

## **RECOMENDACIONES DEL PNS SOBRE MANEJO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA INFECCION VIH.**

Rosa Polo<sup>1</sup>, Jesús Sanz<sup>2</sup>, Dolores Cánoves<sup>3</sup>, Jose Luis Fernandez-Sastre<sup>4</sup>, M<sup>a</sup> José Galindo<sup>5</sup>, Jose M<sup>a</sup> Gatell<sup>6</sup>, Antonio Iñiguez<sup>7</sup>, José López-Aldeguer<sup>8</sup>, Fernando Lozano<sup>9</sup>, Celia Miralles<sup>10</sup>, Juan Miguel Santamaría<sup>11</sup>, Ignacio de los Santos Gil<sup>2</sup>, Lourdes Chamorro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. <sup>2</sup>Hospital de la Princesa, Madrid. <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Valencia. <sup>4</sup>Hospital Nicolás Peña, Vigo. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia. <sup>6</sup>Hospital Clínico, Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Carlos III, Madrid. <sup>8</sup>Hospital La Fé, Valencia. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>10</sup>Hospital Xeral, Vigo. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

Este documento está avalado por el Consejo Asesor de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.

### **Correspondencia:**

Dra Rosa Polo  
Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida  
C/ Bravo Murillo, 4  
28015, Madrid  
Correo electrónico: [rpolor@msc.es](mailto:rpolor@msc.es)

Dr Jesús Sanz Sanz  
Servicio de Medicina Interna/Infecciosas  
Hospital de la Princesa  
C/ Diego de Leon, 62  
28006, Madrid  
Correo electrónico: [jsanz.hlpr@salud.madrid.org](mailto:jsanz.hlpr@salud.madrid.org)

## **Resumen**

**Objetivo:** Efectuar una puesta al día de todos aquellos trastornos relacionados con la propia infección VIH ahondando en el manejo clínico y tratamiento

**Métodos:** Estas recomendaciones se han consensuado por un comité de expertos en el manejo del paciente VIH, del Plan nacional sobre el Sida (PNS) y del Consejo Asesor del Plan Nacional sobre el Sida. Para ello se han revisado los últimos avances clínicos, así como los diferentes estudios publicados en las revistas médicas y/o presentados en los congresos médicos.

Se han escogido aquellas manifestaciones clínicas que por su incidencia y/o dificultad de manejo nos han parecido de suficiente relevancia como para intentar establecer unos criterios mínimos de diagnóstico y manejo terapéutico.

Por otra parte, también hemos querido recoger aquellas manifestaciones que, aunque menos frecuentes en el momento actual, siguen estando presentes en la práctica clínica.

**Conclusiones:** La infección VIH puede afectar a cualquier órgano de la economía siendo necesario conocer el manejo clínico y terapéutico de todas aquellas alteraciones que pueden suponer un problema para el paciente.

## **INDICE DE CAPITULOS**

- 1.- Introducción Jose M<sup>a</sup> Gatell
- 2.- Encefalopatía por VIH/Complejo demencia-SIDA. Juan Miguel Santamaría
- 3.- Polineuropatía. Mielopatía. Fernando Lozano
- 4.- Trombopenia. Trastornos de la coagulación. Jesús Sanz, Ignacio de los Santos
- 5.- Wasting síndrome. Celia Miralles
- 6.- Enteropatía VIH. Antonio Iñiguez
- 7.- Otros trastornos. M<sup>a</sup> José Galindo y José López Aldeguer
  - Afectación cardiaca
  - Afectación renal
  - Hipertensión arterial
  - Manifestaciones autoinmunes
- 8.- Trastornos psicológicos. Dolores Cánoves
- 9.- Trastornos Neuropsiquiátricos. Jose Luis Fernández Sastre

## INTRODUCCION

El sida es una enfermedad infecciosa que predispone a otras infecciones, a algunas neoplasias y a una amplia y dispersa variedad de complicaciones y manifestaciones clínicas difíciles de interrelacionar entre sí pero capaces de modificar la historia natural de la infección por el VIH-1 o de deteriorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

Esta monografía dedicada a analizar algunos “problemas olvidados” se centra básicamente en dos grandes apartados. El primero son los trastornos del sistema nervioso central o periférico posiblemente causados o facilitados por el propio VIH-1 y los relacionados con la esfera psicológica y psiquiátrica de los pacientes. El segundo es el deterioro del estado general que puede llegar a la caquexia (“Wasting síndrome”) y también causado por el propio virus y a menudo asociado a diarrea debida a una enteropatía por el VIH-1. Finalmente, en la monografía se revisarán y actualizarán algunos trastornos especiales como la trombopenia, la afectación renal o la cardíaca y las vasculitis en cuya patogénesis cabe destacar el papel de la autoinmunidad.

De las patologías mencionadas anteriormente, algunas como las alteraciones en la esfera psicológica/psiquiátrica son muy frecuentes, otras son bastantes menos frecuentes o incluso raras y otras como el “Wasting síndrome” o la enteropatía por el VIH, en la era del TARGA tienen mucha menos importancia de la que tuvieron hace tan sólo unos pocos años. Finalmente, cuando se consideran globalmente, la suma de las “complicaciones raras” acaba siendo un fenómeno relativamente frecuente. Algunas pueden influir de forma notable en la calidad de vida de los pacientes y otras como los grados avanzados de demencia asociada al VIH-1 o la polineuropatía sensitiva dolorosa puede llegar a ser casi invalidantes.

En resumen, creo que la iniciativa de recoger en una única monografía un conjunto de trastornos “olvidados” o “raros” es excelente y facilitará la labor de los clínicos porque en ella podrán encontrar una descripción de las pautas de actuación consensuadas y recomendadas para prevenirlas o tratarlas. Este libro, además, completará la larga lista de monografías que el PNS en colaboración con expertos en la materia y con sociedades científicas ha ido editando durante los últimos años sobre complicaciones específicas y frecuentes o sobre el tratamiento antirretroviral.

Dr. José M<sup>a</sup>. Gatell  
Jefe de Servicio de Infecciones. HCP  
Profesor Titular de Medicina. UB

## **ENCEFALOPATIA POR VIH/COMPLEJO DEMENCIA SIDA**

J.M. Santamaría. Unidad de Infecciosas. Hospital de Basurto. Bilbao .

### **INTRODUCCIÓN**

Encefalopatía por VIH y complejo sida-demencia (CSD), son sinónimos utilizados para indicar las alteraciones cognitivas, motoras y de conducta que pueden complicar el curso de la evolución de la infección por el VIH. El término trastorno cognitivo motor menor (TCMM) y CSD difieren en el grado de disfunción para las actividades diarias, que están conservadas en el TCMM y alteradas en el CSD. El CSD puede ser la primera manifestación de sida pero es más frecuente que aparezca en etapas más tardías de la infección, con cifras de CD4 por debajo de 200 mm<sup>3</sup> y tras el diagnóstico de otras infecciones oportunistas (IO). La encefalopatía por VIH sigue siendo una patología relativamente frecuente: en España, el CSD es la enfermedad definitoria de sida en el 3,5-3,9% de los diagnósticos de sida, de una forma estable entre los años 1996 - 2.003. No disponemos de datos de incidencia y prevalencia global en nuestro país.

En la era del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (Targa) se han producido diversos cambios en la incidencia, prevalencia, historia natural y características clínicas del CSD (tabla 1). Dada la mayor incidencia de TCMM, de formas paucisintomáticas o que permanecen estables con Targa y a que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son difíciles de reconocer en la fase precoz o en las formas leves, se debe mantener un alto índice de sospecha en pacientes con CD4 < 250 o con un nadir de CD4 < 150 mm<sup>3</sup> antes de Targa. Por otra parte en pacientes con más de 50 años, pueden incidir otras patologías más frecuentes a esa edad y que pueden confundir o sumarse a la encefalopatía por VIH y deben incluirse en el diagnóstico diferencial y excluirse como causa del déficit cognitivo (Tabla 2). El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y en la exclusión de otras patologías. El Targa puede ser útil en el tratamiento de la encefalopatía por VIH, pero no existen ensayos clínicos concluyentes sobre cómo guiar el tratamiento en estos pacientes. Por otra parte, sustancias que actúan como “protectores” del daño celular tienen un impacto clínico moderado o nulo, por lo que es importante conocer el tratamiento sintomático.

### **PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA :**

El VIH entra precozmente en el SNC e infecta la microglia y los macrófagos. Sin embargo la infección de estas células no es suficiente para producir el daño neuronal. Aunque hay acuerdo general en que el VIH no infecta a las neuronas, está en cuestión la causa primera del daño neuronal. Probablemente existan dos mecanismos no excluyentes: a) daño neuronal producido por proteínas del VIH ( Tat, nef, vpr, gp120, gp41) y b) neurodegeneración por liberación de factores solubles. En la tabla III se exponen los diversos factores implicados.

La anatomía patológica desde el punto de vista macroscópico revela atrofia cortical y dilatación ventricular. Microscópicamente se caracteriza por nódulos microgliales con células gigantes multinucleadas, astrocitosis reactiva extensa y palidez de la sustancia blanca. Las lesiones se localizan en estructuras profundas (incluido sustancia blanca hemisférica, ganglios basales y tálamo) concordantes con los signos de demencia subcortical.

## **CLINICA**

La encefalopatía por VIH engloba trastornos cognitivos, motores y de la conducta. Se caracteriza por su comienzo insidioso y al igual que otras demencias subcorticales, por alteraciones cognitivas pero con alerta intacta. Esto lo diferencia de otras IO y tumores asociados al VIH en los que el comienzo suele ser más agudo, y se acompañan de alteración de conciencia, cefalea o focalidad neurológica. Existen distintos sistemas clasificatorios de la enfermedad: El de la Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Neurología es la más aceptada (tabla IV). Los distintos estadios de la enfermedad se especifican en la tabla V.-

- En las formas iniciales de la enfermedad la atención permanece intacta, y se pueden observar dificultad de concentración, disminución de memoria para hechos recientes y enlentecimiento de determinadas funciones mentales ejecutivas como enfrentarse o planificar situaciones nuevas. Suelen tener intacta la capacidad de procesar información, pero es frecuente la disminución de la capacidad de recogerla. Presentan dificultades para mantener una conversación. Los trastornos motores pueden ser poco evidentes y detectados en la exploración física por enlentecimiento de la motilidad ocular y de los movimientos rápidos y finos de las manos. Los trastornos de la conducta engloban apatía, irritabilidad, y alteraciones en las conductas sociales, así como pérdida de la espontaneidad y de la respuesta emocional.
- En los estadios avanzados las alteraciones cognitivas y motoras son más evidentes, existe pérdida marcada de memoria, desorientación e incapacidad para el habla y el lenguaje. Aparecen trastornos motores como temblor y debilidad de extremidades inferiores, ataxia, discinesia y espasticidad (mielopatía vacuolar). Pueden tener alucinaciones y convulsiones. Son frecuentes la agitación y la agresividad.
- Los pacientes con demencia terminal están completamente encamados, con indiferencia total o casi total del entorno y mutismo.

## **DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

El diagnóstico es en base a criterios clínicos, por lo que es importante una historia clínica y una exploración física dirigida especialmente a detectar defectos motores (enlentecimiento) o sensitivos, alteraciones de los reflejos, coordinación, marcha o presencia de

movimientos anormales. La escala de demencia VIH (figura 1) puede no ser sensible para detectar los casos leves, por lo que deben aplicarse otros tests ( Marder K et al ,Neurology 2003;60 (9):1467-1473.) Es también un diagnóstico de exclusión de otras patologías relacionadas con VIH y se deben descartar trastornos endocrinos metabólicos, efectos secundarios de fármacos, abuso de tóxicos y cualquier otra patología sistémica que pueda explicar los síntomas. (Ver algoritmo diagnóstico). En las formas menores de la encefalopatía por VIH , hay que establecer diagnóstico diferencial (DD ) con otras anomalías como el delirio, o enfermedades psiquiátricas, como la depresión (Tabla VII ) .La ansiedad es común en el paciente VIH + y si es intensa puede producir disminución de la atención y concentración .

No existe ninguna prueba que permita hacer un diagnóstico de certeza de CSD en vivo. Las alteraciones del LCR (ligera pleocitosis linfocitaria, aumentos de proteínas...) son inespecíficas .La determinación de  $\beta 2$  microglobulina o de la carga viral en LCR no tiene ningún valor diagnóstico. Las técnicas de neuroimagen (TAC con contraste y RMN) permiten descartar otras patologías y pueden revelar atrofia cortical y central (sin relación con el grado demencia) y alteración de la sustancia blanca. Puede verse ensanchamiento de surcos cerebrales y ligero edema de estructuras subcorticales y profundas. Las técnicas de PET (positron emission tomography) y SPECT (single photon emission CT) con Talio 201 no son útiles ni en el diagnóstico ni evaluación de la respuesta terapéutica.

## **TRATAMIENTO:**

El tratamiento de la encefalopatía por VIH engloba:

- **Tratamiento antirretroviral:** El Targa es capaz de mejorar en algunos casos la evolución de los pacientes con CSD y / o estabilizar la evolución. La mayoría de los clínicos tratamos de optimizar el tratamiento de pacientes con CSD utilizando fármacos con buena penetración en el LCR, pero esto no está suficientemente apoyado en ensayos clínicos, por lo que no se conoce cual es el tratamiento antirretroviral (TARV) óptimo para estos pacientes. Se recomienda, siempre que esto sea posible, incluir al menos dos fármacos con buena penetración en LCR (Tabla VI). No obstante, algunos pacientes mejoran de su CSD al recibir un tratamiento con inhibidores de la proteasa, con pobre penetración en LCR. Se ha sugerido que la ratio de la concentración del fármaco en LCR con la concentración inhibitoria del 50% , es útil a la hora de guiar el tratamiento
- **Otros tratamientos.** Dado que existen mecanismos indirectos en la producción de neurotoxicidad, se han ensayado otros tratamientos con diferentes mecanismos de acción:  
(Antinflamatorios, neuroprotectoras, neuroregenerativas). En conjunto o bien están aún en evaluación o han demostrado poco o nulo efecto terapéutico
  - Inhibidores de la glucógenosintetasa  $\beta$ -3: Valproato: hay un aumento de este enzima a niveles patológicos que produce apoptosis neuronal. El valproato inhibe dicho enzima

y produce un efecto neuroprotector. Es bien tolerado y no tiene interacciones con los fármacos antirretrovirales.

- Agentes dopaminérgicos: Su utilidad se basa en el hecho de que la gp120 es tóxica para las neuronas dopaminérgicas y que la tat inhibe la síntesis de dopamina. La selegina en gel ha demostrado un efecto positivo en la disfunción cognitiva en ensayos clínicos comparados con placebo, pero no está disponible en gel en nuestro país
  - Bloqueantes de los canales del calcio: la nemedipina a dosis altas tiene un beneficio limitado.
  - Inhibidores de la Monoaminoxidasa. El deprenil se ha recomendado por mejorar la memoria verbal.
  - Otros como pramipexol o lexipafant (antagonista de los receptores del factor activador plaquetar) están en fase de evaluación.
  - Otros: El péptido T ( que bloquea la unión de gp 120) , el ácido thiocítico o el CPI-1189 no han demostrado ningún efecto beneficioso.
- Tratamiento sintomático: El uso de neurolépticos en el tratamiento de la encefalopatía por VIH es controvertido. Un metanálisis reciente ha demostrado que diferentes neurolépticos tienen un efecto beneficioso aunque leve en el tratamiento de la demencia. El haloperidol es útil en el tratamiento de la agresividad, sin embargo no lo es tanto en el tratamiento de la agitación y puede incluso exacerbar otros síntomas, por lo que no se recomienda su uso rutinario para tratar pacientes con agitación En cualquier caso debe empezarse con dosis bajas de 0,5 mgr cada 12 h. En caso de urgencia, puede usarse por vía IV a dosis de 0,5-2mgr. Pueden usarse otros neurolépticos de media potencia como perfenazina (4 mgr/oral/12horas) que se puede aumentar hasta 24 mgr/día pero hay que vigilar la posible aparición de reacciones distónicas.

Los benzodiacepinicos pueden aumentar la confusión, desinhibición y ataxia.

La apatía y la inhibición social en pacientes con demencia leve- moderada puede tratarse con metilfenidato 5 mgr cada 12 horas, que se puede aumentar hasta 20 mgr a la mañana, mediodía y a primera hora de la tarde, pero evitando darlo más allá de las 17-18 h pues interfiere con el sueño. Otros efectos secundarios incluyen nauseas, pérdida de apetito, taquicardia, hipertensión y ocasionalmente pesadillas y psicosis. También son útiles para la apatía el uso de antidepresivos tipo fluoxetina y venlafaxina .Los antidepresivos tricíclicos pueden desencadenar delirio.

- Medidas generales: En caso de demencia avanzada tratar de reorientar al paciente en tiempo y espacio suele ser poco útil. De hecho recordar al paciente que “hoy es lunes “puede servir para aumentar la agitación. Es más útil hacer comentarios que den al paciente seguridad del tipo

“Estamos contigo. Estás seguro.” La presencia de seres queridos y objetos familiares puede aliviar la ansiedad y disminuir las alteraciones de la percepción. Si fuera posible, debería poder ser atendido por las mismas personas de los diferentes turnos. Evitar ruidos (cerrar la puerta, apagar la televisión...) pueden disminuir la sobre estimulación y la agitación.

## **CONCLUSIONES**

- La encefalopatía por VIH sigue siendo una enfermedad relativamente frecuente (Enfermedad definitiva de sida en 3,5%-3,9% de los nuevos diagnósticos de sida).
- En pacientes con TARGE hay una mayor incidencia de formas menores (trastorno cognitivo motor menor TCMM), se presenta con cifras mayores de CD4 en el momento del diagnóstico y tienen una mayor supervivencia.
- El nadir de la cifra de CD4 y la duración de la enfermedad tienen más valor como marcadores de riesgo que la cifra de CD4 en el momento del diagnóstico.
- El diagnóstico se basa en criterios clínicos y en exclusión de otras patologías por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha.
- En pacientes > de 50 años, pueden incidir o sumarse otras patologías que deben incluirse en el diagnóstico diferencial y excluirse como causa del trastorno cognitivo.
- El Targa puede estabilizar la evolución en algunos casos, pero no existen datos concluyentes para guiar el tratamiento antirretroviral.
- El impacto terapéutico de “sustancias neuroprotectoras” es limitado o nulo, por lo que es importante el tratamiento sintomático.

## **TABLA 1.-CAMBIOS EN LA ENCEFALOPATIA POR VIH EN LA ERA DEL TARGA.**

### **A.) Incidencia- prevalencia**

- Disminución de la incidencia de formas graves de demencia franca. Aumento de la prevalencia de CSD (mayor supervivencia de los pacientes VIH +)
- Aumento de la prevalencia de Trastorno Cognitivo Motor Menor (TCMM).

### **B) Clínica**

- Mayor cifra de CD4/mm3 en el momento del diagnóstico.
- Valor del nadir de CD4 /mm3 (<150mm3) y de la duración de la enfermedad como marcadores de riesgo
- .-Aumento de la supervivencia de los pacientes con encefalopatía por VIH (6 meses era pre-Targa, 44 meses era Targa).
- Formas paucisintomaticas o que permanecen estables con Targa.
- Formas de demencia más “corticales”.

## **TABLA 2.- ENCEFALOPATÍA POR VIH Y EDAD.**

- Aumento de la edad media al diagnóstico de sida .Mayor prevalencia de pacientes con infección por VIH mayores de 50 años: (17 % de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en 2.003 .Plan del sida del Gobierno Vasco)
- Patologías más frecuentes en este segmento de edad, que amplían el diagnóstico diferencial y que deben excluirse:
  - Trastornos cognitivos de enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson
  - Enfermedad cerebral 2ª a hipertensión, diabetes, patología cardiovascular.
  - Efectos adversos de fármacos: (benzodiacepinicos, efavirenz).
  - Alteraciones endocrino metabólicas más frecuentes en pacientes de mayor edad
    - .- Hipotiroidismo.
    - .- Déficit de B12
    - .- Déficit de testosterona

**TABLA III.- FACTORES IMPLICADOS EN LA PATOGÉNICIA DE LA ENCEFALOPATÍA POR VIH / COMPLEJO SIDA DEMENCIA.**

**-Entrada del VIH en el cerebro**

- Aumento de los monocitos circulantes que expresan CD16 y CD 69.
- Aumento de la liberación de monocitos con quemoatracción MCP-1
- Aumento de células con expresión VCAM 1

**-Papel de las células**

- Infección de macrófagos y microglia.
- Aumento de la liberación de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$
- Activación microglial y cambios citopáticos (células gigantes multinucleadas).
- Aumento de liberación de glutamato por los astrocitos
- Alteración de la reabsorción de glutamato por los astrocitos.
- Activación de macrófagos por gp 120.

**- Neurotoxicidad ( excitotoxinas ).**

- Aumento de activación de receptores de glutamato ( N-metil-D-aspartasa).
- Aumento de la inducción de óxido nítrico y aniones superóxido.
- Aumento de la activación de proteincinasa nitrógeno activada p-38
- Aumento de la producción de ácido araquidónico.

**-Receptores de quemocinas**

- Sobreregulación de CX3CR1
- Sobreregulación de CXCR4/SDF-1

**-Apoptosis neuronal**

- Sobrecarga de Ca ++
- Activación de caspasa 3

**TABLA IV.-DEFINICION OPERATIVA DE ENCEFALOPATIA POR VIH/CSD.**

**-DEFINICIÓN DE CASO DE DEMENCIA POR VIH.**

.-**PROBABLE:** debe tener cada uno de los siguientes cuatro criterios:

**1.-**

A.-Anomalías adquiridas de al menos un mes de duración, en al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:

- atención/concentración ,
- velocidad de procesamiento de la información,
- abstracción/razonamiento,
- capacidad de la visión espacial,
- memoria/aprendizaje
- habla/lenguaje.

B.-Disfunción cognitiva que afecte a la realización de trabajos o actividades de la vida diaria, y que no esté provocada por causas sistémicas.

**2.-** Al menos uno de los siguientes:

A.-Anomalías adquiridas en la función motora, documentadas por exploración clínica, como:

- entretencimiento en la capacidad para realizar movimientos rápidos,
- anomalías de la marcha
- descoordinación de extremidades
- hipertonía, hiperreflexia, debilidad;
- anomalías detectadas en el examen neuropsicologico como
- destreza manual,
- velocidad de movimientos finos,
- y habilidades motoras

B.- Apatía, falta de control emocional o cambio en la conducta social.

