

Capítulo 29

PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN LA ERA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

Antonio Rivero Román, Julián de la Torre Cisneros y Francisco Javier Martínez Marcos

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros años de la epidemia de SIDA, la profilaxis de infecciones oportunistas (IO) ha sido una estrategia fundamental para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Las pautas de la profilaxis de dichas infecciones han sido claramente establecidas y han sufrido muy escasas modificaciones.

En los últimos años el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido reducir la incidencia de IO al prevenir ó revertir el deterioro inmunológico de los pacientes (1,2). Debido a ello, se ha evaluado la posibilidad de retirar profilaxis frente IO en pacientes que tras TARGA han incrementado sus cifras de linfocitos CD4+ por encima de valores "de riesgo". En la actualidad disponemos de datos suficientes para poder realizar recomendaciones en muchas de estas situaciones.

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS CARINII* (NPC)

¿Se debe prevenir la exposición? ¿Debemos hacer profilaxis postexposición?

Aunque se ha recomendado que pacientes en riesgo de NPC no deben compartir habitación con pacientes que padezcan la enfermedad, no hay datos suficientes para apoyar dicha recomendación. La profilaxis postexposición no está indicada (3).

¿Quién debe recibir profilaxis? Se debe indicar profilaxis frente a NPC a todo paciente infectado por el VIH en cualquiera de las siguientes situaciones: cifras de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L (AI) o historia de candidiasis orofaríngea (AII). En personas con porcentaje de linfocitos CD4+ menor del 14% o de enfermedades definitorias de SIDA, que no cumplan la condiciones anteriores se puede considerar el inicio de profilaxis (BII). Se debe también considerar iniciar profilaxis en pacientes con menos de 250 linfocitos CD4+ cel/ μ L en los que no resulte posible monitorizar dicho recuento en los 3 meses siguientes (FIGURA 1) (3,4).

¿Cuál es el tratamiento de elección? Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el agente de elección para profilaxis anti-NPC (AI)(3,4). La dosis recomendada es 1 comprimido doble diario (AI), aunque 1 comprimido simple al día ha demostrado ser

una pauta tan eficaz como la anterior y podría ser mejor tolerada (A1)(5). Una dosis doble 3 veces en semana ha demostrado ser también eficaz (B1)(6). La dosis doble diaria confiere además protección frente a toxoplasmosis, por lo que debe ser la pauta electiva en pacientes con indicación de profilaxis antitoxoplasma (7). En pacientes que presente reacciones adversas no grave a TMP-SMX se debe intentar mantener la profilaxis con TMP-SMX si es clínicamente posible. En estos casos se puede intentar la reintroducción del fármaco con un incremento gradual de la dosis (desensibilización) (3,8). Ello puede permitir la utilización de TMP-SMX hasta en el 70% de los casos.

¿Qué tratamientos podemos utilizar como alternativa? En caso de intolerancia a TMP-SMX se pueden utilizar como alternativa dapsona (100 mg/día ó 50 mg/12h, oral) (9), dapsona más pirimetamina (50 mg/semana) y más leucovorina (25 mg/semana) (10,11), o pentamidina en aerosol (300 mg/mensual) (12). Para pacientes seropositivos a *Toxoplasma* la alternativa a TMP-SMX debe ser dapsona más pirimetamina (10,11). De otros regímenes como pentamidina parenteral intermitente, pirimetamina más sulfadoxina ó clindamicina más primaquina no se disponen de los suficientes datos y solo deben ser utilizados en situaciones especiales. En mujeres gestantes la profilaxis recomendada es TMP-SMX y la alternativa dapsona. Durante el primer trimestre se puede considerar el uso de pentamidina en aerosol para evitar teratogenicidad.

¿Cuándo se puede retirar la profilaxis? La profilaxis primaria frente a NPC debe ser retirada en pacientes en los que en respuesta al TARGA, la cifra de linfocitos CD4+ aumente a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses (13). La profilaxis se reiniciará si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L(3) .

Profilaxis secundaria

Todo paciente con NPC previa debe recibir profilaxis secundaria con los mismos regímenes recomendados anteriormente (A1). La profilaxis secundaria frente a NPC debe ser retirada en pacientes en los que la cifra de linfocitos CD4+ aumente desde <200 cel/ μ L a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses, en respuesta al TARGA (3,13). La profilaxis secundaria se reiniciará si las cifras de de linfocitos CD4+ vuelven a bajar a < 200 cel/ μ L(3) .

