol* 1985; 71: 625-629.
413. Petersen C. Cryptosporidiosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 903-909.
414. Lopez-Velez R, Tarazona R, Garcia CA, et al. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 677-681.
415. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC. Apparent chemoprophylaxis of cryptosporidiosis with clarithromycin and rifabutin. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1997.
416. Canning EU, Hollister WS. *Enterocytozoon bienersi* (microspora): prevalence and pathogenicity in AIDS patients. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 181-186.
417. Moreno CA, Moreno MA, Valls ME, et al. Chronic enteropathy of unknown etiology in patients with AIDS. An analysis of 40 cases. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 452-456.
418. Felez MA, Miro JM, Mallolas J, et al. Enteritis caused by *Isospora belli* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Description of 9 cases. Enteritis por *Isospora belli* en pacientes con síndrome de

inmunodeficiencia adquirida. Descripcion de nueve casos. Med Clin Barc 1990; 95: 84-88.

419. Moreno A, Gatell JM, Mensa J, et al. Incidencia de enteropatogenos en pacientes con infeccion por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. Med Clin (Barc) 1994; 102: 205-208.

420. Kinlen LJ. Immunological factors, including AIDS. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. Cancer Epidemiology and Prevention 2nd ed. New York: Oxford University Press;1996:532-545.

421.IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses. Lyon, France, 1-18 June 1996. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1996; 67:1-424: 1-424.

422. CDC. HIV/AIDS surveillance report. HIV/AIDS Suerveillance Report 1996; 8: 18.

423. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998; 351: 1833-1839.

424. Safai B. Kaposi's sarcoma: a review of the classical and epidemic forms. Ann N Y Acad Sci 1984; 437:373-82: 373-382.

425. Franceschi S, Geddes M. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma, with special reference to mediterranean population. *Tumori* 1995; 81: 308-314.
426. Hymes KB, Greene JB, Marcus A, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men a report of eight cases. *Lancet* 1981; 2: 598-600.
427. Mitsuyasu RT. Clinical aspects of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 835-844.
428. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346: 799-802.
429. Podzamczar D, Clotet B. *Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA*. Barcelona, Schering Plough 1999.
430. Soriano V, Hewlett J. The etiology of Kaposi's sarcoma. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 662-667.
431. Ensoli B, Gendelman R, Markham P, et al. Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 1994; 371: 674-680.

432. Friedman-Kien AE, Saltzman BR, Cao YZ, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative homosexual men. *Lancet* 1990; 335: 168-169.

433. Moore P, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-1185.

434. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body cavity based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-1190.

435. Jones D, Ballestas ME, Kaye KM, et al. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998; 339: 444-449.

436. Foreman KE, Friborg J, Jr., Kong WP, et al. Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 163-171.

437. Oksenhendler E, Cazals-Hatem D, Schulz TF, et al. Transient angiolymphoid hyperplasia and Kaposi's sarcoma after primary infection with human herpesvirus 8 in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1585-1590.

438. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V. Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1985; 119: 294-300.
439. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 6-20.
440. Pintado G, V, Lopez-Dupla M, Valencia OE, et al. A clinical study of Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *An Med Interna* 1992; 9: 579-584.
441. Friedman SL. Gastrointestinal and hepatobiliary neoplasms in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 465-486.
442. Meduri GU, Stover DE, Lee M, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. Clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Am J Med* 1986; 81: 11-18.
443. Azon A, Mallolas J, Miro JM, et al. Sarcoma de Kaposi asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Analisis de 67 casos con estudio de factores pronosticos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 361-365.
444. Myskowski PL, Niedzwiecki D, Shurgot BA, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: variables associated with survival. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1299-1306.

445. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-1207.
446. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3085-3092.
447. Aspiroz MC, Saenz MC. Is HVH-8 the etiologic agent for Kaposi's sarcoma?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 569-570.
448. Looney DJ, Wikthe W, Feigal E. Relationship of HVH-8 peripheral blood mononuclear cell burden to immunodeficiency, opportunistic infections, response to therapy and stage of Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 14: A35.
449. Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: F45-F49.
450. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA, et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with an HIV-1 protease inhibitor. *AIDS* 1997; 11: 261-262.