**3.-** Ausencia de alteración de conciencia durante un periodo suficiente para validar el criterio 1

**4.-**Ausencia de infecciones oportunistas o tumores del SNC y de abuso de tóxicos.

## **POSIBLE**

Cuando existen los criterios 1,2 y 3 pero hay una evaluación clínica incompleta o una causa alternativa que lo explique

### **TABLA V.-ESTADIAJE DE LA DEMENCIA ASOCIADA AL VIH.**

Estadio 0 (normal)	Situación mental y cognitiva normal
Estadio 0,5 (subclínicos)	Síntomas ausentes, mínimos o equívocos sin alteración de la capacidad de realización de actividades de la vida diarias síntomas leves como enlentecimiento de la movilidad ocular o de las extremidades
Estadio 1 (leve)	Capacidad de realizar todos o la mayoría de actividades de la vida diaria. Evidencia de alteración intelectual o motora. Puede caminar sin ayuda.
Estadio 2 (Moderado)	Capaz de cuidarse por si mismo, pero incapaz de realizar las actividades más exigentes de la vida diaria. Puede requerir ayuda.
Estadio 3 (severo)	Incapacidad intelectual severa o motora
Estadio 4 (terminal)	Casi estado vegetativo. Capacidad intelectual y social rudimentaria. Mutismo absoluto o casi absoluto. Paraparesia o paraplejia con incontinencia fecal y urinaria.( mielopatía vacuolar )

**TABLA VI. Drogas antirretrovirales y niveles en LCR**

**Antirretroviral**

**Niveles LCR**

Inhibidores nucleósidos  
de la transcriptasa inversa

Zidovudina	50-85%
Didanosina	20%
Zalcitabina	20%
Estavudina	40%
Lamivudina	10%
Lamivudina + abacavir	-----
Abacavir	27-33%
Zidovudina+lamivudina+abacavir	-----
Tenofovir	-----

Inhibidores no nucleósidos  
de la transcriptasa inversa

Nevirapina	45%
Efavirenz	69%
Delaverdina	0,4%

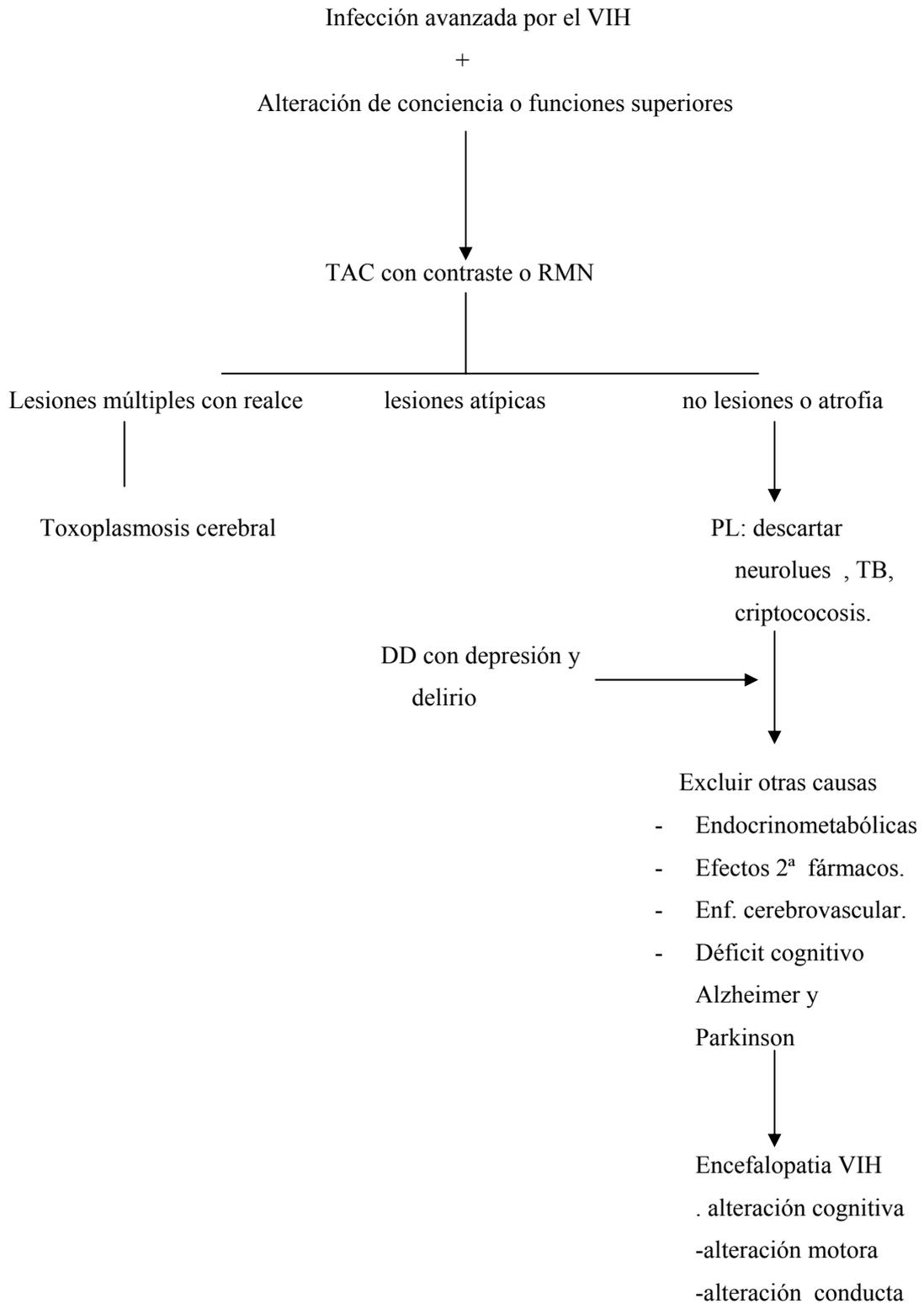
Inhibidores de la proteasa

Indinavir	6%
Resto de IP	-----

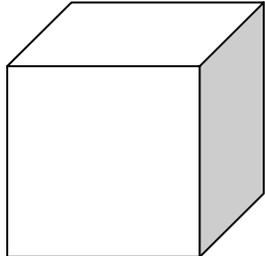
**TABLA VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEMENCIA, DELIRIO Y DEPRESIÓN MAYOR EN EL SIDA**

<b>Síntomas</b>	<b>Demencia VIH</b>	<b>Depresión</b>	<b>Delirio</b>
Perdida de atención	+	+	+
Insomnio	+	+	+
Perdida concentración	+	+	+
Enlentecimiento habla	+	+	-
Enlentecimiento psicomotor	+	+	-
Ataxia	+	-	-
Debilidad de piernas	+	-	-
Test neuropsicológicos	+	-	+
Ideas delirantes	+	+	-
Alucinaciones	-	-	+
Confusión	-	-	+
Tristeza	-	+	-
Ideas suicidas	-	+	-
Sentimientos de culpa	-	+	-
Síntomas fluctuantes	-	-	+

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ENCEFALOPATÍA POR VIH



**FIGURA 1.-Escala de demencia asociada al VIH.**

<b>Puntuación</b>	<b>Máximo</b>	
		<p><b>Registro de memoria</b></p> <p>Decir cuatro palabras para recordar, en un segundo por palabra ( casa , vaca, rojo, manzana ).</p> <p>Preguntárselo a continuación al paciente .</p>
( )	6	<p><b>Velocidad psicomotora</b></p> <p>Solicitar al paciente que escriba el alfabeto en Mayúsculas y registrar el tiempo en segundos</p> <p>&lt; 21 seg = 6 ; 21-24 seg = 5; 24-27 seg = 4; 27-30seg =3; 30-33 seg = 2; 33-36 seg = 1</p> <p>&gt;36seg = 0</p>
( )	4	<p><b>Memoria reciente</b></p> <p>Solicitar las cuatro palabras registradas Anteriormente. Dar un punto por cada palabra dicha correctamente</p>
( )	2	<p><b>Construccional</b></p> <p>Copiar un cubo en tres dimensiones.</p> <p>Registrar el tiempo en segundos :&lt; 25 seg = 2</p> <p>25-35 seg = 1;&gt;35 seg = 0</p>
-----	<b>12 Total</b>	

En general, una puntuación < 6/12 indica una alteración significativa

## REFERENCIAS

- 1.-Vigilancia epidemiológica del Sida en España 2.003 .Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 2.-Infección por VIH. Nuevas infecciones por VIH. Año 2.003.  
Plan de prevención y control del sida del Gobierno Vasco.
- 3.-Valcour VG, Shikuma CM,Watters MR, Sacktor NC : Cognitive impairment in older HIV – seropositive individuals : prevalence and potential mechanisms .Aids 2.004:18:supll 1 : 79-86
- 4.-Brew BJ: Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms od AIDS dementia complex .  
Aids 2.004:18:supll 1 : 75-78
- 5.-Sperber K,Shao LA: Neurologic consequences of HIV infection in the era of HAART .  
AIDS patient Care STDS 2.003 ;17(10):509-518.
- 6.-Moroni M,Antinori S:HIV and direct damage old organs: disease spectrum before and during the Highly active antiretroviral therapy era  
Aids 2.003 17 suppl 1:51-S54
- 7,. Coyne PJ,Lyne M,Watson A : Symptom management in patients with aids .  
American Journal of Nursing AJN 2.002:102(9):48-57
- 8.- Marder K, Albert SM,McDermott MP, Mc Arthur JC,Schifitto G,Selnes OA , Sacktor N et al.: Inter-rater reliability of a clinical staging of HIV associated cognitive impairment .  
Neurology 2003; 60 (9):1467-1473.

## POLINEUROPATÍA Y MIELOPATÍA

Fernando Lozano. Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

### **NEUROPATÍA PERIFÉRICA E INFECCIÓN POR EL VIH**

La neuropatía periférica es en conjunto la complicación neurológica más frecuente de la infección por el VIH, pues llega a afectar hasta la tercera parte de los pacientes que sufren dicha infección, aunque solo suelen ser diagnosticados los casos más sintomáticos. La neuropatía periférica asociada a la infección por el VIH puede ser clasificada en diversas entidades (1,2):

#### **NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

- Neuropatías sensitivas distales:
  - Polineuropatía distal simétrica
  - Neuropatía tóxica por didenucleósidos (ddC, d4T, ddi)
  
- Polirradiculoneuropatías inflamatorias desmielinizantes:
  - Aguda (Síndrome de Guillain-Barré)
  - Crónica
  
- Mononeuritis múltiple:
  - Neuropatía vasculítica por VIH
  - Debida a diversos patógenos (CMV, VVZ, VHB, VHC)
  
- Polirradiculopatía progresiva:
  - Polirradiculopatía por CMV
  - Radiculopatía o mielorradiculopatía por VVZ
  
- Otras neuropatías periféricas:
  - Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa

El tipo y los mecanismos patogénicos de la neuropatía periférica varían con el estadio evolutivo de la infección por el VIH (1,2):

<b>Tipo de neuropatía periférica</b>	<b>Estadio de la infección VIH</b>	<b>Mecanismo patogénico</b>
Neuropatía sensitiva distal - Polineuropatía distal simétrica - Neuropatía tóxica por ITIAN	Avanzado, SIDA. Cualquier estadio.	Inmune (macrófagos). Toxicidad mitocondrial.
PRN inflamatorias desmielinizantes - Aguda - Crónica	Precoz. Precoz.	Inmune / T. Mitocondrial. Inmune.
Mononeuritis múltiple - Neuropatía vasculítica - Debida a otros patógenos	Intermedio, avanzado. SIDA (CMV y VVZ).	Vasculitis inmune. CMV, VVZ, VHC, VHB.
Polirradiculopatía progresiva - Debida a CMV - Debida a VVZ	SIDA. SIDA.	Neuropatía necrotizante. Infección por VVZ de las células de Schwann y de las células endoteliales.
S. Linfocitosis difusa infiltrativa	SIDA	Infiltración de los nervios periféricos por linfocitos CD8 (asociada con cargas virales elevadas)

### **Polineuropatía distal simétrica (PDS)**

Es la forma más común de afección nerviosa periférica en la infección por el VIH después de la neuropatía tóxica por dideoxinucleósidos, la cual ha superado a la PDS en los países desarrollados como consecuencia de la generalización del tratamiento antirretroviral. Se ha objetivado PDS sintomática en el 35% de los pacientes con SIDA hospitalizados y en el 7% de los pacientes ambulatorios con  $\leq 200$  CD4/ $\mu$ L, pero la prevalencia de PDS asintomática en dichos pacientes llega a ser del 20% cuando se investiga activamente su existencia (1-3).

<b>Factores coadyuvantes de PDS</b>	<b>Factores predisponentes de PDS</b>
Inmunodepresión avanzada ( $< 200$ CD4/ $\mu$ L) Carga viral elevada Edad	Alcoholismo Diabetes Desnutrición Insuficiencia renal crónica, etc.

### ***Patogénia:***

El mecanismo por el que se produce la PDS es desconocido. No obstante, múltiples evidencias indican que el daño no es producido por infección directa del VIH en el nervio, sino a través de la acción tóxica de citoquinas y/o de ciertas proteínas del VIH (1,3), como la gp-120, la cual es neurotóxica a concentraciones picomolares y provoca apoptosis neuronal.

### ***Clínica:***

El síntoma predominante es dolor en la zona distal de los miembros inferiores, acompañado o no de parestesias.

#### **CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR EN LA PDS (1)**

- Es bilateral y simétrico.
- Aparece y empeora de forma gradual.
- Es más intenso en la planta y las partes acras de los pies.
- Se percibe como quemazón o entumecimiento doloroso.
- Se desencadena por estímulos que normalmente resultan indoloros (alodinia).
- Empeora con el reposo en cama.
- No suele acompañarse de debilidad muscular.

La exploración física muestra disminución o abolición de los reflejos en los tobillos y disminución de sensibilidad en la zona distal de los miembros inferiores.

### ***Diagnóstico:***

- Clínica característica.
- Estudios electrodiagnósticos (Prueba sensitiva cuantitativa): Revelan la existencia de una polineuropatía axonal de predominio sensitivo (1).
- Biopsia cutánea: La constatación de una disminución de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas puede resultar muy útil para confirmar la PDS, pues, dada la afección predominante de fibras nerviosas pequeñas, tanto mielinizadas como no-mielinizadas, el diagnóstico electrofisiológico puede resultar complicado (3).

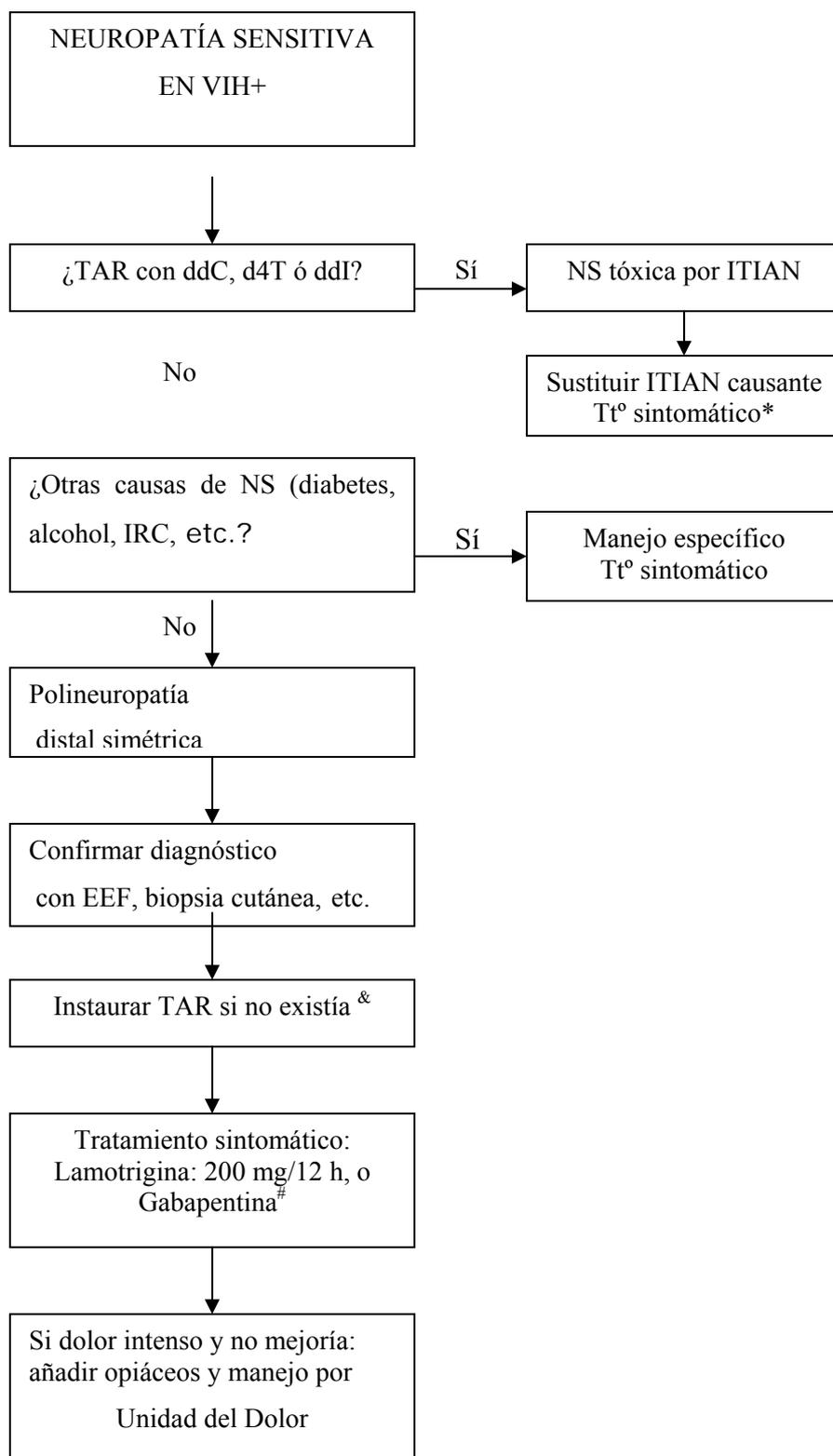
### ***Diagnóstico diferencial:***

El diagnóstico de PDS causada por la infección VIH puede verse dificultado por la coexistencia de ciertos procesos (diabetes, alcoholismo, desnutrición, insuficiencia renal crónica, etc.) que también provocan una neuropatía sensitiva de similares características. La PDS presenta los mismos síntomas y hallazgos exploratorios y electrofisiológicos que la neuropatía tóxica provocada por ciertos ITIAN. Por ello, el dato fundamental para el diagnóstico diferencial entre ambos tipos de neuropatía sensitiva consiste en la asociación temporal de esta última con el tratamiento con dideoxinucléotidos (ddC, d4T o ddI).

### ***Tratamiento:***

La terapia de la PDS es meramente sintomática, pues ni el tratamiento antirretroviral ni ningún otro hasta la fecha ha conseguido revertir el daño neural y regenerar las fibras nerviosas lesionadas. La mayoría de los múltiples remedios ensayados para aliviar el dolor de la PDS (acupuntura, gel de lidocaina al 5%, mexiletina, amitriptilina, péptido T, etc.), han resultado poco eficaces o inoperantes (1,3). Sólo la lamotrigina, un fármaco anticonvulsivante, a dosis de 200 mg/12 horas (4), y el factor de crecimiento neural humano recombinante (FCNH-r), por vía subcutánea, a dosis de 0,1 y 0,3 µg/kg dos veces a la semana, han resultado eficaces en ensayos clínicos aleatorizados y controlados a doble-ciego con placebo (1, 3,4). No obstante, y pese a que la lamotrigina es más eficaz en la neuropatía tóxica por ITIAN que en la PDS, (4) el FCNH-r no ha sido comercializado. Los resultados de un pequeño estudio aleatorizado y abierto han sugerido que la gabapentina, otro anticonvulsivante, también puede ser eficaz (3). Una ventaja adicional de lamotrigina y gabapentina es que, al no ser metabolizados por la vía del citocromo P450, no tienen interacciones con los antirretrovirales. Recientemente, se han presentado datos preliminares sobre un potencial efecto beneficioso de la marihuana, y en la actualidad se están efectuando ensayos clínicos con parches de capsaicina a dosis elevadas, L-acetil-carnitina, prosaptida, un péptido derivado de la prosaposina que tiene propiedades neuro-regenerativas, ligandos de neurofilina, etc. (1,3).

### Manejo de la polineuropatía distal simétrica (PDS) de la infección por el VIH:



\* Igual que para la PDS. & Que no contenga dideoxynucleósidos (ddC, d4T, ddI). # Se comienza con 300 mg/día y se incrementa gradualmente la dosis hasta 900-2700 mg/día. ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. EEF: Estudios electrofisiológicos. TAR: Tratamiento antirretroviral.

## **Polirradiculoneuropatías inflamatorias desmielinizantes (PID)**

Son infrecuentes. Pueden ser de evolución aguda (síndrome de Guilláin-Barré) o crónica. Ambas formas se producen por un mecanismo inmune y ocurren más frecuentemente en etapas precoces de la infección por el VIH, a veces incluso durante la primoinfección. La clínica (debilidad progresiva ascendente, arreflexia generalizada, cambios sensitivos distales, etc.), los hallazgos electrodiagnósticos y los datos de laboratorio son indistinguibles de los de las PID de los individuos VIH-negativos, excepto porque existe una pleocitosis linfocítica y, a consecuencia de ello, no hay disociación albuminocitológica (1,2). El diagnóstico se confirma mediante biopsia de músculo y nervio. El tratamiento consiste en plasmáferesis, corticoides y/o inmunoglobulina por vía intravenosa, así como en la instauración de TAR con un régimen que no contenga fármacos neurotóxicos (1,2).

## **Mononeuritis múltiple (MM)**

El propio VIH puede originar una MM en cualquier estadio evolutivo de su infección a través de dos mecanismos: vasculítico e inmune. El diagnóstico se lleva a cabo mediante estudios electrofisiológicos, que ponen de manifiesto una neuropatía multifocal, y se confirma con una biopsia de músculo y nervio. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las MM causadas por citomegalovirus y virus varicela-zóster, que ocurren en etapas avanzadas de la enfermedad. Esta distinción etiológica es importante desde el punto de vista terapéutico, pues la MM causada por el VIH requiere, además del TAR, tratamiento con corticosteroides, mientras que las debidas a otros virus deben ser tratadas con sus respectivos antivirales específicos (1,2).

## **Neuropatía periférica en pacientes con síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa**

Este síndrome es producido por la infiltración de diversos órganos y sistemas por linfocitos CD8. Los pacientes que la sufren, además de hipertrofia parotídea y “síndrome seco”, en ocasiones acompañados de linfadenopatía, esplenomegalia y parálisis facial, presentan también una neuropatía simétrica sensitivo-motora, muy a menudo dolorosa. La biopsia neural muestra infiltración angiocéntrica por CD8. En general ocurre en pacientes que tienen una carga viral elevada y un grado intermedio-avanzado de inmunodepresión. Suele remitir por completo tras la instauración del TAR, pero algunos casos pueden requerir corticoides (2).

## **Conclusiones:**

1. La polineuropatía distal simétrica es la complicación neurológica más frecuente de la infección por el VIH.
2. Debe sospecharse siempre que exista dolor en la zona distal de los miembros inferiores.
3. Su diagnóstico se confirma mediante estudios electrofisiológicos y/o biopsia cutánea.
4. Su manejo terapéutico es fundamentalmente sintomático (dolor), siendo la lamotrigina el fármaco más eficaz hasta la fecha.
5. Si el paciente no realiza TARGA, debe instaurarse un régimen que no contenga dideonucleósidos (d4T, ddI, ddC).