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL (TC)

¿Se debe hacer profilaxis de exposición? Se debe recomendar, especialmente en pacientes seronegativos a *Toxoplasma*, evitar aquellas situaciones que entrañen riesgo de infección por *Toxoplasma*. Se deberá evitar comer carne cruda ó poco hecha, lavar las manos tras manejar carne cruda ó realizar trabajos de jardinería, lavar adecuadamente verduras y frutas si se van a comer crudas y evitar contacto con gatos ó extremar las medidas higiénicas en su manejo.

¿Quién debe recibir profilaxis? Se debe administrar profilaxis frente a *Toxoplasma* a todo paciente seropositivo a *Toxoplasma* con linfocitos CD4+ menores de 100 cel/ μ L(3). En pacientes seronegativos a *Toxoplasma* que reciben una pauta de profilaxis frente a NPC no activa frente a *Toxoplasma*, se debe repetir la serología si sus cifras

de linfocitos CD4+ bajan a menos de 100 cel/ μ L. En aquellos en los que se compruebe seroconversión se deberá cambiar el régimen de profilaxis a uno activo frente a *Toxoplasma* (3). En aquellos pacientes que persistan seronegativos se deberá repetir la serología al menos una vez al año (CIII).

¿Qué profilaxis se debe recomendar? TMP-SMX (1 comprimido doble/día), es el agente recomendado como primera elección (7). En caso de intolerancia a TMP-SMX se deberá emplear como alternativa Dapsona-Pirimetamina, la cual es también eficaz frente a NPC (10,11). No existen suficientes datos que permitan recomendar el uso de dapsona, pirimetamina, azitromicina, o claritromicina en monoterapia, por lo que se deben utilizar sólo en situaciones especiales. Pentamidina en aerosol no es un agente eficaz para la profilaxis (3).

¿Cuándo se puede retirar la profilaxis primaria? La profilaxis primaria frente a *Toxoplasma* debe ser retirada en pacientes en los que en respuesta al TARGA, la cifra de linfocitos CD4+ aumente a valores superiores a 200 cel/ μ L durante al menos 3 meses (3,14-16). La profilaxis primaria se deberá reiniciar si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L (AI)(3) .

Profilaxis secundaria.

Todo paciente que haya sufrido TC debe recibir profilaxis secundaria. La combinación pirimetamina-sulfadiazina-leucovorina es el tratamiento de elección (AI) (3). En caso de intolerancia a sulfamidas el tratamiento alternativo será pirimetamina más clindamicina (BI) (3).

¿Se puede retirar la profilaxis secundaria? En pacientes que tras haber padecido una TC, se encuentren asintomáticos y sus cifras de linfocitos CD4+ hayan aumentado a valores superiores a 200 cel/mL durante al menos 6 meses, se puede considerar retirar la profilaxis (CIII) (3). La profilaxis secundaria se reiniciará si las cifras de de linfocitos CD4+ bajan a < 200 cel/ μ L(3) .

Profilaxis durante el embarazo.

TMP-SMX puede ser administrado para profilaxis primaria frente a NPC y TC durante el embarazo. Sin embargo, por el riesgo que supone para el feto, se aconseja diferir hasta después del parto todo régimen de profilaxis primaria que contenga pirimetamina. En cambio, en caso de profilaxis secundaria, el riesgo de recidiva de la enfermedad tras el abandono de la terapia es alto. En estos casos se debe sopesar ambos riesgos (teratogenicidad-recidiva) e informar a la paciente y su entorno de ellos antes de tomar una decisión terapéutica.

CRITOSPORIDIASIS

No existen en la actualidad fármacos activos frente a criptosporidiasis. Por ello la mejor profilaxis es evitar la exposición. Se deben emplear las normas generales para evitar enfermedades de contagio oral-fecal como lavado de manos después de manipular tierra ó animales, evitar consumo de aguas no controladas, etc. Se debe evitar el

consumo de ostras y el contacto con pacientes con criptosporidiasis. Se recomienda que un paciente infectado por el VIH, con inmunodepresión grave no comparta habitación con un paciente con criptosporidiasis (3).

TUBERCULOSIS (FIGURA 2)

Profilaxis en pacientes con infección latente tuberculosa.

