

Terapia intensiva y sida: cambios en la era del TARGA

Recibido: 03/09/2008 Aceptado: 02/10/2008

Lautaro de Vedia, Juan Carlos Cisneros
y el Grupo de Trabajo "HIV y Terapia Intensiva".*

Resumen **Introducción:** Aunque no se discuten actualmente los beneficios de la asistencia intensiva en los pacientes HIV positivos, no muchos estudios analizaron el impacto del TARGA sobre las características y la evolución de los pacientes con infección por HIV admitidos en UCI.

Objetivo: Analizar las características de la población de pacientes HIV positivos bajo TARGA o con CD4 mayor a 200 mm³ admitidos en una unidad de cuidados intensivos, en comparación con la población de pacientes HIV positivos sin control ni tratamiento.

Material y métodos: Evaluación retrospectiva de una cohorte de pacientes HIV bajo TARGA o con seguimiento pero con niveles de CD4 mayor a 200/mm³ (Grupo de Estudio, GE) y se comparó con la población de pacientes HIV sin control ni tratamiento (Grupo Control, GC) admitidos en UTI. Se analizaron características demográficas (sexo y edad), diagnósticos (patología infecciosa y no infecciosa) y características evolutivas (días de estadía, score de APACHE II, mortalidad).

Resultados: Se incluyeron 62 pacientes en el GE y 357 en el GC. No existieron diferencias en sexo ni edad. El GE presentó significativamente mayor proporción de pacientes con diagnóstico de patología no infecciosa (16,3% vs 6,4%, $p = 0.007$), y tuvo menor mortalidad (9,8 vs 35,5%, $p < 0.01$) y menor duración de la estadía en UTI (7,9 vs 10,1 días, Dif 2,3 IC 95% 1,76-2,84, $p < 0.01$).

Conclusión: Los pacientes del GE presentaron menor proporción de patologías vinculadas al HIV, y evolucionaron con menor tasa de mortalidad y una más breve duración de la estadía en la unidad.

Palabras clave: HIV-sida-terapia intensiva-TARGA

*Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz. Uspallata 2272. C1282AEL Ciudad de Buenos Aires. Argentina. Los miembros del Grupo de Trabajo "HIV y Terapia Intensiva" son: Adrián Balducci, Liliana Batista, María Inés Calderón, Fidel Carballo, Graciela Cortasa, Adriana De Fini, Natacha de Grazia, Elizabeth De Virgilio, Nicolás Lista, Mirta Peralta, Gabriela Piovano, Raúl Prieto, Alejandra Rodríguez, Mariana Rodríguez Llanos, Silvia Rosenthal, Gustavo Sandez, Graciela Sorrentino y María Victoria Auteri. El lugar de realización del estudio fue la Unidad de Asistencia Respiratoria. División Asistencia Especial. Departamento de Asistencia Intensiva al Paciente Infeccioso Crítico (DAIPIC). Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina. Autor de contacto: Dr. Lautaro de Vedia. Av. Entre Ríos 1005, 8° C, 1080 Ciudad de Buenos Aires. E-mail: ldevedia@fibertel.com.ar

Introducción

El advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha incrementado la expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (1).

Sin embargo, en nuestro medio, aún es importante la cantidad de pacientes infectados que no recibe TARGA a pesar de requerirlo, en general debido al abandono o baja adherencia a las indicaciones o a los controles indicados por los especialistas.

Por esta y otras razones la frecuencia de enfermedades pulmonares, cardíacas, gastrointestinales y renales —no siempre relacionadas con la infección— y determinados eventos vinculados con el tratamiento, requieren todavía el manejo de una considerable porción de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (2).

Si bien en los comienzos de la epidemia se llegó a cuestionar la admisión de pacientes HIV positivos en las UCIs (3, 4, 5), en la actualidad no se discuten los beneficios de la asistencia intensiva en este grupo de pacientes (6, 7, 8). Hoy en día se estima que aproximadamente el 4-5% de los pacientes HIV positivos hospitalizados son admitidos en terapia intensiva tanto para soporte vital como para monitoreo estrecho (9).

No obstante, no existen muchos estudios que demuestren el impacto del TARGA sobre las características y la evolución de los pacientes admitidos en UCI. Por ese motivo realizamos un análisis de las características de la población de pacientes HIV positivos bajo tratamiento TARGA o en seguimiento admitidos en la División de Cuidados Especiales de nuestro hospital, y la comparamos con la población de pacientes HIV positivos sin control ni tratamiento ingresados en la unidad durante el mismo período.

Material y métodos

Se revisó de manera retrospectiva una cohorte de pacientes HIV bajo tratamiento TARGA o bajo seguimiento (Grupo de Estudio, GE) y se comparó con la población de pacientes HIV sin control ni tratamiento (Grupo Control, GC) admitidos en UTI. El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Asistencia Respiratoria, Departamento de Asistencia Intensiva al Paciente Infectológico Crítico (DAIPIC)

del Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz.

Se analizaron características demográficas (sexo y edad), diagnósticos (patología infecciosa y no infecciosa) y evolutivas (días de estadía, score de APACHE II, mortalidad) de cada grupo, y se compararon entre sí.

Los diagnósticos, a los fines de su análisis, se agruparon en tres categorías:

- 1) Patología vinculada a sida (infecciones y tumores oportunistas).
- 2) Patología infecciosa no vinculada a sida (procesos infecciosos no necesariamente vinculados a sida).
- 3) Patología no infecciosa.

Luego del ingreso, y en forma prospectiva, se calculó el Score de APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) dentro de las 24 horas del ingreso y se asignaron categorías de riesgo, según el puntaje obtenido. Se consideró sólo el primer ingreso de cada paciente y se tomó como infectado por HIV a todo aquel paciente que ya contaba con el diagnóstico al momento del ingreso o aquellos en los que el mismo se efectuó durante el transcurso de la internación. Se consideró, entre los pacientes HIV positivos que tenían efectuada una determinación de recuento linfocitario, el linfocito CD4+ realizado en los treinta días previos a la internación o dentro del curso de la misma.

El GE estaba integrado por pacientes que se encontraban bajo TARGA en el momento del ingreso, o bajo seguimiento especializado pero sin tratamiento por no tener al momento del estudio criterios de inicio del mismo. En el GC se incluyeron todos los pacientes que no tenían diagnóstico de HIV al momento de la hospitalización, que no estaban recibiendo tratamiento a pesar de tener indicación del mismo o que habían suspendido el tratamiento por decisión propia y aquellos que no estaban bajo seguimiento infectológico.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm DS y rango total. Las variables discretas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Se realizó la prueba de t de Student: para definir dife-

rencias significativas entre grupos, determinándose que las pruebas fueron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor de 0.05. Un software para cálculos estadísticos (Epicalc 2000) fue utilizado para la colección y análisis de los datos.

Resultados

Características de cada grupo

Fueron incluidos un total de 419 pacientes, 62 en el GE y 357 en el GC. No se registraron diferencias en cuanto a la distribución por sexo y edad en los diferentes grupos (Tabla 1).

	Grupo de estudio n = 62	Grupo control n = 357	Valor de p
Sexo masculino, n (%)	39 (62,9%)	227 (63,6%)	0,91
Promedio edad (años)	36,9	36,5	0,14
Rango	24-68	16-67	
Score APACHE II (Promedio)	11,4	13,3	Dif 1,90 IC 95% 1,36-2,94 <0,01
Nivel de linfocitos CD4+			
Promedio	352,6	50,1	<0,01
Mediana	323	32	
Rango	205-700	0-214	

La estratificación de gravedad según el score APACHE II demostró una ligera diferencia: se registró un promedio de 11,4 para el GE y de 13,3 para el GC (Dif 1,90, IC 95% 1,36-2,94; p<0.01).

El promedio del recuento de linfocitos CD4+ en los pacientes pertenecientes al GE fue de 352,6, con una mediana de 323 y un rango de 205 a 700 células por mm³. En los pacientes del GC, el promedio fue de 50,14, la mediana de 32 y el rango de 0 a 214 células por mm³. No se contaba con determinación de la carga viral en una porción importante de los pacientes de ambos grupos.

De los 62 pacientes del GE, 40 estaban recibiendo terapia antirretroviral en el momento de la internación (64,5%). El resto no recibía tratamiento por no tener indicación en ese momento. En el GC, un 41% (n=146) de los pacientes había sido diagnos-

ticado como infectado por HIV a raíz de la IO en curso. Del resto (n= 211) la mitad había recibido alguna vez TARGA (n=120, 56,8%), de acuerdo a los datos provenientes de interrogatorio.

En cuanto a los diagnósticos que motivaron el ingreso a la unidad, las patologías respiratorias fueron las más frecuentes en ambos grupos: 59,1% en el GE y 54,7% en el GC (p = 0.46). En el GE se registraron los siguientes diagnósticos: neumonía adquirida en la comunidad 12 casos (19,3%), exacerbación aguda de bronquitis crónica 9 casos (14,5%), neumonía por *Pneumocistis jirovecii* 7 casos (11,3%), tuberculosis pleuropulmonar 5 casos (8,0%) y sepsis y meningoencefalitis purulenta 3 casos cada una (4,8%). Otros diagnósticos observados fueron acidosis láctica, angina inestable, convulsiones, tromboembolismo de pulmón, cetoacidosis diabética, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (uno asociado con neumonía por *Pneumocistis jirovecii* y otro con meningitis a *Cryptococcus neoformans*), insuficiencia hepática y estenosis traqueal (2 casos cada uno). Los casos de neumonía por *Pneumocistis jirovecii* registrados fueron en pacientes con recuentos de CD4+ elevados (entre 206 y 385/mm³), cuatro de ellos con identificación del agente etiológico por medio de lavado broncoalveolar. Los casos de tuberculosis también se reportaron en sujetos con recuentos de CD4+ elevados (entre 252 y 453/mm³).

Los diagnósticos más frecuentes en el GC fueron: neumonía por *Pneumocistis jirovecii* 100 casos (28,1%), meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* 52 casos (14,6%), tuberculosis pleuropulmonar 32 casos (8,9%), neumonía adquirida en la comunidad 30 casos (8,7%) y toxoplasmosis cerebral 27 casos (7,5%), entre los más frecuentes.

Se evidenciaron diferencias en cuanto a las categorías de los diagnósticos presentados: la patolo-

Tabla 2. Distribución por categorías de diagnóstico de ingreso

Categoría de diagnóstico	Grupo de estudio n=62	Grupo control n=357	Valor de p
Patología vinculada a sida			
N	19	253	<0,001
%	30,5	70,9	
Patología infecciosa no vinculada a sida			
N	33	81	<0,001
%	53,2	22,7	
Patología no infecciosa			
N	10	23	0,007
%	16,3	6,4	

gía vinculada a sida fue significativamente más frecuente en el GC (70,9 vs 30,5%, $p < 0.001$), mientras que la patología infecciosa no vinculada a sida y la patología no infecciosa fueron más comunes en el GE (53,2 vs 22,7%, $p < 0.001$ y 16,3 vs 6,4%, $p = 0.007$ respectivamente) (Tabla 2).

En lo que hace a la evolución, la tasa de mortalidad fue del 9,8% en el GE y del 35,5% en el GC $p < 0.001$, mientras que la duración de la estadía en la unidad fue significativamente inferior para el GE (7,9 días vs 10,1 días, dif 2,3, IC 95% 1,76-2,84, $p < 0.01$) (Tabla 3).

Tabla 3. Tasas de mortalidad y duración de la estadía en la unidad en los diferentes grupos

	Grupo de Estudio n = 62	Grupo Control n = 357	Valor de p
Óbitos dentro de los 30 días (n)	6	127	
Mortalidad global	9,8%	35,5%	<0,01
Duración de la estadía (días)	7,9	10,1	Dif 2,3 IC 95% 1,76-2,84 $p < 0.01$

Discusión

A partir de la generalización del uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se ha incrementado, incluso en nuestro país (10, 11).

En los comienzos de la epidemia numerosos autores llegaron a cuestionar la utilidad de la admisión de pacientes HIV positivos en las UCIs tanto desde el punto de vista de los beneficios de intervenciones agresivas en este grupo de pacientes como de determinados aspectos éticos y económicos (3, 4, 5). En esa primera época, la mayoría de los ingresos a UCI eran debidos a insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y la mortalidad era sumamente elevada, ya sea durante la estadía hospitalaria como en los meses posteriores (12). La instauración de determinadas medidas terapéuticas, como el uso de corticoides (13) o ventilación no invasiva en la PCP (14), o el manejo de la hipertensión endocraneana en la meningitis por *Cryptococcus neoformans* (15), entre otras, permitió mejoras en la evolución de los pacientes (8, 16). Actualmente ya no se discute el beneficio que la asistencia intensiva

puede brindar a estos pacientes (6, 7, 8), pues numerosos reportes dan cuenta de que la tasa de sobrevivida de los pacientes HIV positivos que son admitidos en una UCI es, hoy en día, casi igual a la de los pacientes no infectados (17). Incluso, una vez externados, la expectativa de sobrevivida a largo plazo de estos pacientes es considerablemente más elevada a partir de la generalización del uso de TARGA, especialmente si el paciente no lo había recibido previamente (18).

El score APACHE II, un sistema de categorización del riesgo desarrollado por Knaus y Draper (19) ha sido validado como un instrumento predictivo en pacientes críticamente enfermos, pero esta validación fue conducida antes de la diseminación de la epidemia de sida (20). Brown, hace unos años, encontró que el score de APACHE II subestimaba significativamente el riesgo de mortalidad en los pacientes HIV positivos que presentaban un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células por mm³, mientras que la correlación fue adecuada cuando el nivel de linfocitos era superior a esa cifra (21), hallazgo que fue también comunicado por nuestro grupo (22). Por tal motivo se propuso el desarrollo de nuevas herramientas de evaluación que incluyan entre otras variables el número de infecciones oportunistas previas, el recuento de CD4 y el estadio de la enfermedad, así como probablemente el nivel de LDH (23), a fin de poder evaluar con mayor precisión el riesgo de mortalidad de cada paciente al considerar o definir su admisión en la unidad, así como para la correcta valoración de la eficacia de los cuidados brindados en cada unidad en particular.

Las patologías que más frecuentemente requieren manejo en la UCI en los pacientes con infección HIV continúan siendo las respiratorias (24). Así fue también en nuestro estudio, aunque con diferentes etiologías en cada grupo: mientras que el GC predominó la PCP, en el GE lo hizo la NAC, tal cual fue observado por otros análisis (25). Una de las conclusiones más evidentes de nuestro estudio fue que los pacientes del GE presentaron una mayor frecuencia de patología no infecciosa o infecciosa pero no vinculada a sida (69,5 vs 29,1% en el GC, $p < 0.001$). Esto confirma una tendencia hacia la modificación de las características de los pacientes infectados por HIV que son admitidos en las UCIs (9, 24). A medida que aumenta la población de pacientes HIV bajo TARGA, se reporta un incremento del número de ingresos en las UCIs a raíz de diagnósticos no asociados con el sida: infecciones bacterianas agudas (neumonía adqui-

rida en la comunidad, meningitis, sepsis), problemas cardíacos (infarto de miocardio, angina inestable), gastrointestinales (hemorragias digestivas, encefalopatía hepática), hepáticas (estadios finales de hepatitis virales), renales (insuficiencia renal), neurológicos o tóxicos, y trastornos vinculados con el uso del TARGA, tales como interacciones medicamentosas y toxicidades específicas (acidosis láctica, reacciones de hipersensibilidad, miopatías) (2, 9). Otra entidad que puede presentarse en ocasiones con características de severidad es el Síndrome de reconstitución inmune (26).

Entre las infecciones oportunistas observadas, los diagnósticos reportados en el GC son los usualmente asociados al HIV. En el GE, sin embargo, se comunicaron 7 casos de PCP (4 con confirmación microbiológica, 3 con alta sospecha clínica y radiológica) en pacientes con elevados recuentos de CD4+, sin que se pudiera encontrar una explicación clara a esto. En el caso específico de la tuberculosis se presentó una frecuencia similar en ambos grupos (8,0% en el GE, 8,9% en el GC). Esto pareciera confirmar el hecho de que, a diferencia de otras enfermedades oportunistas asociadas al HIV, que usualmente aparecen en estadios avanzados con severa depresión inmunológica, la tuberculosis puede ocurrir en cualquier momento de la infección, aunque con presentaciones clínicas diferentes según la severidad de la inmunodepresión (27).

Todo esto puede enfrentar a los médicos intensivistas con nuevos desafíos asociados con los cuidados intensivos de estos pacientes (17) incluyendo aspectos legales concernientes al testeo de HIV (28), o administración de medicación antirretroviral en la UCI con las consiguiente posibilidad de interacciones medicamentosas (2), lo que les requerirá una interacción más fluida con los especialistas en infectología (29). Cabe destacar que el 41% de los pacientes del GC desconocían su infección por HIV al momento del ingreso en la UCI, por lo que el diagnóstico fue realizado a partir de la detección de una infección oportunista. Esto habla por un lado del progreso de la epidemia y por otro de la persistencia de fallas en la detección de la infección por HIV en vastos segmentos de la población. La escasa adherencia de muchos pacientes a los programas de control y seguimiento, con abandonos múltiples de tratamiento, es otro de los grandes desafíos con que se enfrenta el sistema de salud en su conjunto, ya que esto se vincula

directamente con la diseminación de la epidemia (30) y con la emergencia de resistencia a los antirretrovirales, incluso en sujetos que no habían recibido tratamientos previos (31).