## **MIELOPATÍA DEBIDA A LA INFECCIÓN POR EL VIH**

La mielopatía vacuolar (MV) es la afección medular más común en los pacientes VIH+. Se presenta de forma subaguda en enfermos con inmunodepresión avanzada, a menudo junto a encefalopatía VIH y polineuropatía distal. Se estima que en la época pre-TARGA la sufría el 10% de los pacientes con SIDA, aunque según las series necrópsicas estaba infradiagnosticada. En la actualidad su incidencia es, merced al TARGA, mucho menor en los países desarrollados. Anatomopatológicamente se caracteriza por una degeneración vacuolar de la sustancia blanca (de ahí el nombre), con afección predominante de los cordones posteriores y laterales. Las vacuolas intramielínicas contienen macrófagos cargados de lípidos. La MV afecta sobre todo a la médula dorsal y progresa en sentido craneal. Se postula que está producida por un mecanismo inmune mediado por citoquinas liberadas por los macrófagos activados. Rara vez ocurre una mielitis aguda durante la primoinfección por el VIH.

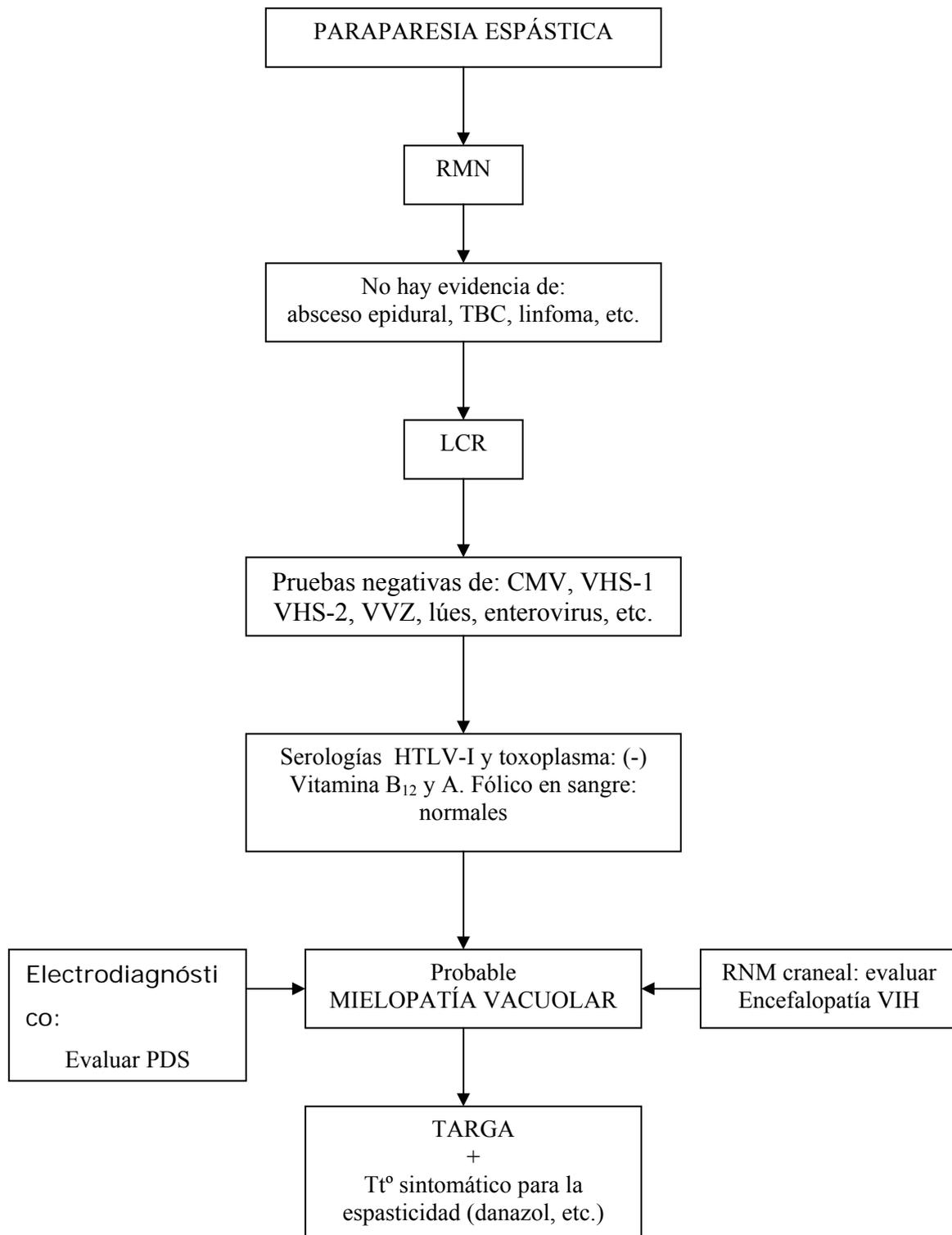
### **Manifestaciones clínicas de la MV:**

- Paresia de los miembros inferiores
- Hiperreflexia rotuliana
- Espasticidad de los miembros inferiores y marcha espástica
- Ataxia sensitiva
- Incontinencia de esfínteres
- Nivel sensitivo (infrecuente)
- Encefalopatía-VIH y DPS acompañantes (frecuentes)

### **Diagnóstico diferencial: (*La RMN y la TC suelen ser normales en la MV*).**

- Paraparesia espástica tropical/ Mielopatía asociada al HTLV-I
- Mielitis por herpesvirus (CMV, VHS-1, VHS-2, VVZ)
- Mielitis luética
- Mielitis tuberculosa
- Mielitis toxoplásmica
- Absceso epidural
- Mielopatía funicular por déficit de vitamina B12/ A.Fólico

*Manejo de la mielopatía vacuolar (MV) debida a la infección por el VIH*



RMN: Resonancia magnética nuclear. LCR: Líquido cefalorraquídeo. PDS: polineuropatía distal simétrica

### ***Conclusiones:***

1. La mielopatía vacuolar se presenta en etapas avanzadas de la infección por el VIH, a menudo asociada a encefalopatía y polineuropatía distal simétrica.
2. Debe sospecharse siempre ante la presencia de paresia y espasticidad de los miembros inferiores.
3. Hay que diferenciarla, mediante las pruebas diagnósticas oportunas, de las mielopatías causadas por otros diversos agentes infecciosos.
4. Requiere la instauración de TARGA y de terapia sintomática para la espasticidad.

## ***REFERENCIAS***

1. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS* 2002; 16:2105-2117.
2. Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve* 2003; 28:542-552.
3. Luciano CA, Pardo CA, McArthur JC. Recent developments in the HIV neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:403-409.
4. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1508-1514.
5. Berger JR, Sabet A. Infectious myelopathies. *Semin Neurol* 2002; 22:133-142.

## **TROMBOPENIA. TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN**

Jesús Sanz Sanz e Ignacio de los Santos Gil. Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

### **TROMBOPENIA**

La trombopenia es frecuente en los pacientes con infección por VIH, afectando hasta el 40% de los mismos. Puede aparecer en cualquier estadio evolutivo de la infección por VIH y en el 10% de los casos constituye la primera manifestación de la enfermedad.

Las causas de trombopenia pueden dividirse en dos grandes grupos: Trombopenia primaria causada por el propio VIH y trombopenia secundaria (TABLA 1).

### **TROMBOPENIA PRIMARIA POR VIH (PÚRPURA TROMBOPÉNICA POR VIH)**

Es la causa más frecuente de trombopenia en los pacientes VIH positivos.

Patogénicamente se produce fundamentalmente por dos mecanismos:

- a) Reducción en la supervivencia de las plaquetas por destrucción periférica aumentada de mecanismo inmune, mediada por Anticuerpos antiplaquetarios (reactividad cruzada de anticuerpos dirigidos frente a la gp160/120 del VIH y las glicoproteínas del complejo IIb/IIIa de las plaquetas y por adherencia de inmunocomplejos en la superficie plaquetaria) con posterior destrucción de las plaquetas por macrófagos esplénicos y
- b) Disminución de la producción de plaquetas por infección de las células progenitoras de megacariocitos por el VIH (tiene receptores CD4 y correceptores CXCR4). En médula ósea los megacariocitos están normales o aumentados, pero están reducidos sus progenitores.

La intensidad de la trombopenia en estos pacientes es variable. Sin embargo, las hemorragias clínicamente significativas son poco frecuentes y raramente ocurren con plaquetas mayores de 20.000/mm<sup>3</sup>. Pueden aparecer hemorragias cutáneas con mínimos traumatismos, púrpura petequiral y equimosis espontáneas, metrorragias, epistaxis, gingivorragias y en casos graves (plaquetas <10.000/mm<sup>3</sup>) hemorragias viscerales (digestiva, cerebral, etc). Los pacientes pueden tener recuentos plaquetarios muy bajos sin clínica hemorrágica y hasta en un 20% de los casos la trombopenia remite de forma espontánea.

El diagnóstico de trombopenia primaria por VIH se basa en la exclusión de las causas de trombopenia secundaria. En la figura 1 se muestra un algoritmo diagnóstico de la trombopenia en la infección por VIH.

**TABLA 1: CAUSAS DE TROMBOPENIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH**

**1. TROMBOPENIA PRIMARIA POR VIH**

**2. TROMBOPENIA SECUNDARIA:**

- **INFECCIONES**

Bacteriemia/sepsis  
 Tuberculosis diseminada  
 Enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium*  
 Infecciones fúngicas diseminadas  
 Leishmaniasis visceral  
 Toxoplasmosis  
 Infecciones víricas (CMV, VEB...)

- **NEOPLASIAS**

Bartonellosis  
 Sarcoma de Kaposi  
 Linfomas no Hodgkin  
 Enfermedad de Hodgkin  
 Carcinomas metastásicos

- **TOXICIDAD POR FÁRMACOS**

Cotrimoxazol	Pirimetamina
Sulfonamidas	Pentamidina
Trimetrexate	Anfotericina B
Rifampicina-Rifabutina	Ketoconazol
Pirazinamida	Citostáticos
Ganciclovir	Fluorocitosina
Foscarnet	Cidofovir
Interferón	Aciclovir

**HIPERESPLENISMO SECUNDARIO**

Hepatopatía crónica  
 Cirrosis hepática

**COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS**

Púrpura Trombótica  
 Trombocitopénica  
 Síndrome Urémico Hemolítico

FIGURA 1:

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOPENIA EN LA INFECCIÓN POR VIH



Una vez excluidas las causas de trombopenia secundaria y suspendidos los fármacos potencialmente responsables, se debe valorar individualmente la necesidad de tratamiento específico.

Los pacientes con trombopenia leve o moderada (plaquetas  $>30.000/\text{mm}^3$ ) y sin diátesis hemorrágica clínica, en general no suelen precisar tratamiento específico. El riesgo de sangrado es bajo y hasta en un 20% de los casos se producen remisiones espontáneas. Se realizarán controles periódicos y sólo se iniciará terapia antirretroviral si está indicada por otras razones.

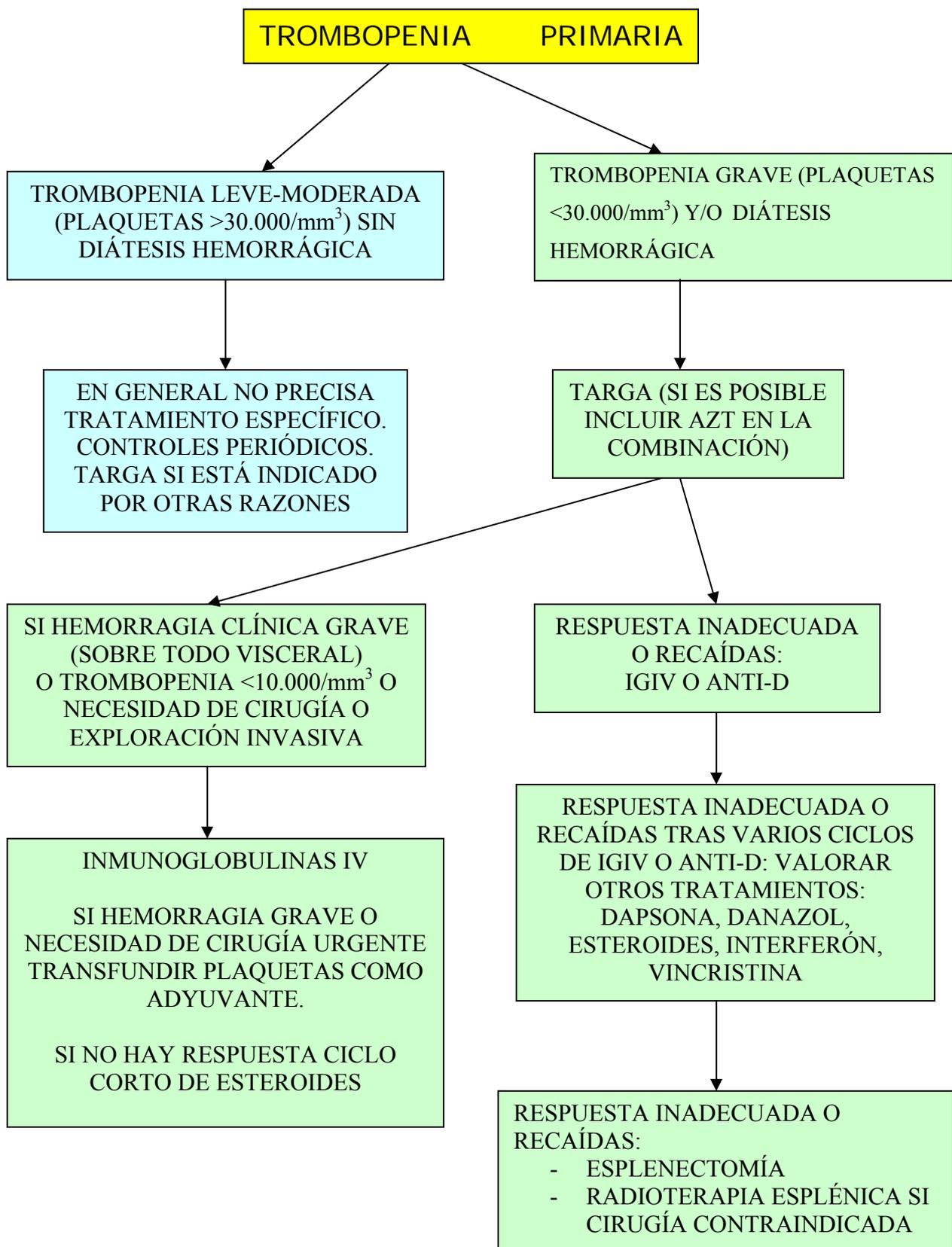
Los pacientes con trombopenia grave (plaquetas  $<30.000/\text{mm}^3$ ), los que presentan evidencia clínica de sangrado y los que requieren una exploración invasiva o intervención quirúrgica a corto plazo, necesitan tratamiento específico. Existen varias opciones terapéuticas para la trombopenia primaria por VIH, que se recogen en la tabla 2. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) constituye la terapia de elección. El resto de posibilidades terapéuticas se valorarán si la respuesta al TARGA es inadecuada o según las circunstancias individuales de cada caso. En la figura 2 se recoge la estrategia terapéutica de la trombopenia primaria por VIH. El objetivo del tratamiento es alcanzar una cifra de plaquetas aceptable ( $>30.000\text{-}50.000/\text{mm}^3$ ) y que el paciente no tenga diátesis hemorrágica clínica.

**TABLA 2: OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA TROMBOPENIA PRIMARIA POR VIH**

OPCIONES TERAPÉUTICAS	COMENTARIOS
<p>TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZIDOVUDINA (AZT)</li> <li>• TARGA</li> </ul>	<p>El AZT (500-1000 mg/día) incrementa el recuento de plaquetas a partir de la 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semana de iniciar el tratamiento. Con monoterapia se obtenían un mayor número de respuestas y más duraderas con dosis altas (1.000 mg/día)</p> <p>El TARGA produce incrementos sostenidos de la cifra de plaquetas en muchos pacientes, asociándose su eficacia con una respuesta virológica adecuada al tratamiento. Es en la actualidad la terapia de elección (si es posible, utilizar AZT en el régimen de combinación).</p>
<p>INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS (IGIV)</p>	<p>Son un tratamiento muy eficaz pero muy caro. Aumentan la cifra de plaquetas en más del 90% de los pacientes. La respuesta es rápida (pocos días), pero poco duradera (media de 3 semanas), por lo que puede ser necesario administrar ciclos repetidos. Constituyen el tratamiento de elección en situaciones de emergencia, en las que es necesario aumentar rápidamente la cifra de plaquetas (&lt;10.000/mm<sup>3</sup>, hemorragia aguda grave y previamente a una intervención quirúrgica o exploración invasiva).</p> <p>Dosis: 400 mg/kg/día intravenosos, 5 días consecutivos, o 1 g/kg/día intravenoso, 2 días consecutivos. Se pueden repetir los ciclos cada 2-3 semanas.</p>
<p>INMUNOGLOBULINA ANTI-D (ANTI-Rh)</p>	<p>Alternativa eficaz y más barata a las IGIV. Sólo es útil en pacientes Rh positivos no esplenectomizados. Responden aproximadamente el 75% de los pacientes, en general de forma transitoria, por lo que se suelen necesitar dosis repetidas cada 2-4 semanas. Produce hemólisis (descenso medio de la Hb de 1-2 g/dl), por lo que no se debe utilizar en pacientes con anemia importante.</p> <p>Dosis: 25 µg/kg/día intravenosos, 2 días consecutivos. Dosis de mantenimiento: 12-25 µg/kg/día cada 2-4 semanas</p>
<p>ESTEROIDES</p>	<p>Aunque la tasa de respuesta es de hasta el 80% a las 3 semanas, sólo en un 10% de los casos es sostenida tras discontinuar el tratamiento. Pueden agravar la inmunosupresión, aumentar el riesgo de infecciones oportunistas y de progresión del sarcoma de Kaposi. Por todo ello, actualmente sólo se recomiendan en pacientes que no responden a otras medidas terapéuticas.</p> <p>Dosis: Prednisona 1 mg/kg/día durante 3-4 semanas, con posterior descenso rápido a 5-10 mg/día</p>

DANAZOL Y DAPSONA		<p>Cuando la respuesta al TARGA es inadecuada se puede valorar añadir danazol o dapsona. La experiencia y eficacia con estos fármacos es limitada.</p> <p>Dosis: Danazol 200 mg/12-8 horas Dapsona 50-100 mg/ día</p>
INTERFERON- $\alpha$		<p>Puede ser útil en pacientes con trombopenia refractaria a otros tratamientos. La respuesta suele ser transitoria tras su interrupción. Los efectos secundarios limitan la utilización de este fármaco.</p> <p>Dosis: 3x10<sup>6</sup> unidades tres veces por semana, al menos durante tres semanas</p>
VINCRISTINA		<p>Experiencia limitada. Puede agravar la inmunosupresión. Valorar sólo si no hay otras opciones terapéuticas.</p> <p>Dosis: 1 mg intravenoso por semana, al menos durante tres semanas</p>
ESPLENECTOMÍA		<p>Es eficaz, con respuestas mantenidas hasta en el 80% de los pacientes. Indicada en casos de trombopenia persistente a pesar de TARGA y otros tratamientos de segunda línea o en los que se requieren dosis repetidas múltiples de IGIV o Anti-D.</p> <p>Vacunar previamente a la cirugía frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Neisseria meningitidis</i>, para disminuir el riesgo de sepsis por estos microorganismos.</p>
RADIOTERAPIA ESPLÉNICA		<p>Menos experiencia que con esplenectomía. La duración de la respuesta suele ser inferior a los 6 meses. Indicada cuando está contraindicada la esplenectomía.</p> <p>Dosis: 900-1000 cGy</p>
TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS		<p>Beneficio muy transitorio. Sólo está indicada en pacientes con hemorragias graves o como preparación quirúrgica</p>
FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIO		<p>En investigación (factor de crecimiento de megacariocitos humanos recombinante. Interleukina-11)</p>

**FIGURA 2: ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ESCALONADA EN LA TROMBOPENIA PRIMARIA POR VIH**



## TROMBOPENIA SECUNDARIA

El manejo de la trombopenia secundaria en los pacientes con infección por VIH incluye la retirada de los fármacos potencialmente responsables y el tratamiento de la enfermedad causal de base.

## TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Se ha sugerido que existe una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en los pacientes infectados por el VIH. En una cohorte prospectiva de más de 40.000 seropositivos, la incidencia de trombosis venosa fue de 2,6 episodios/1.000 pacientes/año. Los factores de riesgo que se asociaron significativamente con eventos trombóticos fueron la edad mayor de 45 años, el ingreso hospitalario y la presencia de infecciones oportunistas.

Por otra parte, en pacientes con infección por VIH se han descrito varios trastornos de la coagulación que pueden favorecer los fenómenos trombóticos, como son las Microangiopatías trombóticas, la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos y la deficiencia adquirida de Proteína S (Figura 3).

FIGURA 3:  
MANEJO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN LA INFECCIÓN POR VIH



## **MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS**

Existe una mayor incidencia de Púrpura Trombótica Trombocitopénica-Síndrome Urémico Hemolítico (PTT-SUH) en los pacientes infectados por el VIH. La PTT es un síndrome cuyo diagnóstico se basa en la asociación de fiebre, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en el frotis, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de LDH, disminución o ausencia de haptoglobina), trombopenia, insuficiencia renal y alteraciones neurológicas. En el SUH faltan las alteraciones neurológicas. Los trombos microvasculares hialinos son su sustrato histológico.

La patogenia de la PTT-SUH asociados a la infección por VIH no está bien establecida. Se ha sugerido que el daño endotelial causado por el VIH sería el mecanismo patogénico inicial de estos trastornos.

Aunque son poco frecuentes, su mortalidad es elevada (mayor del 50%). Sin embargo, existen opciones terapéuticas eficaces si se instauran rápidamente, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis diaria con reposición con plasma fresco hasta la normalización de las alteraciones clínico-analíticas. El beneficio de los esteroides, antiagregantes plaquetarios y de la esplenectomía son inciertos, por lo que no se recomienda su uso rutinario. La transfusión de plaquetas puede agravar el cuadro, por lo que está contraindicada. Además, se debe instaurar terapia antirretroviral.

## **ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**

El Síndrome Antifosfolípido se caracteriza por la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos (Anticuerpos Anticardiolipinas y/o Anticoagulante Lúpico, al menos en dos determinaciones analíticas) en pacientes con trombosis arteriales o venosas.

En los pacientes VIH positivos con frecuencia se encuentran Anticuerpos Antifosfolípidos (hasta el 60% en algunas series), que se pueden sospechar por producir en los estudios de coagulación una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada que no se corrige con plasma. Sin embargo, no parece estar aumentado el riesgo de enfermedad trombótica. Esto parece ser debido a que los Anticuerpos Antifosfolípidos asociados a la infección por VIH no están dirigidos frente a la  $\beta_2$ -glicoproteína I, lo que tiene importancia patogénica en la tendencia protrombótica del Síndrome Antifosfolípido.

La presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes VIH positivos en general no precisa tratamiento específico. En los raros casos en los que se asociaran con enfermedad trombótica, el tratamiento de elección sería la anticoagulación.

## DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE PROTEÍNAS

Se han escrito algunos casos de deficiencia adquirida de Proteína S en pacientes con infección por VIH y enfermedad tromboembólica venosa. El diagnóstico se realiza detectando el déficit de proteína S en estudios de laboratorio específicos de hipercoagulabilidad. En estos casos el tratamiento indicado es la Anticoagulación.

CONCLUSIONES	
1.	La trombopenia es frecuente en los pacientes con infección por VIH
2.	El tratamiento de elección de la Trombopenia Primaria por VIH es la terapia antirretroviral. La necesidad de otras opciones terapéuticas se individualizará en cada paciente.
3.	El manejo de la trombopenia secundaria incluye la retirada de los fármacos potencialmente responsables y el tratamiento de la enfermedad causal.
4.	La plasmaféresis es el tratamiento fundamental de las microangiopatías trombóticas asociadas a la infección por VIH
5.	La presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos no suele requerir tratamiento específico
6.	La enfermedad tromboembólica venosa por déficit de proteína S precisa tratamiento anticoagulante

## REFERENCIAS

- 1.- Karpatkin S, Nardi M, Green D. Platelet and coagulation defects associated with HIV-1 infection. *Thromb Haemost* 2002; 88: 389.
- 2.- Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on haematopoiesis. *Blood* 1998; 91: 1479.
- 3.- Susan S, Jason D, Barbour G. Reversal of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Hematosuppression by Effective Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 504.
4. Arranz Caso JA, Sánchez Mingo C, García Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1999; 341: 1239.
5. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *AIDS* 2000; 14: 321.

## **DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE VIH**

Celia Miralles. Unidad de Infecciosas. Hospital Xeral de Vigo

- **DESNUTRICIÓN Y VIH**

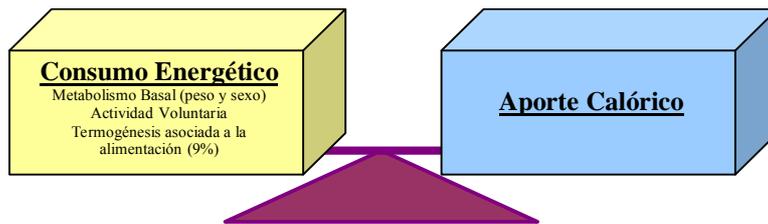
El estado nutricional juega un importante papel en la regulación de la resistencia del huésped a las infecciones. La malnutrición y la infección por VIH ejercen un efecto deletéreo y sinérgico sobre los linfocitos T4. Múltiples estudios llevados a cabo en pacientes VIH han asociado, de forma directa e independiente, la pérdida de peso y masa celular corporal con menor supervivencia, mayor incidencia de enfermedades oportunistas y disminución de la calidad de vida (1).

La falta de actualización en la definición de caquexia constituye una gran limitación al diagnosticar su prevalencia. Más que el peso, es la masa celular (MC) el determinante nutricional con mayor valor pronóstico. El análisis de la composición corporal (CC) debe aunar exactitud y sencillez en la evaluación de los componentes graso y magro. Los métodos precisos, como los isotópicos en la MCC o el DEXA en la grasa corporal total (MGT), son caros o de difícil ejecución, y los sencillos, como la impedancia bioeléctrica (IB) para la masa magra (MM) o sumatorio de pliegues para la MGT suponen considerables márgenes de error (2). Recientemente han sido propuestas nuevas definiciones de uso clínico sencillo valorando solo la pérdida de peso o el IMC (índice de masa corporal) (3), o incluyendo la MCC medida por bioimpedancia (IB) (4).

- **MECANISMOS PATOGENICOS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL VIH**

La regulación de la ingesta y la homeostasis energética resulta de la actividad coordinada de un complejo sistema neuroendocrino que va desde los centros corticales a los adipocitos tendiendo a una relativa constancia de los depósitos grasos.

El gasto energético total (GET) es la cantidad de calorías que precisa diariamente el organismo y equivale a la suma de tres componentes: el metabolismo basal (MB) que representa el mínimo gasto calórico en reposo, la energía consumida con la actividad voluntaria y la termogénesis asociada a la alimentación.



Un balance energético negativo supone pérdida de peso y es debido a un incremento en el GET o una disminución en el aporte calórico. En el paciente VIH los factores que contribuyen al déficit calórico son múltiples y afectan a ambos componentes de la ecuación. La caquexia supone una situación extrema de pérdida ponderal que afecta específicamente a la MCC y donde los mecanismos compensatorios que deberían incluir la disminución del gasto energético mínimo están alterados observándose un incremento paradójico del MB causado por ciclos fútiles probablemente mediados por hormonas y citocinas (5).

En la era pre-TARGA se demostró que la disminución de la ingesta era el factor patológico de mayor trascendencia en la caquexia, contribuyendo en menor medida el aumento del MB.



En la era-TARGA ha disminuido drásticamente la progresión a SIDA. Sin embargo la menor incidencia de caquexia no significa que el estado nutricional equilibrado sea la norma en los pacientes VIH. El aumento de peso tras inicio del TARGA (6), no es universal y se limita con frecuencia al depósito de grasa. El nuevo contexto de esta etapa está definido por varios factores que incluyen el diagnóstico diferencial con la lipoatrofia (7).



- **MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE VIH**

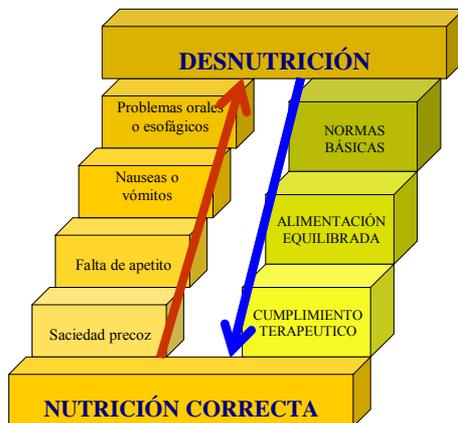
La intervención nutricional sobre el paciente VIH debe formar parte de su atención integral y estará incluida sistemáticamente en las consultas programadas de seguimiento.



- ✓ La aproximación inicial incluirá **la historia dietética** pormenorizándose, además de los síntomas directamente asociados con la ingesta como alteraciones del gusto, náuseas o diarreas, aspectos como el estadio de la infección, fármacos, tabaco, consumo de alcohol u otras drogas. Debe reflejarse la impresión del propio paciente sobre su estado nutricional así como sus gustos y hábitos dietéticos.
- ✓ La evaluación de los **factores psicosociales** del paciente (situación familiar, estado de ánimo, nivel económico) son esenciales para conocer sus limitaciones para acceder a una alimentación equilibrada. En nuestro medio, la drogadicción y sus consecuencias

suponen uno de los principales aspectos a valorar para un adecuado diagnóstico nutricional.

- ✓ La **valoración de la ingesta** es fundamental, no solo en cuanto al contenido calórico total, sino para conocer la representación de los grupos de nutrientes y su distribución durante el día. Existen diversos métodos para evaluar la ingesta que pueden ser recogidos por el propio paciente o directamente por el personal sanitario. La forma más sencilla es realizar oralmente, durante la consulta, el recordatorio del día anterior; su utilidad es mayor en el contexto de la historia dietética global y al ser aplicado en el seguimiento.
- ✓ La **valoración física del estado nutricional** consiste en una exploración general evaluando el estado funcional y los signos de desnutrición (piel, mucosas, cabello) con observación cuidadosa de la cavidad oral en busca de infecciones oportunistas como la candida o problemas dentales o gingivales que limiten específicamente la toma de alimentos.
- ✓ La **antropometría básica** es imprescindible y está al alcance de todos los clínicos. Incluye la medición del peso y altura del paciente en ropa interior y el cálculo del IMC (peso / altura al cuadrado). Un IMC  $<20 \text{ Kg/m}^2$  indica desnutrición,  $> 25$  sobrepeso y  $> 30$  obesidad. El índice cintura cadera (C/C) informa sobre la disposición basal de la grasa (androide o ginecoide) considerándose anormal en la mujer cuando es  $>0,85$  y en el hombre  $>0,95$ . Este parámetro, reflejo del depósito visceral de grasa, se asocia con incremento de riesgo cardiovascular y su medición evolutiva proporciona importantes datos sobre este preocupante problema y su relación con los fármacos. La CC puede ser estimada con aceptable precisión desde el punto de vista evolutivo, con la valoración de la GT tras la medición de cuatro pliegues (tricipital, subescapular, abdominal, supra-iliaco).
- ✓ La **valoración analítica** en el paciente normonutrido se limitará a un hemograma completo, bioquímica general y un perfil lipídico. Si el IMC es  $<20$  o el paciente muestra signos de desnutrición deberemos también incluir niveles de micro-nutrientes y vitaminas así como valoración hormonal (hormona tiroidea y testosterona total y libre). Al analizar ciertos marcadores de desnutrición como la linfopenia o la hipoalbuminemia debemos tener en cuenta que pueden ser alterados por la propia infección VIH o reflejar disfunción hepática. Esta última circunstancia es cada vez más frecuente habida cuenta de la alta prevalencia en nuestra población de co-infección por virus hepatotropos y la hepatotoxicidad de los fármacos.
- ✓ Con los datos anteriores elaboraremos un **diagnóstico nutricional** pormenorizado que incluya todos aquellos aspectos del paciente, sobre los que es preciso incidir (falta de información, síntomas gastrointestinales, problemas económicos, etc.).



La intervención se llevara a cabo de forma individual o con los pacientes agrupados en diferentes colectivos con problemática común. La buena relación medico-enfermo es básica y permitiendo al paciente exponer sus dudas y dificultades con facilidad. Es recomendable complementar el contacto directo con un soporte grafico, claro y atractivo, con ejemplos sencillos y soluciones asequibles.

**a)-Aspectos generales:**

- ✓ Información clara y precisa de la trascendencia de una alimentación equilibrada en los pacientes VIH
- ✓ Descripción sencilla de una dieta sana: Debemos recomendar al paciente VIH+ normo-nutrido la dieta estándar recomendada a la población sana. Se comentaran los diferentes tipos de alimentos y sus funciones, tomando ejemplos de alimentos comunes y asequibles.

- ✓ Información adecuada sobre la importancia de una correcta higiene alimentaria y descripción sencilla del manejo de los alimentos, subrayando errores frecuentes en su manipulación y uso.
- ✓ En el contexto de una dieta equilibrada esta recomendada la practica de ejercicio aeróbico regular de intensidad adecuada a la edad y estado fisico del paciente. Además de remplazar la grasa por masa muscular la actividad fisica, asociada a la dieta, ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, en el control de la diabetes e hiperlipidemias.

**b)-Aspectos particulares:**

- ✓ El control del VIH y el tratamiento de las enfermedades oportunistas es la intervención prioritaria para frenar el proceso caquéctico. Se ajustara la dieta a los fármacos prescritos con especial atención a aquellos que deben ingerirse con o sin alimentos.
- ✓ La intervención ante un paciente con algún problema nutricional requiere de un análisis minucioso de las causas (depresión, drogadicción activa, infecciones, problemas económicos.) y la actuación combinada sobre ellas. En general, consideramos más útil los consejos e indicaciones sencillas sobre problemas concretos que la prescripción de dietas especiales hipo o hipercalóricas, antidiarreicas, hipolipemiantes etc. así, síntomas que limitan la ingesta como la anorexia y la saciedad precoz, las dificultades en la deglución, los vómitos, las diarreas pueden paliarse con algunos trucos fáciles. Las indicaciones generales sobre la composición grasa y el cocinado de los alimentos son de gran ayuda para el control de los aumentos y disminuciones de peso y los trastornos metabólicos como las hiperlipidemias o diabetes.

**Tabla-1: Falta de apetito o saciedad precoz.**

- Comer a menudo, en pequeñas cantidades, lo que apetezca.
- Convertir la comida en un placer; hacerlo en un ambiente y compañía agradable.
- Tener siempre a mano y escoger alimentos de alta densidad calórica y consumo inmediato (mantequillas, frutos secos, galletas, helados, etc.).
- Evitar beber mientras se come o poco tiempo antes.
- Evitar comidas voluminosas e hipocalóricas como verduras cocidas o ensaladas.
- Cocinar los alimentos de un modo sencillo e hipercalórico (fritos y salsas).
- Añadir a las comidas queso, leche en polvo, nata, carne picada, huevo, pan frito, legumbres, arroz, frutos secos, etc.

- Utilizar los suplementos dietéticos que el médico recomiende.

**Tabla-2: Problemas orales y esofágicos.**

- Cuando el dolor es el problema, los alimentos muy fríos (helado, yogur, batidos) producen cierta anestesia. Usar una pajita.
- Ablandar con líquidos la comida y beber con frecuencia.
- Consumir alimentos blandos a temperatura moderada (puré, flan, yogur).
- Triturar los alimentos, sirviéndolos por separado para hacerlos más atractivos.
- Evitar los alimentos secos (tostadas, verduras crudas, frutos secos) y muy condimentados.
- Aumentar las calorías de la dieta (mantequilla, frutos secos) .

**Tabla-3: Náuseas y vómitos.**

- Aunque no se tenga hambre, no saltarse ninguna comida.
- Consumir con frecuencia escasas cantidades.
- Comer lentamente y masticar bien.
- No tomar líquido con las comidas.
- Evitar el paciente hacer la comida. Mantenerse alejado de la cocina y sus olores.
- No acostarse tras las comidas ni te cepilles de inmediato los dientes.
- Elegir alimentos poco aromáticos, preferentemente hervidos o a la plancha.
- Pueden ser de ayuda los alimentos salados y secos (tostadas, galletas), las bebidas carbonatadas (cola) y las comidas frías (gelatina de fruta, helados, batidos).
- Las comidas grasas, las que llevan muchas especias y el café son más difíciles de tolerar.
- Evitar los alimentos que ya produjeron náuseas.

**c)- Intervención farmacológica:** La intervención con fármacos o suplementos será selectiva y adecuada a la causa de la desnutrición.

- ✓ La **nutrición artificial** incluye desde suplementos vitamínicos o minerales específicos (Fe, Ca, ácido fólico, etc.) a dietas completas que sustituyen total o parcialmente a la ingesta, por vía enteral o parenteral. El tipo de dieta completa variara acorde con el problema de base, por ejemplo un paciente con extracción dentaria múltiple sin problemas absortivos podrá complementar su ingesta semilíquida espontánea en 500Kcal con un suplemento específico, de alta densidad calórica y con una composición equilibrada de ácidos grasos, vitaminas, minerales y fibra.
- ✓ **Estimulantes del apetito**: Varios fármacos han demostrado actividad estimulando el apetito de los pacientes VIH, de ellos el *acetato de megestrol*, un progestágeno sintético, es el más estudiado y utilizado en nuestro medio. Si bien su uso a dosis de 800 mg día se asocia a un claro incremento de la ingesta y del peso, el aumento ponderal esta constituido prioritariamente por MG y frente a la mejoría en la calidad de vida referida por los pacientes, hemos de tener en cuenta sus efectos adversos tanto hormonales (disminución de la libido, impotencia, alteraciones menstruales, hiperglucemia, etc.), como generales (tromboflebitis, palpitaciones disnea, alopecia, diarrea etc. (4, 8, 9). Hay comercializados en nuestro país presentaciones en sobres (160mg), y solución (400/800) bien tolerados, especialmente indicados en sujetos con problemas de deglución. Tienen además la ventaja de administrarse en una dosis única. Debe utilizarse durante cortos periodos de tiempo y bajo estricto control.
- ✓ Otros fármacos estimulantes del apetito no han demostrado eficacia como la *ciproheptadina*, se asocian a efectos secundarios inaceptables como los *corticoides* o no están aun comercializados en nuestro país como el *dronabinol* (8). En esta línea, también han sido ensayadas, sin resultados concluyentes, drogas con actividad moduladora sobre las citokinas pro-inflamatorias como la talidomida y pentoxifilina.
- **Fármacos con actividad anabólica**: Una vez que el balance energético es positivo tras maximizar la ingesta con los antianorexígenos y los suplementos, la intervención nutricional tiene como objetivo la modulación de la composición corporal incrementando la MCC y la MM.

**-Esteroides anabólicos**: La deficiencia de testosterona puede contribuir a la caquexia, a su vez, el hipogonadismo puede ser u efecto directo de la desnutrición. Los hombres con hipogonadismo deben recibir tratamiento sustitutivo con testosterona o sus análogos sintéticos. En estos pacientes, el tratamiento hormonal supone un aumento de la MM y de la fuerza muscular (4, 8, 9). Similares incrementos de la masa muscular y la fuerza han sido observados en sujetos eugonadales (10). Los efectos adversos que se asocian más frecuentemente con la testosterona son dislipemias, acne, alopecia y la hipertrofia prostática. Las alteraciones hepáticas son las complicaciones que mayor riesgo comportan

los análogos sintéticos (4, 8). La posibilidad de virilización ha limitado su uso en mujeres, pero un reciente estudio con oximetolona ha demostrado eficacia y seguridad (11).

**-Hormona de crecimiento:** La hormona de crecimiento recombinante (rHGH) es otro posible agente anabólico. Su indicación esta fundamentada en los bajos niveles séricos de hormona observados en pacientes con desnutrición severa (8, 12). La FDA aprobó su indicación en la caquexia asociada al VIH, tras demostrar su eficaz intervención sobre el equilibrio nitrogenado al aumentar la masa magra y la síntesis de proteínas y disminuir la excreción de nitrógeno (12). Su uso esta limitado por sus efectos secundarios (edema, artralgias, mialgias, hiperglucemia y síndrome del túnel carpiano) y su alto coste.

### **CONCLUSIONES**

- La incidencia de desnutrición severa, en la era TARGA, ha disminuido.
- El peso ideal no es la norma.
- Existen problemas específicos que conducen a la desnutrición
- Debe establecerse un diagnóstico diferencial entre lipoatrofia y caquexia.
- Es esencial la intervención nutricional desde la primera consulta.
- Deben aplicarse las normas dietéticas de la población general
- Hay que implementar estrategias específicas e individualizadas para los pacientes VIH+.
- Se recomienda una atención integral, en colaboración con expertos en dietética.

### **REFERENCIAS**

1. Wheeler D, Gibert C, Launer C. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. J AIDS 1998;18:80-85.

2. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN, Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. Am J Clin Nutr 1996;64(3 Suppl):0002-9165.

3. Wanke CA, Silva, M., Knox, T.A. et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of Highly Active Antiretroviral therapy. Clinical Infectious Disease 2000;31:803-5.

4. Steinhart CR. HIV-associated wasting in the era of HAART: a practice-based approach to diagnosis and treatment. *The AIDS Reader* 2001;11:557-560, 566-569.
5. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-37.
6. Pernerstorfer-Schoen H, Schindler K, Parschalk B, Schindl A, Thoeny-Lampert S, Wunderer K, et al. Beneficial effects of protease inhibitors on body composition and energy expenditure: a comparison between HIV-infected and AIDS patients. *AIDS* 1999;13:2389-2396.
7. Grunfeld C. FRAMs study. In: XIV International AIDS Conference.; 2002 July 7-12; Barcelona, Spain. Abstract Tuor158.; 2002.
8. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with de acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1740-50.
9. Shevitz AH, Knox, T.A. Nutrition in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Disease* 2001;32:1769-75.
10. Grinspoon S, Corcoran, C., Anderson, E., et al. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS-wasting: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:348-355.
11. Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, Wiehler H, Lorenz C, Jentzen W, et al. Oxymetholone for the Treatment of HIV Wasting: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled phase 3 Trial in Eugonadal Men and Women. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 February 8-11; San Francisco, CA, USA; 2004.
12. Schambelan M, Mulligan, K., Grunfeld, C., et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting, a randomized, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:348-355.

## **Enteropatía por VIH**

Antonio Iñiguez. Servicio de Digestivo. Hospital Carlos III. Madrid

### **Introducción**

Desde que a mediados de los 90 se difundió el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los países desarrollados, hemos asistido a un dramático cambio en el manejo de la infección por el VIH. Antes de la era TARGA la afectación gastrointestinal era muy frecuente y a menudo determinante en el pronóstico del paciente, especialmente por el compromiso nutricional que se producía y el círculo vicioso al que se llegaba<sup>1</sup>. Esta situación sigue siendo prevalente en los países que no han podido acceder a los avances de la tecnología; en cambio, en los países más afortunados, puede decirse que actualmente la mayoría de los síntomas intestinales se deben a enfermedades no oportunistas o a efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales<sup>2</sup>.

### **Concepto**

La enteropatía por VIH es un término propuesto para aquellos casos en que la causa de la diarrea en pacientes con SIDA no puede ser explicada después de un completo estudio. Es pues un concepto de exclusión y siempre sometido a la variabilidad que el término «completo estudio» (*extensive evaluation*) le confiere. Con la mejora de las técnicas diagnósticas de laboratorio, el mejor conocimiento de los patógenos y el uso muy extendido de la endoscopia cada vez es menor el número de pacientes que padecen verdadera diarrea idiopática.

El contexto clínico de esta entidad es el de un cuadro de diarrea crónica con pérdida de peso en un paciente con importante deterioro inmunológico. El rasgo

patológico más característico es la atrofia variable de la mucosa y desde el punto de vista fisiopatológico destacan el aumento de la permeabilidad epitelial y la malabsorción de hidratos de carbono en el intestino delgado, y el aumento de la capacidad secretora del epitelio del colon.

Los mecanismos patogénicos permanecen desconocidos y son, como no podía ser de otra forma, múltiples las propuestas al respecto: disminución de la respuesta trófica a las linfocinas por parte de los enterocitos, glicoproteínas de la superficie del virus con capacidad de enterotoxina, aumento del calcio intracelular, despolimerización de los microtúbulos<sup>3</sup>.

