



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: VICTOR BARRIOS DÍAZ
PROFESORA GUÍA: TM Mg.Cs. PAULINA ABACA CASTILLO**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS	8
3.1 Objetivo general	8
3.2 Objetivos específicos	8
4. METODO DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	9
5. MARCO TEÓRICO	10
5.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	10
5.1.2 Estructura del VIH	10
5.1.1 Historia natural de la infección por VIH.....	11
5.1.2 Técnica e interpretación del recuento de linfocitos T CD4+.....	15
5.2 Infecciones respiratorias	19
5.2.1 Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP).....	19
5.2.2 Neumonía bacteriana comunitaria (NBC).....	22
5.2.3 Tuberculosis (TB).....	24
5.3 Infecciones gastrointestinales	27
5.3.1 Candidiasis	27
5.3.2 Criptosporidiosis.....	30
5.3.3 Cistoisporiasis.....	31
5.3.4 Infecciones bacterianas entéricas	33
5.4 Infecciones del sistema nervioso central	35
5.4.1 Encefalitis Toxoplasmática (ET).....	35
5.4.2 Meningitis criptocócica.....	38
5.4.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	40
5.5 Otras infecciones oportunistas	41
5.5.1 Retinitis por citomegalovirus.....	42
5.5.2 Sarcoma de Kaposi (SK).....	44
5.5.3 Virus del herpes simple.....	46

5.5.4	Complejo <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	48
6.	CONCLUSIÓN	51
7.	BIBLIOGRAFÍA	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del VIH.....	11
Figura 2. Historia natural de la infección por VIH	15
Figura 3. Esquema diagnóstico de neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	21
Figura 4. Esquema diagnóstico de Tuberculosis.....	25
Figura 5. Fotografías de las formas más frecuentes de candidiasis bucal	29
Figura 6. Esquema diagnóstico de Toxoplasmosis cerebral	37
Figura 7. Esquema diagnóstico de Meningitis criptocócica	39

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de SIDA en la infección por VIH.	17
Tabla 2. Proporción de enfermedades oportunistas al inicio de TAR.	18
Tabla 3. Relación entre las infecciones oportunistas respiratorias y el recuento de células CD4+	27
Tabla 4. Relación entre las infecciones oportunistas gastrointestinales y el recuento de células CD4+	34
Tabla 5. Relación entre las infecciones oportunistas del sistema nervioso central y el recuento de células CD4+	41
Tabla 6. Relación entre otras infecciones oportunistas y el recuento de células CD4+ ...	50

1. RESUMEN

Históricamente, desde la implantación de la terapia antirretroviral (TAR) se retardo de forma sustancial el progreso de la infección por VIH, y con ello disminuyo la incidencia de infecciones oportunistas. Sin embargo, mundialmente existen 38 millones de personas viviendo con VIH, de las cuales solo el 70% tiene acceso a la terapia antirretroviral. En Chile se estima que apenas el 63% de las personas que viven con VIH han sido diagnosticadas y vinculadas a atención, existiendo alrededor de 26.000 personas que desconocen su diagnóstico y son susceptibles a padecer infecciones oportunistas(IO), que son la primera causa de hospitalización y muerte en los pacientes VIH/SIDA. Por esto, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo actualizar aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las infecciones oportunistas más prevalentes en pacientes adultos con VIH/SIDA. La búsqueda de información se realizó en revistas como Scielo, ScienceDirect y Pubmed, priorizando artículos de investigación publicados a partir del año 2015. Se concluyó que las infecciones oportunistas más prevalentes en Chile son: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, enfermedad por Herpes virus humano tipo 8, y candidiasis esofágica. Asimismo, se reconocieron factores de riesgo asociados a las infecciones oportunistas como: haber padecido IO previas, una carga viral elevada y un recuento de CD4 disminuido. Este último, no solo condiciona el desarrollo de las infecciones, sino que también puede ser empleado como un punto de referencia para implementar o interrumpir profilaxis. De igual modo, la información relacionada al diagnóstico y tratamiento pretende ser útil como una pauta actualizada que facilite el manejo de los pacientes VIH/SIDA.

Palabras claves: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones oportunista, virus de la inmunodeficiencia humana.

2. INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) corresponde a un agente infeccioso responsable de inducir un proceso progresivo y crónico, en general, se caracteriza por la alteración en el sistema inmune, debido a que el virus infecta de forma continua las células que expresan receptores CD4+ en su membrana, provocando la depleción progresiva de estas células, desencadenando que en determinado momento no se logren generar respuestas inmunitarias eficaces contra otros agentes infecciosos.

A partir de su descubrimiento con los primeros casos en Estados Unidos el año 1981, este virus ha sido el causal de una gran pandemia, que se refleja actualmente en la estimación del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) de 38 millones de personas que viven con el VIH (1). En este sentido, se han logrado grandes avances encaminados a controlar esta infección, como la terapia antirretroviral (TAR) que consiste en una combinación de fármacos orientados a suprimir la replicación del virus, y que permitió retardar sustancialmente el progreso a enfermedad, esto a su vez implicó una disminución significativa de la incidencia de las enfermedades oportunistas, que son las principales causas de hospitalización y muerte en los pacientes VIH/SIDA.

Sin embargo, ONUSIDA reporta que solo el 70% de los pacientes con VIH tiene acceso a la terapia antirretroviral. En Chile se estima que apenas el 63% de las personas que viven con VIH han sido diagnosticadas y vinculadas a atención, existiendo alrededor de 26.000 personas que desconocen su diagnóstico (2), por lo cual no reciben terapia, y son susceptibles infecciones oportunistas(IO). De igual manera, hay personas donde la TAR no logra una supresión viral duradera, y otros que a pesar de haber sido diagnosticados ya han experimentado una grave inmunosupresión, de hecho, un estudio establece que cerca del 42% de las personas inician TAR con recuentos <200 céls/mm³. (3)

Estas son algunas de las razones responsables de que la reducción de la incidencia de infecciones oportunistas sea todo un desafío, y evidencian por qué las infecciones oportunistas continúan siendo frecuentes en pacientes VIH y la mayor causa de mortalidad en estos pacientes. Todo esto, hace oportuno contar con pautas actualizadas respecto al manejo de las infecciones oportunistas en los pacientes VIH/SIDA que aborden los aspectos principales de cada infección oportunista, desde la epidemiología para conocer las infecciones más prevalentes en Chile, y establecer los factores de riesgo que inciden en su presentación, hasta el diagnóstico y tratamiento de estas, con el fin de ser de utilidad en la práctica clínica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Actualizar aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las infecciones oportunistas más prevalentes en pacientes adultos con VIH/SIDA.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Recopilar datos epidemiológicos de las infecciones oportunistas a nivel nacional y/o internacional.
- 3.2.2 Identificar los principales factores de riesgo asociados a cada una de las infecciones oportunistas.
- 3.2.3 Relacionar cada infección oportunista con un nivel de inmunodeficiencia específico mediante los recuentos de linfocitos T CD4.
- 3.2.4 Describir las manifestaciones clínicas y los procedimientos diagnósticos disponibles de cada infección oportunista.
- 3.2.5 Revisar los tratamientos de elección, y las medidas profilácticas de las infecciones oportunistas.

4. METODO DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La metodología de búsqueda de información se basó primeramente en identificar revisiones y libros en idioma inglés y español, para recopilar información respecto a las infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. En la búsqueda de recursos en la web, se emplearon palabras claves como: VIH, oportunista, infección, las cuales fueron digitadas en el buscador Google Scholar, además de en diversas revistas científicas como Scienedirect, Pubmed, o Scielo. De esta manera, al analizar las bibliografías, fue posible acceder a material primario, es decir, artículos de investigación. Posteriormente, se realizó una selección de las infecciones oportunistas a tratar en base a la información recabada, teniendo que especificar aún más en los buscadores, empleando el nombre de las infecciones oportunistas como palabras claves, junto a otras como VIH, SIDA, e infección oportunista.