En cuanto a la evolución, los pacientes del GE presentaron menor mortalidad y una estadía en la unidad más breve. Esto confirma los beneficios que el TARGA provee en la sobrevivencia de los pacientes infectados por HIV incluyendo a los ingresados en UCI. Sin embargo, aún no está claro su rol en la UCI (17). Se arguye que las potenciales dificultades (limitada disponibilidad de formulaciones endovenosas o líquidas, absorción gastrointestinal errática con niveles subterapéuticos de las drogas y eventual resistencia, posibilidad de síndrome de inflamatorio de reconstitución inmune, posible mala adherencia al egreso, múltiples interacciones con mayores posibilidades de toxicidades) serían superiores a los eventuales beneficios (la reconstitución inmune podría mejorar el pronóstico, efectos beneficiosos de la supresión viral durante la enfermedad aguda, disminución del riesgo de subsecuentes infecciones oportunistas) (9). Por lo tanto, cabe plantear la necesidad de investigar los posibles beneficios que podría tener el inicio de TARGA durante la internación en la UCI de los pacientes que tuvieran indicación, ya que solo un estudio retrospectivo que incluyó 58 pacientes con PCP analizó esto (32).

Una conclusión no vinculada específicamente con el objetivo del trabajo es que estas dos poblaciones han sido reclutadas en forma simultánea, lo que habla de la importante franja de pacientes que aún hoy, en el año 2008, permanecen excluidos de los beneficios del TARGA (33). Posiblemente, analizar las causas de esto exceda los objetivos de este trabajo, pero no debemos perder de vista que la lucha por un acceso universal a los tratamientos debe continuar.

Como limitación de nuestro estudio debe mencionarse el hecho de que al ser nuestro hospital un centro especializado en patología infectológica, es posible que se produzca un sesgo al encontrarse sub-representadas las entidades no infecciosas.

En conclusión, los cuidados intensivos para los pacientes HIV positivos no deben ser considerados fútiles (34), y la necesidad de brindar estos cuidados en este grupo de pacientes debe ser discutida sobre las mismas bases que la población general (35).

Referencias

1. Hammer SM, Saag MS, Schechter M y col. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006; 296 (7): 827-843.
2. Huang L, Quartin A, Jones D y col. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *NEJM* 2006; 355: 173-81.
3. Brown J y Sprung CL. Ethical considerations in the treatment of AIDS patients in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1993; 9 (1): 115-23.
4. Curtis JR y Marquis KA. Care for the patients with AIDS in the ICU: outcomes and ethics. *Clin Nurse Spec* 1997; 11 (1): 31-8.
5. Schein RM, Fischl MA, Pitchenik AE y col. ICU survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 1986; 14: 1026-7.
6. Leifeld L, Rockstroh J, Skaide S y col. Indication, outcome and follow up of intensive care in patients with HIV infection. *Eur J Med Res* 2000; 23 (5): 199-202.
7. Timsit JF. Open the intensive care unit doors to HIV-infected patients with sepsis. *Crit Care* 2005; 9 (6): 629-30.
8. Narasimhan M, Posner AJ, De Palo VA y col. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2004; 125 (5): 1800-4.
9. Corona A, Raimondi F. Critical Care of HIV infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Minerva Anestesiol* 2007 Dec; 73 (12): 635-45.
10. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina. Septiembre 2005, año XI; No 24.
11. Primer Consenso Argentino de Terapia Antiretroviral. Sociedad Argentina de Infectología. Noviembre 2006. www.sadi.org.ar
12. Luce JM, Wachter RM. Intensive Care for patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Intensive Care Med* 1989; 15: 481-2.
13. Montaner JSG, Lawson LM, Levit N y col. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 133: 14-20.
14. Bedos JP, Dumoulin JL, Gachot B y col. *Pneumocystis carinii* pneumonia requiring intensive care management: Survival and prognostic study in 110 patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 1999; 27: 1109-15.
15. Garbyll JR, Sobel J, Saag M y col. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 47-54.
16. Vargas-Infante YA, Guerreron ML, Ruiz-Palacios GM y col. Improving Outcome of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in a Mexican Intensive Care Unit. *Arch Med Res* 2007; 38: 827-33.
17. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ y col. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly antiretroviral therapy. *Thorax* 2007; 62: 964-8.
18. Franklin C, Friedman Y, Young T y col. Improving long-term prognosis for survivor of mechanical ventilation in patients with AIDS with PCP and acute respiratory failure. *Arch Intern Med* 1995; 155: 91-5.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP y col. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 (10): 818-29.
20. Forrest DM, Djurdjev O, Zala C y col. Validation of the Modified Multisystem Organ Failure Score as a Predictor of Mortality in Patients With AIDS-Related *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Respiratory Failure. *Chest* 1998; 114: 199-206.
21. Brown MC, Crede WB. Predictive ability of acute physiology and chronic health evaluation II scoring applied to human immunodeficiency virus positive patients. *Crit Care Med* 1995; 23 (5): 848-53.
22. De Vedia L, Rodríguez A, Saúl P y col. Categorización del riesgo en pacientes HIV positivos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos en la era del TARGA. Valor del score de APACHE. Presentado en el VII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, Mar del Plata, el 4 de mayo de 2007. Trabajo Nro 17565.
23. Benson C, Spear J, Hines D, et al. Combined APACHE II score and serum lactate dehydrogenase as predictors of in-hospital mortality caused by first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:319-23.
24. Rosen MJ, Narasimhan M. Critical care of immunocompromised patients: Human Immunodeficiency Virus. *Crit Care Med* 2006; 34 (9): S245-50.
25. Palacios R, Hidalgo A, Reina C y col. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. *HIV medicine* 2006; 7: 193-6.
26. Hirsh HH, Kaufmann G, Sendi P y col. Immune reconstitution in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-66.
27. Jones BE, Young SM, Antoniskis D y col. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infections. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-7.
28. Halpern SD, Metkus TS, Fuchs BD y col. Nonconsented Human Immunodeficiency Virus Testing Among Critically Ill Patients. *Arch Intern Med* 2007; 167 (21): 2323-8.
29. Dinh A, salomón J, Vuagnat A y col. Antiretroviral therapy in critically ill patients: a French national study. *Med Mal Infect* 2007 Dec; 37 (12): 809-15.
30. Marks G, Crepaz N y Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006; 20: 1447-50.
31. Booth CL y Geretti AM. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1047-56.
32. Morris A y col. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003; 17: 73-80.
33. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update. December 2006; UNAIDS (Reports on line). 2006 Diciembre. <http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate> 2006.
34. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsson AR. Medical futility: response to

- critiques. Ann Intern Med 1996; 125:669-74
35. Casalino E, Mendoza Sassi G, Wolff M y col. Predictors of Short- and Long-term Survival in HIV-Infected Patients Admitted to the ICU. Chest 1998; 113:421-29.

Intensive care and AIDS: changes in the HAART era

Summary Introduction: Although the benefits of the intensive care in HIV-infected patients are not discussed, there are few studies that analyze the impact of TARGA on the features and outcome on this group of patients.

Objective: To evaluate the features of HIV-infected patients under HAART or under follow up with more than 200 CD4+ cells, and to compare it with a cohort of patients HIV-infected with out follow up and treatment.

Material and methods: Retrospective evaluation of a cohort of HIV-infected patients under HAART or under follow up with CD4 counts >200 cells (Study Group, SG) admitted in ICU in comparison with a cohort of HIV patients without follow up and treatment (Control Group, CG). Demographic features, admission diagnosis and outcomes in both groups were compared.

Results: 62 patients were included in the SG and 357 in the CG. There were no differences in sex and age. The SG showed significantly more patients with non infectious diagnosis (16,3% vs 6,4%, $p = 0.007$), lower mortality (9,8 vs 35,5%, $p < 0.01$) and shorter length of stay in the ICU (7,9 vs 10,1 days, Dif 2,3, 95% CI 1,76-2,84, $p < 0.01$).

Conclusion: Patients in the SG showed lower proportion of HIV-related diagnosis. Also, they had lesser mortality and shorter length of stay in the ICU.

Key Words: HIV-AIDS-Intensive care-HAART

Monitoreo terapéutico de drogas en el tratamiento de la infección por VIH

Recibido: 03/09/2008 Aceptado: 02/10/2008

Guillermo F Bramuglia PhD^{*,†}, Verónica Curras PharmD^{*},
Christian Höcht PhD^{*}, Modesto C Rubio PhD^{*}.

Resumen *El monitoreo terapéutico de drogas (MTD) se ha propuesto como un medio para optimizar la respuesta a la terapia antirretroviral de gran eficacia (TARGA) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los fármacos inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTR) nevirapina y efavirenz han mostrado una buena relación entre la concentración plasmática y los efectos terapéuticos o tóxicos. La evidencia acumulada favorece el uso del MTD en el manejo de la toxicidad debida al tratamiento con ARV.*

Aunque los resultados preliminares mostrados como parte del ensayo ATHENA aportaron evidencias de los beneficios del MTD en pacientes no tratados que iniciaban su terapia con indinavir o nelfinavir, no se han llevado a cabo suficientes ensayos controlados randomizados que evalúen la utilidad del MTD en la terapéutica antirretroviral.

En niños se ha demostrado una alta prevalencia de niveles plasmáticos subterapéuticos de efavirenz y lopinavir luego del tratamiento con dosis de acuerdo a las guías actuales, situación que favorece el uso del MTD en esta población.

Aunque el MTD no puede ser recomendado para el seguimiento de los fármacos ARV de primera línea, existen distintas situaciones clínicas (falta de adherencia, toxicidad concentración dependiente, terapéutica en niños y mujeres embarazadas, y posibles interacciones entre fármacos) en las que el MTD brinda una información de gran utilidad.

Palabras clave: monitoreo terapéutico de drogas, antirretrovirales, VIH

^{*}Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina
[†]Fundación Investigar, Buenos Aires, Argentina
Autor de correspondencia: Dr. Guillermo F. Bramuglia, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Junin 956 5^{to} piso (C1113AAD), Buenos Aires, Argentina.
Tel: +54-11-49648265. Fax: +54-11-45083645
Email: gbram@ffyb.uba.ar

Introducción

Desde su surgimiento en 1996, el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), permitió a los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) obtener importantes mejoras en su salud y su calidad de vida, así como disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección (1). Cuando el tratamiento se toma estrictamente como ha sido indicado, y en forma constante, los beneficios del mismo incluyen un aumento del número de linfocitos T CD4, una disminución de la carga viral, y una disminución notable de la probabilidad de progresión a sida y muerte (2).

Sin embargo, no todos los pacientes logran obtener el máximo de beneficios de su tratamiento antirretroviral (TARV), debido a la aparición de fallos en el tratamiento. El fallo se clasifica en virológico, inmunológico o clínico, y su frecuencia puede llegar hasta el 50% de los pacientes al año de iniciado el tratamiento (3, 4).

Gran cantidad de factores favorecen la aparición de fallos al tratamiento, entre ellos las características del sujeto (ejemplo: raza, si el paciente acumuló mutaciones a drogas antirretrovirales por fallos previos), una inadecuada adherencia al tratamiento, factores farmacocinéticos, actividad subóptima de las drogas que conforman el esquema, etc.

Tanto la inadecuada adherencia, como los diversos factores farmacocinéticos que afectan a cada paciente, pueden causar que el organismo se exponga a niveles inadecuados de las drogas antirretrovirales. Estas concentraciones subinhibitorias están claramente relacionadas a una disminución de la actividad antiviral, favoreciendo a su vez el desarrollo de resistencia viral.

El monitoreo terapéutico de drogas (MTD) es una herramienta que consiste en la determinación de las concentraciones plasmáticas de las drogas, y el posterior ajuste de los esquemas de dosificación. Con esta individualización de los esquemas para cada paciente se logra su optimización, evitando la aparición de resistencia viral y previniendo el desarrollo de manifestaciones adversas asociadas a sobredosificación. Esto permitiría prolongar la vida útil de cada esquema.

El MTD es una práctica ampliamente utilizada para el ajuste de dosis de drogas de estrecho margen terapéutico, como los anticonvulsivantes y los

antibióticos aminoglucósidos. En general, para que una droga deba ser monitorizada, debe presentar una serie de características, entre las cuales deben destacarse:

- ☞ Amplia variabilidad farmacocinética interindividual: frente a la administración de una misma dosis de la droga a distintos individuos, se obtienen niveles de concentraciones plasmáticas muy variables.
- ☞ Correlación entre la concentración plasmática alcanzada y el efecto obtenido.
- ☞ Rangos terapéuticos establecidos.
- ☞ Disponibilidad de métodos analíticos adecuados para la determinación de su concentración en plasma.

Monitoreo terapéutico de drogas antirretrovirales

Al aplicar la estrategia del MTD, se están utilizando marcadores indirectos o intermedios para evaluar el tratamiento. Cuando los únicos parámetros utilizados para el seguimiento del tratamiento son la carga viral y el recuento de linfocitos CD4, no es posible prevenir la aparición de resistencia viral, ya que una vez que se observa el aumento de viremia, es muy probable que la resistencia ya se haya desarrollado. Por el contrario, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas en los inicios de los esquemas de tratamiento permitiría evidenciar en etapas más tempranas la exposición a concentraciones inadecuadas.

Las drogas ARV cumplen con los criterios para monitorización de fármacos, principalmente debido a que presentan una importante variabilidad interindividual, llegando incluso hasta una variación de 10 veces en algunos fármacos. Esta variabilidad puede observarse en diversos parámetros farmacocinéticos, como la concentración mínima (C_{min}) o "valle", la concentración máxima (C_{max}) o "pico", y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC), que refleja la exposición del organismo a la droga. Para el caso específico de los ARV, esta importante variabilidad puede ser explicada, en parte, por las diferentes actividades de las isoformas del citocromo P450, la variabilidad genética en las proteínas transportadoras (como la glicoproteína-P), o por interacciones con otros fármacos o con alimentos.

Otro de los criterios aplicables a este grupo de fármacos, es la relación farmacocinética – farmacodinámica, es decir, la relación existente entre la concentración plasmática de la droga, y la respuesta virológica.

En cuanto a los rangos terapéuticos, si bien no se encuentran definidos para la totalidad de las drogas ARV, (en especial los límites superiores), se cuenta en la actualidad con evidencia de los niveles mínimos que se deberían alcanzar para inhibir la replicación viral, al menos en pacientes no experimentados (Tabla 1).

Tabla 1. Rangos de concentraciones plasmáticas (Concentración mínima Cmin o "valle", y concentración tóxica) utilizadas para el monitoreo plasmático de antirretrovirales en pacientes *naïve*

Droga	Concentración plasmática mínima (Cmin) mg/L	Concentración plasmática tóxica mg/L
IP		
Atazanavir	0.15	sd*
Fosamprenavir	0.40	sd
Indinavir	0.10	10.0
Lopinavir/ritonavir	1.00	sd
Nelfinavir	0.80	sd
Ritonavir	2.10	sd
Saquinavir	0.10	sd
Tipranavir +	20.50	sd
INNTR		
Efavirenz	1.00	4.00
Nevirapina	3.00	sd

*sin datos

† pacientes experimentados

Desde el punto de vista de la metodología analítica empleada para la cuantificación de los ARV, se utilizan métodos cromatográficos (HPLC). Los distintos ARV se pueden cuantificar mediante sistemas isocráticos, o de gradiente que permiten analizar a varios ARV en un mismo cromatograma. El sistema cromatográfico puede estar acoplado a un detector UV, o bien se puede emplear detección mediante espectrometría de masa (MS/MS) aunque esta última es muy costosa y de cierta complejidad para ser implementada en forma rutinaria en el ámbito diagnóstico u hospitalario.

Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INTR)

Los INTR son prodrogas, que deben ser convertidos intracelularmente a su forma trifosfato para su activación, motivo por el cual no se puede establecer una correlación entre la concentración de la droga en plasma y la concentración que alcanza la forma activa en el sitio de acción. A consecuencia de esto, el MTD ve limitada su utilidad en este grupo de drogas.

Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INNTR)

Los INNTR, a diferencia de los nucleosídicos, no requieren activación intracelular para ejercer su acción, por lo que se consideran mejores candidatos para el MTD que los INTR. Tanto la nevirapina como el efavirenz, presentan tiempos de semivida de eliminación prolongados, por lo que sus niveles plasmáticos no suelen mostrar grandes fluctuaciones durante el intervalo entre dosis. También se observa una muy alta variabilidad interindividual.