En todo paciente diagnosticado de infección VIH se debe realizar un test tuberculínico por el método de Mantoux (AI) (17,18). En España se recomienda el empleo de la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es el bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina patrón internacional o PPD-S. No se recomienda de forma rutinaria el empleo de otros antígenos para valorar la anergia cutánea (17,18). En caso de induración mayor o igual a 5 mm, el test se considerará positivo (17,18). En este caso se deberá iniciar profilaxis antituberculosa una vez que se haya descartado la posibilidad de tuberculosis activa, salvo en los casos en los que se haya realizado tratamiento o profilaxis previa. Las opciones de tratamiento son: isoniacida diaria (AII) durante 9 meses, rifampicina más pirazinamida 2 meses (BI), rifampicina 4 meses (BIII) ó rifabutina más pirazinamida 2 meses (CIII) (3,18,19). Todo paciente que reciba isoniacida debe recibir también piridoxina (BIII). El test tuberculínico se deberá repetir una vez al año en aquellos pacientes que no presenten reactividad a la tuberculina. Se han comunicado casos de hepatitis tóxica grave en pacientes no infectados por el VIH con infección latente tuberculosa tratados con la pauta rifampicina más pirazinamida (20), sin embargo en diversos ensayos clínicos controlados llevados a cabo entre pacientes infectados por el VIH esta pauta no resultó más hepatotóxica que isoniacida (21-24).

Profilaxis postexposición.

Todo paciente infectado por el VIH que haya tenido contacto estrecho con personas con tuberculosis infecciosa, debe recibir profilaxis antituberculosa, tras descartar la existencia de tuberculosis activa y con independencia del resultado del test tuberculínico (3,18). La profilaxis debe instaurarse rápidamente tras la exposición en pacientes con inmunodepresión grave dado el corto período de incubación de la tuberculosis en estos pacientes (25).

Profilaxis de reinfecciones.

Pacientes infectados por el VIH inmunodeprimidos que hayan padecido tuberculosis pueden ser susceptibles a reinfectarse tras un nuevo contacto con un paciente bacilífero y desarrollar tuberculosis. En estos casos está indicada la profilaxis postexposición (CIII)(26). Pacientes infectados por el VIH que estén recibiendo tratamiento ó profilaxis para tuberculosis pueden ser susceptible a reinfectarse por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a las drogas que recibe. En estos casos está indicado instaurar profilaxis postexposición, sustituyendo ó añadiendo al tratamiento que recibe las drogas adecuadas según el patrón de sensibilidad de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* a la que se ha estado expuesto (26).

Profilaxis antituberculosa y tratamiento antirretroviral.

Rifampicina no debe ser coadministrado con nelfinavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, amprenavir y nevirapina. Puede ser coadministrada en cambio con saquinavir/ritonavir y efavirenz (incrementando la dosis de efavirenz a 800 mg/día). Rifabutina puede ser administrada a mitad de dosis (reducir de 300 a 150 mg/día) con indinavir (aumentar dosis de indinavir a 800 mg/día), amprenavir ó nelfinavir. Rifabutina debe ser administrada a un cuarto de dosis (reducir de 300 a 150 mg/48 h) en caso de coadministración con ritonavir, ritonavir/saquinavir o ritonavir/lopinavir. En caso de coadministrarse con efavirenz se debe incrementar la dosis de rifabutina 450 mg al día (3,18).

Profilaxis durante la gestación.

Los criterios para recomendar profilaxis durante el embarazo son iguales que para el resto de la población. Isoniacida es el régimen de elección. Para prevenir la posibilidad de teratogenicidad asociada a drogas, se puede iniciar la quimioprofilaxis después del primer trimestre de embarazo (3,18).

INFECCIÓN DISEMINADA POR *MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX* (MAC)

¿Quién debe recibir profilaxis primaria? En EEUU con una incidencia de infecciones por MAC muy superior a España, se recomienda iniciar profilaxis primaria en todo paciente infectado por VIH linfocitos CD4+ por debajo de 50 cel/μL (AI) (3). Dada la baja incidencia de esta infección la recomendación de profilaxis primaria no es aplicable a España (27).

¿Qué profilaxis se debe recomendar? Claritromicina o azitromicina son los agentes electivos(27,28). La asociación azitromicina más rifabutina ha demostrado mayor eficacia que azitromicina en monoterapia (28). Sin embargo la mayor probabilidad de efectos adversos e interacciones la desaconsejan como terapia electiva en profilaxis primaria. En caso de intolerancia a macrólidos se recomienda como tratamiento alternativo rifabutina.

¿Se puede retirar la profilaxis primaria? Si por algún motivo se hubiera iniciado profilaxis primaria, esta se podría retirar en aquellos pacientes que tras TARGA alcanzan cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/μL durante más de 3 meses (AI) (29,30). La profilaxis primaria debería reinstaurarse si las cifras de linfocitos CD4+ bajan a menos de 50-100 cel/μL.

Profilaxis secundaria.

Todo pacientes con infección diseminada por MAC deben recibir terapia de mantenimiento de forma indefinida (AII) (3). Los agentes electivos para la prevención de recurrencias de la enfermedad son la asociación de macrólidos (claritromicina ó azitromicina) con etambutol con ó sin rifabutina (AII)31 .