Una vez que se obtuvo basta información, se organizó en función de las infecciones oportunistas que abordaban, estableciendo de esta forma una primera agrupación. Posteriormente, se evaluó su nivel de actualización (mayoría, desde 2010 en adelante), revista de publicación, y el país de origen donde se desarrollaba el estudio. Esto último, con gran énfasis debido a que el enfoque del escrito, sobre todo al informar de tratamientos, y medios de identificación de patógenos, era abordar la actualidad de nuestro país. De igual manera, se realizó la búsqueda de las guías clínicas del VIH/SIDA, donde se priorizó aquellas con mayor respaldo científico, que en este caso fueron las del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Además, de la documentación científica y epidemiológica disponibles por el MINSAL.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH es un virus ARN que pertenece al género *lentivirus*, dentro de la familia *retroviridae*. Al ser un retrovirus tienen la capacidad de sintetizar ADN, a partir de ARN empleando la enzima transcriptasa inversa. Basándose en sus características genéticas (40-50% de homología genética) y las diferencias en sus antígenos superficiales se puede clasificar en 2 tipos: VIH-1 y VIH-2, siendo el VIH-1 el causal de la pandemia actual, mientras que, VIH-2 es endémico de países de África occidental (4) (5).

5.1.2 Estructura del VIH

Estructuralmente, es una partícula esférica que posee un diámetro aproximado de 110nm. En la cual, es posible distinguir 3 capas. La capa más externa, también llamada envoltura se encuentra formada por una membrana lipídica, donde se ubican diversas proteínas, como gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembrana). Dentro de la envoltura, se ubica la cápside icosaédrica conformada por la proteína p24. Más interiormente, se encuentra la capa interna o nucleoide, que contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa) (6-10).

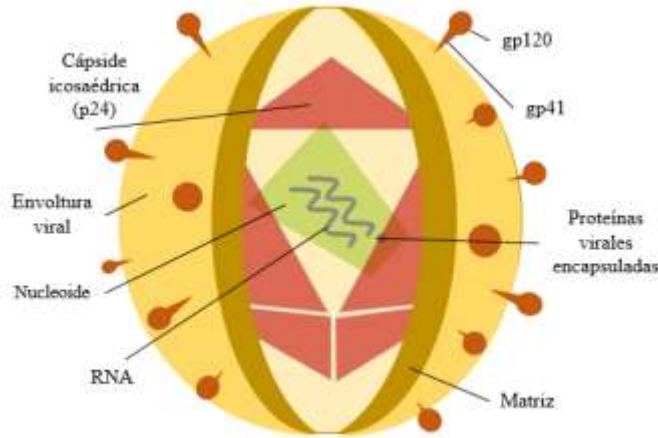


Figura 1. Estructura del VIH. Ilustra las 3 capas del virus con sus respectivos componentes. Elaboración propia: Barrios, V (2021)

En cuanto a su genoma, está formado por 2 moléculas de ARN monocatenario, idénticas y de polaridad positiva. Presenta los 3 genes estructurales característicos de los retrovirus: env (envoltura), codifica para las proteínas de la envoltura nuclear; gag (antígeno grupo específico), codifica para las proteínas estructurales del virión; y pol (polimerasa), que codifica para las enzimas con actividad transcriptasa reversa, integrasa y proteasa. Además, contiene una serie de genes reguladores, que se encargan de establecer la síntesis de las proteínas reguladoras, esenciales en el proceso de replicación viral (7-9).

5.1.1 Historia natural de la infección por VIH

El VIH es considerado un parásito intracelular obligado, es decir, requiere estar dentro de células vivas para su supervivencia y reproducción (11). La infección comienza con la unión entre la proteína gp120 y los receptores CD4 localizados en la superficie de linfocitos (principales células blanco), macrófagos, astrocitos y otras células permisivas. Dicha interacción induce cambios conformacionales, que permiten su unión con correceptores de la familia de las quimiocinas como CCR5, expresado en monocitos y linfocitos primarios; o CXR4, presente en linfocitos del linaje T y linfocitos primarios. Esta interacción desencadena

cambios en la gp41, exponiendo un dominio específico denominado “péptido de fusión”, una región altamente hidrofóbica que al anclarse a la membrana de la célula induce la fusión entre la membrana plasmática y la envoltura viral, permitiendo el ingreso del virus en la célula blanco. En el citosol, se produce la liberación del genoma viral, y se inicia la transcripción, generando una copia de ADN complementario de doble cadena (dscADN) mediante la enzima transcriptasa inversa, auxiliada por una ribonucleasa viral. Una vez sintetizado, dscADN se acopla a una serie de factores celulares y virales formando el complejo de preintegración (CPI), que es transportado al núcleo, e integrado al genoma de la célula con la ayuda de la integrasa, constituyendo la forma proviral del VIH (6, 7, 9-13).