451. Sloan E, Kumar PN, Pierce PF. Chemotherapy for patients with pulmonary Kaposi's sarcoma: benefit of filgrastim (G-CSF) in supporting dose administration. *South Med J* 1993; 86: 1219-1224.

452. Von Roenn, J. H. Kaposi's sarcoma: evaluation and treatment. Thirty-fourth annual meeting. Los Angeles, California, 76-86. 19-5-1998. Educational Book.

453. Hill DR. The role of radiotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14: 19-22.

454. Epstein JB, Lozada-Nur F, McLeod WA, et al. Oral Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Review of management and report of the efficacy of intralesional vinblastine. *Cancer* 1989; 64: 2424-2430.

455. Piccinno R, Caccialanza M, Cusini M. Role of radiotherapy in the treatment of epidemic Kaposi's sarcoma: experience with sixty-five cases. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1000-1003.

456. Piedbois P, Frikha H, Martin L, et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1207-1211.

457. Cooper JS, Fried PR. Defining the role of radiation therapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 35-39.
458. Conant MA, Opp KM, Poretz D, et al. Reduction of Kaposi's sarcoma lesions following treatment of AIDS with ritonavir. *AIDS* 1997; 11: 1300-1301.
459. Volberding PA. The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14: 23-26.
460. Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 1991; 90: 427-433.
461. Gill P, Rarick M, Bernstein-Singer M, et al. Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 315-319.
462. Grupo de Concenso. Tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. (Personal communication) 1998.
463. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173: 1477-1480.

464. Kaplan LD. Human immunodeficiency virus-associated neoplasia: changing spectrum? *J Clin Oncol* 1995; 13: 2684-2687.
465. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-570.
466. C.D.C. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36s: 3-16.
467. Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumours in patients with HIV infection. *BMJ* 1994; 308: 1148-1153.
468. Serraino D, Salamina G, Franceschi S, et al. The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer* 1992; 66: 912-916.
469. Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-809.
470. Peters BS, Coleman D, Beck EJ, et al. Changing disease patterns in AIDS. *BMJ* 1991; 302: 726.

471. Jacobson LP. Impact of highly effective antiretroviral therapy on the incidence of malignancies among HIV infected individuals. 2nd AIDS Malignancy Conference, Bethesda, MD 1998.

472. Buchbinder SP, Bittinghoff E, Colfax G, et al. Declines in AIDS incidence associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) are not reflected in KS and lymphoma incidence. 2nd AIDS Malignancy Conference, Bethesda, MD 1998.

473. Jones JL, Hanson DL, Ward JW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in cancers among HIV infected persons. 2nd AIDS Malignancy Conference, Bethesda, MD 1998.

474. Rabkin C, Testa MA, Fisch M. Declining incidence of Kaposi's sarcoma in AIDS Clinical Trial Group Trials. 2nd AIDS Malignancy Conference, Bethesda, MD 1998.

475. Dal Maso L, Serraino D, Hamers F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and primary brain lymphoma as AIDS-defining illness in Western Europe, 1988-1997. 3rd AIDS Malignancy Conference, J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 21: A34.

476. Kaplan LD. Progress in the management of the HIV-associated NHL in the age of highly active antiretroviral therapy. Fifth International AIDS Malignancy Conference 2001.

477. Vaccher E, Spina M, Bernardi D, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) significantly improves disease free survival (DFS) in patients (PTS) with HIV-related non Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) treated with chemotherapy (CT). Fifth International AIDS Malignancy Conference 2001.

478. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS related lymphomas since the era of highly active antiretroviral therapy. Fifth International AIDS Malignancy Conference 2001.

479. Cinque P, Cingolani A, Alba L, et al. Prolonged survival in AIDS. Related primary central nervous system lymphoma treated with HAART. Fifth International AIDS Malignancy Conference 2001.

480. Tam H, Zhang Z, Jacobson L, et al. Effect of highly active antirretroviral therapy on survival among HIV-Infected men with Kaposi's sarcoma or Non-Hodgkin's lymphoma. Fifth International AIDS Malignancy Conference 2001.

481. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96: 2730-2734.

482. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ* 1999; 319: 23-24.