## Enfoque

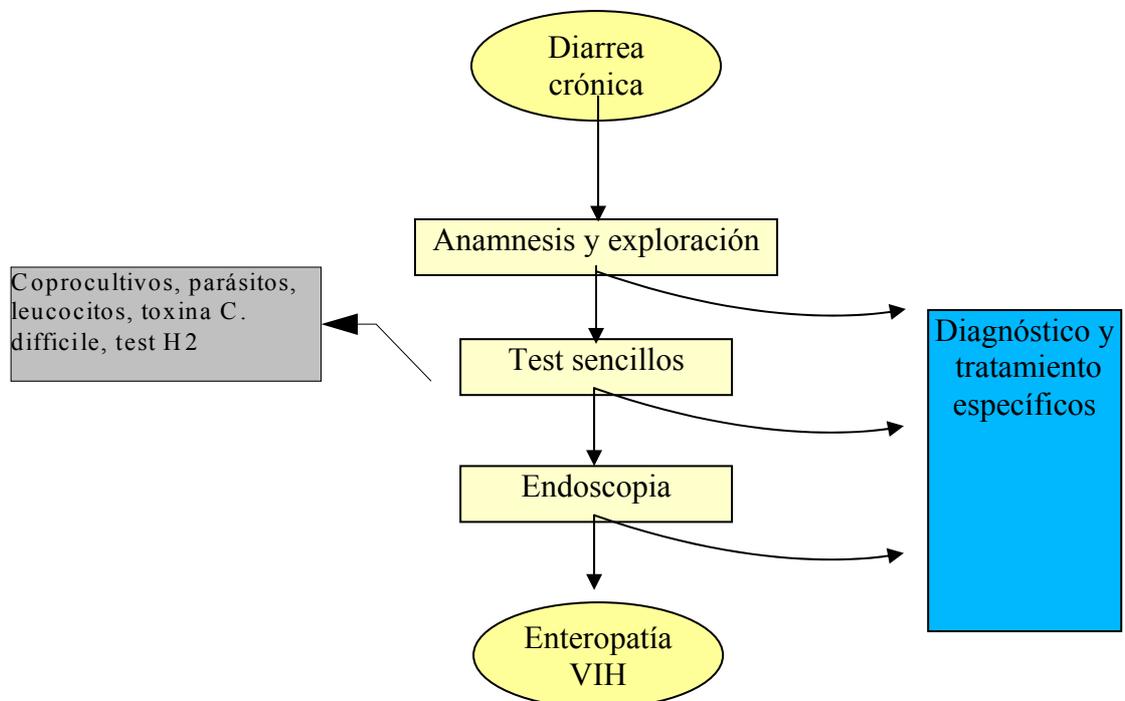
Como la enteropatía por VIH es un diagnóstico de exclusión el enfoque será el propio de la diarrea crónica. En general el enfoque no es muy diferente del de los pacientes VIH negativos y como regla básica los métodos no invasivos se deben utilizar en primer lugar. Para la evaluación de estos casos seguiremos secuencialmente unos puntos fundamentales:

1. Lo primero, lo de siempre (y cada vez más olvidado): **anamnesis y exploración sistemáticas**. Nos pueden orientar a si la diarrea podría originarse en el intestino delgado o en el colon, si hay rectorragias o si forma parte de un cuadro sistémico (infección por MAI, CMV,...). En este punto la evaluación nutricional es imprescindible.
2. **Considerar los fármacos y otros remedios no prescritos que toman los pacientes**. Todos los inhibidores de la proteasa pueden provocar diarrea, especialmente el Nelfinavir y el Lopinavir. Muchos inhibidores de la transcriptasa también pueden producir diarrea destacando la Didanosina y el Abacavir. Antibióticos, antivirales, alcalinos que llevan magnesio, y múltiples remedios de herbolarios pueden ser la causa de la diarrea. Investigar siempre por los complejos hipervitamínicos --- especialmente los que llevan altas dosis de vit. C.
3. **Indagar sobre la intolerancia a la lactosa**. Es muy frecuente y ante la duda indicar un test del hidrógeno y restringir los alimentos ricos en lactosa.
4. **Los pacientes VIH positivos no son inmunes a otras enfermedades**. Esto muy

frecuentemente no es tenido en cuenta e introduce un sesgo importante en el enfoque. Los pacientes VIH también pueden tener un síndrome de intestino irritable, una colitis ulcerativa...

5. **El compromiso inmunológico es predictivo.** Nos indicará si es probable una infección oportunista y de qué tipo.
6. **Lo más sencillo es lo más práctico y... lo menos invasivo.** El examen de las heces (leucocitos, cultivos, investigación de parásitos con técnicas de concentración, toxina de *C. difficile*...), test sencillos (test de hidrógeno) o medidas poco intervencionistas (aumentar fibra en la dieta, restringir grasas, restringir lácteos,...) aportan con frecuencia la solución del problema.
7. **Si se precisa recurrir a la endoscopia elegir con criterio.** En caso de rectorragia, tenesmo rectal o leucocitos fecales: sigmoidoscopia con tomas de biopsias para cultivo y anatomía patológica. Si la pérdida de peso es importante: endoscopia alta. Si hay dudas en la elección empezar por la sigmoidoscopia.

En la fig.1 puede verse un algoritmo de este enfoque.



## Tratamiento

El manejo de la enteropatía no difiere en gran medida del tratamiento de las diarreas crónicas<sup>4</sup>.

En general, cualquier medida que mejore el estado inmunológico o nutricional tendrá un efecto beneficioso. La respuesta al TARGA suele ser el evento que con más frecuencia controla los síntomas de la enteropatía<sup>5</sup>.

Siempre atentos al estado nutricional, la primera medida a tomar será recomendar dietas astringentes y aumentar la fibra de la dieta o aportar suplementos de fibra soluble (plantago, psyllium). Para los casos leves la asociación de caolin y pectina o la gelatina pueden ser de ayuda.

Si la diarrea es más severa el fármaco más importante es la loperamida (hasta un máximo de 16 mg/día). En los casos en que no haya respuesta a la loperamida puede recurrirse al octreótido o a la codeína, solos o asociados a la loperamida. En algunos casos la resincolestiramina o suplementos de enzimas pancreáticas dan resultados muy buenos.

Se han descrito respuestas favorables a algunos remedios naturales. El más famoso es el SP-303, un oligómero aislado del látex de *Croton lechleri* (sangre de drago) rico en catequinas y con acción potente antidiarreico. En general, siempre que sea posible lo mejor es evitar este tipo de tratamientos.

## Conclusiones

- La era TARGA, como ha ocurrido con muchas manifestaciones intestinales de la infección por VIH, ha conseguido colocar a la enteropatía por VIH en el grupo de las infrecuentes
- El diagnóstico de la enteropatía por VIH es por exclusión

- Se debe utilizar el menor número posible de exploraciones invasivas
- El tratamiento sintomático debe ser ajustado individualmente
- La atención a la nutrición del paciente es de primordial importancia

## Referencias

1. Íñiguez JA. Factores intestinales asociados a la malnutrición de los pacientes con infección por VIH. En: Polo R (eds). Manual de nutrición y SIDA. Madrid: Gráficas Nilo, S.A., 2002:98-121.
2. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2000;23:236.
3. Clayton F, Kapetanovic S, Kotler D. Enteric microtubule depolymerization in HIV infection. AIDS 2001; 15:123-124.
4. Wilcox CM. Gastrointestinal consequences of infection with Human Immunodeficiency Virus. En: Feldman M, Friedman LS and Sleisenger MH (eds). Gastrointestinal and Liver Diseases. 7th Edition. Philadelphia, WB Saunders. 2002:487-507.
5. Anastasi JK and Capili B. HIV and diarrhea in the era of HAART: 1998 New York State hospitalizations. AJIC 2000;28:262-266.

## **AFECTACIÓN CARDIACA RENAL. HIPERTENSION PULMONAR Y MANIFESTACIONES AUTOINMUNES EN LA INFECCION POR VIH**

M<sup>a</sup>José Galindo Puerto y José López Aldeguer. Unidad de Infecciosas. Hospital Clínico Universitario y Hospital La Fe. Valencia

### **AFECTACIÓN CARDIACA E INFECCIÓN POR VIH.**

#### **Introducción**

Las manifestaciones cardiovasculares de la infección por VIH han cambiado de forma importante en los últimos años con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por un lado se ha modificado la historia natural de la misma y por otro han aparecido nuevos problemas como el aumento de la incidencia de enfermedad coronaria y de arteriopatía periférica en el contexto probablemente de una arterioesclerosis acelerada (1)

La incidencia de patología cardiaca en pacientes con infección por VIH es extremadamente variable (25-52%), esto se debe a que los datos de que disponemos proceden de series necróticas dado que la mayoría de las alteraciones descritas son asintomáticas. Se considera que la cardiopatía es la causa directa de muerte en un 1,1-6,3% de los pacientes.

En los últimos años se han publicado distintos estudios en los que se ha definido la incidencia y prevalencia de la infección por VIH en relación con la cardiopatía tanto en adultos como en niños. Además en los distintos trabajos se ha puesto de manifiesto que las alteraciones ecocardiográficas subclínicas son factores predictores de mala evolución que permiten identificar los grupos de alto riesgo para poder realizar una intervención y un tratamiento precoz (2).

#### **Miocardiopatía dilatada**

La infección por VIH constituye la causa más importante de miocardiopatía dilatada con una incidencia anual estimada de 15.9 casos por mil pacientes antes de la introducción de TARGA. Esta incidencia era superior en los pacientes con CD4 <400 cel/mcl, y en aquellos que estaban tomando zidovudina como tratamiento. Además, junto a la infección por VIH también se objetivó infección por VEB (3%), CMV (6%) y virus coxsackie (17%) en los pacientes en cuya biopsia se confirmó la existencia de miocarditis activa (cohorte de 952 pacientes, con un seguimiento de 60±5,3 meses, 76 casos de miocardiopatía dilatada y diagnóstico histológico de miocarditis en 63) (3).

La presencia de miocardiopatía dilatada determina una disminución importante de la supervivencia: 101 días en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda y SIDA, y 472 en

pacientes con corazón normal en mismo estadio clínico. El riesgo de muerte por miocardiopatía por VIH comparada con la relacionada con miocardiopatía idiopática es de 5,86. En estudios realizados en niños infectados por transmisión vertical se objetiva también la misma situación: mayor mortalidad en los niños con disfunción ventricular izquierda o cardiomegalia.

**Frecuencia.** En estudios longitudinales y miocardiopatía sintomática de 6 a 8%. Las tasas de disfunción ventricular izquierda diastólica si se efectúa ecocardiograma de rutina son mucho mayores y se correlacionan con el estado de inmunosupresión.

**Causa:** distintas hipótesis que incluyen: toxicidad mitocondrial por zidovudina-acidosis láctica, infección de las células miocárdicas por el VIH, déficit de L-carnitina o de selenio, proceso autoinmune (anticuerpos anti- $\alpha$  miosina observados hasta en el 30% de los pacientes). Puede aparecer como secuela de una miocarditis, patología tiroidea, relacionada con la administración de fármacos cardiotoxicos (adriamicina, ciclofosfamida, bleomicina, alcaloides de la vinca, interferón alfa), con consumo excesivo de alcohol, de cocaína o encefalopatía.

**Síntomas:** insuficiencia cardiaca, arritmias, cianosis y/o síncope.

**Diagnóstico:** ecocardiograma en el que se demuestra aumento de tamaño de cavidades cardiacas con una fracción de eyección inferior al 50%, arritmias en el ECG, todo ello sin encontrarse otra causa que lo justifique.

**Tratamiento:**

- TARGA
- IECAs: Enalapril 2.5 mg dos veces al día, aumentar hasta 20 mg dos veces al día si es necesario.
- Síntomas persistentes: añadir hidroclorotiazida 25-50 mg al día, furosemida 10-40 mg al día (hasta 240 mg dos veces al día) o espironolactona 25 mg al día hasta 50 mg dos veces al día
- Refractaria: considerar digoxina 0.125-0.25 mg al día
- Otras opciones: tratar la HTA, la dislipemia, no consumir alcohol ni cocaína, suspender el tratamiento con zidovudina. Administrar selenio o carnitina si se requiere por déficit.
- Tratamiento con Inmunoglobulinas iv: demostrado en niños con miocardiopatía por VIH.

### **Miocarditis**

Constituye junto con la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio) la causa más frecuente de miocardiopatía en pacientes dilatada en pacientes con infección por VIH.

La **etiología** más frecuente es infecciosa: *Criptococo*, *toxoplasma*, *micobacterias*, *Aspergillus* spp, *CMV*, *Candida* spp, *H. capsulatum*, *Nocardia*, *VEB*, *Coxsackie A y B*, *VIH*.

**Frecuencia**: puede llegar al 40% pero en pocas ocasiones desarrollan clínica de insuficiencia cardíaca. Puede manifestarse como arritmias, trastornos de la conducción o muerte súbita.

**Etiopatogenia**: Existen distintas teorías: a) efecto directo del VIH sobre la célula miocárdica a la que afectan de forma parcheada sin clara asociación entre el VIH y la disfunción de los miocitos y b) mecanismo indirecto a través de enzimas o citoquinas tóxicas para los miocitos como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-6 ó IL-10 , liberadas a consecuencia de la replicación del VIH en los linfocitos o macrófagos, que contribuyen a un daño progresivo y retardado.

**Tratamiento**:

- papel no claro del TARGA.
- Tratamiento empírico antitoxoplasma si existe clínica y serología compatible, sin ser necesaria la realización de una biopsia

**Endocarditis**

Puede manifestarse como endocarditis trombótica no bacteriana que aparece en un 3-5% de los pacientes con SIDA o como endocarditis infecciosa en adictos a drogas por vía parenteral (*S. aureus* ->75%-, bacilos gram negativos, hongos).

La endocarditis no bacteriana se caracteriza por la existencia de vegetaciones friables que aparecen en las válvulas del corazón izquierdo y que están formadas por plaquetas y fibrina con células inflamatorias. La embolización sistémica a partir de esta endocarditis puede producir la muerte.

En los UDVPs la afectación más frecuente ocurre en las válvulas del corazón derecho.

Se ha demostrado que la infección por VIH es un factor añadido de riesgo de endocarditis en los adictos a drogas por vía parenteral. La mortalidad es mayor en los pacientes más inmunodeprimidos.

**Tratamiento**: Usar el antibiótico adecuado. Cirugía si existe disfunción valvular e insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento médico.

**Pericarditis y derrame pericárdico (4)**

**Etiología**. *M tuberculosis*, MAI, *Cryptococcus*, *Nocardia*, CMV, toxoplasmosis, *Salmonella*, *Klebsiella*, herpes simple, sarcoma de Kaposi, linfoma, idiopático en la mayoría de los casos.

Puede formar parte de una poliserositis, relacionada con una expresión aumentada de las citoquinas en estadios avanzados de la infección por VIH.

**Frecuencia**. La prevalencia en pacientes con SIDA asintomáticos se estimaba en un 11 % en la era pre TARGA. Puede aparecer hasta en el 38% de los pacientes aunque en la mitad de los casos se resuelve espontáneamente. Su aparición confiere peor pronóstico de supervivencia.

**Diagnóstico.** Pericardiocentesis, valórese la existencia de enfermedades sistémicas

**Tratamiento.** Etiológico. Paracentesis y ventana pericárdica si es necesaria en caso de taponamiento cardiaco.

No se conoce el papel del TARGA en la evolución del derrame pericárdico.

### **Vasculitis y enfermedad coronaria**

#### **Causa:**

- Vasculitis: PAN, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis inducida por hipersensibilidad, síndrome Kawasaki-like y arteritis de Takayasu.
- Cardiopatía isquémica: antes de la era TARGA se relacionaba con infección por CMV o con el propio VIH; tras la introducción del TARGA se relaciona con las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado en el contexto de un síndrome X plurimetabólico. Además se relaciona con el consumo de cocaína, problema cuya incidencia está aumentando de forma importante (5).

### **Arritmias**

**Etiología:** miocarditis, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, alteraciones hidroelectrolíticas relacionadas con fármacos (foscarnet, anfotericina B, pentamidina, antimoniales, trimetropim-sulfametoxazol, ganciclovir), alteraciones sistema nervioso vegetativo.

### **Sarcoma de Kaposi**

**Frecuencia:** 12- 28% de los pacientes con el diagnóstico de S de Kaposi diseminado.

**Clínica:** asintomático

Puede afectar al pericardio, miocardio o epicardio.

El TARGA puede disminuir su incidencia por la mejoría de la situación inmunológica.

### **Linfoma**

Raro, pero se ha descrito tanto la afectación primaria cardiaca como la posibilidad de metástasis en el miocardio o pericardio. La infiltración cardiaca puede ser difusa o con lesiones aisladas habitualmente relacionadas con el linfoma inmunoblástico de células B o el linfoma de Burkitt.

El pronóstico es malo, aunque se han observado remisiones completas con la quimioterapia.

### Principales patologías cardiovasculares relacionadas con la infección por VIH

tipo	Posibles causas y asociaciones
Miocardiopatía dilatada	<p><u>Infeciosa:</u> HIV, toxoplasma, coxsackie virus grupo B, VEB, CMV, adenovirus</p> <p><u>Fármacos:</u> Cocaína, ANTRs, IL-2, doxorubicina, Interferon</p> <p><u>Metabólica/endocrina:</u> Déficits nutricionales, wasting: selenio, B12, L-carnitina Hormona tiroidea, GH Insuficiencia suprarrenal, hiperinsulinismo</p> <p><u>Citoquinas:</u> TNF-<math>\alpha</math>, óxido nítrico, TGF-<math>\beta</math>, endotelina-1</p> <p><u>Hipotermia ó hipertermia</u></p> <p><u>Disautonomía vegetativa</u></p> <p><u>Encefalopatía</u></p> <p><u>Infección por VIH</u></p>
Enfermedad coronaria	IPs, alteraciones metabólicas inducidas por el TARGA, alteraciones de la coagulación, arteritis
Derrame pericárdico	<p><u>Bacterias:</u> Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Nocardia, Pseudomona, Klebsiella, Enterococcus, Listeria</p> <p><u>Micobacterias:</u> M tuberculosis, MAI, M Kansasii</p> <p><u>Virus:</u> HIV; virus herpes simplex, CMV</p> <p><u>Otros:</u> Cryptococcus, toxoplasma, histoplasma</p> <p><u>Neoplasias</u> Sarcoma de Kaposi, Linfoma</p> <p><u>Malnutrición, wasting, poliserositis</u></p> <p><u>Hipotiroidismo</u></p> <p><u>Infección por VIH de larga duración:</u></p>
Tumores relacionados con el SIDA	Sarcoma de Kaposi Linfoma no Hodgkin

### Fármacos, VIH y alteraciones cardiovasculares

clase	fármaco	Efectos secundarios cardiacos
<b>Antirretrovirales</b>		
ANTRs	ABC, AZT	Acidosis láctica, hipotensión, miopatía disfunción mitocondrial
ANNTRs	Todos	problemas con DLV+antiarrítmicos o + vasoconstrictores→
IPs	todos	isquemia miocárdica Alteraciones metabólicas, arterioesclerosis precoz, LD
<b>Antiinfecciosos</b>		
Antibióticos	Macrólidos Rifampicina TMP/SMX	Hipotensión ortostática, QT largo, taqui- bradicardia
Antifúngicos	Anfotericina B Keto-Itraconazol	Hipotensión ortostática, QT largo HTA, insuficiencia cardiaca, Hipopotasemia, tromboflebitis, angioedema, miocardiopatía dilatada, arritmias
Antivíricos	Foscarnet, Ganciclovir	IC reversible ( dosis relacionado), alteraciones electrolíticas, taquicardia ventricular (QT largo), hipotensión
Antiparasitarios	Pentamidina	Hipotensión, arritmias (torsade de pointes, TV), hipoglucemia, hiperglucemia, muerte súbita
quimioterápicos	Vincristina, Doxorrubicina IFN $\alpha$ IL-2	Arritmias, IAM, miocardiopatía dilatada (dosis- dep), neuropatía autonómica HTA, hipotensión, miocardiopatía dilatada, arritmias ventriculares y supraventriculares, bloqueo AV Hipotensión, arritmias, IAM, insuficiencia cardiaca, alteraciones tiroideas, poliserositis

### **Conclusiones:**

1. El TARGA ha mejorado la supervivencia y la evolución de los pacientes con infección por VIH, reduciendo la incidencia de derrame pericárdico y alteraciones cardíacas relacionadas con la infección por VIH, así como la incidencia de patología tumoral.
2. Es necesaria una valoración de la situación cardíaca en los pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral para realizar un diagnóstico precoz de las alteraciones cardíacas y un tratamiento adecuado, y así mejorar la supervivencia.
3. Es importante la valoración del riesgo cardiovascular de los pacientes con infección por VIH antes de iniciar TARGA, para así iniciar el tratamiento más adecuado.
4. Es esencial conocer bien los fármacos que se administran a nuestros pacientes, los efectos secundarios y las interacciones para evitar yatrogenia.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Flotats C, Domingo P, Carrió I. Afección cardíaca en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 383-390.
2. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106: 1420-1425.
3. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 1998; 339:1093-9.
4. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, Somelofski CA, Hollander H et al. Pericardial effusion in AIDS. *Circulation* 1995; 92: 3229-3234.
5. David M, Hornung R and Fitchenbaum CJ. Ischaemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *CID* 2002; 34: 98-102.

## **HIPERTENSION ARTERIAL**

### **Introducción**

La Hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular clásico muy prevalente entre la población adulta y cuya incidencia en nuestro medio cifra la OMS en alrededor del 20% de la población.

Con el TARGA se ha descrito un aumento importante del riesgo cardiovascular en la población VIH positiva fundamentalmente relacionado con alteraciones lipídicas en el contexto del cuadro similar al síndrome plurimetabólico. En este contexto se ha estudiado la prevalencia de HTA en la población VIH positiva bien sin o con tratamiento y, aunque los estudios son escasos y no concluyentes, actualmente la HTA no parece ser un problema en los pacientes infectados por el VIH.

La mayor prevalencia relativa de HTA se relaciona con el TARGA y las alteraciones metabólicas y raramente como secundario a una acción patogénica del propio virus VIH.

### **Infección VIH e HTA**

Las primeras comunicaciones de HTA en los pacientes que recibían TARGA se describieron en los tratados con indinavir. En ellos la prevalencia de la HTA era más elevada que en los pacientes tratados con nelfinavir o ningún IP (1). Así la HTA era un nuevo efecto adverso del TARGA al igual que la recientemente descubierta redistribución de la grasa o la resistencia a la insulina. La HTA podría ser secundaria a la nefropatía intersticial por secundaria al depósito de cristales de indinavir en el riñón.

Aunque la correlación de la HTA con fármacos concretos es escasa, sí que se ha descrito una prevalencia variable de HTA en pacientes en TARGA que además presentan alteraciones metabólicas. Así Sattler et al (2) encuentran una prevalencia de HTA especialmente elevada en los tratados frente a al grupo sin tratamiento (78% vs. 48%) y relaciona la HTA con el cociente cintura cadera y el nivel de triglicéridos. Sin embargo, otros estudios más recientes (algunos de ellos realizados en nuestro medio) no encuentran mayor prevalencia de HTA o más bien describen una tendencia no significativa a una mayor prevalencia de hipertensión arterial (3-10). Esta tendencia se relaciona con el tratamiento y con los factores más clásicos de la hipertensión como antecedentes familiares, obesidad, consumo de café o tabaquismo. No obstante, la prevalencia de pacientes hipertensos que describen estas series es especialmente elevada ya que las cifras oscilan entre 14 y 34 % de los pacientes estudiados.

Algún autor ha relacionado la HTA con fenómenos de vasculitis de vasos pequeños o medianos causados por el propio virus o aneurismas relacionados con la arteriosclerosis precoz, pero estos datos no han sido confirmados (11).