En individuos con infección por VIH-1 que participaron del ensayo INCAS, se estudió la relación entre la exposición a nevirapina y la respuesta virológica. Se buscó una relación entre la exposición a la droga y la respuesta virológica en pacientes *naïve*, observándose una mejor respuesta en aquellos pacientes que mostraron niveles superiores a la media poblacional.

Asimismo, en el estudio 2NN, se estudió la relación entre la concentración mínima plasmática (Cmin), el grado de exposición del organismo al fármaco, (determinado por el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo en 24 hs, o AUC24) y el fallo virológico en pacientes adherentes tratados con nevirapina y efavirenz. Los resultados mostraron que el parámetro Cmin no fue un buen predictor de la respuesta virológica. En el mismo estudio se pudo observar que el grupo de pacientes que mantenía niveles de efavirenz por encima de un valor mínimo crítico (1.1 ug/ml) tenía menor probabilidad de mostrar fallo virológico (5, 6, 7).

Por otra parte, el riesgo asociado a la exposición a niveles no adecuados de los INNTR consiste en el posible desarrollo de resistencia (que requiere de

una única mutación) en pacientes con niveles insuficientes y en la aparición de manifestaciones tóxicas cuando hay concentraciones por encima del rango terapéutico, principalmente reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central en quienes reciben efavirenz (8) o hepatotoxicidad en el caso de nevirapina (9).

Los pacientes con riesgo de sufrir efectos tóxicos debido a la interacción con fármacos inhibidores enzimáticos, como así también aquellos pacientes con bajos niveles de adherencia, serían los más beneficiados con el monitoreo plasmático de efavirenz o nevirapina.

Inhibidores de proteasa

Los IP muestran una elevada variabilidad farmacocinética interindividual. En un estudio que incluyó a 43 pacientes, Acosta et al (10) observó una variación de hasta 12 veces en los valores de AUC. A su vez, Marzolini et al (11), observó una variación del 153% en los niveles de nelfinavir. En el caso de los IP, la relación farmacocinética – farmacodinámica ha sido ampliamente estudiada. Muchos estudios han demostrado la relación existente entre su concentración plasmática y la respuesta farmacológica, fundamentalmente en pacientes no experimentados. Uno de los estudios donde se estableció la importancia de alcanzar niveles adecuados fue el estudio Viradapt (12), que mostró que las concentraciones sub-óptimas de los IP limitaban la respuesta antirretroviral.

Previamente, varios trabajos han mostrado una relación entre la concentración plasmática de indinavir y tanto su eficacia como su toxicidad (13, 14, 15). Una C_{min} de al menos 0.15 mg/L se ha probado necesaria para una adecuada supresión viral, mientras que una C_{max} >7 mg/L se ha asociado con un aumento en los niveles de CD4 (16).

La administración de ritonavir como *booster* ha mostrado aumentar los niveles de C_{min} de indinavir, mientras que no se observarían cambios significativos en los niveles de C_{max}.

La asociación lopinavir/ritonavir resulta en niveles relativamente más altos de lopinavir en plasma en relación con el valor de IC₅₀ (una medida que indica la concentración de un fármaco necesaria para inhibir el 50% de la replicación vírica in vitro), aunque no se ha podido definir un valor de corte para los niveles de C_{min} de lopinavir en

pacientes *naïve* (17). Hsu et al (18) ha sugerido que una C_{min} de 1 mg/L se relacionaría con una alta tasa de respuesta en pacientes *naïve*. Mientras que Breilh et al (19) ha sugerido una C_{min} de 4 mg/L para pacientes que han recibido terapia TARGA. Para el caso del nelfinavir se determinó un valor de corte de 0.8 mg/L para la C_{min} en pacientes infectados con virus salvaje (20).

A su vez, diversos trabajos han mostrado, que la asociación de rifampicina en pacientes VIH con tuberculosis, puede disminuir en forma dramática los niveles de lopinavir, atazanavir, y saquinavir, resultando en niveles que podrían ser infraterapéuticos. Esto sugiere que el MTD de los IP podría ayudar a optimizar la terapéutica en aquellos casos que los mismos se asocien a rifampicina u otros inductores enzimáticos (21).

Cociente inhibitorio y monitoreo plasmático de antirretrovirales

A diferencia de los INNTR, los IP presentan resistencia como resultado de la acumulación de un número significativo de mutaciones. Existen evidencias que muestran que el aumento de la concentración plasmática de los IP hasta un nivel que exceda el grado de resistencia de una determinada cepa viral podría ser de utilidad para superar su menor susceptibilidad (23).

El concepto de cociente inhibitorio (IQ) se basa en la determinación de una concentración plasmática "objetivo" para un determinado IP basada en la susceptibilidad del virus del paciente. El IQ combina los resultados del MTD y los tests de resistencia viral. Distintos estudios retrospectivos han mostrado que el IQ genotípico (GIQ), que se define como la razón entre la concentración "valle" de un IP y el número de mutaciones primarias en el genotipo del RNA del VIH relacionadas con el IP, se correlaciona en forma significativa con la respuesta virológica (24, 25, 26).

De todas maneras, existen limitaciones para la aplicación de este concepto, como por ejemplo la necesidad de utilizar métodos estandarizados, ya que en distintos estudios se utilizan diferentes listas de mutaciones para calcular el GIQ de los IP. Además, todas las mutaciones tienen la misma importancia aunque es conocido que no todas ellas contribuyen de la misma manera al grado de resistencia.

Ensayos clínicos randomizados que evalúan el MTD

En el ensayo holandés ATHENA (*Anti-HIV Therapy Evaluation, The Netherlands*), en el cual 147 pacientes *naïve* que iniciaban su terapia con indinavir (IDV) o nelfinavir fueron randomizados a una rama con MTD y a otra rama control, los resultados mostraron que una menor proporción de pacientes en la rama MTD experimentaron fallas de tratamiento a un año con respecto al grupo control (17.4 vs 39.7 %) (27).

Los estudios GENOPHAR (28) y PHARMADAPT (29) sólo pudieron demostrar beneficios del MTD en etapas iniciales del tratamiento (4 semanas). El ensayo RADAR (30) no pudo demostrar beneficios en la práctica del MTD para IP e INNTR, aunque sí se observó una correlación entre Cmin y respuesta al tratamiento. La imposibilidad de demostrar beneficios se dio probablemente como resultado de algunas dificultades asociadas a su aplicación clínica, entre ellas el bajo cumplimiento de los ajustes de dosis por parte de los médicos tratantes.

Recientemente, la utilidad del MTD fue estudiada en 190 pacientes tratados con IP e INNTR que recibieron TDM o tratamiento estándar (ensayo ACTG 578). Los pacientes con niveles por debajo de los valores de referencia mostraron una peor respuesta virológica que aquellos con niveles dentro de la franja terapéutica (31).

El ensayo ACTG 5146 no pudo demostrar beneficios en relación al MTD de IP en 183 pacientes que previamente habían recibido tratamiento antirretroviral. Pero por otra parte, sí mostró que los pacientes con menor resistencia a los IP se beneficiaban más cuando se incrementaba su dosis como consecuencia del MTD practicado. A su vez, aquellos pacientes afroamericanos e hispanos también se vieron beneficiados del aumento de la dosis de IP en relación a los caucásicos incluidos en el ensayo (32).

Limitaciones para el uso de MTD en pacientes con infección VIH

Existen múltiples factores que limitan el uso del MTD en la clínica. Ellos incluyen:

- ✎ La falta de estudios prospectivos que demuestren que el MTD mejora el resultado clínico. Este es factor limitante más importante para la implementación del MTD hasta el presente.
- ✎ La falta de franjas terapéuticas definidas de concentraciones, que se asocien con una óptima respuesta terapéutica y/o una reducción en la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento.
- ✎ La falta de disponibilidad de laboratorios que puedan cuantificar la concentración de los distintos ARV bajo normas rigurosas de aseguramiento de calidad/control de calidad.
- ✎ La falta de médicos o farmacéuticos especialistas en la interpretación de las concentraciones de ARV, su correlación con las características del paciente (y su medicación concomitante) y la utilización esta información para asesorar al médico de cabecera en la eventual reformulación de su dosificación.

Recomendaciones para MTD en pacientes VIH

Si bien los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han podido demostrar aún un beneficio de la aplicación de rutina del MTD, en términos de eficacia de los tratamientos, hay diversas situaciones en las cuales las guías internacionales recomiendan la aplicación de esta práctica (33).

- ✎ Alteraciones fisiopatológicas que puedan modificar la farmacocinética de las drogas ARV: la alteración de la funcionalidad hepática puede modificar la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales. En pacientes con cirrosis hepática se observó que las concentraciones plasmáticas de efavirenz eran significativamente más altas, y que las mismas se encontraban por encima del umbral tóxico (4 mg/L) (34). En otro estudio también se observaron diferencias en la farmacocinética de lopinavir en pacientes con moderada disfunción hepática (35).
- ✎ Mujeres embarazadas: Como consecuencia del embarazo se producen cambios en las caracte-

rísticas farmacocinéticas que pueden conducir a la obtención de niveles plasmáticos subterapéuticos.

- ☞ En pacientes experimentados, que pueden tener cepas virales con susceptibilidad disminuída a los ARV. La limitación de la aplicación del MTD en esta población, es la falta de niveles plasmáticos de referencia para cepas resistentes.
- ☞ Pacientes pediátricos: el MTD podría ser de particular utilidad en el tratamiento de los niños con infección HIV, ya que la farmacocinética de muchas de las drogas ARV difiere de la de los adultos, a la vez que puede variar en el tiempo debido a cambios originados por la maduración de los órganos involucrados en la absorción y metabolismo de las drogas. Aun-

que la biodisponibilidad de drogas en pacientes pediátricos en general es adecuada, pueden observarse algunos problemas en la dosificación de las mismas, debido a la alta variabilidad farmacocinética que presenta este grupo de fármacos. Los cambios en la actividad enzimática hepática y la maduración de la función renal pueden influenciar la eliminación de drogas en los niños. También se ha demostrado una alta prevalencia de niveles plasmáticos subterapéuticos de efavirenz, lopinavir e indinavir en niños que habían sido tratados con dosis de acuerdo a las guías actuales (36, 37, 38).

- ☞ Método para detectar fallas en la adherencia al tratamiento antirretroviral, tanto en niños como en adultos.

Referencias

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-860.
2. Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 5: 696-9.
3. Waters L, Nelson M. Why do patients fail HIV therapy? *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 983-90.
4. Del Rio C. Current concepts in antiretroviral therapy failure. *Top HIV Med*. 2006; 14: 102-6.
5. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2001; 15: 1089-95.
6. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*. 1998; 279: 930-7.
7. Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarek A, Saag MS, et al. 2NN Study Group. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22: 232-9.
8. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15: 71-5.
9. Dahri K, Ensom MH. Efavirenz and nevirapine in HIV-1 infection: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? *Clin Pharmacokinet*. 2007;46: 109-32.
10. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 Suppl 2:S151-9.

11. Marzolini C, Buclin T, Decosterd LA, Biollaz J, Telenti A. Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient and low inpatient variability. *Ther Drug Monit.* 2001; 23: 394-8.
12. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic guided therapy: pharmacological data from the VIRADAPT Study. *AIDS.* 2000; 14: 1333-39.
13. Burger D, Hoetelmans R, Hugen P, Mulder J, Meenhorst P, Koopmans P et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological or treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther.* 1998; 3: 215-20.
14. Langmann P, Zilly M, Weissbrich B, Desch S, Vāth T, Klinker H. Therapeutic drug monitoring of indinavir in HIV-infected patients undergoing HAART. *Infection.* 2002; 30: 13-6.
15. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir - ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29: 374-7.
16. Anderson PL, Brundage RC, Kakuda TN, Fletcher CV. CD4 response is correlated with peak plasma concentrations of indinavir in adults with undetectable human immunodeficiency virus ribonucleic acid. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 280-5.
17. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomised clinical trial. *J Infect Dis.* 2004; 189: 265-72.
18. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 350-9.
19. Breilh D, Pellegrin I, Rouzès A, Berthoin K, Xuereb F, Budzinski H, et al. Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *AIDS.* 2004; 18: 1305-10.
20. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, et al. Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (Viraphar study). *AIDS.* 2002;16: 1331-40.
21. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Domingo P, Curran A, Feijoo M, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 690-7.
22. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47: 566-9.
23. Hoefnagel JG, Koopmans PP, Burger DM, Schuurman R, Galama JM.. Role of the inhibitory quotient in HIV therapy. *Antivir Ther.* 2005; 10: 879-92.
24. Pellegrin I, Breilh D, Coureau G, Boucher S, Neau D, Merel P, et al. Interpretation of genotype and pharmacokinetics for resistance to fosamprenavir-ritonavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1473-80.
25. Hoefnagel JG, van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S, van Sighem AI, et al. The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS.* 2006; 20: 1069-71.
26. Bonora S, Gonzalez-Requena D, Calcagno A, Milia M, D'Avolio A, Scianra M, et al. Tipranavir genotypic inhibitory quotient predicts early virological response to TPV-based salvage regimens. En: Program and Abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Denver, Colorado. February 5-9, 2006 [abstract 577].
27. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. ATHENA Cohort Study Group. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1 infected individuals. *AIDS.* 2003; 17: 1157-65.
28. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, Delaugerre C, Ktorza N, Paris L, et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 2004; 5: 352-359.
29. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS.* 2002;16(17): 2311-2315.
30. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, De Luca A, Mazzotta F, Antinori A, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate Antiretroviral Salvage Therapy Guided by Rules-Based or Phenotype-Driven HIV-1 Genotypic Drug-Resistance Interpretation With or Without Concentration-Controlled Intervention: The Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) Study. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1828-36.
31. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, Miller L, Daar ES, Diamond C, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naïve and -experienced HIV-1-infected patients. California Collaborative Treatment Group 578 Study Team. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46: 433-42.
32. Demeter L, Jiang H, Mukherjee L, Morse G, DiFrancesco R, Klingman K, et al. A prospective, randomized, controlled, open-label trial evaluating the effect of therapeutic drug monitoring and protease inhibitor dose escalation on viral load responses in antiretroviral-experienced, HIV-infected patients with a normalized inhibitory quotient. Abstract presentation en: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, Massachusetts, USA, February 3-6, 2008 [abstract 35].
33. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2007. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
34. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected

- patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2007; 195: 973–79.
35. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 265–74.
36. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, et al. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45: 133–136.
37. Verweel G, Burger DM, Sheehan NL, Bergshoeff AS, Warris A, van der Knaap LC, et al. Plasma concentrations of the HIV protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther.* 2007; 12: 453–58.
38. Bramuglia GF, Curras V, Hocht C, Mangano A, Niselman V, Cáceres Guido P, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Indinavir and Lopinavir Boosted with Ritonavir in Children with HIV-1 Infection: Possible Influence of P-gp on Protease Inhibitors Absorption. *Ther Drug Monit.* 2007; 29: 487.

Therapeutic drug monitoring in the treatment of hiv infected patients

Summary *Therapeutic Drug Monitoring (TDM) has been proposed as a mean to optimize the response to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV infection. Protease inhibitors (PIs) and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) nevirapine and efavirenz have shown a relationship between plasma drug concentration and its therapeutic or toxic effects. Accumulating evidence favors the use of TDM in the management of drug concentration-related toxicities.*

Although preliminary results from ATHENA trial provided evidence on the benefits of routine TDM in naïve patients who started an indinavir or nelfinavir-containing antiretroviral regimen, there is a lack of sufficiently powered randomized controlled trials that assess the use of TDM for current first-line antiretroviral drugs.

Several studies have revealed sub-therapeutic drug concentrations in children, which is in favour of TDM in this population.

Although routine therapeutic drug monitoring can not be recommended for current first line antiretroviral drugs, there are many frequently clinical situations (nonadherence, manifestations of concentration-dependent toxicities, use of antiretroviral drugs in children and pregnant women, or possible drug interactions) in which TDM provides valuable information.

Keywords: *therapeutic drug monitoring, antiretrovirals, HIV*

El viajero con VIH/sida

Recibido: 10/10/2008 Aceptado: 16/10/2008

Susana Lloveras^{*†}, Cristián Biscayart^{†‡}, Tomás Orduna^{*†}.

Resumen *Las personas que conviven con el VIH en la actualidad pueden viajar más debido a los evidentes beneficios del tratamiento antirretroviral. Estos viajeros tienen especiales requerimientos en cuanto a las medidas preventivas y pueden tener limitaciones o veda para el ingreso a determinados países. Las inmunizaciones son menos eficaces y pueden en algunos casos ser menos seguras. El tratamiento antirretroviral plantea desafíos en cuanto a las interacciones medicamentosas. Algunos patógenos son especialmente problemáticos en esta población, como los plasmidios, salmonelas y leishmaniasis, entre otros.*

Palabras clave: viajero – VIH/sida – medicina del viajero – medidas de prevención.

*Servicio de Patologías Regionales y Medicina Tropical (CEMPRA-MT). Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz.

†Comisión Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI)

‡Centros Médicos Dr. Stamboulian. Buenos Aires.

Autor de contacto: Dr. Tomás Orduna. Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz.