¿Se puede retirar la profilaxis secundaria? No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente. Se ha sugerido retirar la profilaxis

secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 12 meses de tratamiento para el MAC, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/ μ L en respuesta al TARGA (CIII) (3).

CANDIDIASIS MUCOSA

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Estudios controlados han demostrado que fluconazol reduce el riesgo de candidiasis mucosa (oral, vaginal y esofágica) en pacientes con infección VIH avanzada (32). Sin embargo no se recomienda profilaxis primaria por la gran eficacia del tratamiento de la enfermedad, su baja mortalidad, la posibilidad de efectos adversos e interacciones, el riesgo de desarrollo de resistencia y el alto coste (DIII) (3).

¿Se debe realizar profilaxis secundaria? Por las mismas razones anteriores no se recomienda la realización de profilaxis secundaria, prefiriéndose tratar cada uno de los episodios. Solo en caso de recurrencias frecuentes y/o graves se puede considerar la administración de fluconazol o itraconazol (CI) (3).

CRIPTOCOCOSIS (CT)

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Ensayos clínicos han demostrado que fluconazol e itraconazol reducen el riesgo de CT en pacientes con infección VIH avanzada (32). Sin embargo no se recomienda profilaxis de forma rutinaria por la infrecuencia de la enfermedad, la ausencia de beneficio en supervivencia, el riesgo de efectos adversos, interacciones y resistencia, y el alto coste (3).

¿Se debe realizar profilaxis secundaria? Todo paciente con enfermedad por CT debe recibir profilaxis secundaria para evitar recidivas (AI) (3). Fluconazol es la terapia electiva ya que ha demostrado ser mas eficaz que itraconazol (AI) (3,33,34).

¿Se puede retirar la profilaxis? No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente. Se ha sugerido retirar la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 6 meses de tratamiento para CT, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100-200 cel/ μ L en respuesta al TARGA (CIII) (3).

LEISHMANIA

No existen estudios que demuestren la eficacia de la profilaxis secundaria de leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo la alta frecuencia de recidiva aconsejan su realización. Existen datos que sugieren que la administración de pentamidina intravenosa a dosis de 4mg/kg/mes puede ser útil (35). También hay datos que sugieren la utilidad de la administración mensual de Glucantime (36).

SALMONELLA

Aunque el uso de TMP-SMX en profilaxis de NPC pueda servir probablemente como profilaxis de enfermedad por *Salmonella*, no existe indicación de profilaxis primaria para la enfermedad (3). Sin embargo, se debe recomendar profilaxis secundaria para prevenir recurrencias a todo paciente que haya presentado sepsis por *Salmonella*. Las fluorquinolonas y especialmente el ciprofloxacino son los agentes de elección (BII) (3).

NEUMOCOCO Y HAEMOPHILUS

Se recomienda administrar una dosis de vacuna antineumocócica de 23 serotipos, a todo paciente infectado por el VIH cuya cifra de linfocitos CD4+ sea igual o mayor a 200 cel/ μ L (BII) (3,37,38). En pacientes con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/ μ L la eficacia de la vacuna es menor y la vacunación puede ser considerada (CIII) (3,37,38). En aquellos pacientes que hayan sido vacunados con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/ μ L, se puede considerar revacunar cuando las cifras de linfocitos CD4+ aumente >200 cel/ μ L. La incidencia de infección por *Haemophilus* B en adultos infectados por el VIH es baja y por ello la administración general de esta vacuna no es recomendada (DIII) (3,38).

CITOMEGALOVIRUS

¿Se debe realizar profilaxis primaria? Estudios controlados han demostrado la eficacia de ganciclovir oral en pacientes con linfocitos CD4+ <50 cel/ μ L y seropositividad a CMV (CI) (39). Sin embargo la frecuencia de efectos adversos debidos a ganciclovir, el riesgo de interacciones, el desarrollo de resistencias, la falta de beneficio en cuanto a supervivencia y el alto coste, aconsejan no recomendar la profilaxis de forma rutinaria (3).

Profilaxis secundaria.

Todo paciente con enfermedad por CMV, tras haber finalizado la terapia de inducción, debe recibir profilaxis secundaria con ganciclovir oral o intravenoso, foscarnet o cidofovir (AI) (3).

¿Se puede retirar la profilaxis? Pese a la ausencia de estudios concluyentes, los resultados obtenidos en diversos estudios observacionales sugieren que es posible retirar profilaxis en pacientes con un incremento mantenido, por más de 6 meses de linfocitos CD4+ por encima de 100-150 cel/ μ L en respuesta al TARGA. Por ello y por la merma en la calidad de vida los pacientes que puede suponer la profilaxis anti-CMV, se puede considerar su retirada en aquellos pacientes que cumplan los requisitos anteriores (BII) (3).