483. Rabkin C, Testa M, Von Roenn JH. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence trends in AIDS Clinical Trial Group study participants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 21: S31-S33.
484. Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, et al. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Supl 1:S23-6: S23-S26.
485. Schnittman SM, Lane HC, Higgins SE, et al. Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the acquired immune deficiency syndrome virus. *Science* 1986; 233: 1084-1086.
486. Shibata D, Weiss LM, Nathwani BN, et al. Epstein-Barr virus in benign lymph node biopsies from individuals infected with the human immunodeficiency virus is associated with concurrent or subsequent development of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 77: 1527-1533.
487. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity. *Am J Pathol* 1998; 152: 623-630.
488. Nakajima K, Martinez-Maza O, Hirano T, et al. Induction of IL-6 (B cell stimulatory factor-2/IFN-beta 2) production by HIV. *J Immunol* 1989; 142: 531-536.

489. Tohyama N, Karasuyama H, Tada T. Growth autonomy and tumorigenicity of interleukin 6-dependent B cells transfected with interleukin 6 cDNA. *J Exp Med* 1990; 171: 389-400.
490. Emilie D, Coumbaras J, Raphael M, et al. Interleukin-6 production in high-grade B lymphomas: correlation with the presence of malignant immunoblasts in acquired immunodeficiency syndrome and in human immunodeficiency virus-seronegative patients. *Blood* 1992; 80: 498-504.
491. Masood R, Zhang Y, Bond MW, et al. Interleukin-10 is an autocrine growth factor for acquired immunodeficiency syndrome-related B-cell lymphoma. *Blood* 1995; 85: 3423-3430.
492. Chaganti RS, Jhanwar SC, Koziner B, et al. Specific translocations characterize Burkitt's-like lymphoma of homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1983; 61: 1265-1268.
493. Subar M, Neri A, Inghirami G, et al. Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1988; 72: 667-671.
494. Knowles DM. Molecular pathology of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 67-82.

495. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, et al. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138: 149-163.
496. Hamilton-Dutoit SJ, Rea D, Raphael M, et al. Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. *Am J Pathol* 1993; 143: 1072-1085.
497. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1413-1421.
498. Przybylski GK, Goldman J, Ng VL, et al. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus-negative acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1996; 88: 4620-4629.
499. Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997; 97: 515-522.
500. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, et al. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81: 166-176.

501. Gaidano G, Carbone A, Pastore C, et al. Frequent mutation of the 5' noncoding region of the BCL-6 gene in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 3755-3762.
502. Gaidano G, Lo CF, Ye BH, et al. Rearrangements of the BCL-6 gene in acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma: association with diffuse large-cell subtype. *Blood* 1994; 84: 397-402.
503. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992; 80: 8-20.
504. Raphael M, Gentilhomme O, Tulliez M, et al. Histopathologic features of high-grade non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome. The French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 15-20.
505. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
506. Gonzalez-Clemente JM, Ribera JM, Campo E, et al. Ki-1+ anaplastic large-cell lymphoma of T-cell origin in an HIV-infected patient. *AIDS* 1991; 5: 751-755.

507. Tirelli U, Vaccher E, Zagonel V, et al. CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large-cell lymphomas in 13 patients with and 27 patients without human immunodeficiency virus infection: the first comparative clinicopathologic study from a single institution that also includes 80 patients with other human immunodeficiency virus-related systemic lymphomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 373-380.

508. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-570.

509. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 719-724.

510. Sandler AS, Kaplan LD. Diagnosis and management of systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1111-1124.

511. von Gunten CF, Von Roenn JH. Clinical aspects of human immunodeficiency virus-related lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 894-899.

512. Pintado V, Lopez-Dupla JM, Valencia ME, et al. Neoplasms associated with human immunodeficiency virus infection. Study of the clinical course of 70 patients. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 730-735.

513. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in patients with human immunodeficiency virus infections. Clinicopathologic characteristics, treatment response and prognosis in 40 patients. *Sangre (Barc)* 1994; 39: 429-434
514. Rubio R, Pulido F, Pintado V, et al. Non-Hodgkin's lymphomas associated with the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical study of 77 cases. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 481-486.
515. Knowles DM, Cesarman E. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) in Kaposi's sarcoma, malignant lymphoma, and other diseases. *Ann Oncol* 1997; 8 Supl 2:123-9: 123-129.
516. Levine AM, Meyer PR, Gill PS, et al. Results of initial lymph node biopsy in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 165-169.
517. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000; 96: 4084-4090.
518. Carbone A, Gloghini A, Volpe R, et al. The pathology spectrum of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Pathologica* 1998; 90: 763-770.
519. Hernandez JA, Navarro JT, Ribera JM, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in patients infected with HIV: study of 15 cases in a series of 76

patients with non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 222-224.

520. Clayton F, Clayton CH. Gastrointestinal pathology in HIV-infected patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 191-240.

521. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 367-374.

522. Flinn IW, Ambinder RF. AIDS primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 373-376.

523. Vela D, Ribera JM, Florensa R, et al. Spinal cord compression in non-Hodgkin's lymphoma. A study of 10 patients. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 375-377.

524. Strigle SM, Martin SE, Levine AM, et al. The use of fine needle aspiration cytology in the management of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1329-1334.

525. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute

of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641-1648.

526. Romeu J, Fraile M, de las HP, et al. Value of cerebral SPECT with thallium-201 in the diagnosis of primary cerebral lymphoma in AIDS. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 275.

527. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1885-1894.

528. Cingolani A, De Luca A, Larocca LM, et al. Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 364-369.

529. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969-973.

530. Remick SC, Sedransk N, Haase R, et al. Oral combination chemotherapy in the management of AIDS-related lymphoproliferative malignancies. *Drugs* 1999; 58 Supl 3:99-107: 99-107.

531. Remick SC, McSharry JJ, Wolf BC, et al. Novel oral combination chemotherapy in the treatment of intermediate-grade and high-grade AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1691-1702.

532. Meynard JL, Guiguet M, Arsac S, et al. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. *AIDS* 1997; 11: 995-998.
533. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991; 68: 2466-2472.
534. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61-67.
535. Oriol A, Ribera JM, Lopez-Guillermo A, et al. Prognostic factors of non-Hodgkin's lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 118-119.
536. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2217-2223.
537. Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. Cooperative Study Group of Malignancies Associated with HIV Infection of Madrid. *Cancer* 1994; 73: 2400-2407.

538. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathogenic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1758-1767.
539. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
540. Gill PS, Levine AM, Krailo M, et al. AIDS-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1322-1328.
541. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group. *Am J Med* 1993; 95: 188-196.
542. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3026-3035.
543. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency

syndrome-related lymphoma. Effect on human immunodeficiency virus and serum interleukin-6 levels over time. *Cancer* 1996; 78: 517-526.

544. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998; 83: 508-513.

545. Newell M, Goldstein D, Milliken S, et al. Phase I/II trial of filgrastim (r-metHuG-CSF), CEOP chemotherapy and antiretroviral therapy in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 1029-1036.

546. Rossi G, Donisi A, Casari S, et al. Effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients treated with ProMACE-CytaBOM for HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Haematologica* 1998; 83: 317-322.

547. Gabarre J, Lepage E, Thyss A, et al. Chemotherapy combined with zidovudine and GM-CSF in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 1025-1032.

548. Tosi P, Gherlinzoni F, Mazza P, et al. 3'-Azido 3'-deoxythymidine + methotrexate as a novel antineoplastic combination in the treatment of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 419-425.

549. Navarro JT, Ribera JM, Gomez-Espuch J, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after chemotherapy with CHOP in patients with non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 118-119.
550. Keiser P, Rademacher S, Smith JW, et al. Granulocyte colony-stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV-infected patients. *Am J Med* 1998; 104: 48-55.
551. Tirelli U, Errante D, Spina M. Long-term survival of patients with HIV-related systemic non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 1996; 14: 7-15.
552. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 929-940.
553. Spina M, Tirelli U, Zagonel V, et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients. *Cancer* 1998; 82: 766-774.

554. Rutschmann OT, Pechere M, Krischer J, et al. Chemotherapy for AIDS-related malignancies does not increase HIV viraemia. *AIDS* 1997; 11: 944-945.