Uspallata 2272. 1282 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. E-mail: torduna@intramed.net

Introducción

Una de las actividades preferidas de los seres humanos es viajar, lo cual se refleja en las estadísticas de la Organización Mundial de Turismo (OMT) que contabilizó 900 millones de arribos internacionales en el año 2007, y un crecimiento del turismo mundial por cuarto año consecutivo (1).

Cada año se incrementa el número de viajeros, las actividades que desarrollan durante los viajes y la diversidad de destinos elegidos.

Las motivaciones para realizar un viaje no son sólo turísticas sino también de índole laboral, comercial, religiosa, deportiva, educativa, para visitar amigos y familiares, por ayuda humanitaria o cooperación internacional. El tipo de viajeros también ha variado a través del tiempo y ahora viajan los bebés, niños, ancianos, embarazadas o personas con condiciones médicas preexistentes (2).

El riesgo para la salud asociado a un viaje depende de varios factores: destino geográfico elegido, tiempo de estadía, estación del año, características de alojamiento e higiene, propósito y actividades planificadas como así también de las características individuales del viajero: enfermedades subyacentes, conductas de exposición a riesgos o no y las medidas preventivas realizadas antes de la partida y durante el viaje (3, 4, 5).

Los problemas de salud que pueden aumentar los riesgos al viajar son, entre otros, las alteraciones de la inmunidad (VIH-sida, trasplantes, enfermedades oncológicas, tratamiento con inmunosupresores, citostáticos o corticoides, asplenia, déficit de Ig A) y las enfermedades crónicas como diabetes, insuficiencia renal, cardíaca, pulmonar y cirrosis (5).

En el año 2007, alrededor de 33 millones de personas se encontraban viviendo con el VIH en todo el mundo y se estima que se produjeron 2,7 millones de nuevas infecciones (6).

Las personas con VIH/sida que han podido acceder al tratamiento con antirretrovirales, tienen menor riesgo de infecciones oportunistas, mejoraron su calidad de vida y han reiniciado la actividad social y recreativa habitual (7).

En la actualidad, los individuos infectados con VIH beneficiados por el tratamiento antirretroviral viajan más frecuentemente y los viajes son más seguros para ellos; pero también lo hacen aquellos con

enfermedad avanzada que muchas veces emprenden un viaje soñado como su última oportunidad para realizarlo (8). La mayoría puede viajar a cualquier destino, siempre que su estado general sea adecuado y adhiera a las recomendaciones indicadas para disminuir riesgos.

El riesgo del viajero que convive con VIH está relacionado con el grado de inmunodepresión ($CD4 \leq 200$ cel/mm³) que condiciona la frecuencia y seriedad de infecciones, entre otras, las provocadas por *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Cryptosporidium spp.* (9, 10).

Estos viajeros tienen requerimientos especiales en cuanto a medidas de prevención, pueden tener menor respuesta a las vacunaciones o presentar efectos adversos a algunas de ellas como las que contienen virus vivos atenuados y, además, si reciben tratamiento antirretroviral están especialmente expuestos a potenciales interacciones medicamentosas.

Es conveniente que antes de viajar sean asesorados por un especialista en Medicina del Viajero que esté familiarizado con todos los aspectos a considerar en un viajero VIH y que pueda diseñar las estrategias de prevención en forma individualizada.

Al asesorar a un paciente VIH + que va a realizar un viaje, deben tenerse en cuenta (9, 10):

Indicaciones relacionadas con la infección VIH-sida

- ☞ evaluar posibles restricciones de ingreso en algunos países;
- ☞ seguro de asistencia al viajero;
- ☞ facilidades de atención médica en el destino del viaje;
- ☞ información médica;
- ☞ inicio, mantenimiento del tratamiento antirretroviral;
- ☞ profilaxis primarias y secundarias;
- ☞ infecciones oportunistas recientes.

Medidas preventivas relacionadas con el viaje propiamente dicho

- ☞ recomendaciones generales;
- ☞ cuidado con agua y alimentos;
- ☞ evitar picaduras de insectos;
- ☞ profilaxis de paludismo (malaria);
- ☞ vacunaciones recomendables y/o requeridas;

☞ susceptibilidad de adquirir enfermedades infecciosas relacionadas con el área visitada.

Indicaciones relacionadas con la infección VIH-sida

Restricciones de ingreso, regulaciones sobre inmigración y residencia

Muchos países limitan la entrada de viajeros con infección VIH/sida y pueden requerir la realización de estudios diagnósticos. Generalmente estas restricciones se aplican sólo a estudiantes, trabajadores o viajeros con estadías prolongadas, pero algunos países las tienen aún con aquellos viajeros con estadías por breve lapso.

Según datos recientes de la Base de Datos Global sobre Restricciones para viajar relacionadas con VIH, 67 países siguen imponiendo alguna forma de restricción al ingreso y residencia de personas viviendo con VIH. Alrededor de 10 países niegan el ingreso a cualquier individuo viviendo con VIH y otros 6 países niegan visas incluso para estadías cortas. En 92 países no existen restricciones específicas para el ingreso, en 21 la información es contradictoria, y en 12 países no existe información disponible al respecto (11).

Estas actitudes discriminatorias por parte de los gobiernos llevaron a la creación en ONUSIDA de un equipo internacional de trabajo para llamar la atención de las autoridades nacionales e internacionales sobre las limitaciones para viajar (en periodos cortos y largos de tiempo) relacionadas con el VIH y avanzar hacia la eliminación de las restricciones (12).

El viajero siempre debe consultar en forma anónima a las embajadas sobre estos requisitos, porque muchas veces los países no notifican ciertos requerimientos a la OMS y puede suceder que en la aduana se impida el ingreso de medicamentos o que el viajero sea deportado (4,13). Si el país a visitar exige el examen diagnóstico de VIH, es importante saber si se acepta como válido el realizado en el país de origen.

Seguro de asistencia al viajero

El viajero debe conocer claramente la calidad y el tipo de atención médica disponible en el destino de su viaje, y también es necesario que cuente con un seguro de asistencia médica que contemple la cobertura de la infección viral. Tales seguros son bastante difíciles de obtener y muchas veces muy costosos; es muy importante que siempre se lea la letra pequeña de los contratos. Además, develar la situación de seropositividad puede desembocar en una negación del permiso de ingreso a algún país, pero no declararla puede anular la cobertura (7).

Tratamiento antirretroviral y adherencia

Es recomendable no iniciar tratamiento antirretroviral o realizar cambios si un paciente va a realizar un viaje de corta duración de inmediato. Si el viaje es por un tiempo prolongado es conveniente iniciar el tratamiento varios meses antes de la fecha de partida; de esta manera el paciente puede familiarizarse con el mismo y se pueden monitorear los efectos adversos de las drogas (13). El paciente debe contar con toda la medicación necesaria para el tiempo de estadía y dos semanas más, por si surgen inconvenientes que retrasen su regreso. Asimismo, debe llevar la prescripción médica y los medicamentos en sus envases originales con el equipaje de mano, para tenerlos disponibles durante el viaje, y distribuir el resto entre dicho equipaje y el despachado a la bodega (adecuar a posibles restricciones de ingreso según destino).

Es recomendable reforzar la adherencia al tratamiento y explicar las consecuencias de interrumpirlo o no tomar algunas de las dosis. Un estudio documentó que 30% de los viajeros VIH + evaluados interrumpían el tratamiento en algún punto de su viaje (14).

Existen algunas situaciones que pueden favorecer la interrupción del tratamiento o las profilaxis, y que es necesario revisar en la consulta:

- ☞ que el viajero tenga algún problema para tomar la medicación porque puede poner en evidencia su estado de infección VIH/sida en países que tiene restricciones de ingreso;
- ☞ los cambios en el estilo de vida (modificaciones del ritmo de comidas, del sueño, liberación social que puede predisponer a consumo de alcohol o drogas que, a su vez, pueden favorecer el olvido de dosis o la discontinuidad del tratamiento);

✈️ cambios de husos horarios que requieren algunas estrategias como continuar con el mismo horario de toma que en el país de origen o adaptar en forma gradual o inmediata al horario del destino (7).

Información médica

El viajero que convive con el VIH debe llevar consigo la siguiente información: resumen de historia clínica, nombres genéricos de la medicación que recibe, dosis, potenciales drogas que pueden interactuar con el tratamiento, alergias, como así también los datos de contacto de su médico de cabecera (7).

Infecciones oportunistas recientes

Los pacientes que recientemente han tenido una neumonía por *Pneumocystis jiroveci* no pueden

volar hasta 6 semanas después de haberla padecido por el potencial riesgo de tener un neumotórax como consecuencia de la ruptura de un neumatocele. Los viajeros con TBC pulmonar en tratamiento no pueden viajar hasta tener baciloscopia de esputo negativa (7).

Medidas preventivas relacionadas con el viaje

Recomendaciones generales

Las afecciones dermatológicas son un problema muy frecuente en viajeros especialmente en destinos tropicales o subtropicales, de los cuales no están exentos los viajeros que conviven con el

Tabla 1. Seguridad y eficacia de las vacunas de viajeros en pacientes VIH positivos (16)

Vacuna	Seguridad	Eficacia	Comentarios
Vacunas requeridas			
Fiebre amarilla	Contraindicado en pacientes con CD4 < 200 células/ml (puede asociarse con neurotropismo o enf. viscerotrópica). Seguridad demostrada en pacientes con CD4 > 200 cél /ml.	Eficacia demostrada en pacientes con CD4 > 200 células/ml.	El certificado médico de exención puede ser realizado para pacientes con contraindicaciones.
Antimeningocócica	Las vacunas inactivadas polisacáridas son seguras para pacientes VIH +	Eficacia demostrada para los tipos epidémicos más comunes de meningitis <i>Neisseria</i> (A, W135).	La vacuna conjugada sufre la vigilancia de postmarketing por una asociación posible con el Síndrome de Guillán-Barré.
Vacunas recomendadas			
Hepatitis A	Las vacunas recombinantes son seguras con todos los niveles de CD4.	La respuesta serológica puede estar disminuida, sin embargo aparece como clínicamente protectora.	
Hepatitis B	Seguras con todos los niveles de CD4.	Eficacia reducida en el paciente VIH positivo.	Pueden requerir dosis adicional para que alcance la inmunidad.
Fiebre tifoidea	La vacuna viva atenuada oral contraindicada, sobre todo en pacientes con CD4 < 200	Respuesta disminuida a la vacuna inactivada inyectable en pacientes VIH +.	El aumento de la severidad de la enfermedad hace que el empleo de la vacuna inactivada sea muy importante.
Encefalitis japonesa	Puede estar asociada con severas reacciones de hipersensibilidad retardada.	Datos limitados sobre la eficacia en pacientes VIH +.	No debería darse ninguna dosis 10 días antes del viaje.
Rabia	Seguras con todos los niveles de CD4.	Eficacia limitada en el paciente VIH +.	
Vacunas de rutina			
Antigripal	La vacuna de gripe inactivada es segura en todos los niveles de CD4.	Considerada eficaz.	Producen el aumento transitorio de la carga viral.
Tétanos/difteria	Es segura en todos los niveles de CD4.	Considerada eficaz.	
Polio	La vacuna inactivada es segura en todos los niveles de CD4.	Considerada eficaz.	
Antineumocócica	Considerada segura con todos los niveles de CD4.	Datos conflictivos sobre protección clínica en VIH +.	

cional (RSI), 2005). Existen exigencias legales de vacunación establecidas por algunos países para la circulación de viajeros en su territorio, como por ejemplo, para realizar la peregrinación a La Meca (Arabia Saudita) (vacuna antimeningocócica tetravalente y antipoliomielítica), por lo que es recomendable verificar las requeridas por el país de destino.

Vacuna contra fiebre amarilla

La fiebre amarilla es endémica en amplias regiones de América del Sur y África. A principios del año 2008, y luego de más de 40 años sin registro de casos autóctonos, se produjeron epizootias en monos en Paraguay y en la Provincia de Misiones (Argentina), y posteriormente la ocurrencia de casos humanos, lo que modificó el mapa epidemiológico de riesgo en América del Sur y, como consecuencia, esto motivó la recomendación de las autoridades sanitarias argentinas de la necesidad de vacunación de la población local y de los viajeros a las áreas con casos confirmados o de potencial riesgo (Figuras 1 y 2) (2, 18).

La vacuna contra fiebre amarilla puede ser requerida, por las autoridades sanitarias, para ingresar a los países que la consideren necesaria, según lo permite la aplicación del RSI (5).

La vacuna, elaborada con virus vivo atenuado, debe indicarse cuando la exposición al riesgo lo justifique y siempre que el nivel de CD4 sea superior a 200/mm³. En casos donde dicho recuento sea menor, si bien el consenso general es la contraindicación, deberá evaluarse el riesgo-beneficio (4, 10).

c. Vacunas recomendables: son las inmunizaciones que se indican a los viajeros de acuerdo con los riesgos existentes en el destino de viaje: hepatitis A y B, poliomielitis, rabia, meningococo, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea, fiebre amarilla.

Profilaxis de paludismo (malaria)

Los viajeros a áreas endémicas para paludismo tienen riesgo de adquirir la enfermedad. La protección se basa en dos tipos de medidas: quimioprofilaxis adecuada y evitar las picaduras de los mosquitos vectores (*Anopheles spp.*).

Algunos estudios han demostrado, durante los cuadros agudos de paludismo, una mayor parasitemia y/o manifestaciones clínicas más acentua-

das en el contexto de la infección por VIH, al igual un aumento de la carga viral.

La quimioprofilaxis con antimaláricos es igual a la indicada para viajeros inmunocompetentes, adecuándose a la epidemiología y patrones de resistencia de las diferentes especies de *Plasmodium* (4, 13). Algunos autores prefieren la utilización de doxiciclina, ya que la misma también es útil como profilaxis de la diarrea del viajero (19).

Es muy importante tener en cuenta las posibles interacciones entre las drogas antirretrovirales, los fármacos usados como profilaxis de infecciones oportunistas y los antimaláricos. Por ejemplo, la mefloquina usada concomitantemente con inhibidores de proteasa (IP) puede resultar en menores concentraciones plasmáticas de estos últimos, por lo cual deben consultarse guías de interacción de drogas al momento de indicar nuevos fármacos a personas que reciben tratamiento antirretroviral (Tabla 2) (13, 16).

El evitar las picaduras de mosquitos y otros artrópodos no sólo previene el paludismo, sino también otras enfermedades como el dengue, la encefalitis japonesa, la leishmaniasis la fiebre amarilla, etcétera.

Las principales medidas contra artrópodos son:

- ✎ usar repelentes cutáneos en zonas expuestas de la piel que contengan NN' dietilmetiltoluamida (DEET) en concentraciones entre 25 y 35%. Deben aplicarse 4 a 6 veces al día;
- ✎ protegerse con ropa adecuada, usar insecticidas de ambiente y tul mosquitero en las habitaciones y sobre las camas (2, 5).

Diarrea del Viajero

Las infecciones entéricas son las que con mayor frecuencia afectan a los viajeros, y tienen relación directa con el consumo de agua y alimentos no seguros, como así también con el destino geográfico elegido (15).

Los viajeros que conviven con el VIH tienen riesgo de adquirir diversos patógenos que tienen importancia por sus posibles implicancias clínicas: *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Salmonella spp.*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, etc. (15).

Las medidas de prevención para disminuir el riesgo de adquisición de enfermedades transmitidas

Tabla 2. Efectos adversos e interacciones de los fármacos utilizados en medicina del viajero (16)

Profilaxis	Efectos adversos	Clase de medicación antirretroviral		
		Inhibidores de proteasa	NRTIs*	NNRTI†
Malaria				
Mefloquina	Cefalea, náuseas, vértigo, insomnio/pesadillas. Empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con historia subyacente. Arritmias.	Disminuye los niveles de ritonavir. Reducciones posibles en los niveles de atazanavir, lopinavir, nelfinavir. Riesgo desconocido para amprenavir, saquinavir, indinavir.	Ninguna interacción conocida.	La reducción de los niveles de mefloquina con efavirenz y nevirapina.
Atovaquone/Proguanil	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, vértigo. Aumento transitorio de transaminasas. Hay un informe de anafilaxia.	Reducido nivel de atovaquone con indinavir, lopinavir y ritonavir. Niveles reducidos de indinavir con coadministración. Ningún dato para amprenavir y saquinavir.	Ninguna interacción conocida.	Sin datos.
Doxicilina	Fotosensibilidad, candidiasis.		No interacciones conocidas.	
Diarrea del viajero				
Fluorquinolonas	Trastornos gastrointestinales, cefalea, erupción, fotosensibilidad.		No interacciones clínicas significativas.	
Macrólidos	Trastornos gastrointestinales, cefalea.	Aumento posible de niveles de claritromicina con ritonavir, atazanavir y lopinavir. Aumento de los niveles de eritromicina con amprenavir, atazanavir y lopinavir.	Niveles reducidos de zidovudina con claritromicina. Sin datos con azitromicina.	Posibles interacciones con claritromicina, efavirenz y nevirapina. No se sugiere reducción de dosis.
Rifaximina	Cefalea, trastornos del sueño.		No hay datos disponibles.	

