

1. Sida

- 1.1. Definición
- 1.2. Etiopatogenia
- 1.3. Epidemiología
- 1.4. Manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- 1.5. Otras infecciones y enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana
- 1.6. Prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana
- 1.7. Terapéutica

2. Herpes

- 2.1. Definición
- 2.2. Ciclo biológico de los herpesvirus
- 2.3. Herpes simple
- 2.4. Virus de la varicela-zóster
- 2.5. Citomegalovirus
- 2.6. Virus de Epstein-Barr

3. Bibliografía

- 3.1. Sida
- 3.2. Herpes

4. Páginas web de interés

- 4.1. Sida
- 4.2. Herpes

M.^a del Buensuceso Fernández del Pozo de Salamanca
Luis Miguel Díez González

Sida y herpes

12



Nos ocuparemos en este capítulo del tratamiento de la infección por dos tipos de virus diferentes, un ADN virus, el *Herpes simplex*, y un ARN virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que, junto con el virus de la gripe, que ya se ha tratado en el tema de las afecciones respiratorias, constituyen los agentes etiológicos de las infecciones virales más prevalentes.

Con la irrupción del sida en los años ochenta del pasado siglo, que llegó a denominarse la peste del siglo xx por la mortalidad asociada al síndrome, se inicia una carrera sin tregua, primero para identificar la causa del mismo y posteriormente para encontrar fármacos que permitieran hacerle frente. Esta búsqueda dio sus frutos a mediados de los noventa, con la introducción de las combinaciones de antirretrovirales que, actualmente, han permitido cronificar la infección.

Los tratamientos antirretrovirales se han ido simplificando con el tiempo y hoy disponemos de fármacos eficaces con mejores perfiles en cuanto a efectos adversos e interacciones que los primeros. Sin embargo, las peculiaridades del virus, su variabilidad y su capacidad de desarrollar resistencias no permiten bajar la guardia en la búsqueda de nuevas alternativas (vacunas, nuevos fármacos) para hacerle frente, y el tratamiento de la infección por VIH está sujeto a una constante revisión y cambio.

Los efectos lesivos del VIH sobre el sistema inmune conducen a la aparición de tumores y al incremento de todo tipo de infecciones. La disponibilidad de tratamientos adecuados permite mantener a raya el virus; sin embargo, el retraso en su inicio o su ineficacia contribuyen a un mayor grado de transmisión y de aparición de resistencias, al mismo tiempo que potencia la patogenicidad de otros agentes infecciosos, por lo que, sobre todo en los países en vías de desarrollo, la coinfección con otros patógenos –como, por ejemplo, el *Mycobacterium tuberculosis*, cuyo control es ya de por sí problemático– ocasiona graves problemas.

La infección por herpesvirus cobra también especial relevancia con la presencia del VIH; al tratarse de agentes infecciosos que se mantienen en estado latente tras la primoinfección, las situaciones de inmunodepresión van a dar lugar a situaciones más graves en la infección primaria y a un aumento de la gravedad y la frecuencia de las recurrencias.

En estos casos, la intervención del farmacéutico tiene especial interés, tanto desde el punto de vista de la instauración y el seguimiento del tratamiento, integrado en los equipos multidisciplinares, como desde el punto de vista de promoción de la salud, informando a los pacientes de las medidas preventivas frente a las infecciones.



1. Sida

1.1. Definición

El sida (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) es la consecuencia de la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta enfermedad infecciosa surgió de forma súbita como pandemia en los años 80.

1.2. Etiopatogenia

1.2.1. El virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH es un retrovirus, esto es, un ARN virus (su genoma está compuesto por dos copias idénticas de cadenas sencillas de ARN) que dependen de una *transcriptasa inversa* que da lugar mediante retrotranscripción a un ADN provisional, que por la acción de una *integrasa* se inserta en el genoma del hospedador. Forma parte de los lentivirus, una subfamilia cuyo nombre alude a la forma insidiosa en que se manifiesta su infección. Curiosamente, el VIH tiene una cinética de replicación muy agresiva, muy diferente a la que suele presentar este tipo de virus.

En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1), el más distribuido a nivel mundial, y en 1986 un segundo (VIH-2), que se consideraba restringido a determinadas regiones de África central y occidental, aunque, por ejemplo, en Portugal da lugar al 5-10% de los casos, lo que se atribuye a la relación histórica con sus colonias en África y la importación de casos. También, los contagios con personas afectadas por este tipo de VIH han introducido este tipo de virus fuera de su medio habitual. Se han descrito numerosos subtipos, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica (Figura 1), pero también se han identificado cepas recombinantes inter-subtipo. Esta gran variabilidad

que presenta es uno de los inconvenientes para conseguir un tratamiento eficaz. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son capaces de provocar el sida, si bien el VIH-2 se asocia más frecuentemente que el VIH-1 con el desarrollo de las formas neurológicas del síndrome.

Los diferentes subtipos y sus formas recombinantes presentan una distribución geográfica distinta.

Los VIH son virus de geometría esférica, con un diámetro medio aproximado de 100 nm (Figura 2). La

NOTA

La **tipificación del VIH** resulta relevante en cuanto al pronóstico y al tratamiento de la infección, ya que los diferentes subtipos presentan características biológicas diferentes que pueden condicionar su patogenicidad, su capacidad de transmisión y su resistencia o sensibilidad a los antirretrovirales. El VIH-1 puede presentar cepas más o menos patógenas, con distinto tropismo celular; las cepas del grupo O son naturalmente resistentes a inhibidores de la *transcriptasa inversa* no análogos de los nucleósidos; en los distintos subgrupos del grupo M, algunas cepas del subtipo G son menos sensibles *in vitro* a inhibidores de la *proteasa*; y algunas mutaciones que condicionan la resistencia a inhibidores de la *transcriptasa inversa* no nucleósidos son más frecuentes, por ejemplo, en el subgrupo C que en el B. El VIH-2 no es sensible a los inhibidores de la *transcriptasa inversa* no análogos de los nucleósidos y, para algunos subtipos, la determinación de carga viral (herramienta diagnóstica fundamental en el manejo actual de la infección por el VIH) puede dar resultados falsamente negativos.

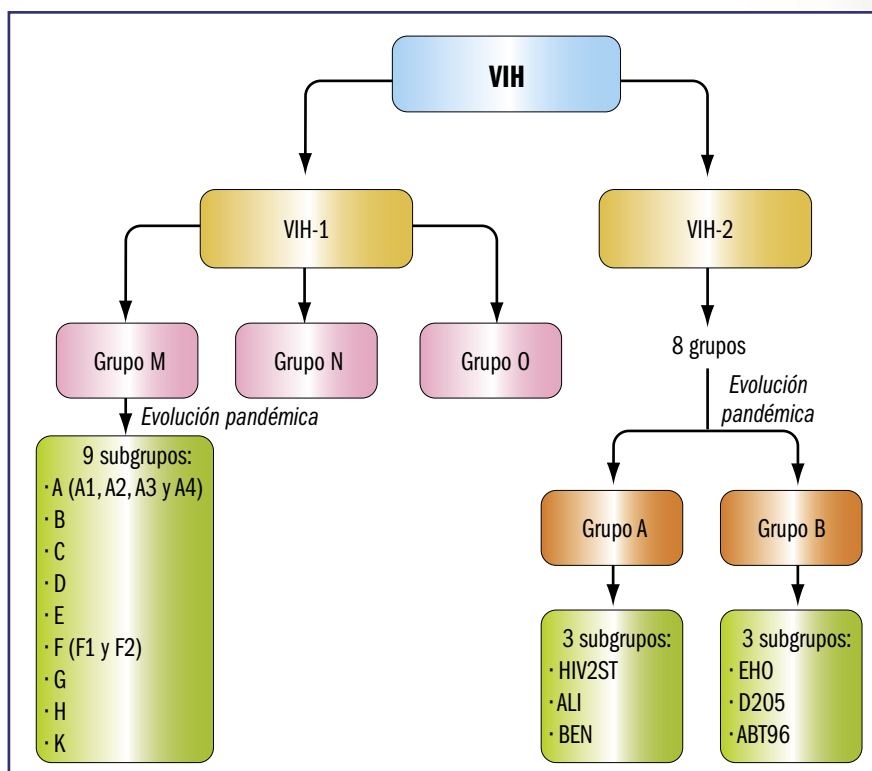


Figura 1. Variantes identificadas del VIH.

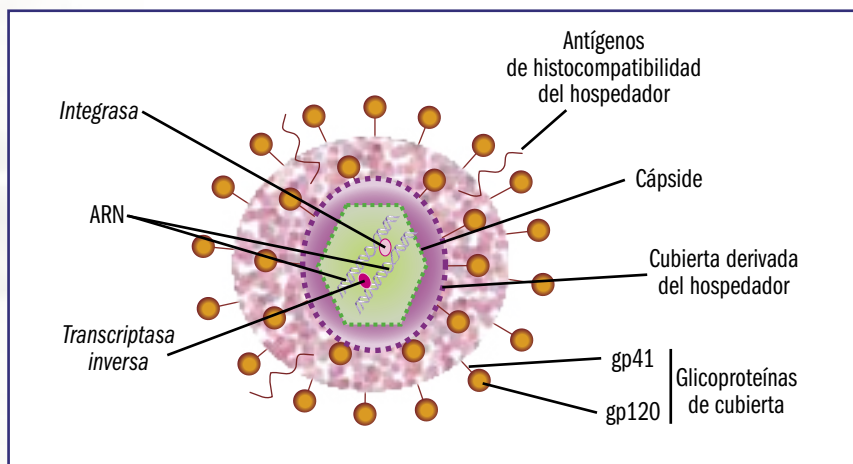


Figura 2. Esquema del VIH-1.

capa más externa o **cubierta** está formada por una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, con un alto contenido en lipoproteínas. En dicha membrana se insertan antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador, que le permitirán una primera unión a la célula hospedadora y multitud de complejos heterodiméricos de glucoproteínas, compuestos por trímeros de la glicoproteína de superficie *gp120* y de la glicoproteína transmembrana *gp41*. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la **matriz proteica**, formada por la proteína *p17*, que recubre a la cápsula o **cápside** propiamente dicha, constituida por la proteína *p24*. Dentro de la cápside se encuentran el material genético –que se presentará como dos hebras idénticas de ARN monocatenario–, la nucleoproteína y algunas enzimas (entre otras, la *transcriptasa inversa*). La *transcriptasa inversa* va a facilitar la formación, a partir del ARN, de una doble cadena de ADN, que se insertará en el material genético de la célula hospedadora.

En el genoma del VIH se incluyen varios genes (**Tabla 1**): los *gag*, que codifican proteínas estructurales del núcleo y de la matriz, y los genes *env*, que codi-

fican las glicoproteínas de la cubierta viral que intervienen en el reconocimiento de los receptores presentes en la superficie de las células “diana”. También contiene genes *pol*, que codifican enzimas esenciales para el proceso de replicación viral y, entre ellas, la *transcriptasa inversa*, que permite la conversión del ARN viral en ADN, la *integrasa*, que facilita la incorporación del ADN viral al ADN de los cromosomas de las células huésped (provirus), y la *proteasa*, que facilita la escisión de las grandes proteínas precursoras inactivas *gag* y *pol* en sus formas activas.

Además de los genes mencionados, el ARN del VIH contiene otros genes, como *tat*, *rev*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpx*, que codifican proteínas reguladoras. En concreto, el gen *tat* codifica una proteína (*Tat*) que es expresada de forma precoz tras la infección y regula la expresión de otros genes del VIH. Por su parte, la proteína *Rev* facilita el paso del ARN mensajero desde el núcleo al citoplasma; la proteína *Vpr* parece estar implicada en la detención del ciclo celular y también capacita al ADN transcrito a partir del ARN viral a acceder al núcleo de células que no se encuentren en fase de división. La proteína *Vpu* es requerida para una liberación correcta de las partículas virales, en tanto que la *Vif* parece estar implicada en la infectividad del VIH. La proteína *Nef* tiene, entre otras, la misión de provocar una regulación a la baja de la expresión de los receptores CD4 en la superficie de las células huésped, facilitando así la gemación del virus en las fases finales del ciclo replicador.

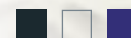
El virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.



RECUERDE

Una de las ventajas que tiene el VIH para sortear eficazmente al sistema inmunológico humano es su **variabilidad genética**, que dificulta la capacidad de éste para identificar y actuar eficazmente generando anticuerpos u otras formas de respuesta. Los errores de la *transcriptasa inversa* dan lugar en la replicación, junto a un grupo homogéneo mucho más frecuente, la denominada cepa “salvaje” o “wild type”, a un enorme número de variantes, lo que progresivamente incrementa la heterogeneidad del agente infeccioso. A ello se añade la extraordinaria **rapidez con que es capaz de replicarse**, lo que determina un número extremadamente elevado de viriones producidos (hasta diez mil millones [10¹⁰] de viriones del VIH al día). Por otra parte, la posibilidad de **recombinación** de las hebras del ARN de dos virus diferentes da lugar a nuevas variantes con propiedades distintas a los virus parentales.

Las distintas cepas pueden presentar **resistencia natural** a algunos antirretrovirales y el uso generalizado de estos medicamentos da lugar a la transmisión de cepas resistentes. Aunque las cepas multiresistentes parecen tener, según algunos estudios, una menor capacidad de transmisión, puede ser necesario hacer un estudio de resistencias antes de instaurar el tratamiento antirretroviral.

**Tabla 1. Genes identificados en el ARN del VIH**

Precusores de proteínas estructurales y funcionales		
Genes	Producto	Proteínas maduras
<i>gag</i>	Precusores de proteínas estructurales	p6 ^{gag} , p7 ^{gag} (NC), p17 ^{gag} (MA), p24 ^{gag} (CA)
<i>pol</i>	Precusores de proteínas funcionales	<i>Transcriptasa inversa</i> (p66, p51), <i>proteasa</i> , <i>integrasa</i> y <i>ribonucleasa</i>
<i>env</i>	Precursor de proteínas de cubierta para la unión de CD4 y la fusión de membranas	gp41 (TM), gp120 (SU)
Reguladores		
Gen	Proteína	Función
<i>tat</i>	p14	Activador transcripcional
<i>rev</i>	p19	Regulador de la expresión de genes estructurales
<i>vif</i>	p23	Promueve la infectividad del virus extracelular
<i>vpr</i>	p15	Promueve la migración del complejo de preintegración al núcleo
<i>vpu</i>	p16	Aumenta la liberación de viriones
<i>nef</i>	p27	<ul style="list-style-type: none"> · Aumenta la infectividad del virión · Regula a la baja el receptor CD4 y los antígenos de histocompatibilidad MHC-1 y MHC-2

CA: cubierta viral; MA: matriz; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; NC: nucleocápside; SU: superficial; TM: membrana

1.2.2. Mecanismos de transmisión

El VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible al medio, no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y es fácilmente destruido por cualquier detergente o desinfectante al uso.

Por este motivo, la transmisión del VIH entre personas ha de producirse a través de algún fluido biológico en el que pueda sobrevivir el VIH, fundamentalmente la sangre y algunas secreciones (vaginal, espermática, etc.), que entre en íntimo contacto con estructuras potencialmente receptoras, como los vasos sanguíneos, o pequeñas erosiones en la piel o las mucosas.

Las principales vías de transmisión del VIH son la sexual, la parenteral y la vertical (madre-hijo).

La **transmisión por vía sexual** origina más del 80% de los contagios a nivel mundial. En homosexuales masculinos, el riesgo de transmisión se incrementa con el número de parejas y las prácticas que ocasionan traumatismos en la mucosa, que hacen la transmisión más eficiente.

En parejas heterosexuales, la transmisión puede producirse en ambos sentidos, si bien algunos estudios indican que es más fácil del varón a la mujer que viceversa, por la carga viral del semen frente a la del fluido vaginal, y otros ofrecen unos resultados similares. El riesgo de transmisión para la mujer se incrementa si se practica el coito anal, se mantienen relaciones durante la menstruación o existen úlceras

genitales (infecciones de transmisión sexual como el herpes simple o la sífilis pueden provocarlas, por lo que la infección activa o los antecedentes de la misma pueden contribuir a facilitar el contagio). Por otra parte, también el estado clínico de la infección, la situación inmunológica y, especialmente, la carga viral en el paciente índice van a influir en el riesgo de contagio.

La **transmisión por vía parenteral** se asocia actualmente al consumo de drogas por vía intravenosa, ya que el control de la sangre y hemoderivados y de los donantes de órganos evita la transmisión por transfusión, como fue

el caso de los hemofílicos en los años 80, o por el trasplante de órganos.

La **transmisión de madre a hijo (vertical)** puede producirse en cualquier momento del embarazo, el parto e incluso durante la lactancia, aunque el mayor riesgo de transmisión se produce durante el trabajo del parto y el expulsivo (70% de los casos). En los países desarrollados, la transmisión era del 25-50% sin ningún tipo de intervención. En 1994 se constató que con la administración de zidovudina durante el embarazo, su administración intravenosa durante el parto y la administración al neonato en solución oral, esta tasa podía reducirse en dos tercios. En 1999, la asociación de tratamiento antirretroviral (TAR) con la cesárea programada disminuyó la tasa de transmisión hasta un 2% en los países desarrollados. Actualmente en España la tasa es del 1,2%, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 400.000 niños enferman de sida cada año como consecuencia de la transmisión de madre a hijo. Para reducir este riesgo, la OMS recomienda que todas las mujeres con el VIH



RECUERDE

Las vías de **transmisión del VIH** son:

- a) Sexual.
- b) Parenteral (intercambio de jeringuillas o contagio por sangre infectada).
- c) Vertical (materno-fetal).

reciban antirretrovirales durante el embarazo, el parto y la lactancia pero, mientras que en 2009 en Europa y Asia central tuvo acceso a los medicamentos un 93% de las mujeres embarazadas, en los países con ingresos medios y bajos la tasa era aún del 53%.

1.2.3. Patogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Como ya se explicó en el capítulo de los antivirales, el VIH presenta tropismo por los macrófagos y los linfocitos T CD4. Las células infectadas por el VIH pueden transferir el virus a las células del sistema inmune local, presentes en el epitelio vaginal o en la mucosa anorrectal. En el caso de las relaciones heterosexuales –actualmente, la forma de transmisión más común–, el primer tejido en ser infectado es la mucosa cervical, donde pueden infectarse las células dendríticas y los linfocitos T CD4+. La proporción de linfocitos T CD4+ infectados en sangre periférica es mínima (1-10%), pero su capacidad de producir viriones es muy alta y, a partir de estos, la infección puede difundirse hacia los nódulos linfáticos regionales y, posteriormente, ser distribuida por todo el organismo a través del torrente circulatorio.

Ya en los nódulos linfáticos se produce una intensa replicación del VIH que en unos casos provoca la lisis de las células infectadas, pero en otros queda como una infección latente en los macrófagos y los linfocitos T en reposo. Justamente, son estos últimos los que actúan como “reservorios naturales” del VIH y dificultan notablemente la respuesta inmunológica del organismo y, en la misma medida, la adopción de medidas terapéuticas eficaces desde el mismo inicio de la infección. Sólo una pequeña proporción de los linfocitos infectados (1%) replica activamente el VIH en determinado momento, permaneciendo latente en la inmensa mayoría de ellos. Aún no se conoce bien de qué forma estas células con infección latente pasan a la replicación activa, pero los factores implicados en este proceso podrían constituir nuevas dianas terapéuticas, ya que el virus latente carece de efectos patológicos.

Poco se conoce también acerca de las funciones y la importancia que pueda tener la infección en los macrófagos tisulares. Éstos probablemente representan un reservorio de replicación con cinética lenta, que puede dar lugar a alteraciones en la síntesis de los factores de crecimiento, las citocinas y las quimiocinas, así como en determinadas funciones del sistema nervioso central (SNC), y estarían implicados a largo plazo en la perpetuación de la

infección y el desarrollo de resistencias a fármacos antivirales.

Apenas 10-12 días después del contagio ya se puede detectar el ARN viral en la sangre, lo que implica que el paciente está en condiciones de contagiar a otra persona.

Tras la primera replicación viral después de la infección, la carga viral puede llegar a alcanzar valores de hasta 100 millones de copias por mL de sangre. Esta elevada viremia provoca una rápida respuesta del sistema inmunológico.