555. Tan B, Ratner L. The use of new antiretroviral therapy in combination with chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 455-464.

556. Sparano JA, Hu X, Wiernik PH, et al. Opportunistic infection and immunologic function in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 301-307.

557. Corn BW, Trock BJ, Curran WJ, Jr. Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with acquired immunodeficiency syndrome. Confronting a clinical catch-22. *Cancer* 1995; 76: 163-166.

558. Rubio R, Rubio MC, Graus F. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in AIDS. A multicentric clinical study. XI International Conference on AIDS 1996.

559. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997; 11: 1725-1730.

560. Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1094-1103.

561. Emilie D, Wijdenes J, Gisselbrecht C, et al. Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms. *Blood* 1994; 84: 2472-2479.

562. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94: 2217-2224.

563. Imrie KR, Sheridan B, Colwill R, et al. A phase I study of interleukin-6 after autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1997; 25: 555-563.

564. Khatri VP, Baiocchi RA, Bernstein ZP, et al. Immunotherapy with low-dose interleukin-2: rationale for prevention of immune-deficiency-associated cancer. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Supl 1:S129-36: S129-S136.

565. Neal TF, Holland HK, Baum CM, et al. CD34+ progenitor cells from asymptomatic patients are not a major reservoir for human immunodeficiency virus-1. *Blood* 1995; 86: 1749-1756.

566. Curiel TJ, Piche A, Kasono K, et al. Gene therapy strategies for AIDS-related malignancies. *Gene Therapy* 1997; 4: 1284-1288.
567. CDC. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 41.
568. CDC. The Global HIV and AIDS epidemic, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 434-439.
569. Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. Tuscany AIDS Study Group. *AIDS* 1999; 13: 249-255.
570. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España, situación a 31 de marzo de 1999. *Registro Nacional de SIDA* 1999.
571. Haubrich RH, Currier JS, Forthal DN, et al. A randomized study of the utility of human immunodeficiency virus rna measurement for the management of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1060-1068.
572. Harrigan PR, Cote HC. Clinical utility of testing human immunodeficiency virus for drug resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Supl 2:S117-22: S117-S122.

573. Deeks SG. Durable HIV treatment benefit despite low-level viremia: reassessing definitions of success or failure. *JAMA* 2001; 286: 224-226.
574. Aberg JA. Reconstitution of immunity against opportunistic infections in the era of potent antiretroviral therapy. *AIDS Clin Rev* 2000; :115-38: 115-138.
575. Garcia dO, Cayla JA, Brugal MT, et al. The evolution of AIDS mortality and survival in Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-170.
576. Lewden C, Raffi F, Chene G, et al. Mortality in a cohort of HIV-infected adults started on a protease inhibitor-containing therapy: standardization to the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 480-482.
577. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15: 231-239.
578. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999; 179: 717-720.
579. Fauci AS. The AIDS epidemic. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-1050.

580. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Current status of tuberculosis in Spain. A precarious health care perspective with regard to developed countries. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.

581. Gonzalez MF, Arnedo PA, Bellido BJ, et al. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Evaluación de la vigilancia para detectar casos confirmados (Castellón, 1997-1999). *Boletín Epidemiológico* 2001; 9: 45-48.

582. Ministerio de Sanidad. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España, situación a 30 de septiembre de 1999. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 7: 57-68.

583. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001; 344: 168-174.

584. Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1163-1170.

585. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 173-180.

586. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, et al. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 877-881.

587. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.

588. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1483-1491.

589. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Supl 1:S11-7: S11-S17.

590. Sparano JA, Anand K, Desai J, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Supl 1:S18-22: S18-S22.

591. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al. Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 276-282.

592. Levine AM, Bernstein L, Sullivan-Halley J, et al. Role of zidovudine antiretroviral therapy in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1995; 86: 4612-4616.

593. Merce AM, Bulla F, Conill C, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the evolution of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 736-737.

594. Medveczky MM, Horvath E, Lund T, et al. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *AIDS* 1997; 11: 1327-1332.

595. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Supl 1:S5-14: S5-14.

596. Steinbrook R, Drazen JM. AIDS--will the next 20 years be different? *N Engl J Med* 2001; 344: 1781-1782.