*NRTI: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa.

†NNRTI: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa.

por agua y alimentos son las mismas para todos los viajeros: beber y utilizar agua segura para el lavado bucal, no consumir hielo, no comer en puestos de venta callejeros, consumir alimentos cocidos y preferentemente calientes, leche y productos lácteos pasteurizados, verduras cocidas, frutas lavadas y peladas (2, 5).

Para prevenir criptosporidiosis, infección resistente a la cloración y al uso de yodo, el viajero VIH+ debe beber agua comercialmente envasada, o hervida durante un minuto o filtrada (filtros con poros menores a 1 micrón). Si realiza actividades recreativas acuáticas debe evitar tragar agua (20).

La quimioprofilaxis para diarrea del viajero no se administra en forma sistemática sino que depende del estado inmunológico, las profilaxis de rutina que recibe el viajero y el riesgo de infección durante el viaje.

Ante un cuadro de diarrea se debe garantizar un aporte hidroelectrolítico adecuado, utilizar agentes antiperistálticos (loperamida) si el cuadro es leve o moderado, y si los síntomas persisten más de 48 horas, o se sospecha de disentería se debe realizar consulta médica inmediata. En algunas ocasiones se puede recomendar el autotratamiento con ciprofloxacina (o azitromicina en regiones de alta resistencia a quinolonas de microorganismos como *Campylobacter spp.*) (2, 5, 15).

Las reglas de oro para el viajero VIH/sida

- Consultar a un especialista en Medicina del Viajero con tiempo suficiente antes de viajar (en lo posible entre 4 y 6 semanas).

- ✎ Llevar un seguro de asistencia médica con cobertura para VIH/sida.
- ✎ La adherencia a los antirretrovirales es tan importante como en el lugar de residencia.
- ✎ Llevar suficiente medicación para el viaje.
- ✎ No olvidar la prescripción médica de los fármacos y datos de contacto del médico de cabecera.
- ✎ Las inmunizaciones deben usarse con precaución o evitarse (virus vivos) en pacientes con severo inmunocompromiso. Siempre debe prescribirlas un médico.
- ✎ Considerar las posibles interacciones medicamentosas y las modificaciones que deban hacerse en las dosis de los antirretrovirales.
- ✎ Es recomendable el autotratamiento para la diarrea del viajero antes que la profilaxis antibiótica, excepto en casos de severo deterioro inmunitario.
- ✎ Práctica de sexo seguro.
- ✎ Evitar el abuso de alcohol y el consumo de drogas.
- ✎ No realizar piercings ni tatuajes.
- ✎ Valorar si el motivo del viaje justifica los riesgos para la salud a los cuales se va a exponer.
- ✎ La educación para la salud y el sentido común deben ser prioritarios. Ninguna modalidad preventiva (en especial vacunas y quimioprofilaxis) es 100% eficaz.
- ✎ Ante la aparición de algún signo o síntoma la consulta médica debe ser precoz.

Referencias

1. Barómetro de la Organización Mundial de Turismo. Volumen 6 N° 1. Enero 2008 (accesible online en: http://unwto.org/facts/eng/pdf/barometer/UNWTO_Barom08_1_sp.pdf. Último acceso 03 de Octubre 2008).
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Information for International Travel 2008. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. (Accesible online en: www.cdc.gov/travel/content/YellowBook.aspx, último acceso 03 de Octubre 2008).
3. Mardh PA. What is Travel Medicine? Content, current position, tools and tasks. *J Travel Med* 2002; 9:34-47.
4. DuPont H, Steffen R. Travel Medicine as a unique medical specialty . En DuPont H and Steffen R Textbook of Travel Medicine and Health. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 1997, 1-2.
5. Organización Mundial de la Salud. International Travel and Health 2008, Ginebra, Suiza (accesible online en: www.who.int/ith/en/ último acceso 03 de Octubre 2008).
6. ONUSIDA. Situación de la epidemia mundial de VIH. (accesible online en: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp29_62_es.pdf último acceso 03 de octubre 2008).
7. Schuhwerka M A, Richensa J, Zuckerman Jane N. HIV and travel. *Travel Medicine and Infectious Diseases* 2006; 4: 174-183.
8. Kemper C A, Linett A, Kane C, Deresinski S C. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med* 1995; 2: 285-88.
9. Mileno MD, Frank JB. The compromised traveller. *Infect Dis Clin of N America* 1998; 12: 369-412.
10. Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveller. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1403-8.
11. Base de Datos Global sobre Restricciones para viajar relacionadas con VIH - Global Database on HIV-related Travel Restrictions. (accesible online en: <http://www.hivtravel.org> último acceso 03 de octubre 2008).
12. ONUSIDA. Tercera reunión del Equipo internacional de trabajo sobre restricciones para viajar relacionadas con el VIH (accesible online en: http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre/Resources/FeatureStories/archive/2008/20080718_travel_restrictions.asp).

13. Karp CL. Preparation of the HIV-infected Traveller to the Tropics. *Current Infectious Diseases Reports* 2001; 3: 50-58.
14. Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. *Can Med Assoc J* 2005;172: 884-888.
15. Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 947-65.
16. Bhadelia N, Mald, M, Caplivski D. The HIV-Positive Traveller. *Am Journal of Medicine* 2007; 120: 574-580.
17. Hill D, Ericsson C, Pearson R et al. The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1499-539.
18. Ministerio de Salud. Ciudad de Buenos Aires. Dirección de Epidemiología. Memorándum N° 248-DGRPS-08. Alerta de Enfermedades Transmitidas por *Aedes aegypti* : Fiebre Amarilla y Dengue 2008.
19. Steffen R, DuPont H. Strategies in Host-Related Special Risks. En: Steffen R, DuPont H. *Manual of Travel Medicine and Health*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 1999, 82-111.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) You can prevent cryptosporidiosis: a guide for people with HIV infection. (accesible on line en <http://www.cdc.gov/hiv/resources/brochures/crypto.htm>, último acceso 03 de octubre 2008).

The traveller living with AIDS

Summary *Persons living with HIV have benefit from HAART in the last few years and, therefore, can travel more widely. This human group have especial requirements in terms of preventive measures. Besides, discrimination can result in visa limitations or rejections. Immunizations are less efficacious and can be less safe. HAART poses still non-resolved challenges in terms of medicament interactions. Some pathogens are especially problematic in this population, like *Salmonella* species, *Leishmania* species, *Plasmodium* species, among many others.*

Key words: *traveler – HIV/Aids – travel medicine – prevention measures*

Otomastoiditis por *Tsukamurella tyrosinosolvens*, en un paciente HIV positivo

Recibido: 06/05/2008 Aceptado: 18/07/2008

Patricia Maldonado*, Javier Ricart*, Mariela Grandinetti†,
Sofía Palmero*, María I. Figueroa*, Daniel Cuatz*,
Beatriz Bonneu‡, Sara Kaufman‡, Pedro Cahn*.

Resumen *Tsukamurella spp.* es un bacilo gram positivo, aeróbico, catalasa positivo, no móvil, no esporulado, que pertenece al orden de los Actinomycetales. Los géneros incluidos en este orden son *Nocardia*, *Gordonia*, *Dietzia*, *Skermania*, *Williamsia*, *Turicella*, *Streptomyces* y *Rhodococcus*. Otros géneros relacionados son *Corynebacterium* y *Mycobacterium*. Las infecciones por estos microorganismos se han asociado con neumopatías crónicas, inmunodepresión (leucemia, tumores, infección por el HIV) e infecciones postoperatorias de heridas. Se notificó la presencia de *Tsukamurella* en hemocultivos asociada al uso de sondas o catéteres, otros dispositivos médicos y en casos individuales de tenosinovitis necrosante con abscesos subcutáneos, infecciones óseas y cutáneas, meningitis, peritonitis y conjuntivitis y también como germen colonizante.

Se presenta un caso de otomastoiditis en un paciente HIV positivo causado por este germen.

Palabras claves: *Tsukamurella tyrosinosolvens*, HIV, otomastoiditis.

*Servicio de Infectología. †Servicio de Neurología.
‡Servicio de Microbiología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

Autor para correspondencia: Patricia Lourdes. Servicio de Infectología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356. 1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. patricialourdes2004@yahoo.com.ar

Historia clínica

Paciente masculino de 45 años de edad, con antecedente de adicción a drogas por vía endovenosa y diagnóstico de coinfección HIV/ HCV en 1989. En el año 2003 inicia tratamiento antirretroviral de alta eficacia con lamivudina, abacavir y efavirenz, por presentar un nivel de carga viral de HIV de 264000 copias/mL y recuento de linfocitos T CD4+ (LT-CD4+) de 78 células/ mm³.

Consulta al servicio de Infectología del Hospital Fernández de la ciudad de Buenos Aires en mayo de 2004 por supuración a nivel mastoideo derecho, registros febriles aislados. Se decide la internación del paciente para diagnóstico y tratamiento.

Refería antecedentes de otomastoiditis en el año 2003 con biopsia de mastoides y aislamiento de actinomiceto no tipificado. Se asumió el cuadro como actinomycosis y recibió tratamiento con ceftriaxona durante 45 días. Posteriormente ante la persistencia del dolor y la supuración local, se le realizó mastoidectomía radical en abril de 2004 y se le indicó penicilina endovenosa por 45 días, no habiéndose realizado análisis bacteriológico en dicha ocasión.

Durante el ingreso hospitalario, se realiza biopsia de mastoides en mayo de 2004 donde se informa anatomía patológica compatible con osteomielitis petromastoidea.

En la RMI se evidencia absceso epidural, tromboflebitis del seno cavernoso y colección retroauricular (Figura 1). Se toma muestra de dicha colección enviándose material a cultivo. El paciente evoluciona con diplopía y parálisis del sexto par craneal.

En junio de 2004 se efectúa drenaje neuroquirúrgico de la colección, observándose proceso compatible con granuloma a nivel epidural. Presenta mejoría clínica luego del drenaje, y recibe tratamiento con vancomicina, rifampicina por aislamiento de *Staphylococcus* coagulasa-negativo resistente a oxacilina. Posteriormente se agrega ciprofloxacina por informe preliminar de *bacilos gram positivos* sensibles a ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y ceftriaxona.

Se recibe el resultado microbiológico definitivo con aislamiento de *Tsukamurella tyrosinosolvens* del material petromastoideo y de la colección retroauricular.

Inicia TMS y ciprofloxacina con mala adherencia a la medicación y a los controles ambulatorios. Continuó su tratamiento antirretroviral, elevando el recuento de LT-CD4+ a 234 células/mm³ y disminuyendo su carga viral plasmática de HIV por debajo del límite de detección (<50 copias/mL).

En el año 2005 presenta nuevo cuadro de diplopía, junto con cefalea, vómitos y trastorno de la marcha. Se realiza RMI en donde se evidencia una lesión a nivel de la protuberancia y pedúnculo cerebeloso derecho hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, con bordes mal definidos, tenue refuerzo con gadolinio, edema perilesional y compresión moderada del cuarto ventrículo. La serología para toxoplasmosis fue positiva, por lo que se inicia tratamiento empírico con pirimetamina, clindamicina, leucovorina, ciprofloxacina y dexametasona. Presenta mejoría clínica, observándose en la RMI de control reducción del edema. Se reduce paulatinamente la dosis de dexametasona y al cumplir 21 días de tratamiento se suspende pirimetamina clindamicina y continúa con ciprofloxacina y TMS diario. Permaneciendo con carga viral de HIV < 50 copias/mL, y LT-CD4+ 240 (15%).

A los 3 meses de este episodio, realiza una nueva consulta al servicio de infectología por un cuadro de cefalea hemisférica derecha y fiebre de 6 días de evolución. No presentaba signos meníngeos ni signos de foco motor. Se realiza nueva RMI en la que se observa mejoría de las lesiones y cambios a nivel de la caja timpánica especialmente en el área mastoidea compatibles con proceso inflamatorio crónico.

Se efectúa una punción lumbar, con el hallazgo de 500 células mononucleares, hiperproteinoorraquia (6gr/L), glucorraquia de 57gr/L (glucemia de 87 gr/L), cloro de 112 mEq/L. En la tinción de Gram no se observan microorganismos y tampoco se obtiene desarrollo en los cultivos para gérmenes comunes y en los medios especiales. La PCR específica para *M. tuberculosis* del líquido cefalorraquídeo fue negativa. El paciente recibió 14 días de tratamiento endovenoso con TMS y ceftriaxona, asumiendo el cuadro como una meningitis por continuidad por *Tsukamurella tyrosinosolvens*.

Fue dado de alta con tratamiento por vía oral con TMS 160/800 mg cada 8 hs y ciprofloxacina 750 mg cada 12 hs. Desde ese momento ha presentado sobreinfecciones a nivel mastoideo por gérmenes comunes sin nuevo rescate de *Tsukamurella spp.*

Discusión y diagnósticos diferenciales

El género *Tsukamurella*, perteneciente a la familia *Nocardiaceae*, está formado por bacterias con forma de bacilos irregulares, gram positivos, parcialmente acidorresistentes, inmóviles y aerobias estrictas. Son actinomicetos emparentados con *Rhodococcus*, *Nocardia* y *Mycobacterium*. El género se creó en 1988 para englobar a un grupo de microorganismos con características químicas particulares, caracterizadas por una serie de ácidos micólicos muy insaturados y de cadena muy larga (68 a 76 átomos de carbono), ácido mesodiaminopimélico y arabinogalactano, comunes con el género *Corynebacterium*. La especie tipo es *T. paurometabola* y en la década de 1990 se propusieron las siguientes especies adicionales: *T. wra-tislaviensis*, *T. inchonensis*, *T. pulmonis*, *T. tyrosinosolvans* y *T. strandjordae*.

Las especies de *Tsukamurella* son principalmente saprófitos ambientales presentes en el suelo, en el agua.

La identificación y diferenciación de esta bacteria se realizó mediante observación de características culturales y pruebas bioquímicas convencionales entre las que se incluyó la hidrólisis de xantina, hipoxantina, tirosina y caseína. *Tsukamurella spp.* desarrolla en los medios de cultivo habituales formando colonias rugosas secas, ligeramente amarillentas. La producción de hifas aéreas es negativa, lo que las diferencia del género *Nocardia*. Particularmente la especie *tyrosinosolvans* hidroliza la tirosina.

La sensibilidad antibiótica se determinó mediante el uso de E test (AB Biodisk), según las instrucciones correspondientes e incubando por 48 hs.

Tsukamurella spp. se transmiten mediante instrumentos como los catéteres, o por medio de lesiones. Se desconoce la fuente original de los microorganismos contaminantes.

Las dificultades encontradas para el diagnóstico microbiológico en este microorganismo ya han sido previamente reportadas. Las características microbiológicas de esta bacteria (morfología, y ácido-alcohol resistencia variable) pueden conducir al diagnóstico erróneo de *Corynebacterium*, *Staphylococcus* coagulasa-negativa,

Rhodococcus, *Gordonia* *Mycobacterium no tuberculosis*, o *Nocardia* (1).

En el caso clínico presentado, el diagnóstico se realizó a través del cultivo del material quirúrgico. El germen era sensible a ceftriaxona, trimetoprima-sulfametoxazol/ciprofloxacina. Se realizó tratamiento endovenoso y luego vía oral con trimetoprima-sulfametoxazol y ciprofloxacina. El paciente evolucionó con complicaciones locales de la infección, presentando en la actualidad una respuesta favorable al tratamiento supresivo crónico con antibióticos.

Conclusión

Se han descrito hasta el momento seis especies de *Tsukamurella* relacionadas a patología humana. La manifestación clínica más frecuente asociada a infecciones por *Tsukamurella* es la bacteriemia, con presentaciones esporádicas de infecciones cutáneas, meningitis, peritonitis, infecciones pulmonares, infecciones de prótesis. La mayoría de los casos estaban relacionados con materiales protésicos intravasculares (1).

Existen escasos reportes en la literatura médica de infecciones por *Tsukamurella* en pacientes HIV positivos, aunque hasta el momento no se había descrito el compromiso de SNC en este grupo de pacientes. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de este género de las muestras biológicas en las cuales se identifican bacilos ácido resistentes provenientes de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (2).

Aunque no hay acuerdo sobre el tratamiento óptimo de esta infección dado los escasos reportes existentes, en general se sugiere extracción de los dispositivos médicos implicados y se utilizan combinaciones antibióticas basadas en sensibilidades reportadas previamente (3). Se ha demostrado sensibilidad de estos microorganismos a amikacina, claritromicina, ciprofloxacina, imipenem y TMS (4). El presente caso demuestra la dificultad de erradicación del germen, especialmente cuando se presenta compromiso óseo y la necesidad de realizar tratamiento médico y quirúrgico combinado.

Agradecimientos

Al Dr Carlos Vay y Dra. Marisa Almuzara por su contribución en la identificación de esta especie.



Figura 1. RMI encéfalo, Mayo 2004.