La respuesta inmune frente al VIH-1 se produce en la vertiente humoral (con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de complemento e interferones) y en la celular (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK [*natural killer*]). Se produce una intensa expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica, dirigida frente a diversas proteínas del VIH-1, y que originan una cierta supresión de la replicación del VIH y una drástica disminución de la viremia –en varios órdenes de magnitud– pudiendo incluso hacerse indetectable en la sangre (generalmente, menos de 50 copias de ARN por mL).

Entre 3 y 5 semanas después de la infección, aparecen anticuerpos, lo que determina la **seroconversión**, ya que a partir de este momento el paciente se transforma en **seropositivo**.

Aunque esta potente respuesta antiviral llega a contener la replicación vírica, es incapaz de erradicar el virus del organismo. En la fase crónica de la infección, estas respuestas se mantienen. Existe una persistente activación inmunológica por parte del virus y un control parcial de la masiva replicación viral por parte del sistema inmune durante largos periodos de tiempo. El pronóstico y la evolución de la infección dependerán del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunológica del huésped (**Figura 3**).

Los mecanismos patogénicos son complejos, cambiantes y variables según el estadio de la infección, en el que la interacción virus-célula depende de la expresión de diferentes genes reguladores.

En los estadios finales de la enfermedad se produce un daño en el control inmunológico, con caída de linfocitos CD4+ y elevación de la carga viral, así como disminución de anticuerpos frente a diversas estructuras virales. La destrucción de los CD4+, que ocupan un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmune, origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares. Esta situación define lo que denominamos sida, que va a caracterizarse por la aparición de infecciones oportunistas y tumores.

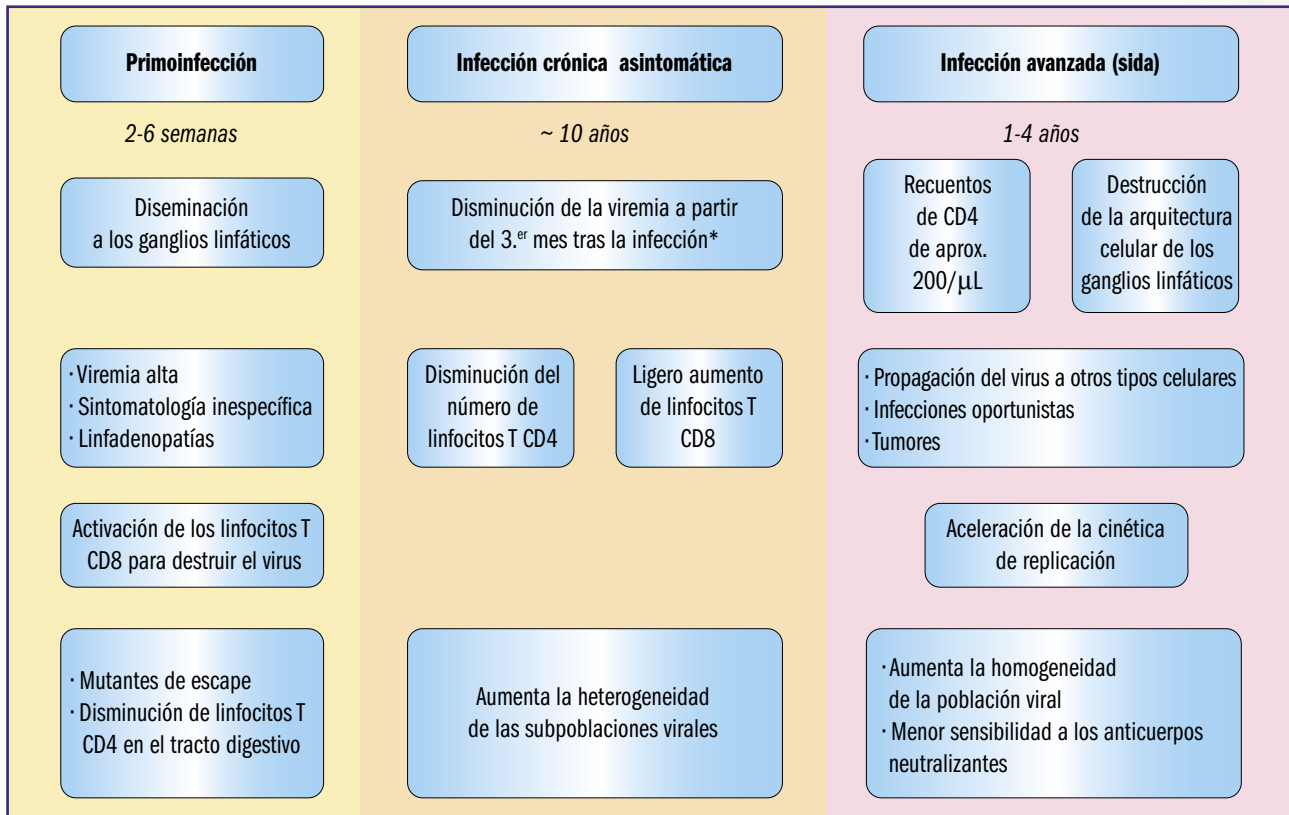
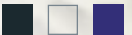


Figura 3. Patogenia del VIH. * El nivel de viremia alcanzado condicionará la duración de la fase asintomática.

Existe un pequeño grupo de pacientes (5-10 %) con infección por el VIH-1 que presenta una progresión lenta o una ausencia de progresión hacia estas fases finales. Estos pacientes **progresores lentos** mantienen una carga viral basal reducida –cifras de linfocitos CD4+ mantenidas por encima de 500/mm³– en ausencia de terapia específica. Probablemente, este grupo de población es un colectivo heterogéneo, en cuya protección están implicados diversos factores inmunológicos (potentes y variadas respuestas citotóxicas), virológicos (cepas virales con defectos estructurales) y genéticos (defectos en ciertos correceptores del VIH; por ejemplo, CCR5, CXCR4) que permiten esta evolución benigna de la infección.

1.3. Epidemiología

La pandemia del VIH, con más de 33 millones de personas infectadas en todo el mundo, de los cuales 2,5 millones son menores de 15 años, sigue siendo un reto fundamental para la salud pública. En 2009 hubo 2,6 millones de nuevos casos de infección por el VIH, entre ellos 370.000 niños. Sin embargo, afortunadamente, ya a finales de 2009, había 5,25 millones de personas sometidas a TAR en los países con ingresos medios y bajos. Esto representa un aumento de más de 1,2 millones con respecto a diciembre de 2008 (un incremento del 30%) y una multiplicación por 13 en 6 años. El mayor aumento del número absoluto de personas en tratamiento en 2009 correspondió al África subsahariana, donde la cifra pasó de 2,95 millones en diciembre de 2008 a 3,91 millones un año después.

Por lo que respecta a España, en su informe de 2009, el Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) estima que hay 130.000 personas infectadas por el VIH. No se dispone de datos a nivel nacional, ya que sólo 15 autonomías comunican en los últimos años el número de casos de infección diagnosticados. En 2009 se comunicaron 2.264 nuevos diagnósticos.

NOTA

Los orígenes de la infección por el VIH

Los estudios genéticos han permitido establecer la relación filogenética del VIH con el virus de la inmunodeficiencia del simio. La recombinación de un virus humano y el virus del simio dio lugar al VIH. La muestra de suero más antigua en la que se ha comprobado la presencia de VIH-1 data de 1959. El estudio de la evolución de la epidemia desde su introducción en Tailandia (1986-1987) lleva a los investigadores a estimar que la infección en humanos se inició entre 1910 y 1950, probablemente alrededor de 1930.

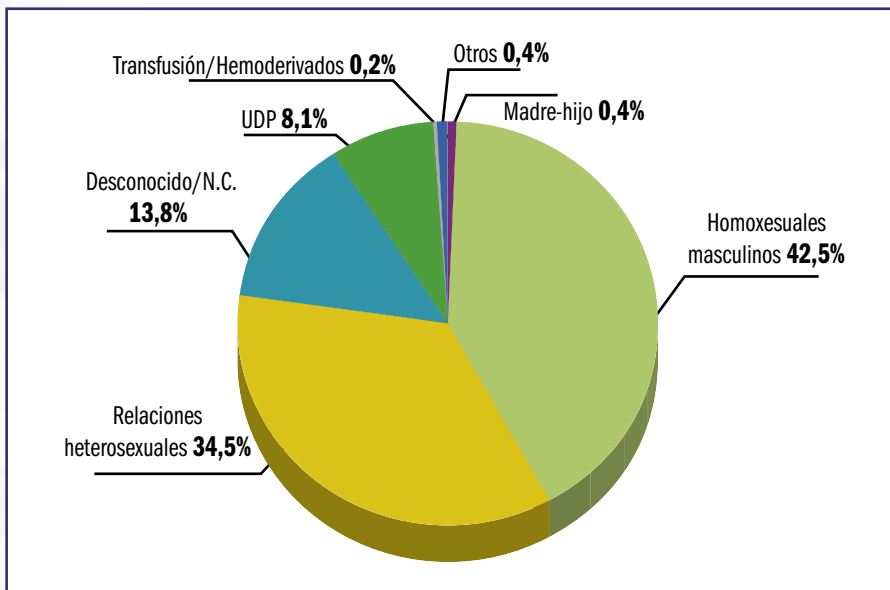


Figura 4. Categoría de transmisión en los nuevos diagnósticos de VIH en España 2009. UDP: usuarios de drogas por vía parenteral. Fuente: Sistemas de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH Autonómicos. Centro Nacional de Epidemiología (30 junio de 2010).

La tasa de nuevos diagnósticos es similar a la de otros países de Europa occidental, aunque superior a la media del conjunto de la Unión Europea. El VIH se transmite mayoritariamente por vía sexual y, principalmente, en el colectivo homosexual masculino (Figura 4). Una parte importante de los nuevos diagnósticos afecta a personas procedentes de otros países (37,6% en 2009). Un tema que adquiere singular importancia es

el porcentaje de enfermos no diagnosticados y la negativa influencia en el pronóstico del retraso en el diagnóstico. Se considera que, en nuestro país, un 30% de los sujetos infectados lo desconoce, con el riesgo que esto supone de nuevas transmisiones, de retraso en el inicio del tratamiento y de incremento del coste que supone tratar a estas personas con un diagnóstico tardío, en las que el deterioro inmunológico puede ser ya muy grande.

Según el último informe publicado por el Registro Nacional de Sida, correspondiente a junio de 2010, en 2009 se diagnosticaron en España 1.275 nuevos casos de sida. Esta cifra ya queda muy lejana del triste récord de

1994, cerca de los 7.500 (Figura 5). Respecto a 2008, se ha producido una reducción del 11,3% en los varones y del 12,7% en las mujeres. Disminuyen en un 19% los casos diagnosticados en usuarios de drogas por vía parenteral (UPD), los atribuidos a relaciones heterosexuales no protegidas (11%) y, en menor medida, los relacionados con contactos homosexuales masculinos sin protección (1%). La monitorización de las

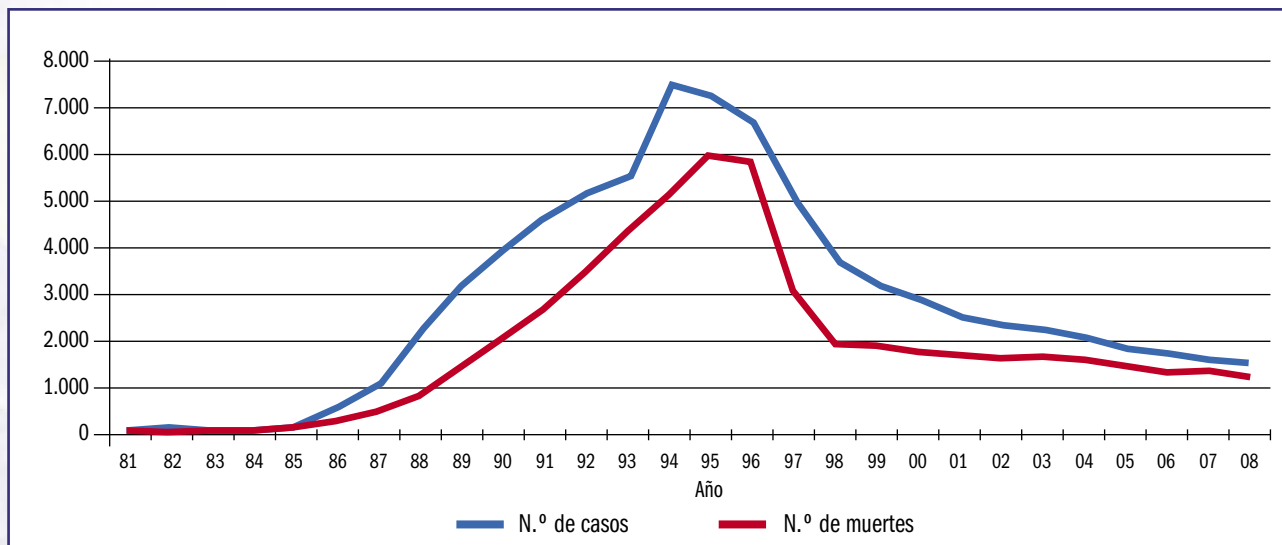
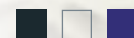


Figura 5. Evolución anual de los diagnósticos de sida y la mortalidad por sida en España. Fuente: Datos del Centro Nacional de Epidemiología y del Instituto Nacional de Estadística (actualizado a 30 de junio de 2010).



muerres por VIH/sida es un indicador para evaluar la efectividad de los TAR y las actividades de prevención dirigidas a la lucha contra la infección por el VIH.

El descenso de la mortalidad observado a partir de 1996 se relaciona con la aparición de los denominados *tratamientos antirretrovirales de gran actividad* (conocidos por su acrónimo, *TARGA*), basados en la combinación de varios agentes antirretrovirales (se ensayaron combinaciones de hasta 7 fármacos antirretrovirales) con mecanismos farmacológicos complementarios, que han producido una reducción considerable de la carga viral y, muy especialmente, de la emergencia de cepas retrovirales resistentes a los fármacos. Por

supuesto, a ello ha colaborado en gran manera la aparición de nuevos agentes y, sobre todo, el desarrollo de vías farmacológicas diversas.

A lo largo del capítulo seguiremos refiriéndonos al tratamiento antirretroviral en general como TAR, si bien los tratamientos actuales responden al concepto de TARGA.

1.4. Manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH dependen básicamente de la virulencia del mismo y de la capacidad de respuesta inmunológica del paciente. Habida cuenta de esto, la evolución clínica está sujeta a numerosas variables.

Durante los primeros días tras la infección y coincidiendo con la replicación masiva inicial del VIH se define una **fase aguda**, en la que pueden aparecer síntomas de tipo gripal no necesariamente intensos (fiebre, artralgias, úlceras orales, mialgia, erupción exantemática, etc.), que raramente persisten durante más de 2 semanas. En cuanto a los niveles de linfocitos T CD4+, descendiendo drásticamente durante la fase aguda inicial, recuperando posteriormente su recuento, aunque sin llegar a los valores previos a la infección, lo cual parece indicar un primer efecto patogénico del VIH sobre este tipo celular.

A la fase aguda le sigue una **fase asintomática**, de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el VIH continúa replicándose en diferentes compartimentos orgánicos, contrarrestando la respuesta inmunológica natural del organismo y provocando un estado inflamatorio de carácter crónico.

Una pequeña proporción de pacientes son capaces de mantener una viremia indetectable durante años, lo que parece indicar que en ellos funciona adecuadamente el sistema inmunológico y son capaces de enfrentarse eficazmente al VIH a través de mecanismos



RECUERDE

El VIH en cifras

Se estima que en el mundo hay unos **33 millones de personas infectadas por el VIH**; de ellas, **130.000 en nuestro país**.

El **30% de las personas infectadas en España lo desconoce**, con el consiguiente riesgo de transmisión.

Desde 1981 hasta 2008 se han diagnosticado en España **78.217 casos de sida** y **52.570 personas han muerto** por esta causa.

La introducción del **tratamiento antirretroviral** en los años 90 ha permitido reducir la incidencia de casos de sida y la mortalidad asociada al mismo.



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Diagnóstico de la infección por el VIH

El diagnóstico de la infección es fundamental para impedir la transmisión. El desconocimiento de la condición de portador supone un inconveniente muy importante para controlar la transmisión. La normalización de los test del VIH debería facilitar la identificación de los afectados, que supone un beneficio tanto individual como social.

La seroconversión suele ocurrir entre 3 y 5 semanas después de la infección; por ello, existe un periodo de 2 a 4 semanas durante el que la infección persiste y es susceptible de ser transmitida a otra persona sin que puedan detectarse anticuerpos en el paciente: es el "periodo ventana", especialmente peligroso por conferir una falsa seguridad en el paciente infectado, dado que éste es **seronegativo** durante ese periodo.



NOTA

La **carga viral** o concentración de partículas virales en sangre -habitualmente expresada como el número de copias de ARN por mL de sangre- se considera, desde mediados de los 90, un parámetro útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, si bien debe tenerse en cuenta que en la sangre encontraremos apenas el 2% de los VIH presentes en el cuerpo de un paciente infectado y esta determinación no nos da información acerca de la cantidad del VIH existente en otros tejidos y estructuras del organismo, como los ganglios linfáticos, el bazo o el cerebro. Por otra parte, la variación de la carga viral en la sangre no se reproduce en el resto de tejidos a igual velocidad ni en el mismo grado y la determinación puede verse alterada por otras infecciones.

Para su determinación, se pueden emplear varias técnicas analíticas:

- **PCR** (*polymerase chain reaction*, reacción en cadena catalizada por *polimerasa*), mediante la cual se multiplica de forma controlada el número de copias de ARN detectadas en la sangre, permitiendo alcanzar un volumen suficiente para una posterior determinación cuantitativa, aunque de carácter indirecto.
- **bDNA** (*branched DNA*, tramo de cadena de ADN), que genera una reacción química con el ARN del VIH haciéndole bioluminiscente, procediéndose a continuación a medir la bioluminiscencia total, lo que implica una determinación directa del ARN.
- **NASBA** (*nucleic acid sequence-based amplification*), que se fundamenta en la amplificación de la secuencia del ácido nucleico, provocando la síntesis de proteínas específicas del VIH, que pueden ser cuantificadas por diversos procedimientos.



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Aspectos a contemplar en los pacientes VIH+

- Prevención de la transmisión. El paciente debe conocer los mecanismos de transmisión y las medidas a adoptar para prevenir la reinfección o la transmisión. Se debe identificar las prácticas de riesgo.
- Prevención de otras infecciones.
- Mantenimiento del sistema inmunológico.
- Soporte psicológico.
- Mujeres y embarazo.
- Educación sanitaria dirigida al entorno del paciente.

estrictamente fisiológicos pero todavía desconocidos. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes infectados por el VIH, a lo largo del periodo asintomático se va produciendo una progresiva reducción de los recuentos de linfocitos T CD4+ y de la eficacia del sistema inmunológico. Cuando se ha alcanzado un grado significativo de deterioro del tejido linfóide, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico, la replicación viral vuelve a crecer y la difusión del VIH se generaliza por todo el organismo, dando lugar a recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de 200/ μ L, momento a partir del cual se considera la aparición del **sida** propiamente dicho, en el que el riesgo de nuevas infecciones, reactivación de infecciones latentes, aparición de *infecciones oportunistas*, o de algunas *neoplasias* es muy elevado y que, en última instancia, acabará provocando la muerte del paciente si no se adoptan las medidas adecuadas.

Los microorganismos oportunistas causantes de infecciones más frecuentemente asociados a la inmunodeficiencia provocada por el VIH son *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Candida albicans*, *Herpes simplex* y *zoster*, *Citomegalovirus*, *Criptosporidium*, *Giardia*, *Isospora*, etc. En cuanto a las neoplasias emergentes como consecuencia del fracaso inmunológico, las más comúnmente relacionadas con el VIH son el sarcoma de Kaposi y algunos linfomas. No es infrecuente el desarrollo de una encefalopatía progresiva, a veces inducida por el propio VIH (que es capaz de infectar y replicarse en las células de la microglía, en el SNC). En definitiva, se estima que, en ausencia de tratamiento, el tiempo medio transcurrido entre la infección y la muerte del paciente es de 11 años.