Posterior a la integración, el VIH se comporta de forma variable. Por un lado, puede permanecer latente, y por otro, replicarse de forma descontrolada provocando un efecto citopático en la célula hospedera. La mayoría de los linfocitos CD4 alojan el virus en estado latente. El principal factor celular involucrado en el paso del estado de latencia a la reactivación es el factor nuclear kappa B (NF- κ B) que solo es inducido en los procesos de activación inmune. Por esto, la replicación del VIH depende en gran medida de la activación de los linfocitos infectados. Una vez reactivado, el provirus es el encargado de dirigir la creación de nuevas partículas víricas, y su regulación depende tanto de proteínas celulares, como de proteínas reguladoras codificadas por el virus, entre ellas, existen 2 que son fundamentales para la síntesis del ARN viral: Tat, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral; y Rev, regulador de la expresión del virión que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas. Luego, las proteínas virales son procesadas postraducción antes de ensamblarse en partículas virales maduras. Una vez han madurado y se han ensamblado adecuadamente, el nucleoide se moviliza a la membrana celular, y se recubre con la membrana lipídica, para ser liberado mediante gemación (9, 13).

Clínicamente, la patogenia del VIH es dividida en 3 etapas como se aprecia en la figura 2. La replicación viral es un proceso activo que perdura en todas las fases de la infección, incluida la de latencia clínica, y se desarrolla principalmente en los linfocitos y macrófagos. La primera etapa, corresponde a la primoinfección por VIH, el virus ingresa y se disemina desde su sitio de ingreso (mucosa anal o vaginal), hasta el sistema fagocítico mononuclear (SFM), sistema nervioso, y al tejido linfoide donde se multiplica en sus células blanco (CD4+, Monocitos/macrófagos) (9). Esta fase dura de 2-4 semanas, y se caracteriza por la elevada carga viral ($>10^6$ copias/ml), y altas cantidades de células CD4+ infectadas, lo que representa la ausencia de una respuesta humoral y celular efectiva frente a la infección por el virus (13). En cuanto a las manifestaciones clínicas, las personas pueden mantenerse asintomáticas o presentar un cuadro clínico leve similar a la gripe. La infección aguda es muy heterogénea, donde los síntomas más agresivos o prolongados, tienden a generar una progresión más rápida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (14). Posteriormente, a los 10-20 días de contagio comienza a aparecer el antígeno p24, y gradualmente surgen diferentes tipos de anticuerpos (10). Al final de esta fase, alrededor de las 12 semanas de infección, existe una disminución de uno o dos órdenes en el pico de viremia de la fase aguda, respecto a la viremia presente durante la fase crónica asintomática de la infección (ver figura 2), que se atribuye en gran medida a la respuesta CD8+ específicas para el VIH-1 que destruyen las células infectadas, en conjunto a los anticuerpos específicos. Por lo anterior, se logra neutralizar a los nuevos viriones y regenerar las células inmunes que se destruyen aceleradamente, lográndose un equilibrio entre la cantidad de virus circulante, denominado carga viral (CV) y el sistema inmune, que es medido en función del recuento de linfocitos CD4 (15).

Este nuevo equilibrio logrado, se refleja en los niveles estables de viremia durante la fase crónica, y representa un marcador pronóstico de la velocidad de evolución a SIDA. Ahora bien, el virus sigue replicándose, lo cual somete a una incesante presión al sistema inmunológico, pues se producen mutaciones en el virus (variantes de escape), que desencadenan una continua adaptación por parte del sistema inmunitario y el virus, que se extiende por años, donde comienza a aumentar de forma lenta, pero constante la carga viral y

a disminuir sostenidamente los CD4+. Durante esta fase, los pacientes están asintomáticos o con manifestaciones leves como linfadenopatías generalizadas crónicas, trombocitopenia, mínimos trastornos neurológicos, pérdida de peso leve, entre otros (10, 13, 15).