Tabla I. **Profilaxis primaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativas
<i>Pneumocystis carinii</i> *	Linfocitos CD4+ <200 cel/μL Candidiasis Orofaringea	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día TMP-SMX, 1 Dosis simple/día	Dapsona 100mg/día Dapsona, 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+leucovorina 25 mg/semana Pentamidina 300 mg vía inhalada (Respigard II)/mensual Atovaquone, 1500 mg/día TMP-SMX, 1 Dosis doble 3 veces en semana
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sensible a Isoniacida ó Sensibilidad no conocida	PPD + (>/=5mm) PPD previo+sin tratamiento ni profilaxis Contacto con TB activa	Isoniacida 300 mg + Piridoxina 50 mg/día 9 meses ó Isoniacida 900 mg + Piridoxina 100 mg /2 veces en semana, 9 meses. Rifampicina 600 mg+Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses	Rifabutina 300 mg + Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses Rifampicina 600 mg/día, 4 meses Rifabutina 300 mg/día, 4 meses
Resistente a Isoniacida	Igual Áreas ó grupos de poblacion ó personas con con alta probabilidad de resistencia a INH	Rifampicina 600 mg+Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses	Rifabutina 300 mg + Pirazinamida 20 mg/kg al día, 2 meses Rifampicina 600 mg/día, 4 meses Rifabutina 300 mg/día, 4 meses
Multirresistente	Igual Áreas ó grupos de población ó personas con con alta probabilidad de multirresistencia	Adecuar al patrón de resistencia de la cepa a la que se ha estado expuesto	
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG +a Toxoplasma y linfocitos CD4+ <100 cel/μL	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día.	TMP-SMX, 1 Dosis simple/día Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+Leucovorina 25 mg/semana Atovaquone, 1500 mg/día

Tabla II. **Uso de vacunas e inmunoglobulinas en pacientes infectados por VIH**

Patógeno	Indicacion	Modificaciones de Vacunal calendario Vacuna	Comentario
Difteria Tétanos Tosferina	Como población general	NO	Evaluar situación vacunal especialmente en ADVP
Polio	Como población general	Riesgo de polio postvacunal con vacuna de virus atenuados (Sabin). Vacuna virus inactivados (Salk)	Si un convivente de infectado por VIH requiere vacunación, recomendar vacuna Salk Si un convivente de infectado (evitar contagio virus fecales).
Parotiditis Rubeola	Como población general	NO	
Sarampión	Como población general Sarampión puede aparecer incluso en vacunados.	Revacunar si alto riesgo de exposición (viajes)	Si contacto con sarampion administrar Inmunoglobulina postexposición (0.5 ml/kg, máximo 15 ml)
<i>Haemophilus B</i>	Solo indicada en niños		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos paciente infectado por VIH Linfocitos CD4+ >200 cel/μL	1 sola dosis de vacuna de polisacáridos de 23 serotipos. Si la vacunación se realizó con CD4+ <200 cel/μL se puede reinmunizar cuando CD4+ aumenten >200 cel/μL por TARGA	
Virus Hepatitis A	Todo paciente con Hepatitis crónica por VHC ó VHB y anti-HAV (-)	Vacuna Hepatitis A, dos dosis	
Virus Hepatitis B	Todo paciente con anti-HBc (-)	Vacuna Hepatitis B, 3 dosis	
Virus Influenza	Todo los pacientes	Vacunación anual	Profilaxis postexposición: Rimantadina 100 mg/12 h ó Amantadina 100 mg /12h
Virus Varicela zóster	Todo pacientes con exposición a varicela y IgG-VVZ(-) ó sin antecedentes	Inmunoglobulina V-Z, 7.5 ml, im	Administrar en las primeras 96 h tras exposición.

Tabla III. **Profilaxis primaria de recomendación no rutinaria**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativas
Bacteria	Neutropenia	G-CSF, 5-10 µg/kg sc/día, 2-4 sem. GM-CSF, 250 µg/m ² iv/día, 2-4 sem	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Linfocitos CD4+ <50 cel/µL	Fluconazol, 100-200 mg/día	Itraconazol 200 mg/día
<i>Histoplasma capsulatum</i>	CD4+ <100 cel/µL procedencia de área endémica.	Itraconazol 200/día	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Linfocitos CD4+ <50 cel/µL Recomendada en EEUU No recomendación en España	Azitromicina 1200 mg /semana Claritromicina 500 mg/12 h.	Rifabutin 300 mg/día Azitromicina 1200 mg/ semana + Rifabutina 300 mg/día
Citomegalovirus (CMV)	CD4+ <50cel/ml + Seropositividad a CMV	Ganciclovir 1 g/8h	