1.5. Otras infecciones y enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana

En los pacientes infectados por el VIH se observan con frecuencia distintos síndromes clínicos (afecciones oculares, renales, hematológicas, alteraciones endocrinas y del metabolismo, neurológicas, gastrointestinales, pulmonares, adenopatías, síndrome febril, anorexia, afecciones cardíacas y manifestaciones reumatológicas) de diferente etiología, ya sea relacionados con la propia infección, con la aparición de nuevas infecciones o con el TAR. Frecuentemente,

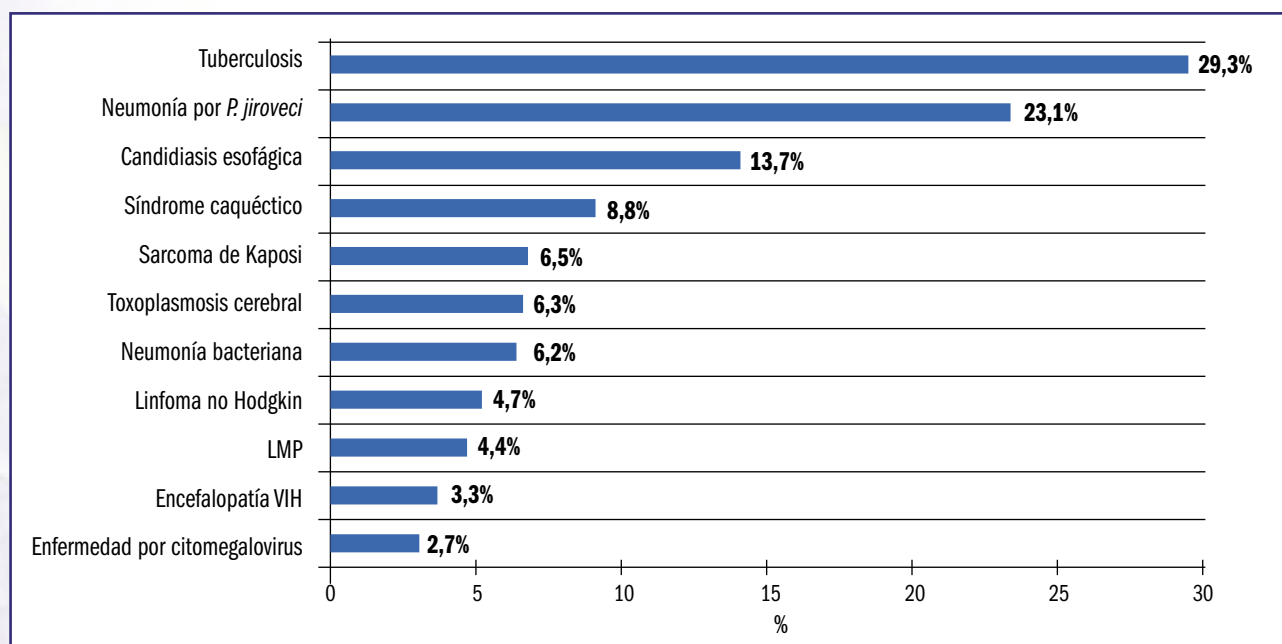
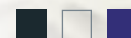


Figura 6. Enfermedades diagnósticas de sida más frecuentes en España (2005-2009). LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Fuente: Registro Nacional de Sida (30 de junio de 2010).



RECUERDE

Para **prevenir las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH**, la mejor estrategia es un adecuado **tratamiento antirretroviral**. Sin embargo, las profilaxis continúan siendo necesarias en los países con pocos recursos económicos y, también en los países desarrollados, en pacientes en los que se realiza un diagnóstico tardío de la infección por el VIH, en pacientes inmunodeprimidos que no desean o no pueden tomar antirretrovirales eficaces, en aquellos en los que éstos fracasan y en el pequeño grupo de infectados que son incapaces de recuperar las cifras adecuadas de linfocitos T CD4+ a pesar de una buena inhibición de la replicación del VIH con el tratamiento antirretroviral.

es la aparición de otra patología la que determina el diagnóstico de sida (**Figura 6**).

La incidencia de infecciones aumentará conforme progrese el grado de inmunodepresión y esta situación las hará además potencialmente más graves, por lo que debe vigilarse especialmente la aparición de infecciones en estos pacientes.

1.6. Prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana

Como en todas las patologías infecciosas, la mejor herramienta de control es la prevención. En el caso del VIH, dada su trascendencia clínica y los costes económicos que supone la atención a este tipo de pacientes, los aspectos preventivos son clave.

Podemos diferenciar:

- Prevención primaria: cuyo objetivo es evitar la adquisición de la infección mediante el empleo de estrategias dirigidas a la población general (promoción de hábitos saludables, detección y corrección de conductas de riesgo) o a grupos específicos (intervenciones específicas en los grupos con mayor susceptibilidad –en nuestro medio, homosexuales masculinos, UDP, personas que ejercen la prostitución y sus clientes, jóvenes y adolescentes, mujeres y población penitenciaria–).
- Prevención secundaria: orientada a la intervención precoz, con estrategias para el diagnóstico precoz y el consejo asistido.
- Prevención terciaria: que persigue el tratamiento precoz y específico de la infección para enlentecer su evolución y mantener la calidad de vida.

El personal sanitario, que puede verse expuesto eventualmente a líquidos orgánicos infectados, constituye un grupo especial en este sentido. El riesgo de infección depende del tipo de exposición, las características del paciente de origen y el estado inmunitario de la persona expuesta. La prevención se basa en la aplicación de precauciones universales y en una ade-

cuada práctica de trabajo, considerando toda muestra potencialmente infecciosa. Dependiendo del tipo de exposición, puede considerarse o no la pertinencia de administrar tratamiento profiláctico postexposición.

No existen evidencias determinantes de la eficacia del **tratamiento profiláctico postexposición**, pero los expertos recomiendan disponer, en los servicios sanitarios, de un manual escrito con las pautas de actuación en caso de exposición al VIH (profesional o no), con disponibilidad de diagnóstico rápido y accesibilidad inmediata (24 horas) a los fármacos necesarios (**Tabla 2**). Para indicar el tratamiento profiláctico debe considerarse el caso fuente, el estado serológico de la persona expuesta y las características de la exposición. Si se considera necesario, se iniciará en las primeras 4 horas (no después de 72 horas) manteniéndose 4 semanas. En caso de duda, se administrará la primera dosis y se valorará posteriormente la necesidad de continuación. A las 24-72 horas se recomienda revalorar la indicación, el cumplimiento y la tolerabilidad del tratamiento. Se determinará además serología al VIH, al virus de la hepatitis B (VHB) y al virus de la hepatitis C (VHC) 1, 3 y 6 meses postexposición.

1.7. Terapéutica

Los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente (antirretrovirales, antibacterianos) permiten dejar atrás la visión de una enfermedad letal a muy corto plazo. Pero el tratamiento del paciente VIH+ va más allá del tratamiento farmacológico.

La formación y la información a la población es el primer paso para su prevención. Desde todos los ámbitos debe recomendarse la realización de pruebas de confirmación en caso de duda, por la importancia que tiene tanto para optimizar el tratamiento desde el inicio, como para evitar la transmisión, asesorando previamente a la realización del test para ayudar al paciente a afrontar un posible resultado positivo.

Tabla 2. Recomendaciones en el tratamiento profiláctico post-exposición

Pauta preferente

Tenofovir + emtricitabina (Truvada®) + Inhibidor de la proteasa potenciado

Alternativas

- Zidovudina + lamivudina (Combivir®) + Inhibidor de la proteasa potenciado
- Tenofovir + emtricitabina + raltegravir (Truvada® + Isentress®)
- Zidovudina + lamivudina + raltegravir (Combivir® + Isentress®)
- Tenofovir + emtricitabina + zidovudina (Truvada® + Zidovudina EFG/Retrovir®)

INTI: inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

En el caso concreto de la infección por el VIH, la implicación de los profesionales sanitarios para facilitar al paciente información adecuada sobre su enfermedad (cómo evoluciona, cómo puede frenarse, riesgo de contagio y medidas preventivas), asesorarle en cuestiones prácticas en su vida diaria (vida sana, adecuada administración del tratamiento, relaciones sexuales, salud reproductiva, etc.) y apoyarle para afrontar emocionalmente su situación de la mejor forma posible, tiene una notable influencia sobre los resultados.

La complejidad del tratamiento requiere un abordaje multidisciplinar. Exige la colaboración de grupos de expertos que plasman en documentos de consenso las conclusiones sobre la información disponible de acuerdo a los niveles de evidencia (información proveniente de metaanálisis de ensayos clínicos y estudios de cohortes). Deben tenerse en cuenta los problemas a los que debe enfrentarse el paciente, los posibles procesos patológicos que pueden presentarse y los problemas que puede ocasionar la medicación.

Tras el diagnóstico, se valorará la extensión de la enfermedad y se tomarán referencias para su seguimiento en el futuro, considerando las estrategias de tratamiento a seguir a corto y largo plazo.

1.7.1. Objetivo del tratamiento antirretroviral

El objetivo del TAR es mantener la carga viral plasmática (CVP) a un nivel indetectable durante el máximo tiempo posible, de forma que la esperanza de vida del sujeto se aproxime a la de la población general manteniendo las mejores condiciones de calidad de vida.

Para cumplir este objetivo, son aún muchas las preguntas que no tienen una respuesta definitiva, como cuándo debe iniciarse el tratamiento, con qué combinación de medicamentos, cuándo debe considerarse un cambio y qué fármacos pueden plantearse como alternativa.

El TAR está sometido a una constante evolución. Por este motivo, distintas instituciones colaboran entre sí para desarrollar de forma periódica recomendaciones sobre el empleo de antirretrovirales, basadas en la evidencia disponible hasta la fecha. Se generan así documentos de consenso o directrices que intentan ofrecer recomendaciones sobre el tratamiento, basándose en distintos niveles de evidencia e incorporando la información más actual posible, que contienen la totalidad de los elementos necesarios para que los médicos especialistas y cualquier profesional sanitario que así lo precise puedan tomar decisiones relativas a cualquier aspecto práctico. El seguimiento de estas

normas parece obligado. Una de las más empleadas en nuestro país es la del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), que se revisa y actualiza anualmente y se publica en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* y en las páginas web de ambas instituciones.

Estas recomendaciones se basan en los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas (PubMed y Embase) o presentados en congresos. Se han definido 3 niveles de evidencia según la procedencia de los datos: estudios aleatorizados (nivel A), de cohortes o de caso-control (nivel B) u opinión de expertos (nivel C).

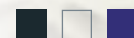
El objetivo de este capítulo no es reproducir una de estas guías, sino destacar los aspectos esenciales del TAR.

1.7.2. Principios generales del tratamiento

Debe tenerse en cuenta que la replicación viral es permanente desde el primer momento de la infección y es la responsable de la progresión al sida. Los pacientes con viremias indetectables pueden transmitir la infección. La prevención de la infección por el VIH no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de los pacientes y las personas de su entorno.

El TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos. El uso combinado de fármacos limita la posibilidad de seleccionar cepas resistentes y, obviamente, el uso inadecuado puede limitar el uso de algunas alternativas. Aunque se han estudiado combinaciones eficaces con menor número de fármacos, las autoridades sanitarias no las han autorizado aún como tratamiento de inicio. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable y su detección por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico, orientando a la prescripción de terapias de rescate.

El momento de inicio del tratamiento es un tema controvertido. Hasta ahora se han establecido niveles de CD4+ de conveniencia a partir de los cuales recomendar el inicio, por miedo a los efectos secundarios, las dificultades de adherencia y el riesgo de desarrollo de resistencias. Algunos expertos comienzan a hacer consideraciones menos restrictivas considerando la mayor tolerancia y simplicidad de las pautas de inicio disponibles actualmente, la evidencia del efecto negativo del VIH *per se* y el incremento de opciones de rescate.



Los fármacos antirretrovirales deben utilizarse siempre en la dosis e intervalo óptimos de forma continua. La adherencia es fundamental para optimizar el grado y la duración de la respuesta antiviral. Los centros hospitalarios deben contar con estrategias para mejorar el cumplimiento en las que colaboren todos los profesionales implicados (médicos, farmacéuticos y personal de enfermería).

La complejidad del TAR (en cuanto a garantizar su eficacia, minimizar las posibles interacciones y optimizar el cumplimiento) exige la implicación en el cuidado del paciente de personal especializado con conocimientos y medios adecuados. Con las pautas actualmente disponibles es posible la restauración del sistema inmune cuantitativa y cualitativamente, independientemente de la inmunodepresión de partida. Esta recuperación es lenta y constante mientras el TAR es efectivo y más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y a edades avanzadas.

La progresión de la enfermedad es diferente en cada paciente. Las decisiones deben individualizarse. Actualmente se dispone de 26 medicamentos, pertenecientes a 6 familias, que ofrecen un amplio abanico de posibilidades. Hay diversas pautas de TAR similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de los efectos secundarios, la adherencia, los tratamientos previos, las resistencias cruzadas, las interacciones, su disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico y el paciente.

1.7.3. Parámetros orientativos en la toma de decisiones y la valoración del tratamiento

Como ya se ha mencionado, 2 marcadores constituyen la clave tanto para instaurar el tratamiento (al orientarnos acerca de la evolución de la enfermedad) como para valorar su eficacia:

- El **recuento de linfocitos CD4+** mide el estado de las defensas inmunológicas y muestra el grado de deterioro de la inmunidad. Recuentos bajos indican que se han alcanzado fases avanzadas de la enfermedad.
- La **determinación de la carga viral en plasma** indica la magnitud de la replicación viral, reflejando así la agresividad del virus; una carga viral alta pronostica una rápida evolución.

Otros marcadores alternativos (más sencillos y asequibles –cuestión a tener muy en cuenta en países en vías de desarrollo–, que pueden ofrecer igualmente un buen valor pronóstico) son:

- El **recuento total de linfocitos**, que guarda correlación con el recuento de CD4.

- El **nivel de hemoglobina**. La anemia durante la infección por el VIH podría ser una manifestación de la infección crónica, de la existencia de infecciones de la médula ósea o de la acción de fármacos mielosupresores.

Otros parámetros que pueden ayudar a tomar decisiones sobre una u otra opción, son los niveles plasmáticos de los fármacos, la resistencia del VIH a los medicamentos, la determinación del HLA B*5701 (alelo 5701 del locus B del antígeno leucocitario humano) o el tropismo viral.

La **determinación de niveles de los fármacos** puede ser de ayuda en el manejo de situaciones clínicas concretas (interacciones farmacológicas, TAR en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbidas, insuficiencia hepática o renal) (nivel C).

Se deben estudiar las mutaciones de resistencia, ya que su conocimiento permite un mejor uso de los fármacos (nivel A). Se considera indicada la realización de las **técnicas genotípicas de detección de resistencias** en la práctica asistencial en el momento del diagnóstico, al inicio del TAR si decide retrasarse éste, en caso de fracaso, en caso de embarazo y antes de la profilaxis postexposición (nivel B).

Se debe determinar el **HLA B*5701** a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar el TAR con abacavir (debe evitarse si es positivo, por el riesgo aparición de una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal en portadores de este alelo) (nivel A). Puesto que no puede descartarse totalmente la posibilidad de aparición de una reacción de hipersensibilidad en pacientes HLA B*5701 negativos, debe informarse al paciente y vigilar su posible aparición (nivel A).

Se recomienda siempre la realización de una **prueba de tropismo (R5/X4)** antes de iniciar el tratamiento con un fármaco que bloquee el receptor CCR5 y en todos los pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento y vayan a iniciar un tratamiento de rescate (nivel A). En pacientes sin tratamiento previo, únicamente se recomienda valorar el tropismo cuando se vaya a iniciar el TAR en determinadas situaciones clínicas (resistencias primarias, toxicidad a fármacos de primera línea) en las que un antagonista del receptor CCR5 pueda considerarse una buena opción terapéutica (nivel C).

1.7.4. Inicio del tratamiento

El TAR tiene dos limitaciones esenciales: su coste y los efectos adversos de los medicamentos empleados. Para salvar ambos inconvenientes se ha intentado

determinar el momento idóneo para establecer el tratamiento con un buen pronóstico, personalizar el mismo en función de la evolución del paciente y sus comorbilidades y analizar los antecedentes de resistencias y reacciones adversas al tratamiento previo.

A la hora de establecer el tratamiento a nivel práctico encontramos varias dificultades. Se trata de una **terapia compleja** que implica el empleo de varios medicamentos. Aunque la mayor parte de los agentes antirretrovirales se administran por vía oral, cuando se inició este tipo de tratamiento se requerían varias administraciones diarias y la ingestión de un elevado número de unidades (cápsulas, comprimidos, etc.), lo que **dificultaba el cumplimiento terapéutico** por parte de los pacientes, situación que favorece a su vez la aparición de resistencias. La adopción de formulaciones que aportan una mejora farmacocinética (por ejemplo, los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir –IP/r–) o la disponibilidad de formas farmacéuticas que permitan la administración de varios principios activos en una única toma diaria han supuesto un enorme avance, ya que han simplificado la administración mejorando el cumplimiento y, por tanto, el estado de salud de los pacientes y han reducido la necesidad de hospitalización.

Los sujetos en TAR frecuentemente van a requerir otros tratamientos, ya sea para tratar enfermedades concomitantes o para paliar los efectos adversos de los antirretrovirales. Los antirretrovirales presentan **interacciones** clínicamente significativas –algunas potencialmente peligrosas– entre ellos, con otros medicamentos y con los alimentos, lo cual obliga a modificar en ocasiones la dosis y la pauta posológica y, en algunos casos, a sustituir algún medicamento.

El inicio del TAR **debe valorarse siempre individualmente** y se basará en la sintomatología, la capacidad de respuesta inmune del paciente y la carga viral. Ya se han mencionado las causas que motivaron el establecimiento de límites para el inicio del tratamiento.

Se sabe que la supervivencia de los sujetos que han recibido un TAR durante al menos 6 años y que han alcanzado cifras de CD4 > 500 células/μL es similar a la de la población general; en los últimos 5 años el número de opciones, su eficacia, seguridad y simplicidad ha aumentado notablemente y el empleo de los IP potenciados con ritonavir ha reducido notablemente el riesgo de aparición de multiresistencia.

Por lo general, no se recomienda el inicio del TAR en pacientes con **infección aguda o reciente** (nivel B), salvo que se trate de casos de primoinfección grave (infección sintomática) si no existe un riesgo muy alto de transmisión del VIH. En los pacientes no tratados

Tabla 3. Criterios para el inicio del TAR en pacientes asintomáticos

Recuento de linfocitos CD4	Decisión	Excepción	Nivel de evidencia
< 350 células/μL	Iniciar TAR		A
300-500 células μL	Iniciar TAR	<ul style="list-style-type: none"> · N.º estable de CD4 · CVP baja · Paciente poco motivado 	B
> 500 células/μL	Diferir TAR	<ul style="list-style-type: none"> · Cirrosis hepática · HCC · HB que requiera tratamiento · Riesgo cardiovascular alto · Nefropatía asociada a VIH · CVP > 100.000 copias/mL · Proporción de CD4 < 14% · Mayor de 55 años · Parejas serodiscordantes con riesgo de transmisión sexual 	B

CV: carga viral plasmática; HB: hepatitis B; HCC: hepatitis crónica C; TAR: tratamiento antirretroviral

se recomienda evaluar los criterios del TAR a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica (nivel A). Sin embargo, en algunos estudios clínicos realizados hasta la fecha, el tratamiento de la infección primaria, es decir, la referida al periodo de 4 a 7 semanas de rápida replicación viral que se produce inmediatamente tras la exposición al VIH-1, parece relacionarse con una menor tasa de fracaso terapéutico con el tiempo y menor tasa de desarrollo de resistencias.

Se recomienda iniciar el TAR en todos los casos de **infección sintomática**.

En los casos de **infección asintomática** debe valorarse CD4 y la CVP y considerar las comorbilidades y características del paciente (**Tabla 3**). Se recomienda iniciar el TAR si los linfocitos CD4+ < 350 células/μL. Si el paciente se encuentra en valores de CD4+ entre 350 y 500 células/μL, se recomienda iniciar el TAR, pero puede diferirse en caso de recuentos estables, CVP baja o poca predisposición del paciente. Por encima de las 500 células/μL se recomienda en general diferir el TAR, considerando iniciarlo en pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP > 10⁵ copias/mL o proporción de CD4 < 14%, mayores de 55 años, riesgo cardiovascular elevado, y nefropatía asociada a VIH y en parejas serodiscordantes de alto riesgo).