Finalmente, el sistema inmune pierde el control sobre el VIH, debido a que las variantes de escape destruyen los linfocitos CD4+, y la activación continua del sistema inmune genera problemas en la maduración, activación de los linfocitos, y una degeneración precoz del sistema inmune. Por esto, en el SIDA (Ver tabla 1) existe un deterioro drástico de la respuesta inmune frente al VIH, disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Lo cual se denota en los principales marcadores de replicación del virus: la viremia aumenta drásticamente, y el conteo de células CD4+ disminuye a menos de 200 células/ μ l (13). Es en este contexto de inmunosupresión es donde aparecen las enfermedades oportunistas (infecciosas y cáncer), que la OMS define como aquellas enfermedades que no ocurren normalmente por la capacidad del sistema inmune de controlarlas, pero que pueden constituir un problema mayor en condiciones de inmunodeficiencia (16). La mayoría de los pacientes VIH+ progresan a SIDA en un promedio de 6-10 años, aunque existen progresores rápidos (< 5 años) y progresores lentos (>10 años). Este estadio finaliza con la muerte del paciente en un periodo de 1-2 años (17).

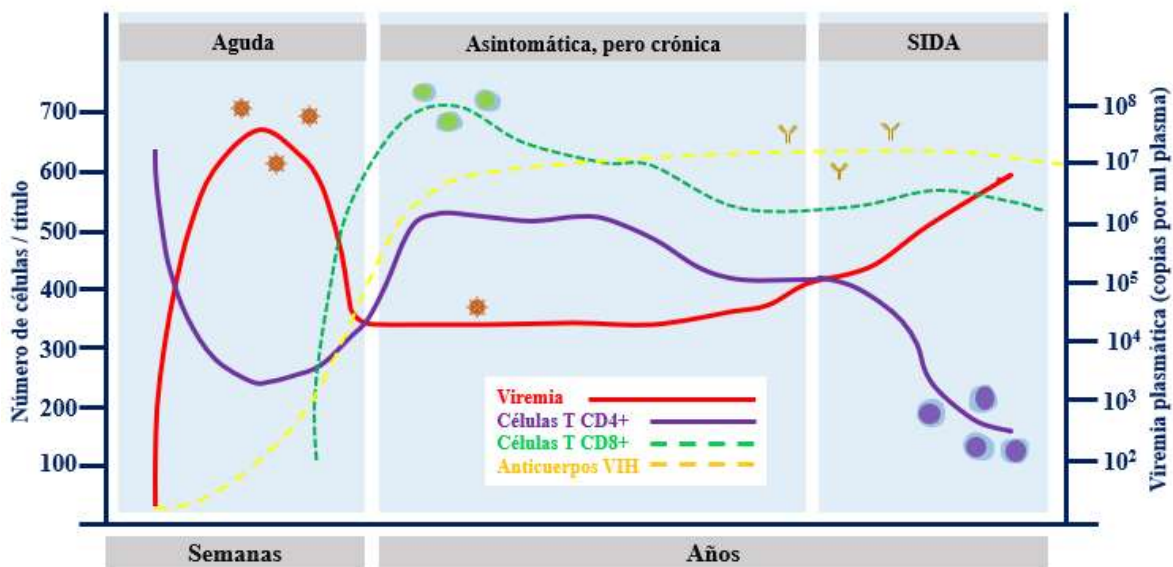


Figura 2. Historia natural de la infección por VIH. Elaboración propia: Barrios, V. (2021)

5.1.2 Técnica e interpretación del recuento de linfocitos T CD4+

Una vez que el paciente se encuentra confirmado por el Instituto de salud pública (ISP) como VIH+, y se ha informado al paciente el resultado del examen es indispensable conocer la etapa de la infección. Para esto, el médico encargado realiza un análisis integral del paciente, donde incluye la evaluación clínica, medición de los CD4, carga viral, y otros exámenes complementarios.(18, 19)

El número absoluto de linfocitos T CD4+ es el parámetro más estrechamente relacionado a la progresión de la enfermedad causada por el VIH y al pronóstico del paciente. El conteo normal de células CD4+ en un adulto se encuentra entre 800-1050 células/ml, pudiendo variar de 500-1400 cél/ml (2 desviaciones estándar). El amplio rango de los valores normales en el conteo absoluto de linfocitos T CD4+ es porque se calcula en base a tres variables: el conteo global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos, y el porcentaje de linfocitos con antígeno CD4 en su membrana. La técnica empleada usualmente para el recuento de LT