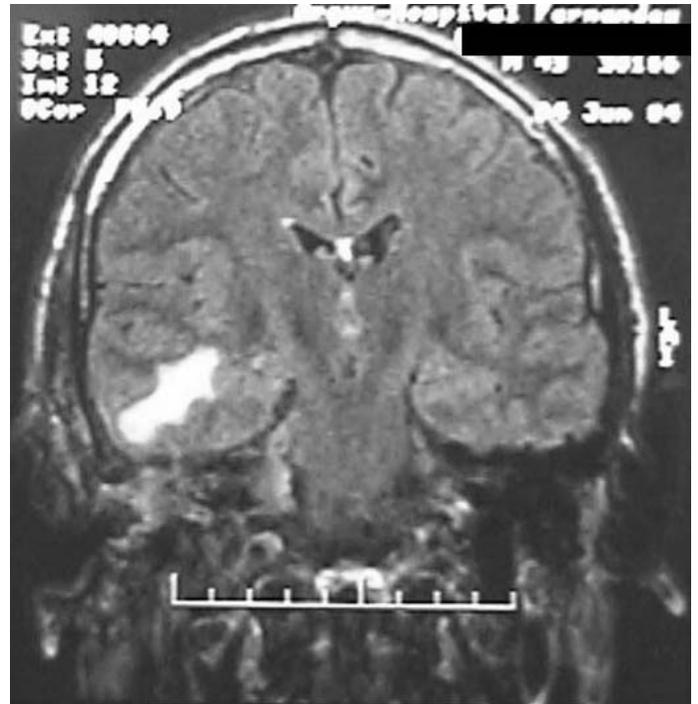


Figura 3. RMI encéfalo, Junio 2004.

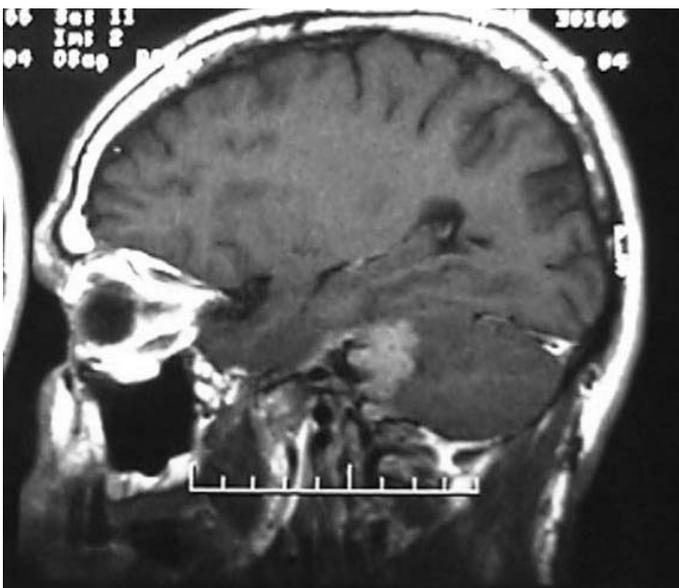


Figura 2. RMI encéfalo, Junio 2004.

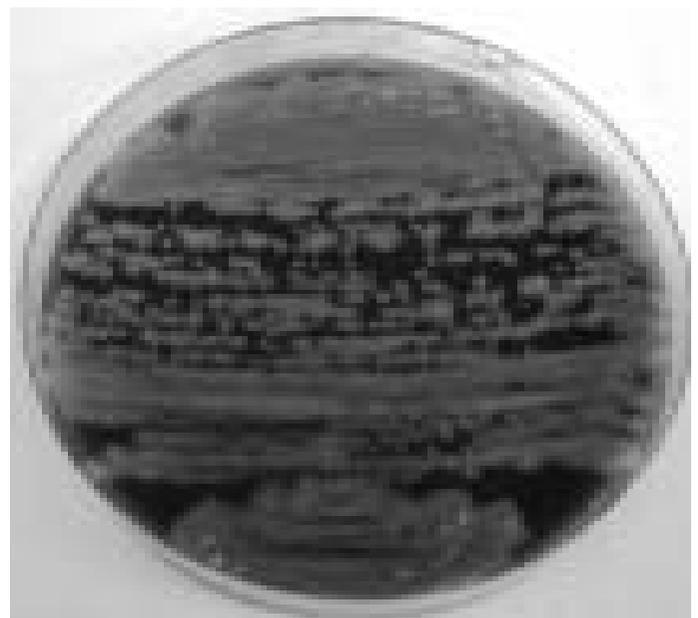


Figura 4: Colonias de *Tsukamurella tyrosinosolvens* en agar sangre ovina al 5%.

Referencias

1. Alcaide ML, Espinoza L, Abbo L. Cavitary pneumonia secondary to Tsukamurella in an AIDS patient. First case and a review of the literature. J Infect 2004 ;49(1): 17-9.
2. Stanley T, Crothers L, McCalmont M, Xu J, Millar BC, Goldsmith CE, Moore JE. The potential misidentification of Tsukamurella pulmonis as an atypical Mycobacterium species: a cautionary tale. J Med Microbiol 2006; 55(4): 475-8.
3. Gómez J. Tsukamurella Infection in an Immunocompromised Patient. Chest 2003; 124(4): 255-256S.
4. Rey D, Fraisse P, Riegel P, Piemont Y, Lang JM. Tsukamurella infections. Review of the literature apropos of a case. Pathol Biol (Paris) 1997; 45(1): 60-5.

***Tsukamurella tyrosinosolvans*, otomastoiditis in an HIV positive patient**

Summary *Tsukamurella* is a Gram-positive, variable rod shaped, weakly acid-alcohol-fast, non motile, aerobic bacterium that belongs to the order Actinomycetales. The genus included in this order are *Nocardia*, *Gordonia*, *Dietzia*, *Skermania*, *Williamsia*, *Turicella*, *Streptomyces* and *Rhodococcus*. Other related genus are *Corynebacterium* and *Mycobacterium*. Infections with these microorganisms have been associated with chronic pneumonia, immunosuppression (Leukemia, malignancies, HIV infection) and surgical bound infections. It has been reported the finding of *Tsukamurella* in blood cultures related to intravascular prosthetic device, other medical devices and in subjects with case report of necrotic tenosynovitis with subcutaneous abscess, bone and skin infections, meningitis, peritonitis, conjunctivitis and as a contaminant. We report a case of otomastoiditis in and HIV positive patients cause by *Tsukamurella*.

Key words: *Tsukamurella tyrosinosolvans*, HIV, otomastoiditis

Enfermedad de whipple en paciente HIV positivo

Recibido: 25/06/2008 Aceptado: 15/08/2008

Verónica Terrilli*, Javier Ricart*, Sofía Palmero*, María I. Figueroa*,
Hugo Concetti†, José Valiente*, Pedro Cahn*.

Resumen *La enfermedad de Whipple es una enfermedad crónica sistémica de infrecuente presentación, causada por una bacteria, *Tropheryma whipplei*, del orden *Actinomycetales*. Existen cerca de 1.000 casos reportados en la actualidad. Presentamos un caso de enfermedad de Whipple en un paciente HIV (+).*

Palabras clave: Whipple, HIV, síndrome de impregnación

Historia Clínica

Paciente de 69 años, de sexo femenino, con diagnóstico de infección por HIV en abril de 2005 en el contexto de una candidiasis esofágica. En octubre de 2006, se presenta al servicio de Infectología del Hospital Fernández por un cuadro de pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal de 4 meses de evolución. La paciente se encontraba en tratamiento antirretroviral con lamivudina, tenofovir y atazanavir (potenciado con ritonavir), presentando un recuento de LT-CD4 de 107cél/mL y carga viral de HIV <50 copias/mL. Es admitida en sala de clínica médica, se realiza fibroendoscopia digestiva alta evidenciándose lesiones compatibles con candidiasis esofágica y duodenitis crónica (se toman muestras de duodeno); en la fibrocolonoscopia se observa inflamación crónica inespecífica. Inicia tratamiento con fluconazol 200 mg/día el primer día, continuando 100mg/día

por 14 días en forma ambulatoria. Es dada de alta con mejoría parcial.

En enero de 2007 se interna nuevamente por deterioro del estado general, persistencia de la diarrea, hipokalemia severa y bicitopenia. Se realiza punción aspiración de médula ósea (PAMO) y nueva biopsia de duodeno.

Se recibe el resultado de la biopsia de la primera internación que informa la presencia de acúmulos subepiteliales e histiocitos espumosos cargados con paquetes de microorganismos PAS (+), diastasa resistente, Ziehl-Neelsen (Z-N) negativo y en la

*Servicio de Infectología. †Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.
Autor para correspondencia:
Verónica Terrilli. Servicio de Infectología.
Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.
Cervino 3356. 1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
E-mail: veroskina@hotmail.com

PAMO, en esta última se observan numerosos histiocitos que a nivel intracitoplasmático muestran presencia de material granular, PAS (+), resistente a la digestión con diastasa. Se efectuó además coloración de Z-N para BAAR la cual resultó negativa y se observaron cambios dishematopoyéticos vinculados al HIV. Los resultados de los cultivos de la biopsia intestinal y de médula ósea son negativos para micobacterias, hongos y gérmenes comunes. Se indica ceftriaxona 1 gr cada 12 hs endovenosa por 14 días y luego trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) 160/800 mgs cada 12 hs por vía oral, presentando mejoría franca de la diarrea y parcial del estado general. La paciente fue dada de alta continuando con el tratamiento antibiótico.

Quince días más tarde se interna nuevamente por deterioro del estado general, incremento de las deposiciones diarreicas y empeoramiento de la anemia con requerimiento de transfusiones. Se inicia nuevamente tratamiento con ceftriaxona endovenosa con leve mejoría. Se agrega tratamiento empírico para micobacterias atípicas con claritomicina y etambutol.

La paciente es dada de alta, continuando con el tratamiento antirretroviral, y antibiótico descripto, no retornando a los controles programados.

Discusión

Se presenta una paciente de sexo femenino HIV (+) con enfermedad de Whipple con compromiso digestivo y de médula ósea, sin compromiso de otros órganos. No hay datos acerca del HIV como factor predisponente de esta patología, por lo que consideramos este caso como un hallazgo. Es importante la diferenciación con enfermedades oportunistas como la micobacteriosis atípica ya que tanto *Mycobacterium avium* como *T. whipplei* son PAS (+), diferenciándose por la coloración de Ziehl-Neelsen que es negativa para esta última.

En la búsqueda bibliográfica realizada (a través de Pub Med) se han descriptos muy pocos casos de coexistencia de enfermedad de Whipple y HIV (1).

La enfermedad de Whipple se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino y personas de

mediana edad. En la forma clásica predominan los síntomas digestivos, articulares y con menor frecuencia compromiso cardíaco y neurológico.

Los sitios afectados con mayor frecuencia son el duodeno y el yeyuno donde se observan los macrófagos cargados con partículas PAS (+), diastasa resistentes, Z-N (-). Puede comprometer también corazón, pulmón, hígado, bazo, articulaciones y médula ósea.

El diagnóstico se hace mediante biopsia de intestino delgado. Sin embargo, se debe considerar que las características anatomopatológicas con las tinciones habituales no son específicas y que deben utilizarse otras pruebas como PCR que sirven como método confirmatorio (la PCR no estaba disponible en nuestro medio al momento de presentarse la paciente). Existen además otras tinciones de inmunohistoquímica que tienen mayor sensibilidad. Por otro lado, ante la sospecha y en función del cuadro clínico, se pueden obtener muestras provenientes de otras localizaciones.

Esta enfermedad debe considerarse como diagnóstico diferencial en diferentes situaciones clínicas: artritis reumatoidea, síndrome de mala absorción (enfermedad celíaca, sarcoidosis, linfoma), enfermedad de Addison, enfermedades del tejido conectivo y enfermedades neurológicas.

Las recomendaciones actuales de tratamiento son ceftriaxona 2 gr/ día por 14 días y luego TMS 160/ 800 cada 12 hs vía oral durante un año como mínimo y seguimiento con endoscopías y biopsias cada seis meses y luego más espaciado de acuerdo a evolución. Sin embargo debe considerarse que estas pautas no están basadas en ensayos clínicos randomizados y que se han visto recaídas luego de cumplido el tratamiento (2, 3, 4).

Conclusión

La relación entre enfermedad de Whipple y HIV no está clara; parecería ser un hallazgo casual. La importancia en este tipo de pacientes radica en el diagnóstico diferencial con enfermedades oportunistas dado que las presentaciones clínica e histológica son similares.

Referencias

1. Maliha GM, Hepps KS, Maia DM, Gentry KR, Fraire AE, Goodgame RW, Whipple's disease can mimic chronic AIDS enteropathy., Am J Gastroenterol 1991 Jan; 86(1):79-81
2. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007 4; 356(1): 55-66.
3. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, Raoult D. Prevalence of asymptomatic Tropheryma whipplei carriage among humans and nonhuman primates. J Infect Dis 2008; 197(6): 880-7.
4. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis 2008 Mar; 8(3): 179-90.

Whipple disease in an HIV patient

Summary Whipple's disease is a rare chronic systemic disease, caused by a bacteria, *Tropheryma whipplei*, from *Actinomycetales* order. There are about 1000 cases reported. We present a case of Whipple's disease in an HIV patient.

Key words: : Whipple, HIV, wasting syndrome

Características de la epidemia VIH/sida en la Argentina

Recibido: 20/09/2008 Aceptado: 15/10/2008

Valeria Fink*, Natalia Laufer†.

Introducción

En Actualizaciones en sida 2005; 13 (47): 25-32 se elaboró un resumen del Boletín N° 23 sobre el VIH/sida en la República Argentina, elaborado por el Ministerio de Salud, Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS dando cuenta de la situación de la epidemia en nuestro país, para el período 1982-2004 con datos al 31/10/04.

En esta oportunidad presentamos una actualización, en base a la misma fuente de información, Año 12, Número 25, Diciembre 2007, con datos al 31/10/07. Para mayor información se sugiere a los lectores consultar el documento original en <http://www.msal.gov.ar/htm/site/sida/site/default.asp>

¿Cuántas personas viven con VIH en Argentina?

Las estimaciones realizadas en el año 2007 en forma conjunta entre ONUSIDA, OMS y la Dirección de sida y ETS muestran que aproximadamente 134.000 (128.000 a 140.000) personas viven con VIH/sida en Argentina, de las cuales un 50% desconocerían su situación serológica. Esto muestra una diferencia en cuanto a las estimaciones del boletín previo, donde se estimaba que 2 de cada 3 personas desconocían su situación.

La epidemia de sida en la Argentina

La epidemia de sida en Argentina ha evolucionado en forma disímil desde que se registró el primer caso en el año 1982, alcanzándose al 31 de Octubre de 2007 un total de 34.214 casos notificados en la Dirección de sida y Enfermedades de Transmisión Sexual. Sin embargo, considerando el retraso en el envío de las notificaciones, se estima que el total de enfermos diagnosticados sería de 36.570 (Tabla 1).

En relación al informe del boletín previo (N° 24), se registra una diferencia en positivo de 3.716 casos de sida, distribuidos en diferentes años de diagnóstico y notificación. Esto se explica por el registro de nuevos casos de sida diagnosticados y principalmente al fortalecimiento del Sistema de Vigilancia Epidemiológica, que permitió una recopilación más exhaustiva de las notificaciones tanto de sida como VIH.

En Argentina según la Ley Nacional de SIDA (Ley N° 23.798/90), el Ministerio de Salud registra a las personas con diagnóstico de sida de todo el país, bajo una codificación específica para reservar la identidad de la persona. La Ley establece la obligatoriedad para médicos y/o instituciones de salud pública y/o privada, de realizar la notificación a través de un formulario elaborado para dicho

*Fundación Huésped. Angel Peluffo 3932. C1202ABB Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
†Servicio de Infectología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356. 1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Valeria Fink: valeria.fink@huesped.org.ar
Natalia Laufer: natalialaufer@yahoo.com.ar

Tabla 1. Tendencia anual de casos notificados de sida según año de diagnóstico. 1982-2007

Año	Casos notificados	Casos estimados [†]	Tasa de incidencia por millón de habitantes [‡]
1982	4	4	0,1
1983	4	4	0,1
1984	8	8	0,3
1985	30	30	1,1
1986	41	41	1,4
1987	95	96	3,1
1988	206	207	6,6
1989	308	308	9,6
1990	529	530	16
1991	782	790	24
1992	1.171	1.176	34
1993	1.583	1.592	46
1994	2.240	2.280	65
1995	2.290	2.385	66
1996	2.860	2.990	81
1997	2.783	2.810	78
1998	2.541	2.590	70
1999	2.332	2.410	64
2000	2.356	2.360	64
2001	2.156	2.290	59
2002	2.232	2.240	60
2003	2.138	2.158	56
2004	1.946	2.044	53
2005*	1.558	1.887	48
2006*	1.401	1.720	44
2007*	620	1.614	41
TOTAL	34.214	36.564	1.115[§]

* Datos provisorios al 31 de Octubre 2007. Las tasas de Incidencia de los años 2005, 2006 y 2007 se calcularon respecto a los casos estimados y no a los notificados.