Tabla IV. **Profilaxis secundaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicación	Electivo	Alternativa
<i>Pneumocystis carinii</i>	NPC previa	TMP-SMX, 1 Dosis doble/día TMP-SMX, 1 Dosis simple/día	Dapsona 100 mg/día Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg/semana + leucovorina 25 mg/semana Dapsona 200 mg+Pirimetamina 75 mg+leucovorina 25 mg/semana Pentamidina 300 mg inh/mes (Respigard) Atovaquone, 1500 mg/día TMP-SMZ, 1 Dosis doble 3 veces en semana
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis cerebral previa	Sulfadiacina 500-1000 mg/6h + Pirimetamina, 25-75 mg /día + leucovorina 10-25 mg/día	Clindamicina, 300-450 mg/ 6-8 h + Pirimetamina, 25-75 mg/día+ leucovorina, 10-25 mg /día Atovaquone 750 mg/ 6-12 h +/- Piri- metamina 25 mg/día + leucovorina, 10 mg/día
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	Enfermedad por MAC previa	Claritromicina 500 mg/12h + Etambutol 15 mg/kg/día +/- Rifabutina 300 mg/día	Azitromicina 500 mg/día +Etambutol 15 mg/kg/día +/- Rifabutina, 300 mg/día

Capítulo 29. Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad

Tabla IV. **Profilaxis secundaria que se debe recomendar a todos los pacientes**

Patógeno	Indicacion	Electivo	Alternativa
<i>Citomegalovirus</i>	Enfermedad por CMV previa	Ganciclovir 5-6 mg/kg iv 5-7 días/sem ó 1g/8h oral Foscarnet, 90-120 mg/kg/día iv Retinitis Implante ocular de ganciclovir/6-9 meses + ganciclovir 1-1.5 g /8h oral	Cidofovir, 5 mg/kg iv semanal +/- probenecid (2 g 3 h antes de la dosis, 2 g 2 horas después y 1 g/8h hasta 4 g).
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Enfermedad previa	Fluconazol, 200 mg/día	Anfotericina B, 0.6-1.0 mg/kg iv/1-2 veces en semana Itraconazol, 200 mg/día
<i>Nocardia sp</i>	Enfermedad previa	Tratamiento de la fase aguda prolongado	
<i>Rhodococcus equi</i>	Enfermedad previa	Tratamiento de la fase aguda prolongado	
<i>Leishmania sp</i>	Kala-azar previo	¿Pentamidina 4mg/kg/mes, iv?	Recomendación no concluyente
Salmonella non- typhi	Bacteremia	Ciprofloxacina, 500 mg/12 h	Otros agentes activos

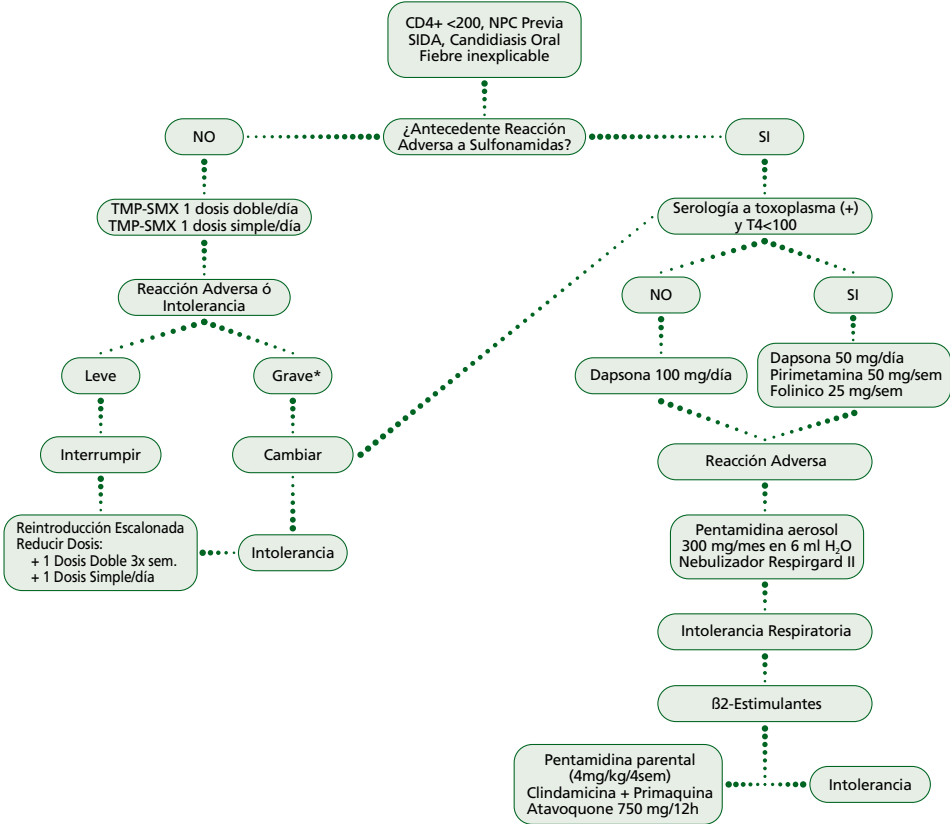
Tabla V. **Profilaxis sólo recomendadas en pacientes con recaídas frecuentes o graves**