CD4+ es la citometría de flujo, la cual reporta el porcentaje de células CD4+, y para obtener el conteo absoluto se multiplica dicho porcentaje por el conteo global de leucocitos. Habitualmente, el conteo absoluto y el porcentaje de células CD4 son concordantes y sus valores se corresponden tal que un conteo de células CD4 > 500cél/ml es semejante a CD4 > 29%, un conteo CD4 entre 200-500cél/ml es semejante a 14-28%, y un conteo CD4 < 200cél/ml es equivalente a un porcentaje de células CD4 < 14%. En la práctica clínica se puede preferir emplear el porcentaje de células CD4 debido a que es un parámetro más estable que el conteo absoluto de las células. Sin embargo, estudios demuestran que el uso preferible del conteo absoluto es mejor como predictor cuando se posee una celularidad CD4 < 350cél/ml, o en pacientes con historia clínica de esplenomegalia o esplenectomía; mientras que, en pacientes que cursan un embarazo, o con conteo de células CD4 > 350cél/ml el porcentaje de estas células es un marcador mucho más preciso de progresión de la enfermedad.(19-21)

El conteo de células CD4 se monitoriza desde que existe el diagnóstico confirmado de VIH, donde su análisis ayuda en la etapificación de la infección (Ver tabla 1). Posteriormente, se evalúa cada 3-4 meses pues sirve de apoyo al evaluar la respuesta a la terapia antirretroviral, e identifica la necesidad de iniciar o interrumpir la profilaxis contra infecciones oportunistas.(18)

La cohorte chilena de SIDA es la más antigua y extensa de Latinoamérica, dispone de información de los pacientes ingresados a TAR desde 2001, siendo de aquellas con mayor tiempo de seguimiento a nivel internacional. Registra información de 14873 pacientes, de los casi 22.000 pacientes en TAR en el sistema público. En el quinquenio (2010-2015) en Chile, empleando la distribución por etapa clínica de la CDC (Ver tabla 1) se afirma que 67% de los pacientes al inicio de TAR se encuentran en etapa A, 11% en etapa B, y 23% en etapa C. (3, 22)

Tabla 1. Criterios de SIDA en la infección por VIH. (Tomado de MINSAL, 2016) (18)

CATEGORIAS SEGÚN RECuento DE LINFOCITOS T CD4+	CATEGORIAS CLINICAS		
	Etapa A	Etapa B	Etapa C (SIDA)
	*Infección primaria *Asintomático *LGP	*Infecciones y tumores no definitorios de SIDA	*Infecciones y tumores definitorios de SIDA
>499 céls/μl (29%)			SIDA
200-499 céls/μl (14-28%)			SIDA
< 200 céls/μl (<14%) (SIDA)	SIDA	SIDA	SIDA

Es importante destacar la tendencia que existe actualmente a la presentación de enfermedades de etapa C con recuentos de LT CD4 más altos. En el quinquenio 2010-2015, 15.5% de las enfermedades oportunistas se presentan en pacientes con LT CD4 > 200 céls/mm³. Mientras que, 2.1% de estas enfermedades se presentan en pacientes con LT CD4 > 500 céls/mm³.(3)

Dentro de las enfermedades oportunistas, más frecuentes entre los pacientes en etapa C en Chile, se observan neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (44.4%), seguido por síndrome consuntivo (12.8%), tuberculosis (12.4%), y con menor frecuencia, sarcoma de Kaposi (SK) y candidiasis esofágica.(3) (Ver tabla 2)

Tabla 2. Proporción de enfermedades oportunistas al inicio de TAR, por quinquenio.
(Tomado de Beltrán y Colb, 2016) (3)