Posiblemente se necesiten estudios longitudinales más amplios o mantenidos durante más tiempo para detectar la significación de la HTA en la población en TARGA, aunque difícilmente podrá superarse el número de pacientes incluidos en la cohorte DAD. En ella la tendencia a la hipertensión de los pacientes tratados frente al grupo *naive* no es significativa. Posiblemente el TARV no es causa de HTA en los enfermos VIH+.

### **Tratamiento.**

Dada la elevada prevalencia de la HTA en la población general, una proporción de los pacientes VIH positivos, en tratamiento antirretroviral o no, serán diagnosticados de HTA y deberán llevar tratamiento.

Tanto la OMS como sociedades científicas han descrito guías para el tratamiento de la HTA (Comité americano, Sociedad española de Cardiología, Sociedad española de Hipertensión, etc)(12). Las bases generales del tratamiento son:

- Se debe englobar el tratamiento de la HTA dentro de la reducción de *todos* los factores de riesgo cardiovascular.
- Insistir en cambios de estilo de vida (no al tabaco, reducción de la sal, grasas saturadas y alcohol y aumento del consumo de verduras y frutas frescas).
- Efectuar ejercicio moderado.
- En caso de HTA grado 1 (TAS 140-159, TAD 90-99) y bajo riesgo cardiovascular, se retrasará el tratamiento farmacológico de 4-12 meses y se insistirá en cambios de estilo de vida.
- En caso de HTA grado 2 ó 3 o riesgo cardiovascular elevado, se iniciará tratamiento farmacológico.
- El tratamiento se iniciará con un diurético sólo o asociado a IECA, ARA-II, betabloqueante, o bloqueante de canales de calcio. Se han descrito tratamientos específicos si hay enfermedades acompañantes.
- El objetivo del tratamiento es alcanzar una TA específica según la edad, sexo y riesgo cardiovascular del enfermo.

Si se va iniciar el tratamiento hipotensor en un paciente en TARGA, se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas sobre todo si lleva fármacos que influyen en la actividad del citocromo P450 o sus isoenzimas (Tabla 1) (13).

## CONCLUSIONES

1. Se ha descrito una cierta prevalencia aumentada (no significativa) de HTA en pacientes en TARGA.
2. En caso de HTA, el tratamiento medicamentoso o no de la misma se debe plantear con una visión global de reducción de los factores de riesgo cardiovascular.
3. En caso de tratamiento hipotensor, se deben controlar las interferencias medicamentosas, estando especialmente contraindicado los bloqueantes de canales el calcio si el TARGA incluye un fármaco inhibidor del citocromo P450.

**Tabla 1. Interacciones entre fármacos antirretrovirales y agentes antihipertensivos.**

<b>Inhibidores T. I. análogos de nucleósido.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Didanosina: Su combinación con diuréticos tiazídicos aumenta de riesgo de pancreatitis</li></ul>
<b>Inhibidores T. I. no análogos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Efavirenz: Puede aumentar los niveles (y efectos adversos) de los bloqueantes de los canales de calcio, incluso dihidroperidinas (nicardipina, nifedipina o nitrendipina).</li><li>- Nevirapina: aunque en menor proporción, interacciona igualmente con bloqueantes de canales de calcio.</li></ul>
<b>Inhibidores de la proteasa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Indinavir, amprenavir, lopinavir/r y nelfinavir: Aumentan moderadamente los niveles de los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino, nicardipino, felodipino).</li><li>- Ritonavir: Aumento importante del área bajo la curva (AUC) de bloqueantes de canales de calcio o betabloqueantes y, posiblemente, de doxazosina, prazosin y terazosin. Produce un descenso de AUC de losartan.</li></ul>

## Referencias bibliográficas

1. Hewitt RG, Thompson VM, Chu A, Hernandez F, Shelton JM. Indinavir, not nelfinavir, is associated with systemic hypertension when compared to no protease inhibitor therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001. Abstract 658
2. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, Dube MP. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS 2001; 15:2001-10.
3. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland K, Bruun JN. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-

- naïve and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:731-6.
4. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, Filice G. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21:1377-82.
  5. Grandominico J, Fichtenbaum CJ. Short-term affect of potent antiretroviral therapy on blood pressure: A prospective, case-control study. XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Abstract N° WePeB5881.
  6. Palacios R, Santos J, Castells E, Ruiz J, González M, Márquez M. Blood pressure increases in a cohort of naïve HIV-patients starting HAART . XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Abstract N° WePeB5891.
  7. Glass TR, Ungsedhapand C, Battegay M, Weber R, Vernazza P, Furrer H et al. Impact of HAART on risk of cardiovascular disease: the Swiss HIV Cohort Study. XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Abstract N° WePeB5899
  8. Romero SP, Bernal, Rosety M, Ruiz P, Garcia-Gil D, Escobar MA et al. Increased prevalence of arterial hypertension in patients with HIV infection on HAART. XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Abstract N° WePeB5848.
  9. Galindo MJ, Giner V, Esteban MJ, Baldovi F, Rodriguez JC, Orenga T, et al. Cardiovascular risk factors in a cohort of HIV patients. XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Abstract N° WePeB5909
  10. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17:1179-93.
  11. Aoun S, Ramos E. Hypertension in the HIV-infected patient. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:478-81.
  12. Anónimo. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España. SEH-LELHA. *Hipertensión* 2002; 19 (sup): 1-74.
  13. Newman MD. Bone disorders, hypertension and mitochondrial toxicity in HIV disease. *Topics HIV Med* 2003; 11:10-15.

## **AFECTACIÓN RENAL EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH.**

En los últimos años se ha producido un cambio radical en las manifestaciones de la infección por VIH, tanto en su forma de presentación como en su evolución, sobre todo desde la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Uno de los aspectos que está adquiriendo una mayor importancia en los pacientes con infección por VIH, sobre todo desde que se ha observado toxicidad relacionada con distintos fármacos, antirretrovirales o no, son las manifestaciones de enfermedades renales.

Se ha detectado una gran cantidad de alteraciones renales de patogenia muy variada, relacionadas no sólo con la propia infección por VIH y su tratamiento, sino también con otras patologías: diabetes mellitus, poliquistosis renal, cuadros sépticos... y con mayor frecuencia con el consumo de drogas, sobre todo la heroína, o con los virus de la hepatitis B y/o C. Uno de los últimos aspectos y menos estudiados y cuya relación con la infección por VIH y con el tratamiento antirretroviral no está aclarada es la hipertensión arterial (HTA), tema que no vamos a tratar en este capítulo.

### **1.- Insuficiencia renal y VIH:**

Desde el punto de vista temporal, vamos a clasificar en general la insuficiencia renal en aguda y crónica.

#### a) Insuficiencia renal aguda (IRA):

Su etiología y evolución son similares a las de los pacientes no infectados. Se ha observado hasta en un 20% de los pacientes con SIDA. Su pronóstico no depende de la situación virológica e inmunológica, sino de la resolución de la causa que ha dado lugar a la IRA.

Etiología de IRA: Desde el punto de vista etiológico se puede clasificar en tres grandes grupos: pre-renal, renal o intrínseca y post renal. La pre-renal puede ser debida a una pérdida de volumen verdadera o a una reducción del volumen circulante eficaz (hipoaflujo renal con volumen sanguíneo normal o excesivo). En cuanto a la parenquimatosa o intrínseca, sus características y etiología dependen del contexto en que nos encontremos: si los pacientes están hospitalizados, lo más frecuente es la necrosis tubular aguda y la nefritis intersticial alérgica relacionada con la administración de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, quinolonas y rifampicina); si el paciente no está hospitalizado, las glomerulonefritis y las pielonefritis son las causas más frecuentes. Si hablamos de la insuficiencia renal postrenal, lo más frecuente son las causas obstructivas, sobre todo en varones, por problemas prostáticos, y con menor frecuencia por cálculos renales.

---

**Insuficiencia renal aguda pre-renal**

---

Pérdida de volumen	Hemorragia Pérdida de líquido por aparato digestivo (vómitos, diarrea...) Diuréticos
Sobrecarga de volumen con hipoperfusión renal	Insuficiencia cardíaca congestiva Bajo gasto con disfunción sistólica “Alto gasto” (anemia, hipertiroidismo...) Cirrosis hepática Hipoproteinemia severa
Enfermedad vasculorrenal	
Fármacos	AINES, ciclosporina, anfotericina B...( no IECAs o calcioantagonistas)
otras	Hipercalcemia, “tercer espacio” (pancreatitis...), síndrome hepatorrenal

---

**Insuficiencia renal aguda intrínseca**

---

Necrosis tubular aguda (NTA)	Hipotensión o shock, hiperazoemia prerrenal prolongada, sepsis severa en un postoperatorio, rhabdomiolisis, hemólisis, síndrome de lisis tumoral Fármacos: contrastes radiológicos, aminoglucósidos, cisplatino
Otras enfermedades túbulo-intersticiales	Nefritis intersticial alérgica: infecciones como Salmonella, Legionella ó S pneumoniae, o fármacos como cloxacilina, AINES, diuréticos, alopurinol, azatioprina, cimetidina... Pielonefritis (bilateral o unilateral en riñón único) Intoxicación por metales pesados
Enfermedad ateroembólica	
glomerulonefritis	“rápidamente progresiva” granulomatosis de Wegener sdr de Goodpasture ( enfermedad por ac anti-MBG) PAN y otras glomerulonefritis Mediada por inmunocomplejos Endocarditis bacteriana subaguda, LES, crioglobulinemia (con o sin VHC), postinfecciosa Nefropatía IgA (Schönlein-Henoch), síndrome hemolítico-urémico, preeclampsia



### Diagnóstico diferencial de la IRA:

- Hallazgo de cifras de urea y creatinina elevadas
  1. Descartar insuficiencia renal crónica:
    - a) historia personal o familiar de enfermedad renal+riñones pequeños
    - b) clínica urémica de larga evolución con hematocrito bajo y alteración del metabolismo calcio-fósforo
    - c) riñones pequeños (ecografía de urgencia)
  2. Probable fracaso renal agudo
    - a) Parenquimatoso
      - Tubular:
        - Causas: hemodinámicas, tóxicos, séptica
        - Parámetros hemodinámicos: PVC variable, PCP variable, PA variable
        - Índices orina/plasma: Na (o) ↑, osmol (o)↓, urea(o) ↓, Cr (o)↓.
        - Respuesta de la función renal a la corrección hemodinámica nula
      - Intersticial:
        - Fármacos responsables+erupción+fiebre ó infección sistémica
        - Anormales, sedimento y Na (o): eosinofilia y eosinofilia
        - Biopsia renal
      - Glomérulos y vasos:
        - Enfermedad sistémica presente (afectación 1ª o 2ª)
        - Sedimento+proteinuria+HTA
        - Biopsia renal
    - b) Pre-renal
      - Depleción de volumen ó edemas generalizados:
        - ICC, síndrome nefrótico, hepatopatía
      - Parámetros hemodinámicos: PA normal o baja, PVC y PCP ↓ ó ↑.
      - Índices orina/plasma: Na (o) ↓, osmolaridad (o)↑, urea (o)↑, Cr (o)↑
      - Respuesta buena de la función renal a la corrección hemodinámica
    - c) Obstructivo
      - Clínica urológica. Anuria mantenida o intermitente
      - Ecografía abdominal: dilatación de la vía urinaria

- Mejoría de la función renal tras derivación de la vía urinaria

Manejo:

- Tratamiento específico de las causas potencialmente reversibles
- Tratamiento conservador del FRA establecido:
  - Ajuste hidroelectrolítico, control de la anemia, de las infecciones, ajuste de dosis de fármacos
- Diálisis

**2.- Insuficiencia renal crónica:**

Se define como deterioro progresivo, prolongado e irreversible de la función renal. El diagnóstico etiológico no es posible en muchas ocasiones ya que es el proceso final de muchas patologías. Es fundamental diferenciarla de un deterioro agudo de la función renal. Las causas más frecuentes en población general son:

Nefropatía diabética  
 Nefroesclerosis hipertensiva  
 Glomerulonefritis  
 Enfermedad vascularrenal (nefropatía isquémica)  
 Riñones poliquísticos  
 Nefropatía por reflujo y otras enfermedades renales congénitas  
 Nefritis intersticial, incluida la nefropatía por analgésicos  
 Nefropatía asociada al VIH  
 Fracaso del autotransplante ( “ rechazo crónico”)

En cuanto a los pacientes con infección por VIH se pueden distinguir cuatro grandes síndromes:

- nefropatía asociada al VIH (HIVAN)
- glomeruloesclerosis segmentaria y focal
- glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos
- microangiopatías trombóticas

La HIVAN es la única nefropatía relacionada de forma directa con la infección por VIH, se presenta como un síndrome nefrótico con proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edemas generalizados, con o sin hematuria macro o microscópica. En el momento del diagnóstico, la función renal puede ser normal o existir grados variables de insuficiencia renal. Los riñones suelen ser muy ecogénicos y estar aumentados de tamaño, pese a grados severos de insuficiencia renal. En EEUU constituye la tercera causa de IRC en pacientes de raza negra entre 20 y 64 años, siendo menor su frecuencia en Europa. Se da sobre todo en varones de raza

negra, jóvenes y en un 50% en adictos a drogas por vía parenteral. Histológicamente se observa una glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante, con hipertrofia de células del epitelio visceral glomerular, infiltrado tubulointerstitial, con edema, fibrosis y dilatación microquística tubular. Su tratamiento está dirigido a reducir la replicación viral con la administración de TARGA y a enlentecer la progresión de la enfermedad renal con IECAs (captopril o fosinopril) o corticoides.

Otras formas menos frecuentes son las enfermedades renales mediadas por inmunocomplejos y las microangiopatías trombóticas asociadas al VIH (púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico-urémico).

Las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos presentan una prevalencia variable, mayor en Europa que en EEUU, y distinta según las series estudiadas: en algunas llegan al 50% de los pacientes a los que se ha practicado una biopsia renal. Se dan en pacientes de raza blanca, con o sin hepatopatía por VHC ó VHB. Esto es especialmente frecuente en pacientes UDVP. Además los virus VHC y VHB se asocian a otros tipos de nefropatías: membranosa, membranoproliferativa, vasculitis o crioglobulinemia, que también se han objetivado en los pacientes con infección por VIH.

La frecuencia mayor de las glomerulonefritis en Europa pone de manifiesto la importancia de las características del paciente en la expresión clínica de la patología renal, y sobre todo de su respuesta inmune. Ejemplo claro de ésto lo constituye la nefropatía IgA (glomerulonefritis mesangial por depósitos de IgA, mediada por una respuesta inmune idiotípica contra los anticuerpos elaborados contra los péptidos VIH (anti-VIH IgG ó IgM), descrita en poblaciones hispanas y caucásicas, cuyas manifestaciones son proteinuria variable, hematuria constante y curso clínico más lento y benigno.

La microangiopatía trombótica puede aparecer en cualquier estadio de la infección por VIH, sobre todo en los casos de enfermedad avanzada (50%). Parece relacionada con la disfunción endotelial directa o indirecta producida por las proteínas del VIH o por alteración de las células precursoras de las plaquetas. El tratamiento no está claro, aunque la mitad de los pacientes responden a la plasmaféresis, administración de plasma fresco corticoide o fármacos antiplaquetarios, con una elevada mortalidad.

#### Actitud ante un paciente con Insuficiencia Renal Crónica:

1. Anamnesis y exploración física
2. Ecografía renal:
  - a. Riñones pequeños:
    - i. Anamnesis: HTA, analgésicos, DM, pielonefritis crónica, historia familiar

- ii. Exploraciones complementarias: autoanticuerpos (LES, vasculitis, Wegener)
  - b. Riñones grandes:
    - i. Quistes: poliquistosis renal
    - ii. No quistes: inmunoelectroforesis en suero y orina:
      - 1. pico monoclonal: mieloma, amiloidosis, cadenas ligeras
      - 2. no pico monoclonal: D Mellitus
  - c. Obstrucción: tratamiento
- 3. Valorar función renal:
  - a. Función renal estable: tratamiento conservador
    - i. Modificación de la progresión de la IRC:
      - 1. dieta hipoprotéica,
      - 2. control de la hiperlipemia
      - 3. control de la HTA
      - 4. control de la hiperglucemia
    - ii. Tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base:
      - 1. agua y sodio
      - 2. hiperpotasemia: dieta, resinas de intercambio iónico (cuidado en VIH+)
      - 3. acidosis metabólica
      - 4. magnesio
    - iii. Control metabolismo calcio-fósforo:
      - 1. quelantes del fósforo
      - 2. derivados de la vitamina D
      - 3. paratiroidectomía
    - iv. Tratamiento de las alteraciones cardiovasculares:
      - 1. insuficiencia cardiaca
      - 2. pericarditis
    - v. Tratamiento de los trastornos hematológicos:
      - 1. anemia: EPO, Fe...
      - 2. Trombopatía urémica
  - b. Deterioro agudo de función renal:
    - i. Existencia de factores reversibles:
      - depleción, obstrucción, infección, nefrotóxicos, hipercalcemia, vascular, IECAs, AINES → corregir

- ii. No factores reversibles → tratamiento sustitutivo → diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración) → trasplante renal

### **SITUACIONES ESPECIALES:**

#### **a) Coinfección por VHC:**

La causa de insuficiencia renal en este caso puede deberse a la aparición de crioglobulinemia mixta. Se acompaña de la existencia de púrpura palpable, con cifras bajas de complemento y alteración renal que se manifiesta como hematuria y proteinuria incluso en rango nefrótico asociado o no a insuficiencia renal. En la biopsia renal se pone de manifiesto la existencia de inmunocomplejos relacionados con el VHC, y tanto en sangre como en biopsias cutáneas de las lesiones purpúricas se objetivan las crioglobulinas.

El tratamiento de esta manifestación es el de la hepatitis C: Interferon pegilado y ribavirina, no recomendándose la última en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es <50 ml/min por riesgo incrementado de toxicidad.

#### **b) Nefropatía por heroína:**

No se conoce su etiopatogenia, se plantea que podría ser debida a daño de las células epiteliales glomerulares por toxinas contaminantes. Su frecuencia se desconoce, depende de la pureza de la droga consumida. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con la nefropatía por VIH. En este caso aparece hipertensión arterial, riñones pequeños en la ecografía, progresión más lenta a enfermedad renal terminal (20-40 meses vs 1-4 meses si no se administra tratamiento antirretroviral), menos proteinuria y si se practica una biopsia renal, ésta es distinta a la del HIVAN.

#### **c) Nefropatía VIH (HIVAN):**

Se plantea que puede estar producida por la infección por VIH de las células endoteliales y mesangiales. La realización de una biopsia renal para el diagnóstico es muy controvertida, aunque tiene su importancia si se tiene en cuenta la existencia de distintas patologías que pueden ser tratables con las mismas manifestaciones clínicas. Se caracteriza con una progresión rápida a síndrome nefrótico con insuficiencia renal e HTA.

En cuanto a los hallazgos clínicos, se puede objetivar proteinuria >1 g/día, hipoalbuminemia e insuficiencia renal rápidamente progresiva a fallo renal terminal en 1-4 meses; riñones ecográficamente aumentados de tamaño.

La introducción del TARGA ha cambiado por completo la evolución de la enfermedad, con supervivencias más prolongadas y progresión más lenta a IR terminal. Además se han demostrado eficaces tanto la administración de corticoides a dosis altas (60 mg al día durante 2 a 11 semanas y luego reducir lentamente hasta suspender) y los IECAs.

#### **ANTIRRETROVIRALES Y FUNCIÓN RENAL:**

El fármaco asociado con más frecuencia con enfermedades renales es el indinavir. Se ha descrito en pacientes en tratamiento con IDV tanto nefritis intersticial por cristales, como atrofia renal, hipertensión arterial, alteraciones asintomáticas del sedimento urinario o nefrolitiasis.

La insuficiencia renal moderada no se suele acompañar de síntoma alguno, se diagnostica analíticamente, en controles rutinarios con elevaciones leves de la creatinina. El tratamiento consiste en hidratación adecuada y en ocasiones la suspensión del fármaco.

En cuanto a la nefrolitiasis: la clínica es la típica de un cólico nefrítico, hematuria micro o macroscópica, asociada o no con fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis). Es más frecuente en verano o en ambientes calurosos, y se produce por precipitación de cristales de indinavir en orina concentrada y pH básico. La prevención consiste en beber agua abundante, evitando bebidas carbónicas. El tratamiento consiste en la administración de antiinflamatorios para el dolor, suspensión transitoria del indinavir si existe dolor intenso, y definitiva si se producen episodios reiterados sin desencadenante evidente. Puede ser necesaria una litotricia. Los factores de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis son la existencia de temperaturas elevadas, sexo femenino, coinfección VHC y niveles plasmáticos elevados de indinavir, lo que puede hacer útil su monitorización.

Existen otros antirretrovirales y antivíricos que también tienen una potencial toxicidad renal, son los análogos de nucleótidos: adefovir, cidofovir, a los que recientemente se ha añadido el tenofovir. El uso de adefovir, a dosis de tratamiento del VIH, y cidofovir requiere control estricto de la función renal, con seguimiento de cifras de urea, creatinina, P y Mg, así como control de la microalbuminuria-proteinuria. La aparición de alteraciones determina la reducción de dosis o la suspensión del fármaco. El tenofovir, cuya eliminación es renal por filtración glomerular y secreción tubular activa y que puede dar lugar a la aparición de insuficiencia renal por producción de toxicidad a nivel del túbulo contorneado proximal, por un mecanismo de toxicidad mitocondrial, es poco frecuente que lo haga. Aunque los datos de los ensayos clínicos de desarrollo del producto ponen de manifiesto que la insuficiencia renal es poco frecuente y se resuelve sin necesidad de suspender el tratamiento con tenofovir, en los últimos años, desde la

comercialización del fármaco, se han comunicado cada vez más casos de alteraciones de la función renal, habitualmente en pacientes que habían presentado en algún momento algún tipo de toxicidad renal con otras sustancias.

fármacos	Mecanismo aparición	Factores predisponentes	acción
indinavir	Eliminación por vía renal, aparición de cristales	Ingesta de líquidos insuficiente Elevadas temperaturas pH alcalino en orina	Si cólico nefrítico: -tratar y buscar causas desencadenantes -Suspender IDV si de repetición y no causas desencadenantes Ingesta abundante de líquidos No consumo de bebidas carbonatadas Si insuficiencia renal: valorar ingesta abundante de líquidos, realizar ecografía renal, sedimento y determinaciones de Urea, Creatinina, Na y K. Suspensión de tratamiento
tenofovir	Toxicidad mitocondrial Afectación túbulo contorneado proximal	Aparición de alteraciones renales con otros fármacos (sobre todo Antr.)	Hidratación Puede ser necesaria suspensión del tratamiento Monitorización Cr, Urea, P, Mg, Microalbuminuria, sedimento urinario.