Los pacientes que se diagnostican por infecciones asociadas al VIH deben tratarse con antirretrovirales lo antes posible (en el primer mes e, idealmente, en las primeras 2 semanas) (nivel A), aunque hay situaciones en las que este criterio es aún objeto de discusión y está siendo evaluado en distintos ensayos clínicos, como son la meningitis tuberculosa y la criptocócica.

**RECUERDE****Principales parámetros que guían el tratamiento antirretroviral**

- Recuento de linfocitos CD4.
- Carga viral plasmática del VIH.
- Niveles plasmáticos de los fármacos.
- Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales.
- Determinación del HLA B*5701.
- Determinación del tropismo.

Tabla 4. Claves en la selección de antirretrovirales

Familia	Ventajas/Inconvenientes
INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Menos interacciones farmacocinéticas • Mejor perfil metabólico • Menor coste • Mejor en pautas de inicio, ya que son menos eficaces en las de rescate por su baja barrera genética
INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Alternativa a INNTI o a IP (asociados a maraviroc)
IP/r	<ul style="list-style-type: none"> • Menor desarrollo de resistencias
lint	<ul style="list-style-type: none"> • Menos interacciones farmacocinéticas • Mejor perfil metabólico • Menos experiencia y más caros

lint: inhibidores de la integrasa; INNTI: inhibidores no nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa; INTI: inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

Debe recomendarse asimismo tratamiento a las personas que sufren un accidente con alto riesgo de contagio (punción, corte con material utilizado previamente en un paciente VIH+, salpicadura en ojos o mucosas con cantidad significativa de sangre, etc.), durante la gestación en pacientes VIH+, así como al recién nacido cuya madre es VIH+.

1.7.5. Tratamiento inicial

Antes de iniciar el tratamiento debe prepararse al paciente, estudiar las diferentes opciones y adaptar el esquema terapéutico, considerando sus comorbilidades y la posibilidad de interacciones, a su estilo de vida y al riesgo de mala adherencia.

Como ya mencionamos en el capítulo sobre aspectos farmacológicos, el **tratamiento de elección** consiste en este momento en una combinación de al menos 3 fármacos que incluyan 2 inhibidores de la *transcriptasa inversa* análogos de nucleósidos/nucleótidos y 1 IP/r o un inhibidor de la *transcriptasa inversa* no análogo de nucleótido. Es especialmente importante identificar lo antes posible la pérdida de eficacia del tratamiento, a fin de introducir las mo-

dificaciones necesarias para mantener el objetivo del tratamiento de reducir la carga viral por debajo de los niveles plasmáticos detectables (en general, < 50 copias/μL), limitando así el desarrollo de resistencias virales, y restaurar la función inmunológica. La mayoría de las combinaciones empleadas actualmente consiguen este objetivo en el 70% de los casos a las 48 semanas. En la actualidad se dispone de múltiples pautas de similar eficacia. Se considerarán *pautas preferentes* las avaladas por mayor número de ensayos clínicos con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancia aceptable y mayor facilidad de aplicación. A la hora de establecer las pautas preferentes, debe considerarse asimismo el coste-efectividad de los antirretrovirales.

Para seleccionar una u otra familia de fármacos debemos tener claras las ventajas que presenta cada una de ellas (**Tabla 4**).

Las combinaciones preferentes en el tratamiento de inicio se reflejan en la **Tabla 5**.

Las **combinaciones preferentes de inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI)** en el tratamiento de inicio son tenofovir + emtricitabina o abacavir + lamivudina, que se asociarán a un *inhibidor no nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)*, un IP/r o un inhibidor de la *integrasa (lint)*. Es recomendable recurrir a medicamentos coformulados que contengan las combinaciones deseadas, para facilitar el cumplimiento (**Tabla 6**). Como alternativas, pueden

**NOTA****No se recomiendan las siguientes asociaciones de INTI:**

- Estavudina + didanosina (toxicidad).
- Tenofovir + didanosina (toxicidad y menor eficacia).
- Zidovudina + estavudina (antagonismo en la fosforilación intracelular).
- Emtricitabina + lamivudina (perfil de resistencias similar y pocos beneficios clínicos).

**NOTA****Nuevos antirretrovirales**

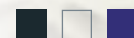
Existen fármacos no comercializados pero que se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica. Es el caso de **rilpivirina**, un nuevo INNTI que, en estudios clínicos controlados, ha demostrado una eficacia similar a efavirenz con un perfil de efectos adversos mucho más favorable. Probablemente se comercialice en España a finales de este año o principios de 2012 en combinación con tenofovir y emtricitabina.

Se encuentran también en fases avanzadas de estudio 2 inhibidores de la *integrasa*: **elvitegravir** (potenciado con itonavir) y **GSK1349572**. Se está estudiando igualmente una formulación cuádruple que incluye tenofovir, emtricitabina, elvitegravir y un nuevo potenciador llamado **cobicistat**.

Tabla 5. Combinaciones preferentes y alternativas en el tratamiento de inicio

Combinación	Ejemplos	Comentarios
Pautas preferentes		
2 INTI + 1 INNTI	Tenofovir + emtricitabina + efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> De elección si no existen otros condicionantes Disponible presentación en un único comprimido Descartar resistencia a efavirenz Precaución en insuficiencia renal (tenofovir) Precaución en pacientes que realizan tareas peligrosas (pueden presentar somnolencia, mareo y trastornos de la concentración) Evitar si hay alteraciones psiquiátricas y si se planea embarazo
	Tenofovir + emtricitabina + nevirapina*	<ul style="list-style-type: none"> No iniciar en mujeres con CD4+ > 250 células/μL ni en varones con CD4+ > 400 células/μL (riesgo de hepatotoxicidad) Descartar resistencia a nevirapina Precaución en insuficiencia renal (tenofovir)
	Abacavir + lamivudina+ efavirenz*	<ul style="list-style-type: none"> Determinación previa de HLA B*5701 y evitar si es positivo Descartar resistencia a efavirenz Precaución en insuficiencia renal Precaución en pacientes que realizan tareas peligrosas (pueden presentar somnolencia, mareo y trastornos de la concentración) Evitar si hay alteraciones psiquiátricas y si se planea embarazo Mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL que tenofovir + emtricitabina + efavirenz
2 INTI + 1 IP/r	Tenofovir + emtricitabina + darunavir/ritonavir	Precaución en insuficiencia renal
	Tenofovir + emtricitabina + atazanavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> Precaución en insuficiencia renal Evitar inhibidores de la bomba de protones
	Tenofovir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir*	Precaución en insuficiencia renal, hiperlipidemias y riesgo cardiovascular elevado
	Abacavir + lamivudina + lopinavir/ritonavir*	<ul style="list-style-type: none"> Determinación previa de HLA B*5701 y evitar si es positivo Precaución en hiperlipidemias y riesgo cardiovascular elevado
	Abacavir + lamivudina + atazanavir/ritonavir*	<ul style="list-style-type: none"> Determinación previa de HLA B*5701 y evitar si es positivo Precaución en insuficiencia renal Evitar inhibidores de la bomba de protones Mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL que tenofovir + emtricitabina + atazanavir/ritonavir
2 INTI + 1 lint	Tenofovir + emtricitabina + raltegravir*	<ul style="list-style-type: none"> Precaución en insuficiencia renal Coste muy superior a otras pautas preferentes
Alternativas		
2 INTI + 1 INNTI	Didanosina + lamivudina + efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> Descartar resistencia a efavirenz Precaución en pacientes que realizan tareas peligrosas (pueden presentar somnolencia, mareo y trastornos de la concentración) Evitar si hay alteraciones psiquiátricas y si se planea embarazo
	Zidovudina + lamivudina + efavirenz	El uso de didanosina puede asociarse a toxicidad mitocondrial mientras que la pauta con zidovudina conlleva mayor riesgo de desarrollo de lipodistrofia
2 INTI + 1 IP/r	Abacavir + lamivudina + fosamprenavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> Determinación previa de HLA B*5701 y evitar si es positivo Evitar en hiperlipidemias y riesgo cardiovascular elevado
	Tenofovir + emtricitabina + saquinavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> Saquinavir se asocia a prolongación del intervalo QT Precaución en insuficiencia renal
3 INTI	Zidovudina + lamivudina + abacavir (con o sin tenofovir)	<ul style="list-style-type: none"> Únicamente si no es posible otra pauta más potente Determinación previa de HLA B*5701 y evitar si es positivo Evitar en caso de anemia Mayor riesgo de fracaso virológico si CVP > 100.000 copias/mL Mayor riesgo de lipodistrofia
2 INTI + maraviroc	Zidovudina + lamivudina + maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> Determinación previa de tropismo viral (no utilizar si tropismo X4 o mixto) Evitar en caso de anemia Mayor riesgo de lipodistrofia

lint: inhibidores de la *integrasa*; INNTI: inhibidores no nucleosídicos/nucleotídicos de la *transcriptasa inversa*; INTI: inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la *transcriptasa inversa*; IP/r: inhibidores de la *proteasa* potenciados con ritonavir. * Pautas no respaldadas por todos los expertos
Fuente: modificado de GESIDA (2011)



considerarse tenofovir + lamivudina o didanosina + lamivudina. También puede considerarse didanosina + emtricitabina, pero su perfil de seguridad está tan bien definido como los anteriores. Otras combinaciones alternativas son zidovudina + lamivudina y zidovudina + didanosina.

En cuanto a las pautas con 3 INTI, únicamente se recomienda la asociación zidovudina + lamivudina + abacavir, con o sin tenofovir, y únicamente si no puede usarse otra pauta más potente (por ejemplo, 2 INTI + 1 INNTI).

Tabla 6. INTI y combinaciones comercializadas de los mismos

Principios activos	Dosis y presentación	Medicamentos®
Tenofovir disoproxil, fumarato	245 mg comp. recubiertos	Viread
Abacavir	300 mg comp. 100 mg/5 mL solución	Ziagen
Zidovudina	100, 250 y 300 mg cápsulas 300 mg comp. recubiertos 50 mg/5 mL solución 200 mg i.v. viales 20 mL 2 mg/mL solución perfusión	EFG, Retrovir
Didanosina	25, 50, 100 y 150 mg comp. masticables 125, 200, 250, 400 mg cápsulas 2 g polvo para solución oral	Videx
Estavudina	15, 20, 30 y 40 mg cápsulas 200 mg polvo para solución oral (1 mg/mL)	Zerit
Lamivudina	150 y 300 mg comp. cub. pelicular 25 y 50 mg/5 mL solución oral	Epivir
Emtricitabina	10 mg/mL solución oral	Emtriva
Combinación	Dosis y presentación	Medicamento®
Tenofovir disoproxil, fumarato/ emtricitabina/efavirenz	245/200/600 mg comp. recubiertos	Atripla
Tenofovir disoproxil, fumarato/ emtricitabina	245/200 mg comp.	Truvada
Abacavir sulfato/lamivudina	600/300 mg comp. cub. pelicular	Kivexa
Abacavir sulfato/lamivudina/ zidovudina	300/150/300 mg comp. recubiertos	Trizivir
Lamivudina/zidovudina	150/300 comp. recubiertos	Combivir

comp.: comprimidos; cub: cubierta; INTI: inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa

Entre los INNTI, en general se recomienda efavirenz frente a nevirapina, considerando el mayor número de estudios y experiencia con el primero (nivel C), además las pautas con efavirenz resultan más eficaces que con algunos IP. Sin embargo, si se sospecha que un paciente va a tener dificultades de cumplimiento (mala adherencia) es preferible evitar este grupo de medicamentos y optar por una pauta con 2 INTI y 1 IP/r, que evite el riesgo de seleccionar resistencias relevantes en caso de incumplimiento terapéutico y de fracaso virológico.

Entre los IP/r de primera elección pueden emplearse atazanavir o darunavir una vez al día o lopinavir 2 o una vez al día, ya que su potencia antiviral es similar con diferencias a nivel de tolerancia y perfil metabólico. Como alternativas, pueden emplearse fosamprenavir y saquinavir.

Si se trata de un virus R5 trópico y no es posible el tratamiento con INTI asociados a INNTI o IP/r, puede recurrirse al maraviroc, un **inhibidor del CCR5**.

Considerando su elevado precio, no se recomienda el empleo de **linc** (raltegravir) si es posible el tratamiento con otras combinaciones (2 INTI + 1 INNTI o 2 INTI + 1 IP/r). La aparición de este grupo permitió el inicio de estudios sobre pautas libres de INTI, que presentan una elevada toxicidad, pero cuyo coste/beneficio supone un escollo difícil de salvar en estos tiempos, pese a su eficacia y seguridad.

1.7.6. Modificación del tratamiento antirretroviral

Una vez iniciado el TAR, puede ser necesaria su modificación por fracaso virológico del tratamiento, por intolerancia a sus efectos adversos, o bien para simplificarlo.

NOTA

Aspectos farmacoeconómicos de la terapia antirretroviral

El coste económico y social que ha producido la infección por el VIH en nuestro país es considerable. Las nuevas terapias combinadas suponen una inversión de unos 7.000 euros anuales por paciente, que ha hecho que el gasto global en antirretrovirales en España sea actualmente de unos 750 millones de euros. Sin embargo, el ahorro por "años de vida ganada" y la reducción de complicaciones e ingresos hospitalarios son datos incontestables, que hacen que la terapia antirretroviral sea especialmente coste-efectiva.

RECUERDE

En los casos de infección por el VIH en que está indicado iniciar el tratamiento, las pautas de elección son combinaciones de al menos 3 fármacos que incluyan 2 INTI y 1 o 2 IP o 1 INNTI. Con la mayoría de estas combinaciones se consigue que la carga viral sea indetectable a las 48 semanas en el 60-70% de los casos.

- **Pautas preferentes:** 2 INTI + 1 INNTI o 2 INTI + IP/r.
- **Pautas alternativas:** 2 INTI + 2 IP (potenciados o no).
- **Pautas en caso de no poder utilizar INNTI o IP:** 3 INTI.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico pueden ser dependientes del paciente, de los fármacos o del virus.

Entre los factores dependientes del paciente, la adherencia al tratamiento es el más importante. La falta de adherencia es la causa más probable de fracaso virológico si no existen mutaciones de resistencia.

Entre los factores dependientes de los fármacos, aunque inicialmente la toxicidad de los medicamentos fue la causa más frecuente de fracaso por retirada del tratamiento, actualmente el fracaso se asocia a la potencia del régimen terapéutico adoptado, a niveles plasmáticos ineficaces debidos a malabsorción o a las interacciones y los errores en la dosificación.

Entre los factores dependientes del VIH, el más importante es la resistencia a los antirretrovirales, que resulta de la capacidad replicativa y la diversidad del virus y de la presión farmacológica. Las resistencias se transmiten y pueden comprometer la eficacia de los tratamientos de primera línea.

Si se detecta un fracaso en el tratamiento deben analizarse las causas (adherencia, interacciones, historia farmacológica, toxicidad que se haya presentado y mutaciones o resistencias previas). Antes de iniciar un rescate, debe insistirse en la importancia de la adherencia y subsanar específicamente las causas que motivaron el fracaso de la pauta anterior. El cambio de TAR por fracaso virológico debe hacerse lo antes posible, para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. Cualquier tratamiento de rescate que se proponga mantendrá el objetivo del inicial: conseguir una CVP indetectable (< 50 copias/mL). Para seleccionar la nueva combinación de medicamentos se debe realizar un análisis de resistencias, valorando el conjunto de mutaciones detectadas, y de tropismo, de forma que se consiga la máxima supresión de la replicación viral posible.

Se planteará nuevamente una combinación de 3 fármacos activos (si esto no fuera posible, 2 activos

y otros que mantengan cierta actividad pueden ser eficaces en la mayoría de los pacientes). Se evitarán los análogos de timidina en las combinaciones de rescate. El nuevo TAR debe ser cómodo, bien tolerado y lo menos tóxico posible. En un tratamiento de rescate se evitarán las interrupciones estructuradas, a fin de aumentar la eficacia del mismo. En caso de fracaso virológico, en pacientes en tratamiento de rescate sin más opciones se mantendrá el tratamiento buscando fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral sin añadir más resistencias, vigilando estrechamente las cifras de CD4+ y la CVP. En algunas circunstancias puede ser recomendable consultar con expertos en resistencias y TAR de rescate para conseguir un TAR con las máximas probabilidades de éxito.

La investigación de nuevos antirretrovirales ofrece nuevas esperanzas en los tratamientos de rescate.

1.7.7. Simplificación del tratamiento antirretroviral

Con la aparición de los INNTI y los IP/r se introdujo en la terapéutica del VIH la estrategia de **simplificación del TAR**, con el objetivo de mejorar la adherencia, prevenir o revertir algunos efectos adversos y mejorar la calidad de vida del paciente. Esta estrategia se traduce en el cambio de un esquema terapéutico eficaz por otro más sencillo que mantenga igualmente la supresión de la replicación viral. Actualmente los tratamientos de inicio son bastante más sencillos y adquieren mayor complejidad en caso de fracaso, quedando poco margen a la simplificación. Puede simplificarse una pauta de tratamiento reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos (recurriendo a fármacos coformulados) o el de tomas. Existen datos de algunos ensayos clínicos que avalan algunos tipos de simplificación. Cualquier otra no debe llevarse a cabo en la práctica clínica, sino evaluarse previamente en el seno de un ensayo clínico.

Debe tenerse claro que sólo puede plantearse una simplificación si no ha habido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico.

En pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos durante 6 meses y signos y síntomas de toxicidad por INTI puede simplificarse la pauta a lopinavir o darunavir potenciados con ritonavir en monoterapia.

Si no ha existido fracaso previo a INTI se puede sustituir el IP por INNTI (efavirenz, nevirapina) o abacavir (este último únicamente si no ha habido tratamien-



RECUERDE

Resistencias en el tratamiento antirretroviral

Las resistencias son más frecuentes cuando se utilizan los fármacos en monoterapia y cuando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es deficiente.

Las resistencias no necesariamente son cruzadas y se relacionan directamente con la duración del tratamiento.

Su incidencia se reduce cuando se asocian varios fármacos, incluso del mismo grupo, de ahí que la combinación de 2 INTI resulte una de las opciones terapéuticas de mayor interés.

La coformulación de fármacos en un mismo medicamento ha supuesto otra ventaja frente al desarrollo de resistencias, al evitar la monoterapia encubierta.



tos subóptimos previos con INTI). Está contraindicada la simplificación a abacavir asociado con tenofovir y lamivudina o tenofovir y didanosina.

En pacientes con riesgo cardiovascular elevado, la simplificación a atazanavir, potenciado o no con ritonavir, nevirapina o raltegravir puede añadir ventajas metabólicas.

En pacientes en primera pauta con IP y CVP indetectable se puede simplificar a una pauta 1 vez al día como:

- Tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz, o
- Didanosina + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz, o
- Tenofovir + emtricitabina + atazanavir (potenciado o no con ritonavir).

La sustitución de enfuvirtida (inhibidor de la fusión) por raltegravir (lint) en pacientes en situación de supresión viral se ha demostrado también como eficaz y segura.

1.7.8. Vigilancia de las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral

Al instaurar el tratamiento deben evitarse los fármacos que pudieran reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes. Durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas al TAR, especialmente en pacientes con comorbilidades predisponentes y tratados con otros fármacos que pudieran dar lugar a interacciones clínicamente significativas.

Recordemos que las reacciones adversas de mayor relevancia clínica son:

- La **toxicidad mitocondrial**, por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial, se asocia con los INTI derivados de timidina, como estavudina y, en menor medida, zidovudina y didanosina.
- Las **reacciones de hipersensibilidad** (normalmente exantema y, en casos raros, cuadros sistémicos graves, síndrome de Stevens-Johnson o necroepidermólisis tóxica) pueden darse con todos los antirretrovirales, aunque son mucho más frecuentes con abacavir y los INNTI.
- La **hepatotoxicidad** es el efecto específico de grupo más importante de los INNTI. Suele ser leve o moderada y raramente da lugar a hepatitis sintomática.
- La **nefrotoxicidad** debe considerarse especialmente si el paciente presenta otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, necesidad de otros fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal o cifras

bajas de CD4). Los fármacos más significativos en este sentido son tenofovir, que puede inducir toxicidad renal en algunos pacientes (suele revertir al suspender el fármaco), indinavir y, en menor medida, atazanavir, que pueden producir nefrolitiasis por depósito tubular de cristales. Se recomienda hacer un estudio elemental de orina con proteinuria y calcular la tasa de filtrado glomerular renal antes de iniciar el tratamiento, en la primera visita y anualmente, si no hay factores de riesgo, o cada 6 meses si los hubiera.