† Son el resultado de la estimación realizada mediante el cálculo del retraso en la notificación por el Programa Informático Moucho.

‡ Las Tasas de incidencia se calcularon con los casos notificados y los datos de población según Proyección de Población. INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo Ministerio de Economía de la Nación).

§ Tasa de Incidencia acumulada de sida se utilizó población 1995, 1.000.000 habitantes.

efecto, dentro de las 48 horas de realizada la confirmación del diagnóstico de VIH/sida. En idénticas condiciones se comunicará el fallecimiento de una persona viviendo con VIH/sida y las causas de su muerte.

El valor máximo de casos de sida notificados se alcanzó en el año 1996 con un total de 2.860 casos, coincidiendo con la incorporación a la notificación de tres nuevas enfermedades marcadoras

(tuberculosis pulmonar, neumonía bacteriana a repetición y cáncer de cuello uterino invasivo) causantes del 30% de los casos de sida diagnosticados en ese año. Posteriormente se observa una disminución en forma constante de la notificación de nuevos diagnósticos de casos de sida, coincidiendo con la aplicación de la terapia antirretroviral de alta eficacia a partir de 1997.

Según las estimaciones en el registro de notificación se calculó que la tasa de incidencia en el 2006 fue de 44 casos por millón de habitantes y en el 2007 será de 41 casos por millón de habitantes, presentando respecto a 1996, una reducción de aproximadamente el 50% (se consideró la tasa del 2007 corregida en base a estimaciones por retraso en la notificación y falta de un trimestre para cierre del año).

En cuanto a la evolución de la distribución de los casos de sida por sexo, hasta el año 1987 era predominantemente en hombres. Durante el mismo año se diagnosticó el primer caso de sida en mujeres y la razón hombre/mujer fue de 92/1. En el 2006 semejante a la tendencia presentada en el 2007 según los casos notificados hasta la fecha de elaboración del nuevo informe, la razón fue de 2,4/1 hombres por mujer valor estable en los últimos cinco años (Figura 1). Siguiendo con el descenso de la razón hombre/mujer, en el total de casos acumulados notificados de enfermos de sida, la misma alcanza a 3 hombres por cada mujer.

Sobre el total de casos acumulados de sida, las mujeres representan el 25,1%, los hombres el 74,6% y los registros donde no se puede constatar el sexo corresponden al 0,3% (en general datos de inicios de la década de los 90).

En cuanto a la situación de distribución por sexo en cada provincia en particular, se observa que desde el comienzo de la epidemia hasta la fecha,

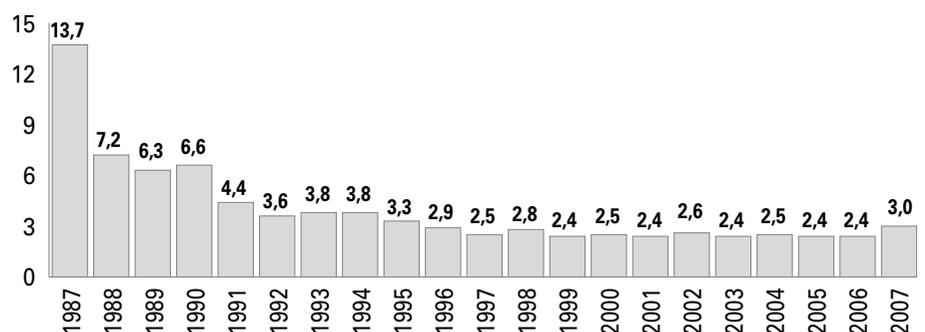


Figura 1. Evolución de la razón hombre/mujer de casos de sida notificados según año de diagnóstico. Período: 1988-2007.

las provincias que se detallan a continuación presentan una razón hombre/mujer en el año 2006-2007 por debajo de la media nacional (2,4/1): La Rioja 1,40/1; Catamarca 1,43/1; Tierra del Fuego 1,71/1; Jujuy 1,86/1; Buenos Aires 2,05/1; Santa Fe 2,19/1; Misiones 2,22/1; Formosa 2,25/1; Salta 2,30/1. Se debe considerar que en provincias de baja cantidad de población los números absolutos pequeños muestran una razón muy diferente a la media país.

Tanto en Argentina como en el resto del mundo la tendencia expresa que, en la epidemia, la mayor concentración de casos se ha presentado en edades sexualmente activas; se percibe así la importancia de focalizar acciones de prevención y diagnóstico precoz de VIH en la mujer y principalmente en la mujer embarazada para poder suministrarle un tratamiento adecuado a fin de evitar, además, la transmisión vertical.

En relación a la edad, de acuerdo con las estadísticas, la pandemia afecta fundamentalmente a la franja etaria de población económicamente activa y se concentra mayoritariamente en ambos sexos entre 25 y 39 años si se tiene en cuenta que el acumulado de casos es entre 25 y 34 años. Sin embargo, en el año 2006 —y la misma tendencia se observa en el 2007— los nuevos diagnósticos de sida sucedieron con mayor frecuencia entre los 30 y 39 años de edad. Esta diferencia en 5 años demuestra la extensión del período de infección, el cual es multicausal, pero principalmente por diagnósticos más tempranos y el comienzo oportuno de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

A partir de estos datos, la distribución por edad de los casos de sida arroja evidencias significativas. En este sentido, un grupo de alta vulnerabilidad son los adolescentes debido a que si la edad de desarrollo de la enfermedad se da en el rango que comprende a los adultos jóvenes, esto significa que hubo muchas posibilidades de contraer la infección durante la etapa de la adolescencia.

En la población de sexo femenino se puede apreciar que la distribución por edad de la enfermedad presenta el mayor pico en el rango entre 30 y 34 años, aunque podría decirse que el período de mayor frecuencia es de 30 y 39 años de edad.

En la población de sexo masculino la mayor concentración en la distribución por edad en los enfermos de sida es entre 30 y 39 años, aunque el mayor peso persiste igual que en el 2005, en la franja de varones entre los 30 y 34 años.

Es importante resaltar que en estos últimos cinco años la edad de los pacientes que contraen la enfermedad en ambos sexos es mayor. Este dato se relaciona directamente con el uso temprano de la terapia antirretroviral de alta eficacia en infectados desde la fase VIH avanzada que se incorporó a partir de 1997 en Argentina: se retrasó así la evolución de la enfermedad. La media de edad en el 2006 fue de 37,6 años; para los hombres fue de 37,9 años y para mujeres fue de 36 años, esto muestra que aún hoy las mujeres se enferman a una edad más temprana.

En cuanto al total de notificaciones de sida en todo el país se destaca que la principal vía de transmisión es la transmisión sexual (32,5% en heterosexuales y 17,9% en hombres que tienen sexo con hombres) seguido del uso de drogas intravenosas con el 32,1% (Figura 2).

Desde principios de los años 90 en los casos diagnosticados de sida, la vía de transmisión más frecuente es por relaciones sexuales desprotegidas. En el año 2006, el 88% de los nuevos casos diagnosticados de sida en mujeres heterosexuales fue por transmisión sexual. En hombres, la tendencia es semejante pero no tan marcada durante el 2006. La transmisión sexual en el 68,45% de los nuevos casos diagnosticados se divide de la siguiente manera: el 71,5% en hombres heterosexuales y el 28,5% en hombres que tienen sexo con hombres. Los UDIs representaron el 19,9%.

El patrón geográfico del sida en Argentina describe la distribución de la enfermedad y en consecuencia, permite identificar las necesidades socio-sanitarias que de ella derivan. Sin embargo esta epidemia puede considerarse el resultado de la suma de diferentes sub-epidemias que se fueron definiendo por los diferentes mecanismos de transmisión del VIH.

Según la notificación en el acumulado de casos de sida desde el comienzo de la epidemia hasta la fecha, las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, presentaron como principal vía de transmisión a la vía sanguínea en usuarios de drogas inyectables. En cuanto al peso de la población HSH, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires es superior al resto del país, manteniéndose en la actualidad.

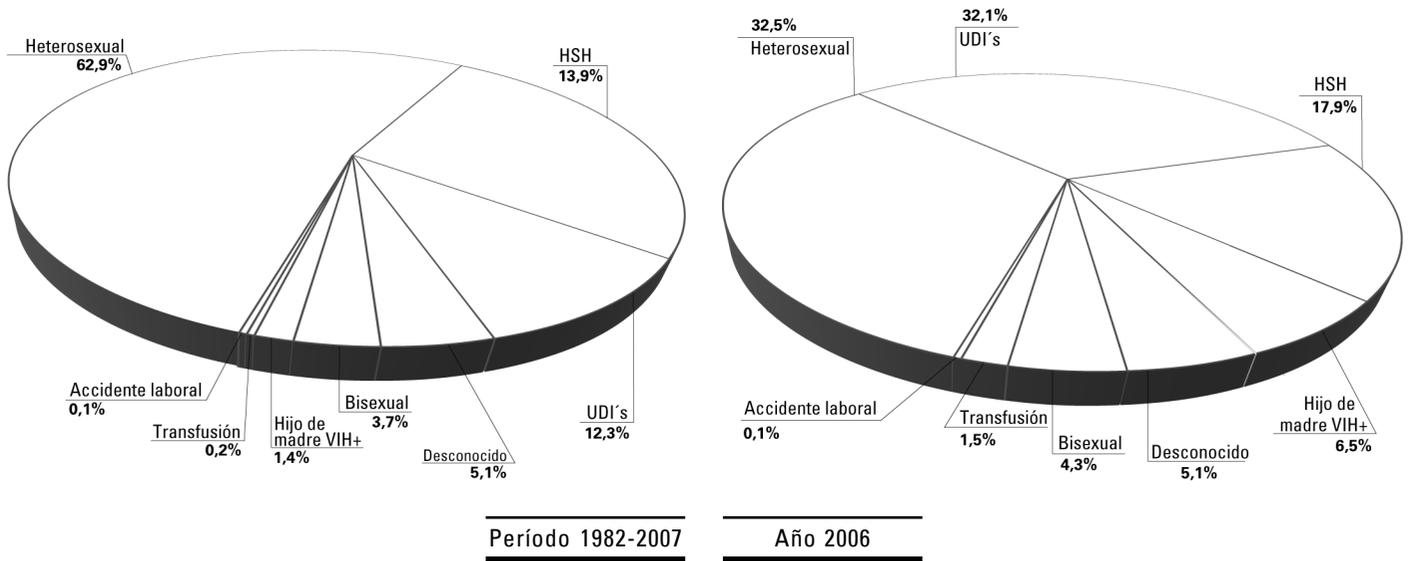


Figura 2. Distribución de los casos notificados de sida acumulados según vía de transmisión. Período: 1982-2007.

Situación del VIH en Argentina

Los diagnósticos de VIH notificados, son en todo el país 67.629 casos de los cuales 32.123 han desarrollado sida. Asimismo, se debe considerar que el 40% de las nuevas notificaciones de VIH corresponden al período posterior al año 2001, año en que se incorpora al registro de sida la notificación obligatoria del VIH. A partir de la creación del registro de VIH (1° de Junio de 2001) se comienza a trabajar en conjunto entre el Programa Nacional de lucha contra los RH, SIDA y ETS, los Programas Provinciales de sida, los efectores de salud y los médicos notificantes para realizar la reconstrucción histórica de dicho registro (Tabla 2).

Hasta el día de la fecha se recopilaron de años previos un total de 49.000 notificaciones de VIH, de los cuales en 10.700 se han podido determinar la variable año de diagnóstico, y las variables sexo y código de notificación.

La tasa de incidencia de diagnóstico de VIH para el año 2006 fue de 12,1 casos por cien mil habitantes

o 121 por millón de habitantes; tasa corregida por retraso en la notificación.

Es importante subrayar que el incremento en nuevos diagnósticos de VIH durante el período 2003 - 2004, puede estar influenciado por el trabajo realizado para: disminuir la subnotificación, reconstruir el registro histórico de VIH y también por un

Tabla 2: Tendencia anual de los diagnósticos de VIH notificados según año de ocurrencia y sexo. Período: 1982 - 2006

Año	Femenino	Masculino	Sin información	Totales	Estimado diagnosticado y notificado	Tasa de incidencia de diagnóstico de VIH (x100.000 hab.)
Sin año de diagnóstico	9.755	25.659	109	35.523		
1982 - 1999	2.985	5.532	35.523	8.530	46.000	
2000	844	1.365	8	2.217	3.300	9,0
2001	1.513	2.335	14	3.862	3.900	10,5
2002	1.381	2.227	1	3.609	4.500	12,0
2003	1.955	3.135	1	5.091	5.600	14,8
2004	2.032	3.136	5	5.173	5.800	15,2
2005	1.585	2.479	-	4.064	4.500	11,7
2006	1.143	1.798	-	2.941	4.700	12,1
2007*	282	464	-	746	4.900	12,5
Totales	23.193	47.666	35.661	71.010	83.200	239,2

Fuente: Dirección de sida y ETS – Ministerio de Salud de la Nación. Anuario Estadístico de la República Argentina 2005. INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo, Ministerio de Economía de la Nación).

* Datos provisionales al 31 de octubre de 2007.

mayor diagnóstico de VIH, debido al trabajo que se lleva a cabo consistente en disminuir la brecha entre las personas viviendo con VIH que conocen y las que desconocen su estado serológico.

Respecto a la incidencia de diagnóstico de VIH a nivel provincial, se encuentran con la misma tasa o por encima de la media nacional, las provincias de Tierra de Fuego, Santa Fe, Santa Cruz, Misiones, Chubut, Buenos Aires, y Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se debe tener en cuenta que las mayores tasas de diagnóstico de VIH pueden relacionarse con una mayor prevalencia como así también a una mayor accesibilidad al test de VIH.

En la distribución por sexo de los infectados por VIH, se observa un mayor porcentaje de hombres que de mujeres pero con una diferencia menor que en casos notificados de sida.

La razón por sexo en el 2006 en casos notificados de sida fue de 2,4 hombres por mujer y en VIH notificados fue de 1,5 hombres por mujer (es decir aproximadamente cada 10 infectados 6 son hombres y 4 mujeres). Esto denota la importancia que ha cobrado la epidemia en la población heterosexual y principalmente en las mujeres en los últimos años, pero no hay que dejar de considerar que los HSH en valores absolutos aún se mantienen. La distribución por sexo en el año 2005 y con similar tendencia para el año 2006-2007, fue de 60,7% para el sexo masculino, mientras que el 39,3% fue del sexo femenino.

Al analizar la distribución provincial de los diagnósticos de VIH en los últimos 5 años (2002-2007), se observa que las provincias de Córdoba, Ciudad de Buenos Aires, Mendoza, Corrientes, San Juan, Santa Fe, Salta, Tucumán y La

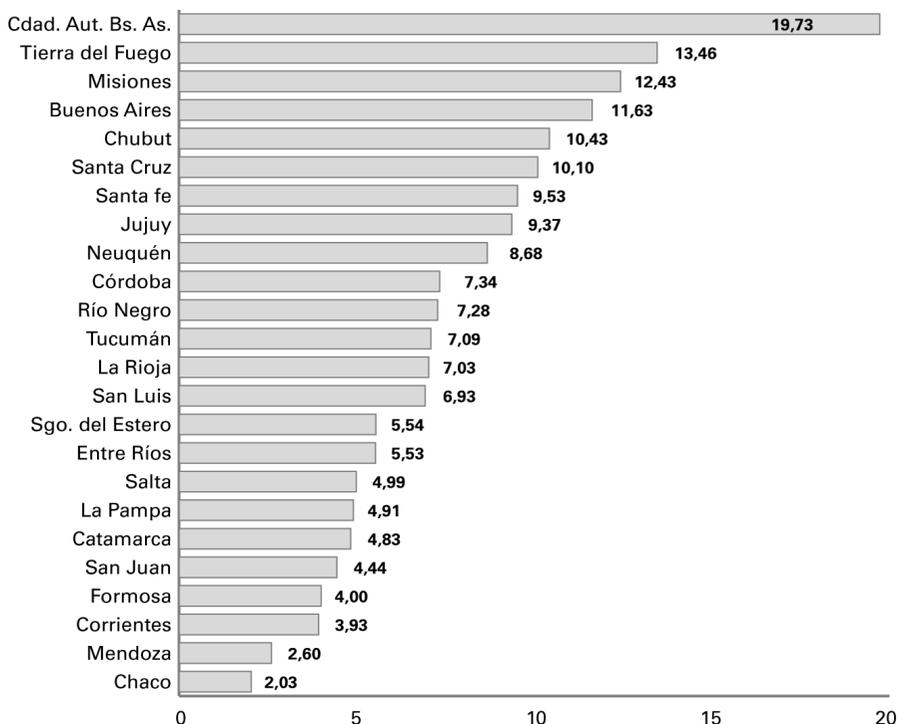


Figura 4. Distribución de la tasa de incidencia de diagnóstico de VIH por provincia. Año 2006 (por 100.000 habitantes).