## CONCLUSIONES:

1. Las enfermedades renales están adquiriendo una importancia creciente, tanto por la mayor supervivencia de los enfermos, como por la introducción de fármacos potencialmente nefrotóxicos
2. Es necesaria la monitorización de los pacientes, no sólo con determinaciones periódicas de las cifras de urea, creatinina y electrolitos (Na, K, Mg, P), sino también con muestras de orina: sedimento y anormales, y orina de 24 horas para determinar microalbuminuria y/o proteinuria.
3. Este control debe ser más exhaustivo en los pacientes que toman fármacos potencialmente nefrotóxicos.
4. En los controles periódicos en consultas externas, se debe incluir también de forma regular la determinación de presión arterial realizada según las normas internacionales.
5. La nefropatía asociada con el VIH es poco frecuente, pero hay que pensar en ella en pacientes con insuficiencia renal y proteinuria en rango nefrótico, momento de diagnóstico tardío. Es importante el diagnóstico precoz que hay que valorar en pacientes con microalbuminuria o proteinuria mantenida.
6. Se debe valorar la necesidad de realización de biopsia renal para llegar al diagnóstico de la nefropatía presente en los pacientes con infección por VIH.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

1. Betjes MGH, Verhagen DW. Stable improvement of renal function after initiation of highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-1 associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1836-39.
2. Cosgrove CJ, Abu-Alfa AK, Pezarella MA. Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2002; 323: 102-10
3. Kimmel PL. The nephropathies of HIV infection: pathogenesis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 117-122.
4. Rao TKS. Human immunodeficiency virus infection and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 833-850.

5. Reynes J, Peyriere H, Merle de Boever C, Le Moing V. Renal tubular injury and severe hypophosphoremia (Fanconi syndrome) associated with tenofovir therapy. 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston Massachusetts, USA. February 10-14 2003. (abs 717)

## **HIPERTENSIÓN PULMONAR**

La asociación de la hipertensión pulmonar (HTP) con la infección VIH es conocida desde años, pero recientemente parece describirse con mayor frecuencia. La incidencia en la población VIH positiva (0,5%) es mayor que en la población general y aunque el grupo de riesgo UDVP es el predominante en las publicaciones iniciales y tener cierta importancia en la patogenia que no está del todo clara. Existen mecanismos indirectos como la liberación de TNF alfa por los macrófagos o la secreción de endotelina-1, potente vasoconstrictor. Sin embargo, hoy se cree que el propio VIH está directamente relacionado con el cuadro.

Los síntomas predominantes son disnea creciente, edemas, tos y síncope. Se diagnostica por exclusión de otras enfermedades. La supervivencia es muy corta con una mediana de supervivencia de 8 meses tras el diagnóstico.

El tratamiento de la HTP debe incluir el TARGA, dado que solamente con esta actuación se ha demostrado reducción de la presión pulmonar media frente a un incremento en su ausencia. Por otra parte no hay diferencias respecto a la población normal en la eficacia de epoprostenol que junto a bloqueantes de canales de calcio es el tratamiento aceptado de la HTP. Los resultados de estos tratamientos han sido variables al igual que la anticoagulación o el carvedilol, beta bloqueante vasodilatador no selectivo.

## **CONCLUSIONES:**

1. Se trata de una patología poco frecuente
2. El diagnóstico es de exclusión
3. El tratamiento es poco esperanzador, y debe incluir el TARGA junto con el tratamiento específico de la HTP, con resultados poco esperanzadores.

## **REFERENCIAS**

Drona F, Moreno S. Alteraciones cardíacas en el paciente con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Rev Clin Esp. 2001; 201:653-7.

Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Chest 2000; 118:1133-41.

Valencia ME, Ortega G, Guinea J, Laguna F, Moreno V, González-Lahoz J. Hipertensión pulmonar en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 14 casos. Med Clín (Barc) 2000; 115:181-184.

## **VIH Y AUTOINMUNIDAD**

La combinación de disfunción inmune y desarrollo de fenómenos autoinmunes en la infección VIH es, cuanto menos, curioso. Sin embargo el espectro de enfermedades autoinmunes descritas en la población VIH positiva está aumentando (1) (Tabla 1).

La patogenia del fenómeno autoinmune no está clara, pero el evento infeccioso, actuando mediante un mecanismo de mimetismo molecular, puede desencadenarlo (2).

Los fenómenos autoinmunes se presentan cuando la inmunodepresión no es profunda, bien en la fase asintomática de la infección o relacionados con la recuperación inmune al iniciar el tratamiento.

### **Enfermedades autoinmunes**

**Lupus eritematoso sistémico.** La prevalencia del LES está disminuida en la infección VIH, posiblemente relacionado con la reducción de la diátesis autoinmune secundaria a la inmunodepresión.

En los casos descritos se ha observado una mejoría del LES en relación con la infección VIH y su inmunodepresión y, al contrario, un deterioro del LES al iniciar el TARGA (3). El tratamiento del LES es el mismo que en la población no infectada.

**Síndrome antifosfolípido / anticuerpos anticardiolipina.** La asociación de infección por VIH y anticuerpos anticardiolipina (AaCL) se conoce desde hace más de 10 años. Los AaCL son tanto patogénicos (dependientes del cofactor  $\beta 2$  GPI) como secundarios a la infección (no dependientes de  $\beta 2$  GPI). Igualmente se ha descrito anticuerpos antifosfolípido y anticoagulante lúdico. No está claro el significado de estos hallazgos, pero en ausencia de clínica específica, no se requiere tratamiento.

**Trombocitopenia autoinmune.** La púrpura trombocitopénica inmune es muy común en la infección VIH y puede cursar con fenómenos hemorrágicos. Una proporción variable de pacientes mejora tras el control virológico relacionado con el TARGA (4). Otras medidas terapéuticas (corticoides, inmunoglobulinas, danazol o esplenectomía) han mostrado respuestas temporales de intensidad variable.

**Vasculitis.** Se han descrito un número variable de vasculitis en los pacientes infectados por VIH y algunas de ellas relacionadas con la coinfección por hepatitis B o C. Junto a antígenos de estos virus, se han encontrado antígenos de VIH y partículas completas en la microscopia electrónica e hibridación in situ de tejidos vasculares o células perivasculares (5). El tratamiento no difiere a la población no VIH.

**Miopatías.** Un síndrome similar a la polimiositis (mialgias, debilidad proximal y pérdida de masa muscular) se ha descrito como síntoma inicial de algún paciente VIH positivo. La elevación de la CPK y las alteraciones electromiográficas son indistinguibles de la polimiositis idiopática. Se han descrito igualmente casos de dermatomiositis (6). El tratamiento puede requerir corticosteroides.

Los pacientes tratados con AZT pueden desarrollar una miopatía por toxicidad mitocondrial, caracterizada por debilidad muscular, mialgias y pobre infiltración inflamatoria en la biopsia. Mejora sólo retirando los ITIAN.

**Síndrome de Sjogren.** Los síntomas característicos del síndrome de Sjogren (SS), xeroftalmía y xerostomía, no son raros en la infección VIH. Síntomas que recuerdan el SS idiopático como síndrome seco con test de Schirmer positivo, insalivación escasa y biopsias salivares patológicas se han descrito con frecuencia. Se relaciona con determinados haplotipos HLA y el predominio de linfocitos CD8. El tratamiento es sintomático.

**Enfermedad de Graves / anticuerpos antitiroideos.** En algunos pacientes se ha descrito enfermedad de Graves con presencia de anticuerpos antitiroideos tras iniciar TARGA (7). Se debe administrar idéntico tratamiento que a la población VIH negativa.

Tabla 1. Enfermedades de naturaleza autoinmune descritas en la infección VIH

---

**Fenómenos autoinmunes**

- Anticuerpos anticardiolipina, anti-granulocito, anti-linfocito, anti-nucleares, anti-plaquetas, anti-tiroideos
- Inmunocomplejos circulantes
- Crioglobulinas
- Lupus eritematoso sistémico

**Alteraciones dermatológicas**

- Dermatomiositis
- Psoriasis

**Miopatías**

- Mialgias (idiomáticas o relacionadas con AZT)
- Miopatía necrotizante no inflamatoria
- Polimiositis
- Piomiositis

**Síndrome de Sjogren**

- Síndrome seco
- Síndrome de Sjogren

**Vasculitis**

- Angeítis del SNC
- Vasculitis eosinofílica
- Púrpura de Henoch-Schonlein
- Vasculitis de hipersensibilidad por fármacos
- Vasculitis leucocitoclástica
- Poliarteritis nodosa
- Vasculitis inespecífica

**Alteraciones articulares**

- Artralgias /"síndrome articular doloroso"
  - Entesopatías
  - Artritis reactiva
  - Síndrome de Reiter
  - Artritis psoriásica
  - Artritis relacionada con el VIH
  - Lupus eritematoso sistémico
-

## CONCLUSIONES:

1. El espectro de enfermedades autoinmunes descritas en la población VIH positiva está aumentando.
2. La patogénia del fenómeno autoinmune no está clara, pero el evento infeccioso, actuando mediante un mecanismo de mimetismo molecular, puede desencadenarlo.
3. Los fenómenos autoinmunes se presentan cuando la inmunodepresión no es profunda, bien en la fase asintomática de la infección o relacionados con la recuperación inmune al iniciar el tratamiento.
4. Tanto el diagnóstico como el manejo de estas patologías es el mismo que en población general, aunque el uso de inmunosupresores es más complicado dadas las interacciones farmacológicas, y la situación de inmunodepresión de base de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 329-37.
2. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. **J Clin Invest** 2001; 108:1097-104.
3. Palacios R, Santos J, Valdivielso P, Marquez M. Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and a review of the literature. *Lupus* 2002;11:60 –3.
4. Aboulafia DM, Bundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am. J. Med. Sci.* 2000;320:117 –23.
5. Barbaro G, Barbarini G, Pellicelli AM. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *New Eng. J. Med.* 2001;23:1799.
6. Cuellar ML. HIV infection-associated inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheum. Dis Clinics N Am* 1998; 24:403 –21.
7. French MA. Graves' disease during immune reconstitution after highly active antiretroviral therapy for HIV infection: evidence of thymic dysfunction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 157-62.

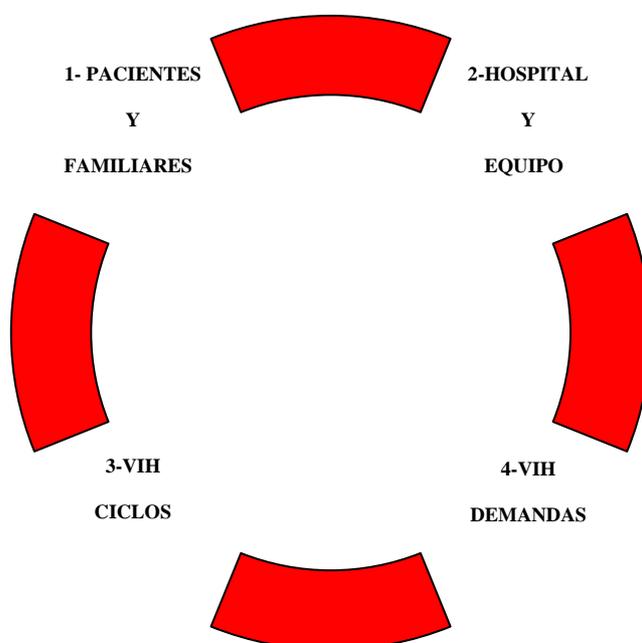
# TRASTORNOS PSICOLÓGICOS

Lola Cánoves Unidad Enfermedades Infecciosas . Hospital General Universitario. Valencia

## INTRODUCCIÓN

Al repasar la historia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), observamos su impacto en la historia de la medicina, las dificultades sufridas por los pacientes y la evolución actual: Los logros médicos, son esperanzadores, pero los psicosociales siguen una cadencia más lenta.

Este apartado, aborda el área cognitiva humana. Las cogniciones, permiten al sujeto evaluar su entorno y ubicarse; Subyacen en actitudes y conductas, de ahí la necesidad de su detección y manejo. Los trastornos psicológicos son frecuentes en VIH, unos de etiología orgánica, pero muchos, de base psicológica, cuya presencia, dispara conductas “incomprensibles”. El alcance de estos trastornos, hace necesarias guías para su evaluación, intervención y mejora. Con este objetivo, describiremos: Trastornos, causas e impacto de estos procesos y estrategias básicas para profesionales. La interacción de sujetos y escenarios en VIH, es un proceso dinámico que admite distintos enfoques. Una posible representación, es el siguiente diagrama de ciclo:

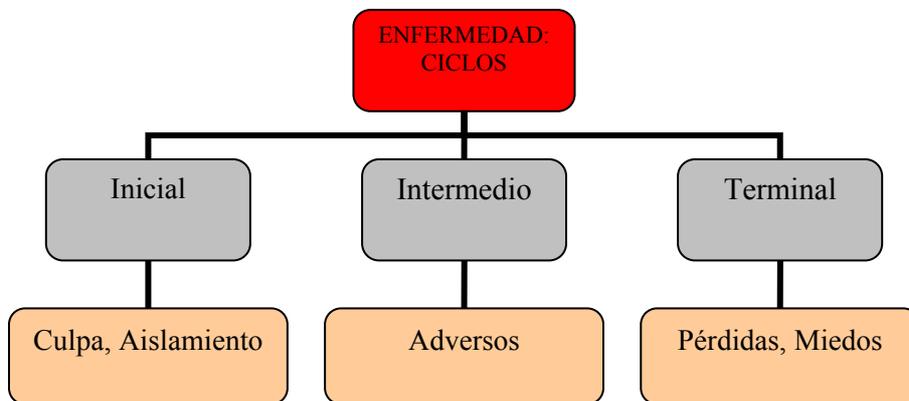


**1- PACIENTES:** Diversos estados anímicos, guardan mas relación con el procesamiento de información, que con la situación inmunológica: **Pensamientos distorsionados:** *Abstracción selectiva, Inferencia arbitraria, Personalización* y **Trastornos del estado de Ánimo.**

**FAMILIARES:** Importante grupo de referencia para pacientes y profesionales, aunque sujeto a ciertas dificultades: *Conspiración del silencio. Claudicación. Duelo. Prioridades divergentes.*

**2- HOSPITAL Y EQUIPO:** En entornos hospitalarios, el BurnOut, es un problema emergente. Aparece frustración por la dificultad de integrar las prioridades personales y las demandas de los pacientes con la respuesta de la estructura hospitalaria. Tiene graves repercusiones personales, económicas y laborales. Existen técnicas y cursos en líneas preventiva y paliativa.

### 3- VIH: CICLOS



**Inicial:** *Miedo:* A Infectar. Al rechazo. *Sentimiento:* Culpa, Fracaso. *Mecanismo:* Aislamiento.

**Intermedio:** *Miedo:* Al Deterioro y E. Adversos. *Sentimiento:* Hastío. *Mecanismo:* Abandono.

**Terminal:** *Miedo:* A la muerte. *Sentimiento:* Pérdidas generalizadas. *Mecanismo:* Negación.

#### 4- PROBLEMÁTICA:



**DIAGNÓSTICO:** El diagnóstico VIH, suele producir impacto emocional; La representación social del virus (1), dispara pensamientos: Rechazo-Deterioro-Muerte. El diagnóstico en si, puede causar, inclusive, ideación suicida. Las situaciones anímicas, pueden enmascarar sintomatología orgánica y viceversa. Es básico el diagnóstico diferencial. Se pueden utilizar cuestionarios: HAD, BDI o Hamilton y como referencia el DSM-IV. Es necesario conocer las principales preocupaciones del paciente y la información que posee sobre la enfermedad. La entrevista, elemento base de la intervención terapéutica, permite recoger información y crear vínculos con los pacientes. Posibilita dar feedback objetivo y comenzar la intervención psicológica por los más aspectos críticos. La terapia, se orientará hacia las estrategias de afrontamiento y autocuidados, tratando de paliar el impacto del diagnóstico y el control de las variables de Ansiedad y Depresión.

**HOSPITALIZACIÓN:** En VIH pese a los condicionantes, muchos pacientes normalizan su vida. Pese a ello, situaciones puntuales vuelven a disparar los mecanismos del miedo. El ingreso hospitalario suele ser uno de ellos. La intervención se producirá a demanda del paciente o del equipo, teniendo como objetivos: *El impacto emocional, las distorsiones cognitivas y el estrés.* Las técnicas de comunicación, en sus distintas modalidades, son adecuadas para estos casos.

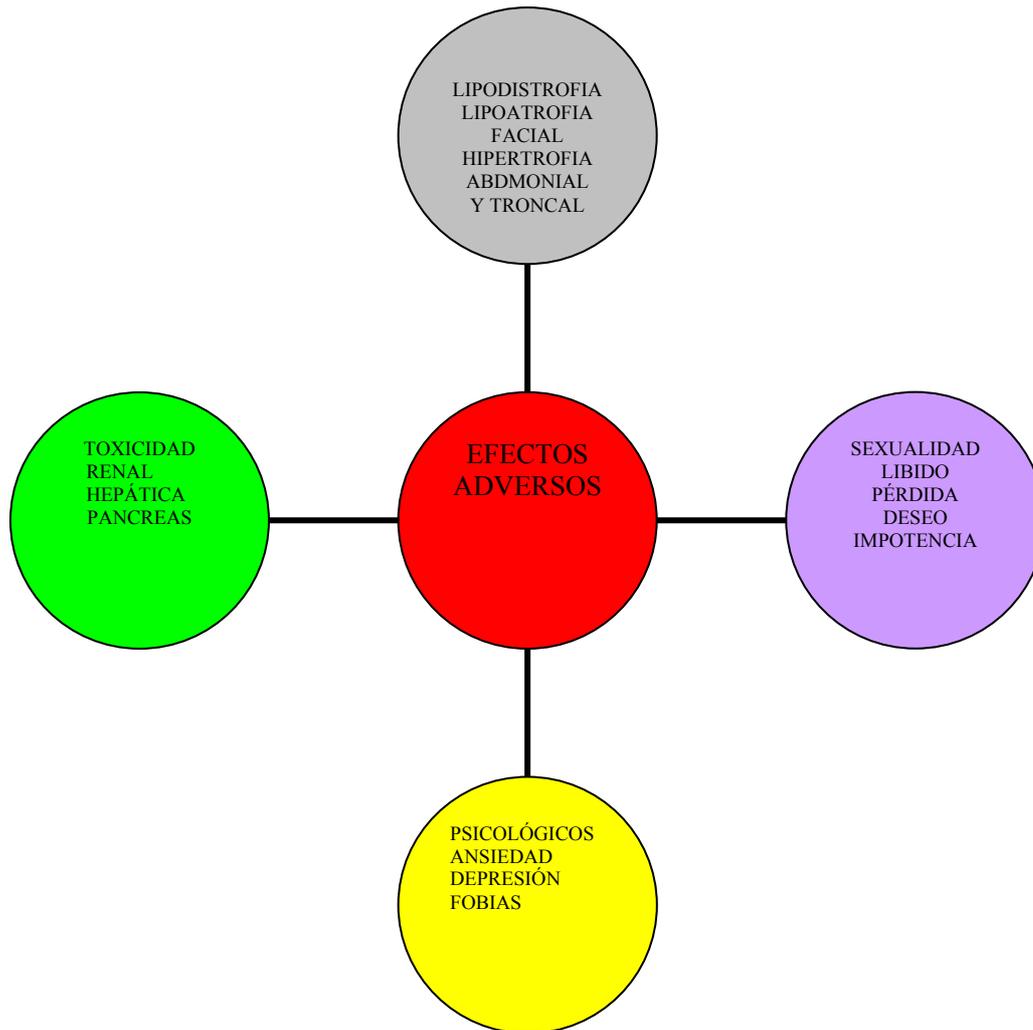
**CUMPLIMIENTO:** Está descrito que las patologías crónicas, registran incumplimiento del 40/60%. Los estudios sobre adherencia, describen múltiples factores asociados: Del paciente, de los terapeutas, de la comunicación entre ambos, de la estructura sanitaria, de los fármacos, de los estilos de vida. Los pacientes viven situaciones puntuales, en relación con los fármacos, que precisan de habilidades por parte del equipo y/o psicólogo, siendo susceptibles de intervención.

La estabilidad inmunológica puede actuar de forma contraproducente. Conforme la situación biológica mejora, la percepción de riesgo disminuye, y puede aparecer incumplimiento.

La psicología de la conducta sugiere: *Educación del paciente*: Información objetiva sobre ventajas/inconvenientes de los tratamientos, instrucciones claras, evaluación de estrategias y tratamiento simplificado (si es posible). *Modificación de conducta*: Submetas y Refuerzo. Solamente se planificarán estrategias de posible realización para evitar estrés laboral (BurnOut).



**EFECTOS ADVERSOS:** Del mismo modo que el maltrato físico siempre implica maltrato psicológico, los efectos adversos, también causan daño psicológico, si bien es un aspecto menos estudiado. Así, la toxicidad de los fármacos, tiene efectos bidireccionales (físicos/emocionales).



**Síndrome de lipodistrofia:** La **lipoatrofia facial**, causa graves problemas psicológicos: Rumiaciones obsesivas sobre la enfermedad, fobia social y conductas de autoaislamiento; Puede mejorarse con cirugía plástica, si bien los afectados han de costearse la intervención. En la consulta, deben puntualizarse muy bien características y alcance del síndrome, así como las posibles soluciones alternativas, resolviendo distorsiones y ofreciendo al paciente recursos contrastados: Apoyo psicológico, información sobre productos, técnicas y cirujanos.

El tratamiento con Interferón en pacientes coinfectados VIH-VHC, puede provocar graves alteraciones de conducta (2). La intervención psicológica debe ser muy específica. En intentos de auto lisis se puede y debe requerir ayuda psiquiátrica y/o prescribir fármacos.

**SEXUALIDAD:** Las demandas actuales emergentes son: Relaciones sexuales y Reproducción. La casuística sexual es compleja. En las disfunciones, existen distintas fases y muchas variables que pueden estar relacionadas, por lo que tanto la evaluación, para realizar el diagnóstico diferencial, como la intervención terapéutica, debe ser realizada por un profesional cualificado.

En la reproducción asistida, es conveniente evaluar en la entrevista, los aspectos psicosociales de los pacientes, dar la máxima información posible, en función a sus posibilidades concretas y finalmente derivar a los recursos correspondientes.

**RECURSOS:** Los avances en salud, han hecho evolucionar las demandas de los afectados. Actualmente predominan: Búsqueda de empleo, ayudas económicas, sexualidad, tratamientos, efectos adversos, cirugía estética. Además de la información que el profesional facilite, la asistencia a centros y asociaciones, puede ser un importante apoyo. Las ONG's, informan a sus usuarios con el sistema óptimo de comunicación: COMUNICACIÓN HORIZONTAL.



## 5 - TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO: ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

A pesar de las similares respuestas psicológicas en VIH, no se pueden, en absoluto, generalizar a todos los afectados. Definimos los trastornos anímicos que observamos en aquellos pacientes que los sufren. Muchos factores justifican la diferencia entre el ajuste y el desajuste emocional: Variables de personalidad, estilo de afrontamiento y resolución de conflictos; Apoyo, Estilo de vida asociado a la transmisión. Psicoimmunología y Psiconeuroinmunología. Estas variables, constituyen apasionantes campos de estudio presentes y futuras.