Patógeno	Indicacion	Electivo	Alternativa
Virus Herpes Zóster	Recaídas frecuentes o graves	Aciclovir 800 mg/8h	
Virus Herpes simplex	Recaídas frecuentes o graves	Aciclovir, 200 mg/8h ó 400/12h Famciclovir 500 mg/12h	Valaciclovir, 500 mg/12h
<i>Candida</i> (orofaríngea, esofágica o vaginal)	Recaídas frecuentes	Fluconazol 100-200 mg/día	Itraconazol 200 mg/día Ketoconazol 200 mg/día

Tabla VI. **Criterio de retirada y reinicio de profilaxis primaria (PP) y secundaria (PS)**

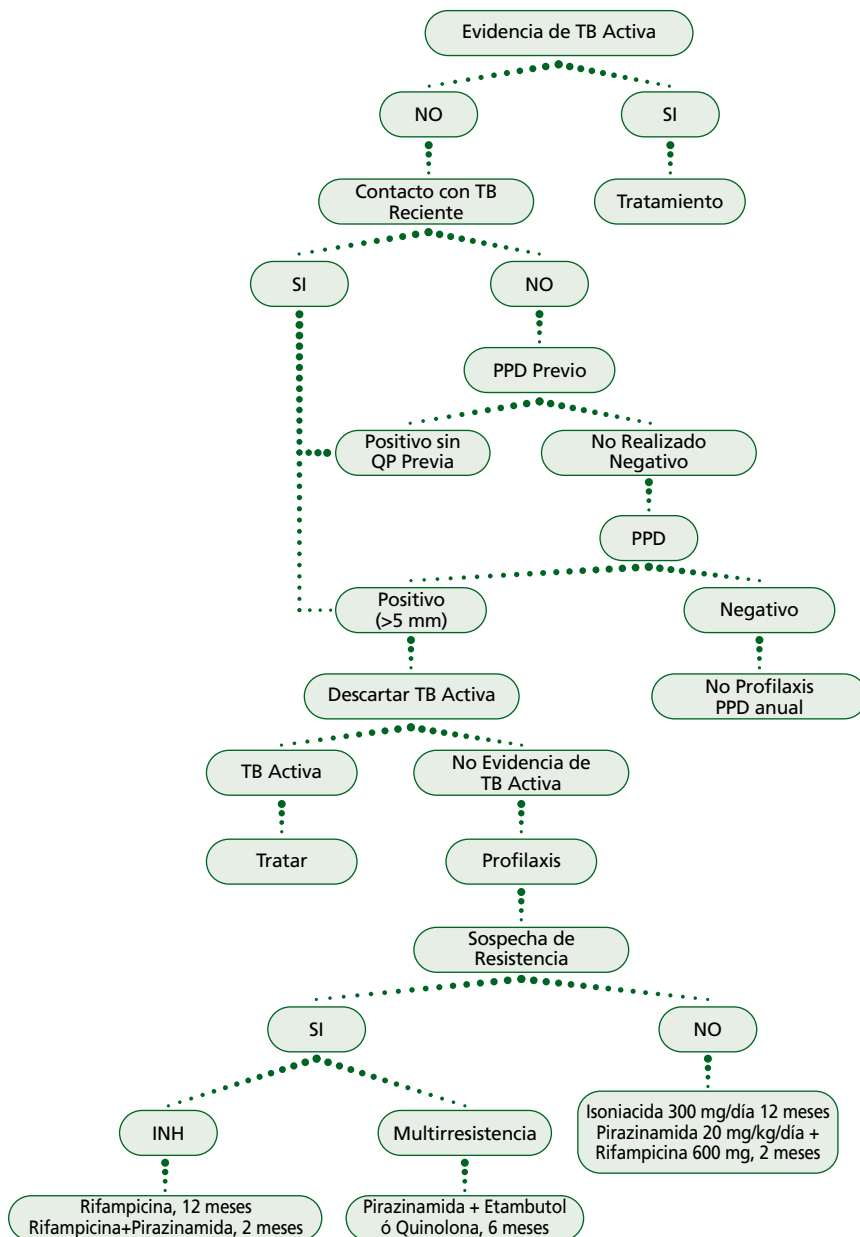
IO	Inicio PP	Retirada PP	Reinicio PP	Inicio PS	Retirada PS	Reinicio PS
Neumonía <i>P. carinii</i> (NPC)	CD4+ <200 (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (AI)	CD4+ <200 (AIII)	NPC previa (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (BII)	CD4+ <200 (AIII)
Toxoplasmosis Cerebral (TC)	IgG (+) CD4+ <100 (AI)	CD4+ >200 durante >3 meses (AI)	CD4+ <100 -200 (AIII)	TC previa (AI)	CD4+ >200 durante >6 meses Asintomático (CIII)	CD4+ <200 (AIII)
MAC	No indicada en España			MAC previo (AII)	CD4+ >100 > 6 meses Asintomático Tratamiento anti-MAC de 12 meses (CIII)	CD4+ <100 (AIII)
Criptococosis (CT)	No indicada			CT previa (AI)	CD4+ >100 -200 > 6 meses Asintomático Tratamiento anti-CT completado (CIII)	CD4+ <100 -200 (AIII)
Retinitis por citomegalo- virus (CMV)	No Indicada			CMV previa (AI)	CD4+ >100 -150 > > 6 meses Sin evidencia de enfermedad activa (BII)	CD4+ <100 -150 (AIII)