- Los **trastornos metabólicos** (dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus) son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados y con los análogos de timidina que con los demás INTI. Por el contrario, los lint (raltegravir) y los antagonistas del CCR5 (maraviroc) presentan el perfil metabólico más favorable. La dislipemia es el más frecuente de estos trastornos y se manifiesta con aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, sobre todo, de los triglicéridos, observándose un efecto variable en este sentido entre los IP. Indinavir y ritonavir son los IP más vinculados al desarrollo de resistencia a la insulina, sin observarse efectos significativos en este punto con los demás antirretrovirales. En cuanto a la aparición de diabetes, es el fenómeno menos frecuente y no se asocia a los IP en todos los estudios. Entre los INTI, el tratamiento con análogos de timidina (sobre todo estavudina) y, en menor medida, didanosina, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes. Aunque el riesgo cardiovascular se asocia a los mismos factores que la población general, tanto la infección por el VIH como algunas pautas de TAR pueden contribuir a aumentarlo. Por este motivo, es recomendable valorar el riesgo cardiovascular una vez al año. En cada visita de control, deben monitorizarse la glucemia y los lípidos plasmáticos en ayunas.

- Los **trastornos neuropsiquiátricos** no son en general frecuentes. Sin embargo, en el caso de efavirenz, el 50% de los pacientes presentarán mareos, somnolencia, confusión, ansiedad, despersonalización, alteraciones del sueño (sueños vívidos), etc. Aunque estos síntomas suelen remitir en 2-4 semanas, pueden obligar en algunos casos a suspender el tratamiento.

- El **síndrome de lipodistrofia** es uno de los efectos más temidos. Se caracteriza por la aparición de lipotrofia periférica (afecta a la grasa subcutánea en el rostro y las extremidades) y/o lipoacumulación perivisceral, abdominal y en mamas y cuello. Este fenómeno se asocia particularmente a los análogos de timidina (didanosina, zidovudina y estavudina), pero se ve afectado por otros factores. Las pautas con estavudina y zidovudina asociadas a IP y efavirenz se asocian a un

mayor riesgo de lipoatrofia, mientras que su sustitución por abacavir o tenofovir, o por pautas sin INTI la mejorarían.

- Existen datos que relacionan el TAR en el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en los pacientes infectados por el VIH, aunque no se ha establecido aún su relevancia clínica.

1.7.9. Manejo de las interacciones en el tratamiento antirretroviral

Los agentes antirretrovirales presentan un importante perfil de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, susceptible incluso de provocar interacciones entre los propios fármacos antirretrovirales. Los fármacos antirretrovirales son sustrato de uno o varios sistemas enzimáticos y se pueden comportar a su vez como inductores o inhibidores de los mismos. Deben incluirse en la historia clínica de cada paciente todos los medicamentos (incluidos productos naturales y complementos) y medicinas alternativas con los que esté siendo tratado, analizando las posibles interacciones y realizando los ajustes que sean necesarios. Si se administran dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas, debe considerarse la monitorización de sus niveles plasmáticos para evitar problemas de toxicidad o ineficacia. La relevancia de las interacciones puede verse incrementada por comorbilidades (insuficiencia renal o hepática).

Tanto en atención primaria como en la oficina de farmacia, los profesionales deben ser conscientes de la importancia que las interacciones pueden tener en estos pacientes. La prescripción y dispensación de medicamentos a un paciente con TAR siempre debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones por el riesgo que supone la pérdida de eficacia del mismo.



RECUERDE

Analizar el perfil de interacciones de los fármacos seleccionados para el tratamiento antirretroviral en el paciente concreto es, por tanto, una cuestión básica, como lo es revisar la influencia que pueda tener en la introducción de un nuevo medicamento (ya sea antirretroviral o no) en una pauta establecida. Un estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario de Liverpool y publicado en 2010 sobre interacciones en pacientes sometidos a TAR, registró interacciones clínicamente relevantes en el 27% de los pacientes estudiados. Algo más de un tercio de las mismas pasaron inadvertidas a los médicos que habían prescrito los tratamientos y sólo el 36% de las interacciones fueron identificadas de forma correcta por los médicos encargados; en concreto, las interacciones farmacológicas registradas podrían haber ocasionado una reducción de los niveles de fármacos antirretrovirales en el 15% de los pacientes. Se observó un amplio abanico de interacciones: con otros fármacos antirretrovirales, con antidepresivos, con antibióticos, con estatinas e incluso con drogas de abuso.



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Consideración de las interacciones con la terapia antirretroviral

La prescripción y dispensación de medicamentos a un paciente con tratamiento antirretroviral siempre debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones por el riesgo que supone la pérdida de eficacia del mismo.

Son ejemplos clásicos de interacciones de especial interés las producidas entre los antivirales y **medicamentos que puedan administrarse como automedicación**, como el caso de los **inhibidores de la proteasa** junto con los **inhibidores de la bomba de protones u otros antiácidos**, que al incrementar el pH gástrico provocan una disminución notable de las concentraciones plasmáticas de los antivirales al reducir su absorción y los niveles alcanzados podrían estar por debajo del rango terapéutico. Esta interacción es de especial relevancia en el caso de administración conjunta de atazanavir y omeprazol. Esta interacción no se ha descrito con darunavir y lopinavir. Los productos naturales tampoco están exentos de riesgo. Así, se ha descrito la contraindicación de la coadministración de los **INTI**, los **INNTI** o **maraviroc** con la **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), por el efecto inductor enzimático de esta última.

No olvidemos, sin embargo, que otras interacciones son beneficiosas, por ejemplo, como ya se ha mencionado en el capítulo de aspectos farmacológicos de los antivirales, la potenciación de los IP con ritonavir, que inhibe el metabolismo de los primeros, consiguiendo concentraciones más eficaces, disminuyendo su susceptibilidad al efecto inductor de otros medicamentos y reduciendo las restricciones dietéticas. El éxito de estas asociaciones ha abierto la puerta a la investigación de otros potenciadores.

Para la identificación de interacciones podemos recurrir a la consulta las fichas técnicas de los medicamentos y a diferentes bases de datos actualizadas, algunas de las cuales se recogen en las páginas web de interés recogidas al final del capítulo.

1.7.10. Adherencia al tratamiento antirretroviral

La falta de adherencia al tratamiento constituye la primera causa de fracaso terapéutico. Es esencial que el paciente sea consciente de su enfermedad, entienda el objetivo del tratamiento y la importancia de tomar la medicación de forma adecuada y continua y se sienta implicado tanto en la decisión de iniciarlo como en su cumplimiento.

Son muchos los factores descritos asociados a una mala adherencia. En general pueden clasificarse como:

a) *Factores sociales, económicos y educativos* (falta de apoyo social y/o familiar, falta de recursos, bajo nivel educativo).

b) *Factores relacionados con el equipo asistencial* (falta de recursos, falta de coordinación entre los profesionales implicados, falta de formación específica,



falta de accesibilidad, falta de formación en comunicación sanitario-paciente).

c) *Factores relacionados con el tratamiento* (efectos adversos, factores que dificultan o hacen desagradable la administración –tamaño, sabor–, número de dosis diarias, falta de adaptación a las preferencias del paciente).

d) *Factores relacionados con el paciente* (rechazo del diagnóstico, rechazo del tratamiento, olvidos, falta de formación acerca de la enfermedad y su tratamiento, temor a los efectos del tratamiento, falta de percepción de la relación riesgo/beneficio, comorbilidad psiquiátrica o abuso de drogas).

Deben establecerse estrategias específicas para actuar sobre cada uno de los factores detectados. Tanto la detección de factores como la valoración de las estrategias a seguir son difíciles de realizar y las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos clínicos que los contemplan son grandes, lo que dificulta alcanzar conclusiones con alto grado de evidencia.

En los pacientes con infección crónica, en los que no es necesario el inicio inmediato del tratamiento, la adherencia al tratamiento es una cuestión a abordar antes del mismo, preparando al paciente, identificando los posibles factores que podrían contribuir a una mala adherencia, en su caso, y actuando para corregirlos. El seguimiento y la evaluación permanente de la adherencia en todos los pacientes sometidos a TAR deben ser una constante para los profesionales implicados (médicos y farmacéuticos), como medida de prevención de fracasos y aparición de resistencias.

La estrategia de tratamiento directamente observado, como en el caso de la tuberculosis, ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento, pero los beneficios no se mantienen a largo plazo tras cesar la intervención. Esta es una muestra de que, incluso si la



RECUERDE

El concepto de adherencia al TAR contempla la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral.



NOTA

Adherencia al tratamiento.

La necesidad de combinar varios medicamentos para evitar la aparición de resistencias y mejorar el resultado terapéutico supuso uno de los peores inconvenientes al inicio de la terapia antirretroviral. Son ilustrativos los resultados de un estudio sobre adhesión al tratamiento en el que el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de adhesión superior al 95% fue superior entre los que recibían un régimen de un único medicamento: 47% entre los que tomaban un comprimido, 41% de los que tomaban dos y el 34% de los que recibían tres o más. Considerando los correspondientes porcentajes de pacientes que alcanzaron una adhesión superior al 90% fueron del 72%, 68% y 62%, respectivamente. Asimismo, los pacientes que consiguieron un nivel de adhesión superior al 95% tuvieron un 40% menos de probabilidades de ser ingresados en el hospital durante el periodo de estudio y, concretamente, tomar un régimen de una sola pastilla se relacionó con una tasa de hospitalizaciones un 24% menor.

adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas. Todo el equipo multidisciplinar (médicos, personal de enfermería, apoyo psicológico y farmacia hospitalaria) debe implicarse en el control de la adherencia. Este seguimiento, no sólo permite la detección de los problemas individuales, sino que da una perspectiva de la situación global en el ámbito de trabajo que permita elaborar estrategias concretas, tanto con los enfermos como en la estructura y funcionamiento del equipo.

El empleo de medicamentos que facilitan la administración de fármacos coformulados es una estrategia que



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Aspectos clave en la intervención farmacéutica al paciente VIH positivo.

La implicación de la farmacia hospitalaria en la atención al paciente VIH positivo, su integración en los equipos multidisciplinares y de gestión ha ido tomando cada vez más peso. Podemos destacar tres aspectos clave en esta intervención:

- **Adherencia al tratamiento:** explicar al paciente el concepto de adherencia y su importancia clínica, detección con el paciente de posibles problemas y propuesta de soluciones a problemas concretos (pastilleros, alarmas). La adherencia se valorará de forma periódica en cada visita.
- **Información al paciente:**
 - sobre los medicamentos: explicar las peculiaridades de conservación si las hubiera, la posible incidencia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación) y sus consecuencias, las conveniencias en cuanto a la dieta y el momento de la administración.
 - sobre la administración de la pauta: apoyar al paciente para facilitar una correcta administración, hacer coincidir las tomas con eventos cotidianos, facilitar diagramas que le ayuden a visualizar los momentos de administración en relación con sus hábitos de vida, etc.
- **Comunicación con el resto del equipo multidisciplinar:** facilitar al equipo clínico información sobre aspectos relacionados con los medicamentos y actualización de protocolos, análisis de problemas e información sobre pacientes concretos acerca de las interacciones y reacciones adversas relevantes que pudieran hacer necesario un ajuste de las dosis o la sustitución de un medicamento. Información periódica sobre adherencia a los tratamientos, intervención en los procedimientos de trabajo del equipo, control de los costes del TAR.

En cada uno de estos aspectos se desarrollan procedimientos y estrategias que faciliten la consecución de sus objetivos (registros de seguimiento de los pacientes, herramientas de valoración de la adherencia, medios de comunicación e información con el resto de los profesionales).


NOTA
Otras líneas de investigación**Las terapias avanzadas:**

- Desarrollo de linfocitos T CD4+ modificados genéticamente con el fin de eliminar alguno de los correceptores del VIH, como el CCR5, para un posterior trasplante autólogo y dificultar así la invasión viral.
- Estudio de linfocitos T CD4+ modificados genéticamente para expresar proteínas *Env* del VIH inadecuadas para éste; concretamente, se pretende inducir la producción de proteínas antisentido, bloqueando de esta manera la infectividad del VIH.

Inhibidores del proceso de dimerización de la transcriptasa inversa. Se están ensayando algunos péptidos con esta capacidad, que impedirían por tanto el proceso de ensamblado de los viriones. Los péptidos estudiados pueden ser activos frente a un amplio espectro de cepas del VIH, incluyendo algunas multiresistentes a fármacos antirretrovirales en uso.**Inhibidores de la histona desacetilasa,** que mantiene a las células en fase no proliferativa. Esto activaría a las células que actúan como reservorio natural del VIH (macrófagos, etc.). Al inducirse la transcripción del genoma viral, junto con el ADN celular, estas células se harían susceptibles a los antirretrovirales convencionales. El ácido valproico es el primer fármaco que se estudia bajo esta hipótesis, aunque los resultados no son muy favorables.

permite simplificar el TAR, mejora la adherencia global y reduce la posibilidad de selección de resistencias.

1.7.11. Las vacunas frente al virus de la inmunodeficiencia humana

Desde la detección del agente causal del sida a principios de los años 80 del pasado siglo, el desarrollo de una vacuna capaz de prevenir o limitar la infección por el VIH ha sido un objetivo permanente de la investigación científica.

Básicamente, se consideran dos tipos de vacunas frente al VIH, las preventivas y las terapéuticas.

Las **vacunas preventivas** se encuadran en el concepto tradicional de vacuna, en el sentido de proteger el contagio en personas sanas (VIH-) y evitar así la propagación de la pandemia, pero no permiten curar o amortiguar la sintomatología de la enfermedad. Por otro lado, y dada la complejidad observada hasta el momento, no se descarta que pudieran ser necesarias varias vacunas con acción complementaria para alcanzar un resultado aceptable.

Las **vacunas terapéuticas** buscan tratar a los pacientes ya infectados.

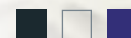
La producción fisiológica de anticuerpos neutralizantes por el propio sistema inmune de los pacientes infectados se considera como el mejor método de protección frente a la infección por el VIH. Sin embargo, además de que los virus actúan selectivamente sobre las células implicadas en la defensa inmunológica, el VIH presenta una extraordinaria variabilidad genética y una elevada tolerancia a las mutaciones, todo lo cual le confiere una gran capacidad para evadir la respuesta inmune, facilitando la persistencia viral. Por si todo esto fuera poco, las dos glucoproteínas de la cubierta viral, la *gp120* y la *gp41*, que constituyen las únicas dianas posibles para los anticuerpos neutralizantes,

están protegidas parcialmente por un escudo de N-glicanos entrelazados y otras estructuras que dificultan el acceso de los anticuerpos a las zonas de unión neutralizante (epítomos) de dichas glucoproteínas.

Afortunadamente, no todo es negativo en este aspecto, ya que comienzan a vislumbrarse ciertas debilidades en este escudo protector de la cubierta del VIH, susceptibles de ser utilizadas en el diseño de vacunas específicas. Por otro lado, el suero procedente de algunos pacientes seropositivos muestra una potente capacidad neutralizante del VIH, lo que parece indicar la existencia de algún mecanismo inmunológico específico aún no conocido capaz de enfrentarse eficazmente a la invasión viral. Concretamente, los linfocitos B –que no son objetivo preferente del VIH– podrían ser estimulados para provocar la respuesta frente al VIH.

Uno de los motivos que justifican la falta de resultados en la búsqueda de vacunas frente al VIH es la disgregación en el esfuerzo investigador. Por ello, se han desarrollado iniciativas para coordinar este esfuerzo. Una de las más conocidas es la denominada Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH, que ha publicado un nuevo plan científico, en el que se hace un llamamiento para acelerar los esfuerzos a fin de probar nuevos candidatos a vacunas en ensayos de gran tamaño. Este plan apunta como prioridades máximas conseguir una mejor integración, dentro de los estudios de nuevas vacunas, de la última información proveniente de la ciencia básica y los ensayos en curso y un mejor uso de la información procedente de los estudios preclínicos y de otras áreas de la investigación científica.

El fracaso en 2007 de la vacuna contra el VIH basada en un vector *adenovirus* supuso un duro golpe para este proceso, provocando el cuestionamiento de los principios básicos de la investigación. Quedan por responder importantes cuestiones como: ¿qué cambios en el sistema inmunitario producidos tras la vacunación se correlacionan con la protección frente al VIH? o ¿tales


Tabla 7. Clasificación taxonómica de los herpesvirus que afectan a los humanos

Subfamilia	Género	Especies	Nombre común	Enfermedades
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	VHH-1	VHS-1	<ul style="list-style-type: none"> · Gingivostomatitis herpética · Herpes labial · Queratoconjuntivitis herpética
		VHH-2	VHS-2	Herpes genital
	Varicellovirus	VHH-3	WZ	<ul style="list-style-type: none"> · Varicela · Herpes zóster
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	VHH-5	Citomegalovirus	<ul style="list-style-type: none"> · Mononucleosis · Retinitis · Hepatitis
	Roseolovirus	VHH-6	Virus de la <i>roseola infantum</i>	Exantema súbito
		VHH-7	Herpesvirus humano de tipo 7	<ul style="list-style-type: none"> · Similar a la roséola · Puede reactivar el VHH-6
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	VHH-4	VEB	<ul style="list-style-type: none"> · Mononucleosis infecciosa · Linfoma de Burkitt · Carcinoma nasofaríngeo
	Rhadinovirus	VHH-8	KSHV	<ul style="list-style-type: none"> · Sarcoma de Kaposi · Enfermedad de Castleman multicéntrica · Linfoma primario de cavidades

EBV: virus de Epstein-Barr; VHH-1, VHH-2...: virus del herpes humano de tipo 1, de tipo 2...; VHS-1, VHS-2: virus del herpes simple de tipo 1 y de tipo 2; KSHV: virus del sarcoma de Kaposi; WZ: virus de la varicela-zóster
Fuente: ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses (2009)

cambios indican la existencia de un mecanismo a través del cual el sistema inmunitario protege frente a la infección por VIH, de tal manera que pueda aprovecharse para el posterior desarrollo de vacunas?

Hacer un ensayo clínico de confirmación de eficacia y seguridad (fase 3) fácilmente supera los 100 millones de dólares de coste, con lo que es difícil plantear nuevos ensayos si no se terminan de aclarar los conceptos fundamentales a nivel molecular. El desarrollo de una vacuna frente al VIH tiene una complicación adicional frente a cualquier vacuna para otros virus o bacterias: el VIH actúa selectivamente sobre muchas de las células del sistema inmunológico implicadas en la producción de la respuesta inmune. Por ello, es necesario determinar con gran precisión cuál es el complejo mecanismo por el que el VIH escapa al control inmunológico natural.

2. Herpes

2.1. Definición

Los herpesvirus pertenecen al orden *Herpesvirales* y a la familia *Herpesviridae*, que se subdivide en 3 subfamilias, entre las que al menos 8 especies afectan al hombre (Tabla 7). Los virus del herpes humano (VHH) afectan a las superficies mucocutáneas, al SNC y en ocasiones a algunas vísceras.

Son muy ubicuos y afectan a un porcentaje importante de la población ocasionando usualmente enfermedades leves aunque molestas. Una peculiaridad de estos organismos es que son capaces de permanecer en estado latente tras la infección primaria (ya sea en las neuronas ganglionares –neurotrópicos–, como en los linfocitos –linfotrópicos–) y dar lugar a infecciones recurrentes en situaciones de inmunodepresión (Figura 7). En sujetos inmunodeprimidos pueden causar enfermedades graves e incluso mortales.

2.2. Ciclo biológico de los herpesvirus

Los herpesvirus son ADN virus con una estructura compleja (Figura 8). Poseen una nucleocápside icosaédrica que contiene el ADN viral como una doble hélice. Las proteínas de la superficie viral se comportan como antígenos. La nucleocápside está recubierta por el tegumento, que contiene proteínas virales y enzimas que van a intervenir en la replicación, y éste por una bicapa lipídica proveniente de la membrana de la célula hospedadora.

Una vez en contacto con la célula hospedadora, su bicapa lipídica se fusiona con la membrana celular y la cápside migra al núcleo, uniéndose a su membrana e integrando el genoma viral.