**Ansiedad y Depresión**, son alteraciones del estado de ánimo frecuentes en VIH. Afectan áreas del comportamiento y del proceso de enfermedad, siendo sensibles a la terapia cognitiva (3).El sujeto ansioso vive en un estado de hipervigilancia: Sobrevalora los estímulos físicos y percibe amenazas continuas, lo que le incapacita para desarrollar estrategias; Centra su atención en estímulos percibidos como enfermedad, haciendo abstracción de los atenuantes; Asume, erróneamente, su incapacidad de control e incrementa la demanda de ayuda a los profesionales



### **Intervenciones recomendables:**

**Técnicas de relajación:** Relajación progresiva (Jacobson): Desensibilización sistemática (Wolpe): **Material apoyo** (folletos, guías) **Consulta:** Información, Negociación, Vinculación. **Terapia cognitiva:** Distorsiones, Sistema de Creencias, Autoeficacia, Afrontamiento.

**DEPRESIÓN:** Al igual que los sujetos ansiosos, los depresivos perciben incontrolabilidad de la situación e indefensión frente a la amenaza, pero al contrario de ellos, su patrón de respuesta les hace aislarse de los recursos (consulta, información). Los pacientes deprimidos, pueden llegar a ser hostiles a sus allegados por su actitud defensiva, recibiendo poco refuerzo de su entorno. En este caos cognitivo, los sujetos deprimidos evitan o niegan la información necesaria para el desarrollo de estrategias.

### Intervenciones recomendables:



**Reestructuración cognitiva** (Beck y Ellis). **Técnicas de grupo**. **Material apoyo** (folletos, guías) **Consulta**: Sugerir cambios en estilos de vida y actividades, Información, Vinculación. **Técnicas de Counselling**. (Empatía, Congruencia, Veracidad y Aceptación incondicional).

**6- RECOMENDACIONES GENERALES:** A la vista de las alteraciones psicológicas en VIH y su relación causa-efecto con el proceso de enfermedad, sería operativo la implementación de equipos de trabajo, para poder dar respuesta a las distintas necesidades de los pacientes. De no existir equipo, pueden ser útiles las técnicas de Counselling.

En ausencia de todo lo anterior, el profesional que trabaja **Solo ante el peligro**, ha de tener siempre presente sus limitaciones, para evitar frustraciones y recomendar pautas, que favorecen el autoconocimiento, los autocuidados y la autonomía de los pacientes que lo precisen, como forma de intervención y seguimiento a corto, medio y largo plazo.

#### Actividades recomendables a los pacientes:

<b>Diariamente:</b>
<b>Medicación:</b> Control mediante recordatorios: Reloj avisador, pastillero o familiar de apoyo.
<b>Dieta:</b> Pautas alimenticias (Proteínas/grasas/vitaminas), según necesidades personales.
<b>Ejercicio físico:</b> Actividad por la mañana, según posibilidades.
<b>Actividades:</b> Trabajo, Responsabilidades, Interacción social.
<b>Relajación:</b> Por la tarde o antes de cenar (Ejercicios)
<b>Semanal:</b>
Asistencia a grupos o asociaciones para integrar la situación y conocer recursos desarrollados por otros afectados en situaciones similares. Incremento de autoestima y autoconocimiento
<b>Quincenal:</b>
Trabajo con psicólogo/a. Reestructuración cognitiva. Técnicas para reducir niveles de Ansiedad y/o Depresión. Estrés, Habilidades sociales e interpersonales, Comunicación, Afrontamiento.
<b>Trimestral:</b>
Análíticas, Control en centro hospitalario, acudir con registro de dudas y preguntas a plantear al médico. Esto permitirá ampliar información objetiva sobre la enfermedad y evolución actual.

En estas actuaciones, el profesional debe manejar la empatía y fomentar el establecimiento de vínculos con el paciente y familiares de apoyo. El entrenamiento en técnicas de Counselling es conveniente *Escuchar, Observar y Derivar cuando la situación rebasa nuestra competencia*. Según la OMS es una buena estrategia para prevenir y controlar el VIH. También es válida la filosofía de los Cuidados Paliativos *Cuidar cuando no es posible curar*.

Si existe psicólogo en el equipo, ha ser un profesional sensible a las diversas demandas de los pacientes y actualizar continuamente sus conocimientos a fin de orientarles en las distintas fases de la enfermedad.

La entrevista en profundidad, los tratamientos personalizados, el trabajo en equipo y los protocolos de actuación, constituyen la intervención por excelencia, utópica hoy por hoy debido a las carencias estructurales, económicas y técnicas.

## **7- CONCLUSIONES:**

- 1- La representación social del SIDA produce importantes efectos psicológicos a los pacientes.
- 2- Diagnóstico, hospitalización y fármacos, aspectos potencialmente críticos para los afectados.
- 3- Las técnicas de Counselling, han demostrado su eficacia en situaciones hospitalarias.
- 4- La intervención psicológica en VIH, es efectiva en el manejo de Ansiedad y Depresión.
- 5- Lipodistrofia, disfunciones y tratamientos concomitantes, causan graves problemas psíquicos.

## **REFERENCIAS:**

1- Eugene W. Farber; Hamid Mirsalimi; Karen A. Williams; J. Stephen McDaniel. Meaning of illness and psychological adjustment to HIV/AIDS PSYCHOSOMATICS. 2003 DIC; 44 (6): 485-491.

2- Buffet-Janvresse C, Peigue-Lafeuille H, Benichou J, Vabret A, Branger M, Trimoulet P, Gorla O, Laurichesse H, Abbed A, Verdon R, Bouvet E, Lafon ME, Dussaix E, Cormerais L, Dupon M, Henquell C, Josse A, Lagoutte P, Lariven S, LeGac S, Riachi G, Verdon R, Vittecoq D; HIV-HCV Cohort Study Group. HIV and HCV co-infection: situation at six French university hospitals in the year 2000. J Med Virol. 2003 Jan; 69 (1): 7-17.

3- Cánoves L, Ortega E. Tratamiento psicológico cognitivo en pacientes VIH/SIDA VII Congreso N. Psiquiatría Actas Españolas de Psiquiatría 2003 Vol. 31 Núm. Ext. Pag. 46.

## **TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS EN PACIENTES VIH/SIDA**

Jose Luis Fernandez Sastre. Servicio de Psiquiatría. Hospital Nicolás Peña. Vigo

### **INTRODUCCION**

La importancia de los trastornos neuropsiquiatricos en la infección VIH/SIDA viene determinada por:

1. >50% de los infectados tienen síntomas psiquiátricos.
2. El Sida es una enfermedad del cerebro en tanto hasta un 90% de los pacientes presentan modificaciones neuropatológicas en la autopsia.
3. Las terapéuticas antirretrovirales han reducido las tasas de incidencia y muertes por SIDA, lo que conlleva la aparición de síndromes neuropsiquiatricos no secundarios o infecciones oportunistas o neoplasias del SNC.

El hecho de que los trastornos psiquiátricos estén relacionados con un peor funcionamiento y una peor calidad de vida, así como una mayor frecuentación de los servicios hospitalarios relacionados con el VIH, hace preciso su conocimiento y adecuado abordaje.

### **FISIOPATOLOGIA.**

El VIH invade rápidamente el SNC, después de la infección primaria, por su neurotropismo, a través de los macrófagos infectados que atraviesan la barrera hematoencefálica.

En primer lugar se infecta la glia, particularmente los astrocitos. El virus también se aloja en las células inmunes del SNC. De todo ello (actividad inmunológica/invasión del SNC) surgen las toxinas y lesiones que sustentan los trastornos neuropsiquiatricos primarios.

La afectación es fundamentalmente subcortical

### **ASPECTOS CLINICOS.**

#### **A. Trastornos neurocognitivos**

A.1 Trastorno cognitivo motor menor.

## A.2 Demencia.

- B. **Trastornos neuropsiquiátricos**, generalmente atribuibles a enfermedades y tratamiento asociados al VIH.

### **TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS.**

La prevalencia del deterioro cognitivo se incrementa con el avance de la enfermedad, llegando a afectar hasta el 50% de los pacientes, con menor o mayor expresividad clínica:

- 1.- Trastorno cognitivo-motor menor asociado a VIH (deterioro leve en los quehaceres cotidianos)

Dos de los siguientes síntomas presentes, al menos durante un mes: deterioro atención/concentración; enlentecimiento mental; deterioro amnésico; enlentecimiento motor, incoordinación.

Ante ello: solicitar exploración neuropsicológica (Tests de alteración mental, escala demencia-SIDA, Test de entrevista ejecutiva).

El minimalista no es sensible a los síntomas cognitivomotores precoces asociados al VIH.

- 2.- Demencia asociada al VIH (deterioro importante en los quehaceres cotidianos).

Hay anomalías cognitivas en atención/concentración; velocidad de procesamiento; abstracción/razonamiento; habilidades visuoespaciales; memoria de aprendizaje y habla/lenguaje.

Además: anomalías motóricas, desmotivación, descontrol emocional, desinhibición social.

- Se trata de una demencia subcortical, cuya prevalencia e incidencia se han reducido gracias a las terapias antirretrovirales.
- La gravedad de la demencia está relacionada con la carga viral del LCR.
- Implica mal pronóstico: 50-75% mueren en el término de 6-12 meses.
- La valoración subjetiva del paciente respecto a su estado cognitivo no es fiable.
- La R.M.N. a menudo no detecta alteraciones en los estadios incipientes.

## TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS

Usar medicaciones antirretrovirales con buena penetración hematoencefálica.

- Zidovudina
- Inhibidores de la proteasa asociados a zidovudina.

Otros abordajes farmacológicos: inmunoestimulantes, y moduladores de la respuesta inflamatoria (nimodipina, antioxidantes, nemantina/o modificadores de la neurotransmisión si se asocian S. psiquiátricos.

Psicoterapia individual y del cuidador/acompañante (psicoeducación)

## **TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS.**

Todos los cuadros clínicos pueden ser debidos a enfermedades concomitantes y/o a tratamientos asociados a la enfermedad.

**Lo primero siempre será:** buscar la etiología orgánica. Si no la hubiera sería considerado un trastorno primario por el impacto directo de la enfermedad sobre el S.N.C.

## **ETIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS**

(Pasos de diagnostico diferencial en busca de la etiología).

1. Trastornos cognitivos asociados a afectación del SNC por el VIH
2. Neoplasias/enfermedades oportunistas del SNC: toxoplasmosis, meningitis, criptocócica, linfoma primario cerebral, encefalitis por CMV, neurosífilis...
3. Fármacos: esteroides, interferón, zidovudina, efarivenz, psicofármacos, tuberculostáticos....
4. Otras causas: encefalopatía, Addison, deficiencia B6-B12, hipogonadismo.

## **EVALUACION NEUROPSIQUIATRICA**

• Exploración física/neurológica
• Análisis de laboratorio

• TAC, RMN, SPECT
• Punción lumbar.
• Tests neuropsicológicos.
• Historia clínica completa
• Evaluación psicopatológica.

## **DELIRIUM**

- Cambio brusco en el estado mental con reducción/fluctuación del nivel de conciencia (hiperactivo/hipoactivo)
- Infradiagnosticado, pero muy común en infección VIH/SIDA y múltiples etiologías (toxoplasmosis, fármacos como la zidovudina a altas dosis, déficits nutricionales...)

## **ACTIVACIÓN:**

1. Identificar las causas y tratarla.
2. Antipsicóticos:
  - a. Haloperidol a dosis bajas por corto tiempo en estadios iniciales  
VIH/SIDA: 0,5 – 5mg./días
  - b. Atípicos en estadios avanzados

**Cuidado con:** Neurolépticos depot (evitar)

Anticolinérgicos (evitar)

Benzodiacepinas: utilizar de vida media corta.

## **TRASTORNO DEL ESTADO DE ANIMO.**

Frecuente complicación psiquiátrica de estadios avanzados.

Habitualmente secundaria a complicaciones sistémicas y/o tratamientos.

## FACTORES DE RIESGO

- Antecedentes personales o familiares de trastornos del ánimo, abuso/dependencia de sustancias, trastorno de ansiedad.
- Escasa red social de apoyo
- Múltiples pérdidas
- No compartir el diagnóstico y el estado actual.
- Fracaso del tratamiento.

## DIFERENCIAR SINTOMAS AFECTIVOS DE SINTOMAS SOMATICOS.

<u>AFECTIVOS</u>	<u>SOMATICOS</u>
(Propios del Trast. del ánimo)	(Sec. a enfermedad, trat. o Comorbilidades)
Animo deprimido	Perdida de apetito/peso
Perdida de interés	Alteraciones del sueño
Culpa, infravaloración	Agitación/enlentecimiento
Desesperación	Fatiga
	Perdida de concentración.

### SINTOMAS DEPRESIVOS

### SINTOMAS MANIACOS

#### Animo triste

Pérdida de interés  
Insomnio/hipersomnia  
Retardo/agitación psicomotriz  
Fatiga/pérdida de energía  
Sentimientos de: incapacidad  
Autodesprecio  
Culpa.  
Ideación/intencionalidad autolítica.  
A veces síntomas psicóticos (ideas delirantes)

#### Animo eufórico e expansivo

Hiperactividad  
Verborrea, Fuga de ideas  
Megalomanía/grandiosidad  
Distraibilidad  
Irritabilidad

## ABORDAJE

1. Búsqueda de la etiología (ver etiología)
2. Tratamiento farmacológico  
A tener en cuenta las interacciones.

## ANTIDEPRESIVOS

- **Tricíclicos:** se usan por sus efectos secundarios (antidiarrea, ganancia de peso, sedación, antieméticos, actúan en dolor neuropático...)

Aconsejamos:

Nortriptilina	75-125 mg/d.
Amitriptilina	150-250 mg/d.
Imipramina	150-250 mg/d.

- **ISRS** (Los más indicados/usados)

Aconsejamos:

Citalopram	20-60 mg/d.
Sertralina	25-200 mg/d.
Venlafaxina	75-150 mg/d.

- **OTROS:** Bupropion 75-150 mg/d.

## PSICOESTIMULANTES

- **Útiles en depresión de enfermedades médicas**
- Mejora de la disfunción cognitiva leve
- Útil en el síndrome de fatiga
- Evitar en pacientes con riesgo psicótico o convulsivo.

### **De primera elección en:**

- VIH/SIDA en fases medias/avanzadas
- Depresión con disfunción cognitiva
- Fatiga como síntoma fundamental
- Depresiones refractarias.

DOSIS: Metilfenidato 5-10 mg/d.

## C. TRATAMIENTO HORMONAL

Útil por buena respuesta anímica (79%), energética (70%), mejora libido (91%) y peso (40%).

- Cipionato de testosterona: 382mg. i.m./ 2 semanas (depresión leve)
- DHEA: 200-500 mg/d. de 8-12 semanas.

## D. T.E.C. (terapia electroconvulsiva)

Utilizar si:

- compulsión suicida incoercible.
- Intolerancia/contraindicación AD
- Refractariedad a tratamiento

E. ANTIPSICOTICOS (ver trastornos psicóticos)

F. ESTABILIZADORES DEL ANIMO.

1. Gabapentina 100-900 mg/d. (de elección)
2. Olanzapina 5-20 mg./d.
3. A. Valproico 500-1500 mg/d.
4. Carbamacepina: evitar  
Litio: evitar en fases avanzadas.

### **TRASTORNOS DE ANSIEDAD**

- Particularmente frecuente el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastornos de angustia.
- Aumenta la prevalencia al progresar la enfermedad y los momentos claves de la evolución (primeros síntomas físicos, dolor crónico, descenso CD4...) pueden ser predictores de exacerbaciones clínicas.
- Síntomas más frecuentes: palpitaciones, sudoración, temblores, sensación de ahogo, malestar precordial, inestabilidad, mareo, desrealización/despersonalización, parestesias.
- Conjuntamente preocupación excesiva, sobrevaloración de acontecimientos con inquietud e impacientes.

### **ABORDAJE:**

1. Buscar etiología (ver etiología)

2. Abordaje farmacológico.

- Pacientes con extrema sensibilidad a los psicotropos por lo que hay que empezar con dosis bajas y subirlas despacio.
- Consultar interacciones
- Riesgos con Benzodiacepinas: habituación, tolerancia, dependencia abstinencia (alto riesgo de adicción)

#### **BENZODIACEPINAS:**

Las más seguras: Oxacepam: 30 – 120 mg./d.

Loracepam 0,5 – 8 mg/d.

#### **NO BENZODIACEPINAS**

Buspirona: 15-60 mg/d. (Requiere 3-4 semanas para objetivar su efectividad)

3. Abordaje psicoterapéutico

- Manejo del estrés, relajación, reestructuración cognitiva...
- También aeróbic, meditación, oración, pueden considerarse como aproximaciones psicoterapéuticas.

## TRASTORNOS PSICOTICOS

Alrededor del 8% de los pacientes VIH/SIDA tienen algún trastorno psicótico, entendiéndose por éste la distorsión de la realidad basada en presencia de ideas delirantes y alucinaciones.

### CLINICA

- Trastorno psicótico precoz
- Trastorno psicótico tardío: afectación del V.I.H. sobre S.N.C. asociado a déficit cognitivo-motor por enfermedades asociadas.

### ABORDAJE

- 1.- Buscar etiología y tratarla
- 2.- Antipsicóticos (ver interacciones)

Típicos: Haloperidol (ver delirium)

Atípicos: Ziprasidona

Olanzapina

Risperidona (dosis bajas)

La ziprasidona es el antipsicótico atípico de mejor perfil, en cuanto a pocos efectos secundarios y eficacia en la disfunción cognitiva.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO

- Presentes en un 30% de pacientes VIH
- Insomnio: queja subjetiva de sueño insuficiente, inadecuado, o de mala calidad. Conlleva fatiga, enlentecimiento cognitivo, alteraciones memoria, reducción del umbral al dolor, anhedonia, irritabilidad, compromiso de la salud en general.
- Hipersomnia: En estados avanzados  
Con fatiga importante.  
Incrementa morbilidad.

### ABORDAJE:

1.	Buscar etiología y tratar
2.	Benzodiazepinas (hipnóticos)
	De vida media corta y tiempos cortos.

<b>ACONSEJAMOS:</b> Loracepam 0,5 – 1 mg/d.	
Temazepam 15 – 30 mg/d.	
Oxacepam 30-120 mg/d-	
<u>Deben evitarse</u> en la mitad de la noche y combinadas con alcohol.	
3.	Imidazopiridinas
	Zolpiden 5-10 mg./d.
4.	Antidepresivos
	Trazodona 25 – 200 mg./d.
5.	Psicoestimulantes (para hipersomnia)
	Cafeína
	Dextroanfetamina
	Metilfemidato.

### **ABUSO DE SUSTANCIAS**

- El uso/abuso de sustancias inyectadas es una de las causas comunes de riesgo VIH.
- Las drogas comúnmente usadas son: heroína, cocaína, anfetaminas, nitratos inhalados, éxtasis....
- Las consecuencias del uso/abuso: impulsividad
  - Desinhibición sexual
  - Dificultades cognitivas
- La asociación: abuso de sustancias i.v. + trastorno psiquiátrico eleva el riesgo VIH
- El uso/abuso de sustancias durante la enfermedad puede:
  - .acelerar la evolución
  - suprimir la inmunidad

### **ABORDAJE**

- Evaluación individualizada para elegir programas de desintoxicación/deshabitación.
- Programas de metadona.

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

- Valorar eficacia, seguridad, potencial de abuso y adherencia.
- **Fluoxetina y desipramina** pueden asociarse para reducir el craving/uso de la cocaína.
- Excepto AZT, la mayoría de los antirretrovirales puede reducir los niveles de metadona.

## INTERACCIONES DROGAS ILICITAS – TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES

• Cannabis: incremento niveles si se asocia a inhibidores de las proteasas (I.P.)
• Metanfetamina: incrementa niveles de ritonavir.
• Cocaína: Incrementa velocidad replicación VIH
• Ketamina con I.P. aumenta el riesgo de hepatitis.
• Heroína reduce niveles (hasta el 50%) si se usa ritonavir
• Metadona: reduce la potencia del ritonavir (y viceversa)
reduce la absorción g-i de estavudina y didanosina
• Speed: incrementa niveles I.P.
• Extasis: incrementa niveles ritonavir

## BIBLIOGRAFIA

- A.P.A. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2004.
- Fornstein Marshall. What You Need to know about Treatment of HIV-related Disorders (I y II). Committee on AIDS/office of HIV Psychiatric Center for Mental Health 2004
- Cheer SM, Wagstaff AJ. CNS Drugs-2004. 18:173
- Harvey PD. J. Clin. Psychiatry-2003, 64:S33
- Spragne DA et al. Pharmacother. 2004. 38:313

CYP-450	SUSTRATOS		INHIBIDORES		INDUCTORES
3 A 4	Amprenavir Ritonavir Nelfinavir Saquinavir Indinavir Nevirapina Alprazolam Buspirona Carbamacepina Citalopram (Risperidona) Cisaprida Antipsicoticos Clozapina, Quetiapina, Zyprasidona	Clorimipramina Clonazepam Diazepam Imipramina Midazolam Nefazodona Pimozice Sildenafil Trazodona Triazolam Viagra  atípicos:	Amprehanvir Indinavir(+++) Nelfinavir(++) Ritonavir(+++) Saquinavir (+) Efavirenz Fluvoxamina (+) Nefazodona (+++) Sertindol Tioridazina Delavirdina Itraconazol AB macrolidos  I.P. (+++) Eritromicina (+++)	Fluoxetina (+++) Sertralina (+) Paroxetina (++) Venlafaxina Bupropion Citalopram Nortriptilina (++) Reboxetina Mirtazapina Claritromicina Quetoconazol(+++) Desipramina (++)	Nevirapina Efavirenz Glucocorticoides Rifampicina Rifabutin Ritonavir Barbitúricos Carbamacepina Zumo de uva
2 D 6	Ritonavir Nelfinavir Indinavir anfetaminas clazapina Codeina Fluvoxamina Mirtazipina Venlafaxina Extasis	Olamzapina Paroxetina Perfenacina Risperidona Tioridacina ATC Betabloqueantes Haloperidol	Ritonavir (++) Indinavir (+) Cacaina (+++) Fluoxetina (+++) Metadona Paroxetina (+++) Perfenacina Sertralina (++) Venlafaxina (+) Haloperidol Mirtazapina (+) Fluvoxamina	Cimetidina Citalopram (+) Nortriptilina (++) Desipramina (++) Bupropion (+) Nefazodona (+) Reboxetina (+)	Embarazo/gestación
1 A 2	Cafeina Imipramina Clorimipramina Clozapina	Metadona Mirtazapina Zolpidem Olamzapina	Fluvoxamina(+++) Fluoxetina	Nefazodona	Ritonavir Nicotina Omeprazol Alimentos ahumados

	Fluvoxamina				Vegetales crucíferos: (alhelí, berro, col, nabo, mostaza)
2 C 9	Fluoxetina		Ritonavir (++) Fluoxetina (+)	Paroxetina (+)	Fenobarbital Rifampicina Etanol Fenitoina