Figura 1. Algoritmo Profilaxis AntiNPC



*Urticaria, angioedema, fiebre o Stevens-Johnson

Figura 2. Algoritmo Profilaxis Tuberculosa



Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-860.
2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998;279:450-454.
3. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2002;51(RR-8):1-52.
4. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 1992;327:1853-1860.
5. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazol as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995; 171:632-6.
6. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. Randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999;29:775-83.
7. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992;117:106-111.
8. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazol as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:337-43.
9. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. Randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:693-9.
10. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995;122:755-61.
11. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:531-41.
12. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al., and the Dutch AIDS Treatment Group. Controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1836-41.
13. López Bernaldo de Quirós JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159-167.
14. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;355:2217-8.

15. Miro JM, Podzamczar D, Pena JM, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-1 infected patients after immunological recovery with HAART: final results of the GESIDA 04/98 Study [Abstract L16]. Presentado en el 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 2000.
16. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.
17. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49 (RR-6):1-54.
18. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47(RR-20):1-51.
19. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49:185-9.
20. CDC. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001;50:733-5.
21. Gordin F, Chaisson RE, Miller C, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA* 2000; 283:1445-1450.
22. Rivero A, López L, Castillo C, et al. A randomised trial of 3 regimens to prevent tuberculosis in anergic patients infected with HIV. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, 2002, Seattle, USA (abstract 624W).
23. Rivero A, López L, Castillo C, et al. Evaluation of three regimens of chemoprophylaxis for tuberculosis in patients co-infected by HIV and *Mycobacterium tuberculosis*. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, 2001, Athens, Grecia (abstract 317).
24. Sanchez F, Balagué M, Tost J. et al. Treating Tuberculosis Infection: Better Safe than Sorry. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, USA (Abstract: L-675).
25. Rivero A, Santos J, Márquez M, et al. Factors related with the incubation period of multidrug-resistant tuberculosis in an outbreak among HIV infected patients 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, Toronto, Canadá (abstract 2059).
26. Rivero A, Marquez M, Santos J, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. *Clin Infect Dis* 2001;32:159-61.
27. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antiretroviral de gran actividad. Recomendaciones del grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:457-68.
28. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* with weekly azithromycin, daily, rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1996;335:392-8.

Capítulo 29. Profilaxis de infecciones oportunistas en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad

29. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium complex* disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med 2000;342:1085-92.
30. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium complex* prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Ann Intern Med 2000;133:493-503.
31. Gordin F, Sullam P, Shafran S, et al. Randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium complex*. Clin Infect Dis 1999;28:1080-5.
32. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995;332:700-5.
33. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. Comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28:291-6.
- 34.- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. Controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med 1992;326:793-8.
35. Ribera E, Ocaña I, de Otero J, et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Med 1996; 100:496-501.
36. Pintado V, Lopez-Velez R. Leishmaniasis visceral asociada a la infección VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19:553-7.
37. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immuno Globulins in person with altered immunocompetence. MMWR 1993; 42 (RR-4):1-18.
38. Rivero A, Redondo A, Antela A, Pedreira M. Uso de vacunas en pacientes infectados por el VIH. Enf Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 41-47.
39. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS 1998;12:269-77.