Podemos ver este proceso con más detalle en el caso del virus del herpes simple (VHS), uno de los

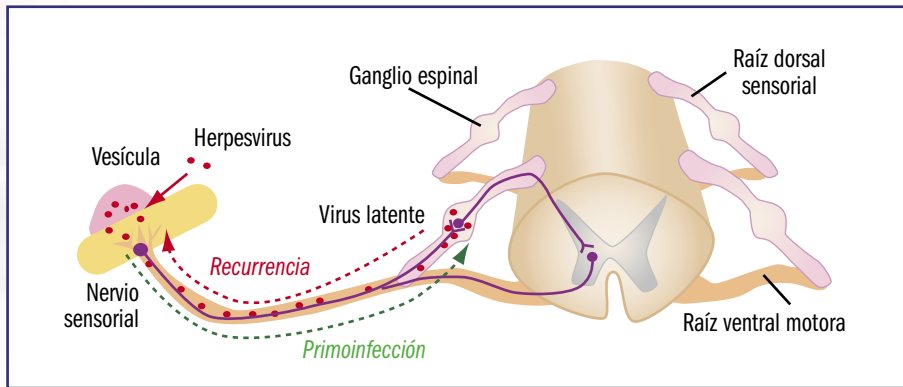


Figura 7. Primoinfección y recurrencia en los herpesvirus.

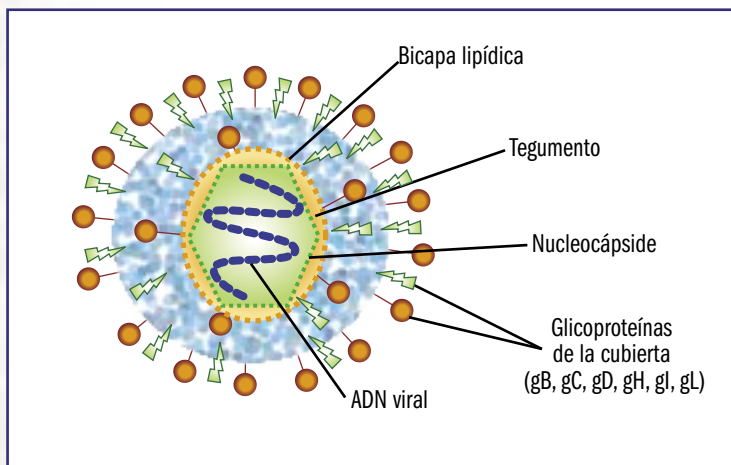


Figura 8. Esquema de un herpesvirus.

más estudiados. La glicoproteína C del VHS interactúa con los proteoglicanos de la superficie celular. A esta primera interacción, le sigue otra específica de la glicoproteína gD con los receptores que denominamos *mediadores de la entrada de herpesvirus* (HVEM). Estos receptores celulares responden normalmente a factores de crecimiento nervioso y al factor de necrosis tumoral. La intervención entonces de otras glicoproteínas virales (gB, gH, gI y gL) facilita la fusión de las membranas celular y viral. La cápside, acompañada de algunas proteínas del tegumento,

NOTA

Las **infecciones herpéticas** son muy frecuentes en todo el mundo y su incidencia aumenta con la edad. La mayor parte de los adultos son portadores de alguno de estos virus, o en ocasiones de varios de ellos, aunque la mayoría de estas infecciones son latentes y sólo se manifiestan en determinadas circunstancias (inmunosupresión transitoria, enfermedades concomitantes, etc.).

migra aprovechando la maquinaria de transporte celular hacia el núcleo, donde el genoma, junto con algunas proteínas como α -TIF, es de alguna forma inyectado al núcleo a través de un poro.

El ADN viral se transcribe a ARN mediante una *ARN polimerasa* celular. La transcripción de los genes virales depende de la presencia de proteínas virales y de factores nucleares celulares. Se condiciona así la

posibilidad de replicación e infección lítica, la secreción viral asintomática o el mantenimiento en latencia.

2.3. Herpes simple

Se han descrito dos subtipos, VHS-1 y VHS-2, con una homología de aproximadamente el 50%.

La infección se transmite por contacto directo con las secreciones contaminadas.

Pueden identificarse mediante el análisis de *endonucleasas* de restricción y los patrones de *endonucleasas* permiten identificar la filiación de los aislamientos y reconocer el origen de un brote epidémico.

2.3.1. Patogenia

La exposición de las mucosas o las soluciones de continuidad en la piel permiten la penetración del virus en las células epidérmicas y dérmicas, donde se multiplica. Su presencia desencadena una respuesta inmunitaria local que limita la diseminación. Si alcanzan una tasa de replicación adecuada, acceden a las terminaciones nerviosas próximas. La nucleocápside migra a través del axón al cuerpo de la neurona ganglionar (el VHS-1 fundamentalmente en el trigémino y los cervicales y el VHS-2 en los sacrales). El virus se introduce en el núcleo, donde puede multiplicarse y diseminarse, o bien permanece en estado de latencia. La reactivación del virus en el ganglio sensitivo puede dar lugar a excreción viral asintomática o a un cuadro de recurrencia. Las lesiones características, ya sea en primoinfección como en recurrencia, son vesículas superficiales que contienen células multinu-

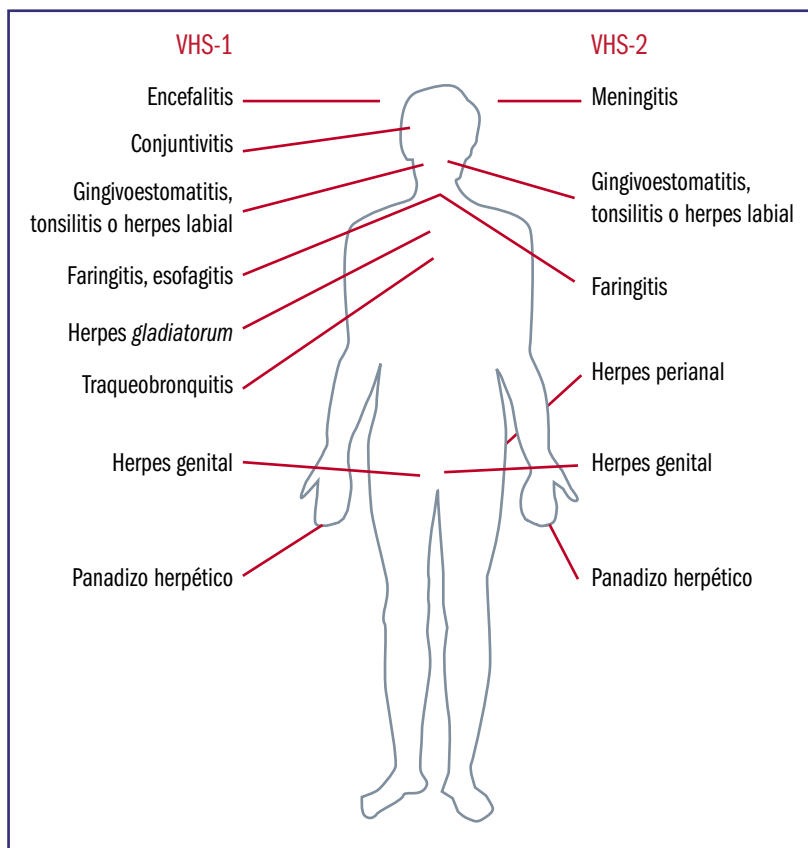
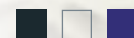


Figura 9. Presentaciones clínicas de la infección por VHS-1 y VHS-2.

cleadas, edematosas con inclusiones intranucleares características (Cowdry tipo A). La recurrencia va a estar condicionada tanto por factores virales como del hospedador.

2.3.2. Manifestaciones clínicas

Los herpesvirus tipos 1 y 2 dan lugar a lesiones mucocutáneas que se caracterizan por la aparición de vesículas que se ulceran rápidamente. La infección primaria da lugar a manifestaciones más graves que las recurrentes.

Ambos tipos pueden dar lugar a infecciones primarias orofaciales o genitales por contacto con las secreciones que los contienen. El VHS-1 se encuentra fundamentalmente en la saliva y el VHS-2 en las secreciones genitales.

En la **Figura 9** se muestran las presentaciones clínicas más frecuentes asociadas a cada tipo de virus.

La **gingivostomatitis herpética** es una manifestación de infección por VHS-1 más frecuente en niños que en adultos. En estos últimos suele ser más

leve y se asocia principalmente a **faringoamigdalitis**. Se transmite por el contacto con saliva infectada. Las lesiones se extienden en la mucosa oral, la lengua y los labios (la contaminación con saliva puede extender la infección a la zona perioral). Puede aparecer fiebre y gingivitis y, lógicamente, anorexia. Esto se acompaña de linfadenopatía regional sensible. Tras la infección, el cuadro agudo suele durar aproximadamente una semana, aunque los síntomas pueden mantenerse otras 2 semanas más y la liberación viral durante 3.

La **faringoamigdalitis herpética** (fiebre, malestar, dolor de garganta) puede deberse al VHS-2 por contacto orogenital y coincidir o no con herpes genital. En menos del 10% de los pacientes pueden aparecer lesiones labiales y orales.

El **herpes labial** es la manifestación más frecuente de infección recurrente por VHS-1. Presenta síntomas prodrómicos característicos (dolor, quemazón y hormigueo), que se siguen de la aparición de pápulas eritematosas que evolucionan a vesículas intraepidérmicas, pústulas y úlceras. La mayoría de los pacientes presentan menos de 2 episodios al año, pero algunos pueden padecer muchos más. La liberación viral es máxima en las primeras 24 horas del cuadro agudo, pero puede durar hasta 5 días.

En cuanto al **herpes genital primario**, la gravedad y la tasa de recurrencia van a depender de varios factores, como son el tipo de virus, la inmunidad previa frente al mismo, el género y el estado inmunitario del paciente. El herpes genital puede deberse tanto a VHS-1 como a VHS-2, aunque la mayoría de los casos (85-90%) y las recurrencias se asocian fundamentalmente a VHS-2. La reactivación, ya sea subclínica o asintomática, es más frecuente en el VHS-2 que en el VHS-1. El 60% de los pacientes con el VHS-2 sufrirá recurrencias en el primer año tras la infección primaria.

La gravedad y la duración de los síntomas, tanto locales como sistémicos, es mayor en el primer episodio y mucho menor en las recurrencias. Los antecedentes de infección orolabial por el VHS-1 protegen de la infección genital por este virus, pero no frente al VHS-2, aunque la existencia de anticuerpos frente al VHS-1 puede disminuir la gravedad de los síntomas de la in-

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA****Recomendaciones al paciente con herpes genital**

- Absténgase de relaciones sexuales o emplee preservativo para evitar el contagio a la pareja.
- Elija ropa holgada y, a ser posible, de algodón para reducir el roce, facilitar la transpiración y acelerar la curación de las lesiones.
- Es importante mantener el área lo más seca posible para favorecer la cicatrización de las lesiones (restringir el uso de cremas).
- El picor puede aliviarse con baños fríos o tibios de agua con sal (1 cucharada/600 mL).
- Si las lesiones son muy dolorosas, puede aplicarse sobre las mismas frío (hielo, compresas) y administrar analgésicos.
- Beba gran cantidad de líquido para diluir la orina. Si tiene dolor intenso al orinar, puede aliviarlo hacerlo en un baño frío o tibio.
- Una vez superado el episodio es posible que tengan lugar recurrencias en el futuro. Si vuelven a aparecer lesiones, debe tratarlas de forma inmediata.

fección por el VHS-2. Tanto los síntomas como las complicaciones son más graves en mujeres. La mayoría de los casos son asintomáticos. El periodo de incubación del herpes genital primario es de unos 3-7 días. Puede producirse fiebre, dolor de cabeza, malestar y mialgia. Los síntomas locales incluyen dolor, picor, disuria, flujo vaginal y uretral y linfadenopatía sensible.

En la mujer, las vesículas herpéticas aparecen en los genitales externos (labios mayores y menores, vestíbulo e introito vaginal). En las áreas húmedas, la ruptura de las vesículas da lugar a úlceras sumamente sensibles. La mucosa vaginal aparece inflamada y edematosa. El cérvix puede estar comprometido en el 70-90% de los casos, pudiendo presentar estos casos mucosa ulcerosa o necrótica. Algunas pacientes únicamente manifiestan cervicitis. Puede aparecer uretritis, sobre todo por el VHS-1, que puede dar lugar a disuria grave e incluso a retención urinaria. El virus puede detectarse en la orina.

En el varón, las vesículas aparecen a lo largo del pene, en el glande y el prepucio y, en ocasiones, en el escroto, las nalgas y los muslos. En las áreas secas las lesiones forman pústulas que posteriormente se secan. La uretritis herpética se observa en el 30-40% de los pacientes y se caracteriza por disuria grave y flujo mucoide. La práctica del coito anal puede facilitar la infección del área perianal y el recto, dando lugar a proctitis herpética.

Tanto en hombres como en mujeres, las lesiones ulcerosas se mantienen durante 4-15 días hasta que se forma la costra y tiene lugar la reepitelización. En el curso de la enfermedad aparecerán nuevas lesiones en el 75% de los pacientes. La liberación viral en el herpes genital se produce a lo largo de una media de 12 días.

Un cuadro grave de herpes genital primario suele relacionarse con una mayor frecuencia de recurrencias y mayor duración de las mismas.

El **herpes genital recurrente** suele estar asociado a síntomas prodrómicos como sensibilidad, dolor y quemazón en el lugar de erupción y, en algunos pacientes, una fuerte neuralgia sacral ipsilateral.

En los varones, el herpes genital recurrente se manifiesta con una o más áreas con vesículas agrupadas a lo largo del pene, el prepucio o el glande. Presentan dolor moderado y las lesiones se curan en 7-10 días. No suele darse uretritis. La frecuencia y la gravedad de las recurrencias disminuyen con el tiempo.

En la mujer, las vesículas se localizan en los labios (mayores y menores), el introito vulvar y el periné. La liberación de virus suele mantenerse durante unos 5 días y las lesiones, normalmente muy dolorosas, se curan en 8-10 días.

La infección genital materna puede dar lugar, por vía transplacentaria, a infección congénita en el neonato (que se presenta en las primeras 48 horas de vida) o transmitirse en el parto (infección perinatal). El carácter asintomático de la mayoría de los casos de infección materna dificulta el diagnóstico y tratamiento de los niños. Las infecciones neonatales serán más graves si se trata de primoinfección materna y más leves si son recurrencias. La presentación de la infección en neonatos es muy variable; puede presentarse de forma localizada u ocasionar formas diseminadas que pueden ser mortales. La **infección congénita** es la que tiene peor pronóstico, pese al tratamiento. Se manifiesta con ictericia, hepatoesplenomegalia, trastornos de la coagulación, bajo peso, microcefalia, hidrocefalia, convulsiones, fiebre o hipotermia, coriorretinitis y presencia de vesículas y lesiones dérmicas cicatriciales. La **infección perinatal** se manifiesta entre los 7 y 20 días de vida y se presenta en, aproximadamente, el 30% de los casos de forma *diseminada*, similar a la congénita e igualmente con mal pronóstico. Un 30% más de los casos puede cursar con *encefalitis* (que puede además aparecer como complicación en la primoinfección en cualquier etapa de la vida). En neonatos la encefalitis da lugar a una mortalidad del 50% y dejará secuelas neurológicas en todos los supervivientes. El 35% de los casos de infección perinatal se presentarán de *forma localizada* (en piel, ojos y faringe). La afección ocular puede provocar cataratas y coriorretinitis, pero en general estas formas localizadas tienen buen pronós-

**RECUERDE**

A la hora de **combatir la transmisión sexual o perinatal del herpes simple** debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes no reconocen la sintomatología de la infección genital y hay hasta un 6% de casos de infección genital por herpes simple que son realmente asintomáticos.



tico. La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es del 65%, que se reduce al 25% con el tratamiento antiviral.

No debemos olvidar que las situaciones de inmunodepresión conllevan un mayor riesgo de enfermedad diseminada y muerte.

2.3.3. Tratamiento de la infección por herpes simple

En primer lugar, consideraremos la **profilaxis** de la infección. Para evitar la transmisión debe evitarse todo contacto con las lesiones herpéticas y se aislará a los pacientes con lesiones extensas.

La transmisión vertical perinatal en caso de herpes genital se evitará, si la infección es activa en el momento del parto, realizándolo por cesárea. Asimismo, está indicada la cesárea en aquellas mujeres que presentan excreción del virus en la secreción vaginal, aun siendo asintomáticas. Si la infección en la mujer se detecta tras la rotura de membranas (más de 4 horas), la cesárea no garantiza ya que se evite la infección en el neonato. Tanto el recién nacido infectado, como el que sea sospechoso de serlo, debe aislarse junto con su madre.

Las infecciones por herpes simple deben tratarse lo antes posible. Las opciones terapéuticas en cada caso se resumen en la **Tabla 8**. En el caso de infección genital primaria, la alternativa más eficaz por su mayor biodisponibilidad parece ser el valaciclovir, 1 g/3 veces al día, o bien 200 mg de aciclovir 5 veces al día, durante 5-10 días. En los casos de queratitis se emplearán formulaciones oftálmicas de aciclovir o trifluridina.

La eficacia relativa del tratamiento antiviral en las infecciones recurrentes por herpes simple no complicadas (por ejemplo, la clásica calentura) es bastante limitada. La sintomatología de la infección en pacientes inmunocompetentes suele ser leve y de corta duración, por lo que el tratamiento con aciclovir de las infecciones recurrentes, ya sea por vía tópica u oral, se considera sólo de eficacia moderada. En casos de herpes genital, el inicio temprano del tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir parece dar mejores resultados que con aciclovir. En casos de herpes genital de alta recurrencia, la administración crónica de 400 mg de aciclovir 2 veces al día o 500 mg de valaciclovir 1 vez al día reduce la frecuencia de recurrencias en, aproximadamente, un 90%.

En pacientes en condiciones de inmunosupresión puede emplearse tanto aciclovir como valaciclovir en el tratamiento de infecciones mucocutáneas. Para la administración oral, valaciclovir presenta mejor biodisponibilidad. En infecciones graves (encefalitis o infecciones neonatales) el tratamiento de elección será aciclovir (10 g/kg

/8 h). En el compromiso ocular neonatal, además, debe agregarse idoxuridina al 1% o vidarabina al 3%. Esto debe extenderse a los recién nacidos con lesiones locales de piel o faringe y a los pacientes con encefalitis aunque no haya compromiso clínico ocular. En los neonatos asintomáticos expuestos al virus, se recomienda hacer cultivo viral entre las 24-48 horas posteriores al nacimiento, observación clínica directa y profilaxis con aciclovir.

En cuanto al tratamiento de la infección activa, el aciclovir se reserva para las infecciones herpéticas graves como la infección neonatal, la encefalitis y en inmunocomprometidos. No debe ser utilizado en las infecciones localizadas que no revisten gravedad, pues debe evitarse al máximo la posibilidad de que el virus se haga resistente a él. La dosis recomendada es 30 mg/kg/día fraccionada cada 8 horas por vía i.v. durante 14 a 21 días. Con este tratamiento se ha observado la disminución de la mortalidad de las formas más graves y la diseminación de las formas localizadas.

2.4. Virus de la varicela-zóster

El virus de la varicela-zóster (VVZ) produce dos entidades clínicas distintas: la varicela, en la primoinfección, que se manifiesta como una erupción exantemática generalizada, y el herpes zóster o herpes zona, consecuencia de la reactivación del VVZ latente, que se hace más frecuente con la edad (sobre todo a partir de los 60 años) y se manifiesta con lesiones localizadas.

2.4.1. Epidemiología

La **varicela** es una infección universal y sumamente contagiosa. En los climas templados, se producen brotes epidémicos durante el invierno y el principio de la primavera. Su **incidencia** es muy alta; se estima que más del 90% de la población ha padecido la enfermedad antes de los 15 años. La mitad de los casos se observa en niños entre los 5 y los 9 años de edad.

La **transmisión** del virus se produce de persona a persona fundamentalmente por vía respiratoria, por contacto con las secreciones respiratorias de un infectado o, también, por contacto directo o inhalación de aerosoles del fluido de las vesículas de la piel debidas tanto a la varicela como al zóster. Se replica localmente en oronasofaringe y se disemina por el sistema fagocítico mononuclear, accediendo al torrente sanguíneo. La viremia se refleja en la extensión de las lesiones de la varicela por toda la superficie corporal.