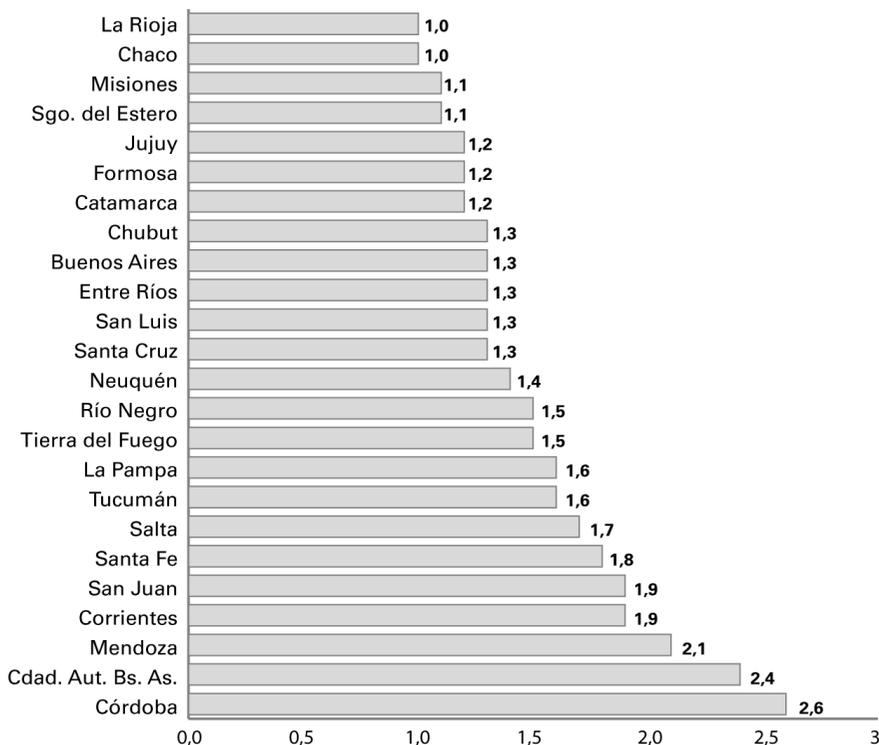


Figura 5. Distribución de la razón Hombre/Mujer de infectados por VIH notificados por provincia. Período: 2002-2007.

Pampa se encuentran por encima de la media nacional (1,5 hombres/1 mujer), mientras que Chaco y La Rioja tiene una razón de 1 hombre por mujer (Figuras 4 y 5).

En los nuevos diagnósticos de VIH del año 2006 y 2007, se observa que la principal vía de transmisión es la sexual con el 82,5% (en población heterosexual, el 61,5% y HSH 21%) seguida por la vía sanguínea en usuarios de drogas inyectables en el casi 7% de los casos. El 3% de los nuevos diagnósticos es por transmisión vertical; probablemente se relacione a una mayor captación del niño, como así también a diagnósticos tardíos durante el embarazo de la serología para VIH (Figura 6).

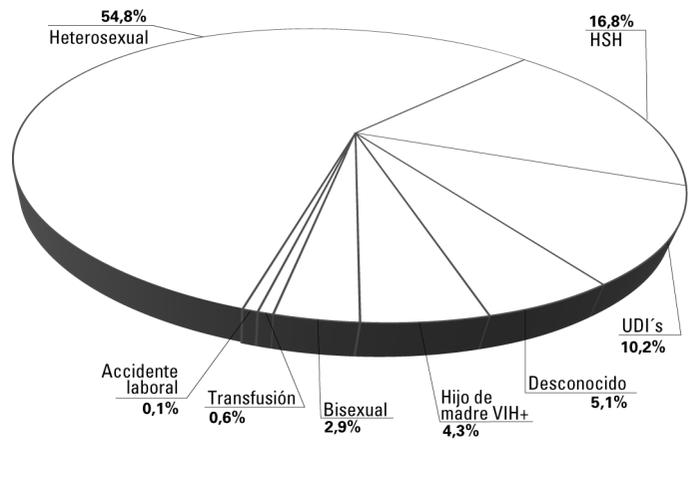
Si se analiza el nivel de instrucción de los individuos con nuevos diagnósticos de VIH se observa que el 63% no completó la escuela secundaria, y que además existen grandes diferencias jurisdiccionales (período 2005- 2007). En las provincias de Chubut y Tierra del Fuego con los niveles de educación incompletos –secundario incompleto o nivel de educación menor- no alcanzan al 20%, mientras que en las provincias de Salta y La Rioja estos niveles representan más del 90%. Estos datos, reflejan así, las diferencias regionales respecto a la población vulnerable y se correlacionan en su mayoría con los indicadores educacionales país.

El total de casos de sida y VIH en los menores de 13 años es de 4.035 y la distribución por sexo es similar, ya que, en general, depende de la selección natural por concepción, debido a la alta frecuencia en este grupo específico de edad de la vía de transmisión perinatal, exceptuando los casos que se han diagnosticado en los años de la epidemia en niños con hemofilia.

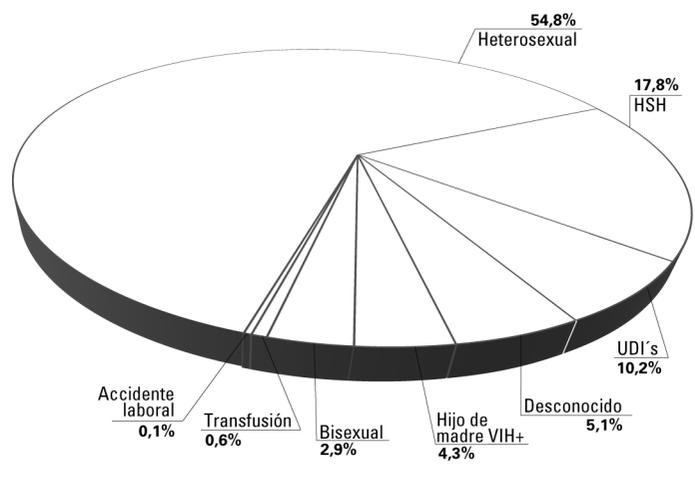
En las notificaciones de VIH/sida en menores de 13 años la transmisión vertical representa el 95%, del 5% restante, un 3% corresponde a desconocido y un 2% a otras causas tales como transmisión sexual, ya sea por abuso sexual o inicio temprano de relaciones sexuales, usuarios de drogas y transfusiones.

Se han utilizado los datos procedentes del Programa Nacional de Estadísticas de Salud para estudiar la evolución de la mortalidad por VIH/sida desde 1990 a 2005 que suman un total de 21.009 defunciones.

La evolución de la tasa de mortalidad es similar a la evolución de la tasa de incidencia de diagnóstico de sida, con un pico en el año 1996 que descendió con la incorporación del tratamiento antirretroviral de alta eficacia.



Período: 2000- 2007



Años: 2006- 2007

Figura 6. Distribución porcentual de nuevos diagnósticos de VIH según vía de transmisión. Período: 2000 - 2007.

Desde 1999 al 2002 se observa una meseta que puede atribuirse a causas como las que se detallan a continuación: diagnósticos tardíos; no adherencia al tratamiento antirretroviral; fallas del tratamiento; enfermos de larga evolución; crisis económica financiera; empobrecimiento de la población general y en particular de las personas con VIH, etc., que provocan un descenso menor al esperado en la mortalidad por esta causa (Figura 7).

Es sumamente importante destacar que en el año 2005 la tasa de mortalidad por VIH/sida disminuyó respecto al año anterior en 5 puntos, que equivale a un descenso del 14%. Dicha tasa refleja un des-

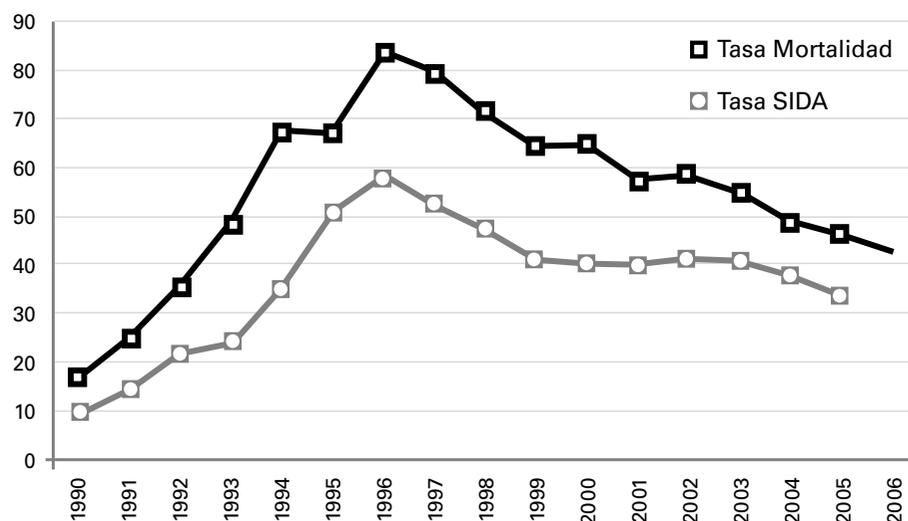


Figura 7. Evolución de tasa de mortalidad por VIH/SIDA y tasa de incidencia de sida. Período: 1990-2006.

censo significativo y comparable con el descenso del año 1997, año en que se universaliza en Argentina el acceso a la triterapia antirretroviral; esta disminución podría estar asociada a: diagnósticos de VIH tempranos, mayor accesibilidad a los ARV, mayor adherencia en el tratamiento y/o aparición de nuevas drogas de rescate.

Si bien la Ley Nacional de SIDA N° 23.798 establece la obligatoriedad de notificar al Programa Nacional de Lucha contra los RH, SIDA y ETS del Ministerio de Salud de la Nación las defunciones por VIH/sida dentro de las 48 horas de producidas, existen subregistros y retrasos importantes en las notificaciones.

En el Boletín se presentan además algunos trabajos de investigación acerca de conductas y conocimiento sobre VIH/sida de algunas de las llamadas poblaciones vulnerables, de los cuales haremos mención a continuación.

Dentro del objetivo "determinar las tendencias de los principales factores de riesgo que acompañan la transmisión del VIH en Argentina" uno de los estudios evaluó 3.165 mujeres entre 25 a 54 años, a través de una encuesta realizada en ciudades de más de 500.000 habitantes (Estudio sobre comportamiento e información en relación con el VIH/SIDA e ITS en mujeres. Argentina 2005). El 18,7% de las mujeres refirió usar siempre preservativo con su pareja. El 85,5% del total de las mujeres encuestadas, refiere haber mantenido prácticas sexuales el último año. El 99,6% refirió haber tenido sexo con hombres. El 91,2% de las

mujeres refiere tener parejas estables, y el 13,8% de las mujeres refirió al menos una pareja ocasional durante el último año. Si bien existen diferencias en función de la edad y el nivel educativo, el 55,9% de las mujeres con pareja estable refirió no usar nunca preservativo. En cuanto a las mujeres con pareja ocasional, el 52,4% manifestó su utilización siempre en estas relaciones.

En el estudio de adolescentes, dentro del marco del mismo proyecto de investigación, el 43,4% de las mujeres refieren la utilización siempre del preservativo en las relaciones sexuales ocasionales. En cuanto

a la razón para no usarlo, la mayoría indicó que "no le agradaba su uso"; otro motivo importante era la falta del mismo. El 14,6% de las respuestas refleja la negación de la pareja a usarlo y como así también se menciona con frecuencia la no utilización asociado a la falta de riesgo de embarazo, asociándolo solamente con su función como anticonceptivo.

Con el mismo objetivo de determinar las tendencias de los principales factores de riesgo que acompañan la transmisión del VIH en Argentina, se llevó a cabo otro estudio en trabajadoras/es sexuales. Desde el comienzo de la epidemia de VIH/sida, este grupo ha sido considerado uno de los más vulnerables a la infección. De las 496 encuestas válidas, casi un 40% correspondió a la Ciudad de Buenos Aires, Gran Buenos Aires y Gran La Plata, distribuyéndose los otros tres aglomerados urbanos (Córdoba, Rosario y Mendoza) con un 20% cada uno. Uno de los aspectos más críticos respecto de la prevención de la transmisión del VIH/sida en el grupo de trabajadores sexuales, es la no adopción de conductas preventivas consistentes en las relaciones sexuales mantenidas con sus parejas estables. Tanto en las respuestas a las preguntas generales sobre uso de preservativo en las distintas prácticas sexuales con las parejas estables como en la más específica sobre la última relación sexual con una pareja estable, la mayor frecuencia para el conjunto de los casos es para los/as encuestados que no lo usan nunca (59,9%). Por otro lado, en las relaciones con clientes, se observa un porcentaje elevado de utilización de

preservativo en todos los tipos de práctica aunque con diferencias, tal como en el caso de las relaciones con la pareja. El 93,8% de la muestra total afirma usar preservativo siempre en las relaciones vaginales, un 90,3% en las anales, y un 78,5% en las orales. Sólo un 53,2% de la muestra total utiliza el preservativo siempre en todas sus prácticas sexuales con los clientes.

La prevalencia actual de VIH en mujeres embarazadas en todo el país es de 0,32% con picos de 1% o más en algunos sectores de hospitales públicos de CABA y Gran Buenos Aires. En relación al comportamiento y conocimiento en relación al VIH/sida en mujeres embarazadas, se llevó a cabo un estudio en el que se evaluaron 855 mujeres que concurrían a control prenatal, del subsector público, privado y seguridad social (Estudio sobre comportamiento e información en relación con el VIH/SIDA e ITS en mujeres embarazadas. Argentina 2005). La encuesta se realizó en ciudades de más de 500.000 habitantes. El 94,7% respondió tener pareja estable; el 5,2% refirió el uso de preservativo siempre con la pareja estable. En el 23,1% de los casos, la no utilización del preservativo se debía a la negación por parte de la pareja usarla, estando además el uso del mismo muy relacionado a las prácticas anticonceptivas. Un 12,2% de las mujeres refirió parejas ocasionales durante el último año y el 33,7% de las mujeres que tuvieron pareja ocasional respondió utilizar siempre el preservativo durante estas relaciones sexuales.

Con el objetivo de determinar la tendencia de los principales factores de riesgo en relación con la población, el lugar y el tiempo, que acompañan la transmisión del VIH en Argentina, se presentan los resultados del trabajo realizado en poblaciones aborígenes. En nuestro país no había estudios publicados hasta el momento en estas poblaciones; éste trabajo intenta servir como base para la formulación y diseño de estrategias de intervención para la problemática VIH/sida e ITS en poblaciones aborígenes (Estudio sobre Comportamiento e Información en Relación con el VIH/SIDA e ITS en Población Aborígen. Programa Nacional de Lucha contra el Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Argentina 2005). Se realizaron 60 entrevistas divididas en las diferentes etnias y localidades de

diversas provincias. Según los resultados del trabajo, existe un vacío en cuanto a los comportamientos que pueden favorecer la diseminación de la pandemia. Algunas de las observaciones que se pueden mencionar fueron: falta de desarrollo de redes comunitarias locales de salud, el VIH/sida es entendido como una "enfermedad del blanco", una enfermedad "del afuera", se remite a la confianza y respeto por la pareja como así también a "la costumbre" cuando se justifica el no uso del preservativo, se observa una falta de comunicación en la relación médico-paciente, por no tener en cuenta el contexto social, histórico, lingüístico y cultural de la población a la que está tratando, los habitantes de las comunidades desconocen la problemática del VIH/sida y las ITS.

Finalmente, como resultado de una investigación que se ha desarrollado en el marco de las "Actividades de apoyo para la prevención y control del VIH/sida" (Fondo Mundial. Proyecto 114). Se presenta el estudio de Seroprevalencia de VIH en Personas Trans (Travestis/Transexuales y Transgénero) con identidad de género femenina y su asociación a comportamientos de riesgo. Se definieron 12 áreas geográficas de mayor concentración poblacional urbana: GCBA (Ciudad de Bs.As. y GBA), Mar del Plata, Santiago del Estero, Córdoba, Mendoza, Río Negro, Neuquén, Chaco, Corrientes, Tucumán, Santa Fe, y Jujuy. Se evaluaron variables sociodemográficas, prácticas sexuales, situaciones de riesgo, conocimiento de VIH/sida, calidad de vida, sistema de salud, género e identidad, jurídico-legales. Se realizaron 455 encuestas y 441 serologías (152 Positivas, 276 Negativas, 13 indeterminadas). La prevalencia fue de 34,47% (IC95%: 30,04-39,11), similar a la reportada en otras poblaciones Trans y resultó mayor en el subgrupo de Trabajadoras sexuales. El conocimiento de otras enfermedades de transmisión sexual, uso de siliconas inyectables y relaciones grupales se asoció significativamente con la situación de ser VIH positivas. Persisten ideas erróneas en general, respecto a las vías de transmisión del VIH en la Población Trans. De igual modo que en el estudio de Trabajadores/as sexuales del año 2005, la "confianza" se mantiene como fundamento principal que incide en la actitud preventiva ya sea en las relaciones con pareja estable como con los clientes que las frecuentan con asiduidad.