Tiene un **periodo de incubación** de 14-15 días, que puede alargarse en casos de inmunodepresión.

Tabla 8. Tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple

Tipo de infección	Cuadro clínico/situación	Tratamiento	
Infecciones mucocutáneas	Herpes genital	Disminución de la transmisión	· Valaciclovir 500 mg 1 vez/día
		Primo infección	· Aciclovir oral (200 mg 5 veces/día o 400 mg 3 veces/día × 10-14 días) · Valaciclovir oral (1 g 2 veces/día × 10-14 días) · Famciclovir oral (200 mg 2 veces/día × 10-14 días)
		Herpes sintomático recurrente	Aciclovir oral (200 mg 5 veces/día o 400 mg 3 veces/día × 5 días)
		Profilaxis de recurrencias	· Aciclovir oral (200 mg 3-4 veces/día o 400 mg 2 veces/día o 800 mg/día) · Famciclovir oral (200 mg 2 veces/día) · Valaciclovir oral (menos de 9 episodios: 500 mg/día; más de 9 episodios: 1 g/día o 500 mg 2 veces/día)
	Infecciones orolabiales	1.º episodio sintomático	· Aciclovir oral (200 mg 4-5 veces/día o 400 mg 3 veces/día × 10-14 días) · Famciclovir oral (250 mg 2 veces/día × 10-14 días) · Valaciclovir oral (1 g 2 veces/día × 10-14 días)
		Episodios recurrentes	· Aciclovir o penciclovir tópico · Valaciclovir oral (1 g 2 veces/día × 1 día o 500 mg 2 veces/día × 3 días)
		Profilaxis de recurrencias	· Aciclovir oral (400 mg 2 veces/día × 5-10 días)
	Panadizo herpético	Aciclovir oral (200 mg 5 veces/día × 7-10 días)	
	Proctitis por VHS	· Aciclovir oral (400 mg 5 veces/día × 10-14 días) · Inmunodeprimidos o infección grave: aciclovir i.v. (5 mg/kg/8 h)	
	Infecciones oculares por VHS	· Administración local de trifluorotimidina, vidarabina, idoxiuridina, aciclovir, ganciclovir, penciclovir, interferón · Están contraindicados los corticoides	
Inmunodeprimidos	Primeros episodios o recurrencias	· Aciclovir i.v. (5 mg/kg/8 h × 7-14 días) · Aciclovir oral (400 mg 4 veces/día × 7-14 días) · Famciclovir oral (500 mg 3 veces/día × 10-14 días) · Valaciclovir oral (500 mg 2 veces/día × 7-14 días)	
		Trasplante	· Aciclovir i.v. (5 mg/kg/8 h) · Valaciclovir oral (500 mg 2 veces/día) · Aciclovir oral (400-800 mg 3-5 veces/día)
	Profilaxis de recurrencias	Trasplante de médula y riñón	· Valaciclovir oral 2 g/día (evitar también infección por citomegalovirus)
VIH		· Famciclovir oral (500 mg 2 veces/día) · Valaciclovir oral 4 g/día en tratamiento crónico provoca púrpura trombocitopénica (evitar)	
Infección del SNC	Encefalitis	Aciclovir i.v. (10 mg/kg/8 h; 30 mg/día, durante al menos 10 días)	
	Meningitis aséptica	No se han publicado estudios: aciclovir i.v. (10-30 mg/kg/8 h, durante al menos 10 días)	
	Radiculopatía	No se han publicado estudios: aciclovir i.v.	
Infección neonatal por VHS	· Aciclovir oral (60 mg/kg/día en 3 dosis × 21 días) y vigilar recidivas · Aciclovir oral en suspensión 3-4 meses		
Infecciones viscerales	Esofagitis	· Aciclovir i.v. (15 mg/kg/día) · Famciclovir o valaciclovir oral en situaciones de menor inmunodepresión	
	Neumonitis	No se han publicado estudios: aciclovir i.v. (15 mg/kg/día)	
Infección diseminada por VHS	Aciclovir i.v. (10 mg/kg/8 h) (no hay evidencias de que disminuya el riesgo de muerte)		
Eritema multiforme	· Aciclovir oral 400 mg/2-3 veces/día · Valaciclovir 500 mg 2 veces/día		
Profilaxis quirúrgica ^a	48 horas antes de la intervención y durante 3 días: · Aciclovir i.v. (3 mg/kg) · Aciclovir oral 800 mg 2 veces/día · Valaciclovir 500 mg 2 veces/día · Famciclovir 250 mg 2 veces/día		
Infecciones por VHS resistente a aciclovir	Foscarnet i.v. (40 mg/kg/8 h)		

SNC: sistema nervioso central; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

^a Antes de aplicar técnicas que se asocian con reactivación de la infección por VHS (cirugía vertebral, dermoabrasión con láser, descompresión de las raíces del trigémino)



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Cuidados al niño con varicela

Las lesiones de la varicela no suelen dejar cicatriz, ya que suelen ser intraepiteliales. Es necesario **prevenir el rascado**, ya que la rotura traumática de las vesículas y la sobreinfección bacteriana sí pueden afectar a la capa basal y originar cicatrices.

Para mitigar el picor pueden aplicarse antipruriginosos, dar baños con agua templada y aplicar compresas húmedas.

El **periodo de transmisibilidad** oscila entre 1-2 días antes del comienzo del exantema y 4-5 días después (más en inmunodeprimidos), cuando se forma la costra en las lesiones.

El **herpes zóster** es una enfermedad esporádica, debida a la reactivación del virus latente (VVZ) generalmente muchos años después del desarrollo del cuadro clínico inicial de varicela.

La **incidencia** anual del herpes zóster en la población sana inmunocompetente oscila desde el 0,4-1,6 por mil en menores de 20 años hasta el 4,5-11 por mil en mayores de 80 años. La incidencia de la neuralgia postherpética oscila entre el 10 y el 70% dependiendo de los estudios, viéndose incrementada con la edad, el sexo femenino o la localización oftálmica. En la mayoría de los pacientes no encontramos antecedentes de exposición reciente, en relación al contacto con otras personas infectadas por VVZ. Se ha sugerido que, aproximadamente, el 2% de los pacientes con herpes zóster presentarán un segundo episodio de infección.

2.4.2. Manifestaciones clínicas

La **varicela** suele ser una enfermedad benigna de la infancia caracterizada por un exantema vesiculoso.

El **herpes zóster** se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y se asocia generalmente a un intenso dolor.

Las lesiones cutáneas evolucionan hacia la curación espontánea en torno a los 10 días desde el inicio del cuadro; las vesículas primero se hacen hemorrágicas, se rompen con un exudado turbio y posteriormente se costrifican. Cuando las costras se secan y caen, los pacientes en general no presentan lesiones residuales aunque, en algunos casos, sobre todo si ha habido manipulación de las lesiones, se producen cambios pigmentarios en la piel y lesiones cicatriciales.

Las **lesiones asociadas al VVZ** son histológicamente idénticas a las provocadas por el VHS-1: vesículas que afectan a la epidermis y la dermis, repletas de células con inclusiones intranucleares.

En la varicela, las vesículas pueden ser intraepiteliales y, por tanto, la cicatrización se produce mediante regeneración sin que queden cicatrices. En la varicela grave pueden aparecer hemorragias focales sobre y alrededor de las lesiones ampollares.

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana, consecuencia de la excoiación de las lesiones por rascado, por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*.

Durante la varicela, los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales donde permanecerán en estado latente. La reactivación ocasional de estos virus dará lugar a un cuadro de herpes zóster. El estudio histológico de los correspondientes ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zóster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocitaria.

En más de la mitad de los casos se presentan **prodromos** que anteceden entre 2 y 4 días a las lesiones dérmicas (pero pueden adelantarse incluso 3 semanas). Estos prodromos consisten en hiperestésias, parestésias, sensación de quemazón, disestésias y/o prurito a lo largo de la zona afectada, generalmente siguiendo un dermatoma.

Las distintas regiones afectadas dan lugar a diferentes **presentaciones clínicas** del herpes zóster.

La presentación más frecuente (62%) es la clásica **culebrilla**, que afecta con mayor frecuencia a los **segmentos torácicos** (fundamentalmente T3 y T6) y, en menor medida, lumbares (14%) o cervicales (11%).

La afectación de la rama oftálmica del trigémino (presentación de aproximadamente el 8% de los casos) da lugar al **herpes zóster oftálmico**. Las lesiones pueden acompañarse de quemosis y queratoconjuntivitis. Cuando las lesiones asientan sobre un ala nasal se debe pensar siempre en la posibilidad de una queratitis o iridociclitis y se hace necesaria la consulta al oftalmólogo.

Pueden encontrarse otras localizaciones menos frecuentes (5%). Si se localiza en el ganglio geniculado, la erupción vesicular se asienta en el meato auditivo externo y en el pabellón auricular y se asocia a pérdida de gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Cuando se acompaña de afectación



NOTA

Durante la fase prodrómica, el herpes zóster puede causar problemas diagnósticos y entrar en el **diagnóstico diferencial** de enfermedades como la cardiopatía isquémica, la pleuritis y las neumonías, las discopatías y las radiculopatías vertebrales; también se deben considerar varias patologías genitourinarias y gastrointestinales. Para complicar más el diagnóstico, algunos pacientes pueden tener síntomas prodrómicos sin la aparición posterior de las lesiones dérmicas características, situación conocida como *zoster sine herpes* que puede hacer más difícil el estudio de estos pacientes.

del VII par conduce a la parálisis facial (**Síndrome de Ramsay-Hunt**). En estos pacientes puede demostrarse irritación meníngea concomitante hasta en la mitad de los casos, caracterizada por una pleocitosis mononuclear discreta e hiperproteinorraquia del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Pueden aparecer **lesiones cutáneas aisladas, lejos del dermatoma afectado**. En el 2-10% de los pacientes normales con herpes zóster se produce un incremento significativo de la viremia que se traduce en la aparición de más de 20 lesiones no asociadas al dermatoma afectado, en un solo brote y sin el polimorfismo de la varicela. En sujetos inmunodeprimidos la presencia de este tipo de lesiones generalizadas debe alertar de la posibilidad de aparición de manifestaciones neurológicas y viscerales que pueden llegar a ser graves, y mortales en un bajo porcentaje de casos.

En el herpes zóster se observa la aparición de un infiltrado denso predominantemente mononuclear en los ganglios sensoriales. Las neuronas y sus células de sostén presentan típicas inclusiones intranucleares herpéticas y algunas neuronas pueden sufrir necrosis y desaparición.

La complicación crónica de la infección por el VZV más común es la llamada **neuralgia postherpética**, definida por una persistencia del dolor tras 1-3 meses desde la resolución de las lesiones dérmicas. Esta situación es muy rara en personas jóvenes y su frecuencia aumenta progresivamente hasta afectar a más de un 50% de los pacientes mayores de 50 años. Los pacientes refieren quemazón intensa y dolor lancinante de características radicales. El dolor puede ser constante o desencadenado por estímulos como el tacto,

Tabla 9. Formas de aparición raras o infrecuentes con curso atípico

- El **herpes zóster atípico** (*zoster sine herpette*) es un cuadro raro en el que la reactivación del virus y su diseminación ocurren desde el inicio sin acompañarse de erupción vesicular focal
- La **afección motora**, con debilidad muscular en el mismo segmento que la afección cutánea, se produce en menos del 5% de los pacientes
- La **encefalomielitis** es una situación que se vincula con el herpes zóster de diseminación cutánea. Es muy rara, (más frecuente en ancianos e inmunodeprimidos), pero presenta una mortalidad asociada próxima al 70%
- El **síndrome de Guillain-Barré** puede presentarse de 2 días a 2 semanas después de la aparición del zóster, es más frecuente entre los 40 y los 60 años y causa una parálisis flácida generalizada debido a una polirradiculopatía
- La **hemiplejía contralateral tardía** es una complicación del herpes zóster oftálmico, debida a la presencia de lesiones en los segmentos proximales de las arterias cerebrales anterior y media, que ocasionan un infarto distal. Puede aparecer semanas o meses después del brote y se manifiesta con déficit motor o sensitivomotor brusco, acompañado o no de afasia

el frío o el calor (incluso la presión de la ropa o de las sábanas puede desencadenar dolor). La neuralgia postherpética es generalmente un problema autolimitado en el tiempo; los síntomas tienden a disminuir de manera progresiva hasta desaparecer. Menos de un cuarto de los pacientes presentan dolor tras pasar 6 meses desde la aparición de las lesiones y menos del 5% presentan dolor 1 año después de la reactivación del VZV.

Fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, el VZV puede replicarse en órganos como el pulmón o el cerebro. La afectación pulmonar se caracteriza por **neumonitis intersticial**, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del SNC da lugar a **encefalitis**, con imágenes histopatológicas de manjitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis virales. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis por el VHS, son raras en la infección por el VZV. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalea, fiebre, fotofobia, meningitis y vómitos.

La inflamación de la médula ósea (**mielitis transversa**) es rara, pero puede producirse en la infección por VZV y otros herpesvirus.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar además **lesiones viscerales necrotizantes** graves similares a las que se observan en el herpes diseminado, a menudo asociadas a otras infecciones oportunistas.

En la **Tabla 9** se resumen otras presentaciones clínicas menos frecuentes, pero cuya incidencia puede aumentar en situaciones de inmunodepresión.



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Algunos grupos de pacientes son más susceptibles al VZV

- **Población adulta con cáncer** (en particular los afectados por la enfermedad de Hodgkin u otros linfomas): presentan una incidencia 10 veces superior a la de la población general y el 40% de ellos desarrolla diseminación cutánea, con un riesgo de entre un 5 y un 10% de sufrir otras complicaciones del herpes zóster (neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis, etc.), aunque incluso en estos enfermos es raro que sea mortal. En estos pacientes el cuadro no sólo es más grave sino de mayor duración (se prolonga hasta 3 semanas).
- **Receptores de un trasplante de médula ósea**: tienen un riesgo significativamente elevado de contraer una infección por el VZV. El 45% de los casos sufrirá diseminación cutánea o visceral. La tasa de mortalidad es del 10% y la neuralgia postherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por el VZV sufridas en los primeros 9 meses siguientes al trasplante. En los pacientes infectados, la aparición simultánea de una enfermedad de injerto contra huésped aumenta la posibilidad de diseminación, de muerte o de ambas.
- **Trasplantados renales**: tienen un riesgo del 8-10% de padecer herpes zóster. El curso de la infección suele ser benigno, sin diseminación grave.

Algunos ensayos clínicos atribuyen también a la pregabalina (7 mg/12 h) y la gabapentina (900 mg/12 h) una disminución de la alodinia y el dolor asociado a la neuralgia postherpética. El empleo de corticoides junto con el tratamiento antiviral no se recomienda de rutina, aunque en algunos estudios se haya demostrado eficaz la asociación de aciclovir con prednisona, ya que se incrementa la aparición de efectos adversos.

Considerando la incidencia de la **neuralgia postherpética**, debe tenerse especial precaución e instaurar lo antes posible (antes de las 72 horas) tratamiento antiviral en pacientes mayores de 50 años, en todos los casos de afectación oftálmica u ótica e inmunosupresión y en aquellos con condiciones dermatológicas que pudieran complicar el cuadro (por ejemplo, atópicos). No se ha determinado si el tratamiento antiviral reduce la incidencia de la neuralgia postherpética, pero sí que la instauración temprana de tratamiento en la infección por herpes zóster reduce la intensidad del dolor y la duración de la neuralgia postherpética. Una vez establecido el cuadro, los fármacos de elección son los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina y la pregabalina, habiéndose demostrado la mayor eficacia de algunas combinaciones (por ejemplo gabapentina + nortriptilina) frente a la monoterapia.

Los pacientes con herpes zóster oftálmico se remitirán al oftalmólogo. Esta situación se tratará con analgésicos, atropina y aciclovir.

2.5. Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) se caracteriza por no ser exclusivo del hombre. Hay distintos virus con especificidad de especie que afectan a gran variedad de hospedadores. También resulta característica la citopatología a la que da lugar. La infección por el CMV humano da lugar a importantes defectos congénitos y, en niños mayores y adultos, a un amplio abanico de trastornos que varían desde la infección subclínica asintomática, hasta un síndrome

mononucleósico en sujetos sanos y una enfermedad grave diseminada en pacientes inmunodeprimidos.

2.5.1. Epidemiología

El CMV tiene distribución mundial. Su **transmisión** no es fácil, exige de la exposición íntima repetida o prolongada. El virus puede estar presente en la leche, la saliva, las heces y la orina, el semen o las secreciones cervicouterinas. Son muy frecuentes las infecciones perinatales (durante el parto) e infantiles (en las guarderías). En adolescente y adultos jóvenes puede transmitirse sexualmente. Su presencia en los órganos sólidos justifica las infecciones primarias por CMV en receptores de trasplantes y puede igualmente transmitirse por transfusión de sangre completa o hemoderivados con leucocitos viables.

El sujeto infectado probablemente mantiene el virus de por vida, en estado latente, pudiendo darse con frecuencia síndromes de reactivación si se produce un deterioro de la inmunidad mediada por células T.

2.5.2. Patogenia

El CMV recibe su nombre de su capacidad de modificar las células epiteliales infectadas incrementando notablemente su tamaño. En estas células se observan inclusiones intranucleares excéntricas y en ocasiones inclusiones citoplasmáticas más pequeñas. Pueden encontrarse células citomegálicas en distintos órganos (glándulas salivares, pulmón, hígado, riñón y glándulas suprarrenales, páncreas y SNC) en los que pueden permanecer en estado latente, reactivándose ante situaciones de inmunodepresión (por enfermedad o inducidas por medicación, especialmente la que suprime la función de los linfocitos T).

La infección por CMV desencadena una respuesta inmune celular que implica monocitos macrófagos,



ATENCIÓN FARMACÉUTICA

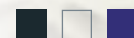
Prevención de la infección por CMV en pacientes de riesgo

Los CMV son comunes en los lactantes y los niños en edad preescolar, entre los que se transmiten fácilmente, al igual que a sus cuidadores y familiares. Algunas **medidas higiénicas** pueden ayudar a prevenir el contagio a las personas para las que esta infección supone mayor riesgo: las **embarazadas** (por el daño que puede ocasionar al feto) y las **personas inmunodeprimidas** (sida y otras inmunodeficiencias, trasplantados, etc.).

El virus puede encontrarse en los leucocitos y, por tanto, en **sangre**, en algunos **tejidos** y excretarse durante un tiempo en la **saliva** y la **orina** de los sujetos infectados, por lo tanto es esencial evitar el contacto con estos medios y tener una escrupulosa higiene si puede estarlo, así como cuidar la limpieza de los objetos que pudieran estar en contacto con ellos.

Recomendaciones a todos los grupos de riesgo:

- Lávese bien las manos tras cambiar los pañales de un bebé o si ha tocado su saliva.
- No comparta alimentos, cubiertos o cepillos de dientes con niños pequeños.
- Evite besar a menores de 6 años en la mejilla, puede hacerlo en la frente y no hay problema en abrazarlos.
- Los objetos en contacto con la orina o la saliva de un bebé (por ejemplo, cambiadores o juguetes) pueden limpiarse con agua y jabón o con una solución de agua y lejía (9:1), aclarándolos bien con agua a continuación.



linfocitos T y células plasmáticas. Puede provocar también reacciones inmunopatológicas (como la formación de inmunocomplejos) que compliquen la enfermedad por CMV, dando lugar a glomerulopatías.

2.5.3. Manifestaciones clínicas

La **infección congénita**, resultado de la infección, primaria o recurrente, durante el embarazo, puede tener graves consecuencias, sobre todo cuando se trata de una infección primaria en la madre. Las manifestaciones en el feto pueden pasar inadvertidas (infección subclínica) o, fundamentalmente en los casos de infección primaria, dar lugar a lesiones graves que pueden llegar a provocar el aborto o dejar secuelas importantes que conducen a la muerte perinatal o a la discapacidad. Aproximadamente el 5% de los fetos infectados puede sufrir enfermedad por inclusiones citomegálicas, que se caracteriza por la aparición, en la mayoría de los casos, de petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En un 30-50% se observan lesiones en el SNC (calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, microcefalia, lesiones del nervio oftálmico y auditivo y/o retinitis) que ocasionarán la muerte del 30% de los afectados y lesiones muy graves en el 90%. Si bien la mayor parte de las infecciones no presentan clínica al nacer, entre el 5 y el 25% de los niños infectados presentarán alteraciones psicomotoras, auditivas, visuales o dentales en los primeros años.

La **infección perinatal** suele ser asintomática, pero en prematuros se asocia a neumonitis intersticial, frecuentemente coincidente con otras infecciones oportunistas (*Chlamydia*, *Pneumocystis*).

La **infección en pacientes inmunocompetentes**, ya sea primaria o recurrente, rara vez es grave. La mayoría de las veces es asintomática, pero algunos pacientes pueden manifestar un síndrome mononucleósico y, en algunos casos, pueden aparecer complicaciones como miocarditis, hepatitis y encefalitis. También se ha asociado a la aparición del síndrome de Guillain-Barré.

Los **individuos con inmunodepresión** (sometidos a trasplante de órganos, con sida u otras inmunodeficiencias), constituyen el otro gran grupo de riesgo en cuanto a la infección por CMV. Tanto las infecciones primarias como recurrentes van a ser graves en estos pacientes. En ellos puede manifestarse: fiebre, neutropenia, mialgia, neumonía intersticial, hepatitis, gastritis, colitis, encefalitis y retinitis. Puesto que es una infección bastante extendida, en los trasplantes de órganos debería tenerse en cuenta tanto la situación del donante como la del receptor, para evitar trasplantes de seropositivos a seronegativos, reduciendo a sí la tasa de infección primaria postrasplante.

2.5.4. Tratamiento de la infección por citomegalovirus

No existen muchas alternativas y éstas presentan además bastantes limitaciones. Los fármacos de elección serán los inhibidores selectivos de la *ADN polimerasa* viral ganciclovir y valganciclovir y, en caso de resistencia a éstos, foscarnet o el INTI cidofovir (**Tabla 10**). Los primeros se ven limitados por su mielotoxicidad y los últimos presentan una notable nefrotoxicidad y no se dispone de preparados orales.

Se ha observado una tasa de respuesta del 90% en pacientes con sida tratados con ganciclovir por retinitis o colitis debida al CMV.

Por el contrario, en pacientes trasplantados no resulta tan eficaz en monoterapia, aunque en algunos estudios se han obtenido tasas de respuesta del 50-70% asociadas a inmunoglobulina específica frente al CMV (no disponible en España).

El tratamiento profiláctico con ganciclovir estaría indicado en pacientes receptores de trasplante de alto riesgo (seropositivos al CMV antes o con cultivos positivos después del trasplante). En los pacientes con sida avanzado, en los que son muy frecuentes las recidivas, pueden establecerse regímenes de mantenimiento.

En el caso de infecciones con afección del SNC, la opción más razonable es el foscarnet, ya que es el que alcanza concentraciones más altas en el LCR.

En pacientes con sida, foscarnet puede presentar también ventajas por su efecto antirretroviral intrínseco.

En cuanto a la infección congénita, aún hay dudas acerca de si se debe suministrar o no tratamiento. Un ensayo clínico en fase II sugiere algún beneficio con el tratamiento con ganciclovir, pero considerando sus efectos adversos no se recomienda de rutina.

Tanto ganciclovir como valganciclovir y foscarnet requieren ajustar la dosis en caso de disfunción renal. Cidofovir está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 55 mL/min o proteinuria ≥ 100 mg/dL y durante el tratamiento se deben valorar los valores de la creatinina y los niveles de proteínas en la orina.

2.6. Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB/VHH-4) se identificó en los años 60 del siglo pasado como el causante de la mononucleosis infecciosa o "enfermedad del beso" y se asocia además a la aparición de distintos tipos de cáncer (carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y, en sujetos inmunodeprimidos, el linfoma de células B).

2.6.1. Epidemiología

Se considera que el 95% de la población mundial está infectada y ha desarrollado anticuerpos frente a este virus, que afecta exclusivamente a los seres humanos. Se transmite fundamentalmente por contacto con la saliva, pero se han descrito también la transfusión sanguínea y el trasplante de médula ósea como vías de transmisión. En los países en desarrollo afecta en mayor medida a niños y adolescentes y la mononucleosis es menos prevalente (la infección es asintomática). En los países desarrollados, la mayoría de los sujetos no tienen contacto con el VEB hasta la adolescencia. El virus provocará mononucleosis infecciosa en el 35-50% de estos casos. Los síntomas de esta enfermedad normalmente desaparecen en un mes o dos. Sin embargo, el virus permanece latente en algunas células de la garganta y de la sangre durante el resto de la vida del individuo. El virus puede reactivarse periódicamente sin que haya síntomas visibles de enfermedad.

2.6.2. Patogenia

La primera fase de infección consiste en la replicación viral (fase lítica) en células faríngeas y linfocitos B. Los viriones liberados invadirán estructuras vecinas, como las glándulas salivares o el tejido linfoide nasofaríngeo, donde continuarán replicándose. Cuando accede al torrente circulatorio (viremia) infecta el hígado, el bazo y los linfocitos B de memoria, en los que se mantendrá en estado latente, con una expresión restringida de genes virales que ayuda a evadir la respuesta inmunológica. La acción de los linfocitos CD4+ y CD8+ es esencial en el control de la fase lítica y la infección crónica.

2.6.3. Manifestaciones clínicas

La infección en lactantes y niños pequeños suele ser asintomática o bien cursar con faringitis leve, a la que en ocasiones se añade amigdalitis. Sin embargo, en ocasiones, la infección primaria da lugar a la mononu-

Tabla 10. Medicamentos indicados en el tratamiento de la infección por citomegalovirus

Principio activo	Medicamento®	Presentación	Posología
Ganciclovir	Cymevene	500 mg inyectable	<p>Infecciones por CMV que pongan en peligro la vida o que afecten gravemente a la visión de los pacientes inmunodeficientes</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Inicial:</i> 5 mg/kg, perfusión i.v. a velocidad constante (1 h de duración), cada 12 h (10 mg/kg/día) × 14-21 días · <i>Mantenimiento:</i> 6 mg/kg/día × 5 días/semana, o bien 5 mg/kg/día × 7 días/semana <p>Los pacientes con sida pueden requerir tratamiento de mantenimiento indefinido</p> <p>Tratamiento precoz preventivo de infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos con alto riesgo de desarrollar la infección</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Inicial:</i> 5 mg/kg cada 12 horas × 7-14 días · <i>Mantenimiento:</i> 6 mg/kg/día × 5 días/semana, o 5 mg/kg/día × 7 días/semana <p>Las pautas de inicio y mantenimiento dependerán del órgano implicado, del estado serológico del paciente antes del trasplante y del tratamiento inmunosupresor empleado</p>
Valganciclovir	Valcyte	250 mg/5 ml polvo para sol oral 100 ml 450 mg comp. con cubierta pelicular	<p>Retinitis por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Inducción:</i> 900 mg 2 veces/día × 21 días (si se aumenta la duración aumenta el riesgo de mielotoxicidad) · <i>Mantenimiento:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV: 900 mg de valganciclovir 1 vez/día - Si la retinitis empeora: reiniciar inducción (considerar posible resistencia viral) <p>Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido</p> <ul style="list-style-type: none"> · 900 mg 1 vez/día, comenzando dentro de los 10 días del trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante · En el caso del trasplante de riñón, la profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante
Foscarnet	Foscavir	24 mg/mL vial 250 ml	<p>Retinitis por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Inicial:</i> perfusión intermitente de 60 mg/kg durante 1 h cada 8 h o 90 mg/kg durante 2 h cada 12 h × 2-3 semanas (ajustar la dosis según la función renal) · <i>Mantenimiento:</i> 90-120 mg/kg durante 2 h 1 vez/día <p>Infecciones por CMV en el tracto gastrointestinal superior e inferior</p> <p>90 mg/kg durante al menos 2 h cada 12 h</p> <p>Tratamiento de inducción en infecciones mucocutáneas por VHS resistentes a aciclovir</p> <p>40 mg/kg durante 1 h cada 8 h</p>
Cidofovir	Vistide	375 mg/5 mL inyectable	<p>Retinitis por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Inicial:</i> 5 mg/kg en perfusión i.v. a velocidad constante 1 h 1 vez/semana × 2 semanas consecutivas · <i>Mantenimiento:</i> 2 semanas después de finalizar la inducción de 5 mg/kg en perfusión i.v. a velocidad constante (1 h) 1 vez/2 semanas

CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple



cleosis infecciosa aguda (fiebre, faringitis –odinofagia–, adenopatías y linfocitosis) que suele remitir en 2-6 semanas, pero a los 6-12 meses de la infección primaria pueden producirse recurrencias que pueden asociarse a corto plazo al síndrome de fatiga crónica y a depresión. Si aparecen complicaciones (**Tabla 11**), éstas se manifestarán ya en la segunda semana de infección y, en algunos casos, van a ser las únicas manifestaciones de la mononucleosis. El 10% de los pacientes puede padecer una sobreinfección bacteriana secundaria a la faringitis inicial. La infección por VEB puede ser especialmente grave en algunos pacientes con patologías previas, como la enfermedad de Duncan (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X), en los que desencadena una serie de fenómenos linfoproliferativos letales. La mononucleosis aguda es la causa de la muerte de la mayoría de los afectados, pero también de la de otros pacientes sin alteraciones inmunitarias previas evidentes.

La deficiente función de las células T en individuos inmunodeprimidos da lugar a manifestaciones clínicas peculiares. El virus ejerce un efecto de inmortalización de los linfocitos B que conduce a una linfoproliferación anormal que puede dar lugar a distintas manifestaciones, dependiendo de los órganos afectados y de si es poli- o monoclonal.

En los pacientes trasplantados, la medicación inmunosupresora (muromonab, ciclosporina, tacrolimus y dosis altas de esteroides) aumenta el riesgo de padecer **síndromes linfoproliferativos** inducidos por VEB. En los pacientes con sida son también frecuentes los tumores asociados al VEB. Los linfomas son el segundo cáncer más frecuente en pacientes con sida, si bien no todos se deben al VEB. Los principales tumores asociados al VEB son el linfoma cerebral primario, el linfoma de Burkitt (la mitad de los cuales se deben al VEB) y el linfoma de Hodgkin. En sujetos seropositivos al VIH, pero también en otras inmunodeficiencias, se ha descrito una situación denominada leucoplasia oral pilosa, que presenta lesiones características en el borde de la lengua, en las que se detecta replicación del VEB y cuya presencia se asocia en seropositivos

Tabla 11. Posibles complicaciones asociadas a la mononucleosis infecciosa tras la infección por VEB

Tipo	Complicaciones	Comentarios
Hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia hemolítica autoinmunitaria · Trombopenia · Granulocitopenia 	La anemia se observa en el 2% de los casos. Se resuelve en unos meses pero pueden darse casos graves con hemoglobinuria e ictericia
Esplénicas	Rotura esplénica	Se observa en el 1-2% de los pacientes. Se debe a la infiltración de la cápsula fibrosa del bazo por linfocitos atípicos y monocitos, que la hacen más frágil
Hepáticas	Hepatitis aguda	Puede ser fulminante
Biliares	Colestasis	Puede dar lugar a ictericia
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> · Encefalitis · Meningitis · Parálisis del VII par craneal · Neuritis periférica · Mielitis · Síndrome de Guillain-Barré · Psicosis 	La mayor parte de los casos se resuelven sin secuelas
Cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> · Pericarditis · Miocarditis 	Son raras y se presentan con anomalías electrocardiográficas
ORL	Obstrucción de las vías altas	Consecuencia de la hiperplasia del tejido linfoide (amígdalas y adenoides)
Pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> · Neumonitis intersticial · Neumonía · Derrame pleural 	
Otras	<ul style="list-style-type: none"> · Eritema nodoso · Eritema multiforme · Vasculitis · Nefritis intersticial · Síndrome de astenia crónica 	Muy poco frecuentes

ORL: otorrinolaringológicas; VEB: virus de Epstein-Barr

a una más rápida progresión a sida. El VEB está presente también en los linfocitos del infiltrado pulmonar en niños con sida que padecen neumonitis intersticial crónica, aunque no está demostrada la relación de causalidad con este síndrome, que pudiera ser debido a un efecto directo del VIH.

2.6.4. Tratamiento

El tratamiento de la fase lítica de la infección es posible con fármacos inhibidores de la ADN polimerasa (por ejemplo, aciclovir), sin embargo no disponemos de medicamentos que puedan actuar sobre el VEB en fase latente, esto explica por qué en algunos ensayos clínicos la administración oral o i.v. con aciclovir suprime momentáneamente la excreción salivar del virus, pero no afecta a otros parámetros de la enfermedad. Sin embargo, en situaciones de infección grave o fenómenos linfoproliferativos relacionados con el VEB sí se describen casos que responden al tratamiento antiviral. El fármaco de elección, considerando su per-

fil más favorable de efectos adversos es el aciclovir (10 mg/kg cada 8 h).

En dosis de 400 a 800 mg, 5 veces al día, aciclovir se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la leucoplasia oral pilosa (aunque se producen numerosas recidivas) y en algunos casos de infección crónica activa.

Limitado, como hemos visto, el abordaje con antivirales, el tratamiento de la mononucleosis infecciosa se basará en medidas de soporte, reposo y analgesia.

La fiebre y el dolor pueden tratarse con paracetamol y/o AINE y se recomienda un consumo abundante de líquido y reposo relativo para reducir el riesgo de rotura esplénica.

En caso de obstrucción de la vía respiratoria, afectación miocárdica o neurológica, así como anemia hemolítica y trombocitopenia grave pueden administrarse corticosteroides. Por el contrario, deben evitarse si

no hay complicaciones, puesto que pueden facilitar la sobreinfección bacteriana.

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante asociados al VEB no responden a los antivirales y su abordaje debe orientarse a reducir la inmunosupresión en la medida de lo posible. En algunos pacientes han sido eficaces el interferón alfa y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab –MabThera®–), o el aporte por venoclisis de células T citotóxicas específicas frente al VEB (HLA compatibles).

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Javier Sánchez-Rubio Ferrández, farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria, por su ayuda en el desarrollo y la revisión de la sección de sida incluida en este capítulo.

3. Bibliografía

3.1. Sida

Back D, Gibbons S, Wilkins E, Burger D, Shapiro J, Marzolini C, et al. HIV Drug Interactions website. Disponible en: www.hiv-druginteractions.org (acceso: 14-12-2010).

Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de Casos de Sida. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registros autonómicos de casos de sida. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS_Informe_semestral.pdf (acceso: 20/5/2011).

Centro Nacional de Epidemiología. Sistemas de información sobre nuevos diagnósticos de VIH autonómicos. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Nuevos diagnósticos del VIH en España periodo 2003-2009 (Actualización 30 Junio 2010). Noviembre de 2010. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/nuevos_diagnosticos_ccaa.pdf (acceso: 20/5/2011)

Cohen C, Shambraw D, Ruane P, Lion R, DeJesus E, Liu H, et al. Single-tablet, fixed-dose regimen of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 achieves a high rate of virologic suppression and GS-9350 is an effective booster. San Francisco: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2 2010: abstract 58LB.

Daar ES. Emerging resistance profiles of newly approved antiretroviral drugs. *Top HIV Med* 2008; 16 (4): 110-6.

Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, Khoo SH. Recognition of risk of clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1419-21.

Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 10.ª ed. Antares; 2010.

German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (3): 323-9.

Giraldo NA, Amariles P, Gutiérrez FJ, Monsalve M, Faus MJ. Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana: actualización 2009. *Farmacia Hospitalaria* 2010; 34 (2): 90-3.

Grupo de VIH de la SEFH. 7.º Seminario de Atención Farmacéutica. Jornadas de Atención Farmacéutica al paciente con VIH. Libro de Ponencias. GlaxoSmithKline S.A.; 2007.

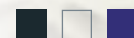
Ibarra O, Ardèvol M, Castillo I, et al. Farmacoterapia de la infección por VIH. En: Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH. Módulo II. SEFH; 2006.

Lodi S, Kücherer C, Bakken Kran AM, Masquelier B, d'Arminio Monforte A, Gill J, et al. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in patients starting antiretroviral therapy within the first year of HIV infection. *J Int AIDS Soc* 2010, 13 (Suppl. 4): 04doi:10.1186/1758-2652-13-S4-04.

Martín Mazuelos E, Aller García AI. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Suppl. 1): 40-5.

Montefiori DC, Mascola JR. Neutralizing antibodies against HIV-1: can we elicit them with vaccines and how much do we need? *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4 (5): 347-51.

Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández Mj, et al. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria* 2010, 34 (5): 237-50.



- Morillo Verdugo R, Serrano López de las Hazas JL; Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente VIH de la SEFH. Una década del grupo VIH-SEFH: evaluando el progreso, identificando obstáculos y renovando el compromiso. *Farmacia Hospitalaria* 2010; 34 (5): 215-7.
- ONUSIDA. Hacia el acceso universal. Informe sobre los progresos realizados. 2010. Disponible en: http://www.who.int/hiv/access-formedia/summary_es.pdf (acceso: 20/05/2011).
- Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización: enero 2011). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dconconsensos.asp?apnv0=pcientifica&ap> (acceso: 20/05/2011).
- 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; 2011. pp. 1-166. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf (acceso: 19-04-2011).
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. *AIDSinfo*; 2010. pp. 1-117. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> (acceso: 19-05-2011).
- Sax PE, Meyers JL, Mugavero MJ, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. *J Int AIDS Soc* 2010; 13 (Suppl. 4): 03doi:10.1186/1758-2652-13-S4-03.
- Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Infección VIH no diagnosticada: situación en España. Febrero 2011. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/InformeVIHNoDiagnosticado.pdf>. (acceso 20/05/2011).
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304 (3): 321-33.
- UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance; UK CHIC Study Group. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (9): 1275-85.
- Wilkin TJ, Shalev N, Tieu HV, Hammer SM. Advances in antiretroviral Therapy. *Topics HIV Med* 2010; 18 (2): 66-92.
- Yilmaz A, Verhofstede C, D'Avolio A, Watson V, Hagberg L, Fuchs D, et al. Treatment intensification has no effect on the HIV-1 central nervous system infection in patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 16: 16.

3.2. Herpes

- Corey L. Virus del herpes simple. En: Harrison's. Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill; 2006. pp. 1151-9 (en español).
- De Andrés JA, Asensio JM, Villanueva VL, Garví M. Utilización de pregabalina en neuralgia postherpética refractaria a terapia convencional. *Rev Soc Esp Dolor* 2008; 6: 377-81.
- González-Escalada JR. Gabapentine for the management of post-herpetic neuralgia. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 9-15.
- Hervás Angulo A, Forcén Alonso T. Herpes zóster y neuralgia postherpética. *Fisterra. Guías clínicas* 2011; 11 (41). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guías2/herpes.asp>. (acceso: 4-5-2011).
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. 6.ª ed. Elsevier España; 2006.
- Murray P. Microbiología médica. Vol II. 2.ª ed. Ed. Harcourt Brace; 2000.
- Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Postherpetic Neuralgia Study Group. Pain* 2001; 94 (2): 215-24.
- Stamminger T. Viral infections. En: *Clinical Pharmacology*. Sirtori et al. eds. Ed. McGraw Hill International 2000: 433-454.
- Withley RJ. Infecciones por el virus varicela-zóster. En: Harrison's. Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill; 2006. pp. 1159-62 (en español).

4. Páginas web de interés

4.1. Sida

- GESIDA: <http://gesida.seimc.org>
- HIV Vaccine Enterprise: <http://www.hivvaccineenterprise.org/scientific-strategic-plan>
- Programa on line de interacciones de los antirretrovirales (GESIDA, Red Española de Investigación en Sida, SEISIDA y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria): <http://www.interaccioneshiv.com>
- Universidad de Liverpool sobre interacciones de los antirretrovirales: <http://www.hiv-druginteractions.org/>

4.2. Herpes

- Herpes Viruses Association: <http://www.herpes.org.uk/>
- Instituto suizo de bioinformática. Base de datos Viralzone: http://www.expasy.org/viralzone/all_by_protein/176.html#tab7
- International Committee on taxonomy of viruses: <http://talk.ictvonline.org/>
- Microbiología e inmunología on line. Universidad de Carolina del Sur: <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/herpes.htm>
- Patient UK y PatientPlus. Información al paciente y a profesionales sanitarios: <http://www.patient.co.uk/doctor/Human-Herpes-Viruses.htm>