Enfermedad oportunista	2001-2005	2006-2010	2011-2015	Total
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	43,2%	45,7%	45,1%	44,4%
Síndrome consuntivo	14,3%	11,6%	10,8%	12,8%
Tuberculosis	11,9%	12,3%	14,2%	12,4%
Sarcoma de Kaposi	8,7%	8,6%	6,6%	8,3%
Candidiasis esofágica	8,1%	7,5%	7,9%	7,9%
Toxoplasmosis cerebral	3,8%	4,0%	4,0%	3,9%
Criptococosis meníngea	2,9%	3,0%	3,7%	3,1%
Linfoma no Hodgkin	2,0%	3,5%	2,9%	2,7%
Criptosporidiosis crónica	1,6%	0,6%	0,3%	1,0%
Leuco encefalopatía crónica	1,0%	0,8%	1,3%	1,0%
Citomegalovirus no MNI	0,4%	0,6%	1,3%	0,6%
Encefalopatía por VIH	0,5%	0,5%	1,1%	0,6%
Ulceras herpéticas crónicas	0,5%	0,5%	0,3%	0,5%
Micobacteriosis atípica	0,4%	0,7%	0,1%	0,5%
Cáncer cervicouterino invasor	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%
Isosporosis crónica	0,3%	0,0%	0,0%	0,1%
Salmonellosis recurrente	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%

5.2 Infecciones respiratorias

El tracto respiratorio corresponde al sitio de infección más frecuente en los pacientes con VIH, y las enfermedades neumológicas son la primera causa de ingreso hospitalario, siendo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* la más frecuente, seguida por las micobacterias (especialmente, *M. tuberculosis*) y la neumonía comunitaria (23, 24). Las neumonías bacterianas comunitarias (NBC) son de 3-10 veces más frecuentes en personas con VIH y el agente etiológico más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*. (25) Actualmente, existen 3 criterios definitorios de SIDA asociado a infecciones oportunistas que afectan al sistema respiratorio: Neumonía recurrente (≥ 2 veces en 2 años), neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, y tuberculosis. (18)

5.2.1 Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

Es la infección oportunista de etapa C más frecuente en Chile (18). Antes del uso de la profilaxis primaria y el TAR se presentaba en el 70-90% de los pacientes con SIDA. PCP se presenta casi exclusivamente (90-95% de los casos) con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 céls/mm³. Otros factores asociados a un mayor riesgo de esta neumonía son porcentaje de células CD4 < 14%, episodios previos de PCP, candidiasis oral, neumonía bacteriana recurrente, pérdida de peso involuntaria y mayor ARN del VIH en plasma (En pacientes sin TAR la mediana de la carga viral es 65.000 copias ARN/ml). Actualmente, la mayoría de los casos son de personas que desconocen su infección por VIH y/o que no reciben una atención continua, o pacientes con una inmunosupresión avanzada (<100 céls/mm³) (22, 26)

La neumocistosis pulmonar es causada por un hongo ubicuo denominado *Pneumocystis jirovecii*, que se aloja en la superficie alveolar, donde se mantiene sustentándose a partir de

líquido alveolar y otras células. Los estudios sugieren que se transmite por vía aérea, y que la enfermedad se genera por una nueva adquisición de la infección, o por la reactivación de una infección latente. Los síntomas se presentan de forma subaguda e insidiosa (3 a 4 semanas de evolución), manifiestan fiebre, tos no productiva gradualmente progresiva, disnea y dolor torácico que agrava en días o semanas (23, 27).

En el laboratorio, es común la elevación de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH>500UI/dl), pero es inespecífica. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales simétricos, bilaterales y difusos (patrón de mariposa). Para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la presencia del microorganismo en muestras de origen pulmonar (esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar). La búsqueda del microorganismo se realiza con tinciones de plata, o inmunofluorescencia directa. En este sentido, la broncoscopia con lavado broncoalveolar posee gran sensibilidad, proporcionando el diagnóstico hasta en 90% de los casos. También, se puede realizar un diagnóstico alternativo con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN de *Pneumocystis* en diferentes tipos de muestras, sin embargo, no distingue de forma precisa entre colonización e infección (22, 23, 28).

El tratamiento de la neumonía incluye oxigenoterapia, antibióticos, tratamiento de las complicaciones, reposo y líquidos. El tratamiento de elección es trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) también conocido como cotrimoxazol, pues la tasa de protección alcanza un 89-100% empleando la dosis recomendada, además es económico y se encuentra en presentación oral e intravenosa. También se emplean corticoesteroides cuando la neumonía es moderada o grave, con el fin de disminuir las posibilidades de insuficiencia respiratoria, deterioro de la oxigenación, y fallecimiento (28).

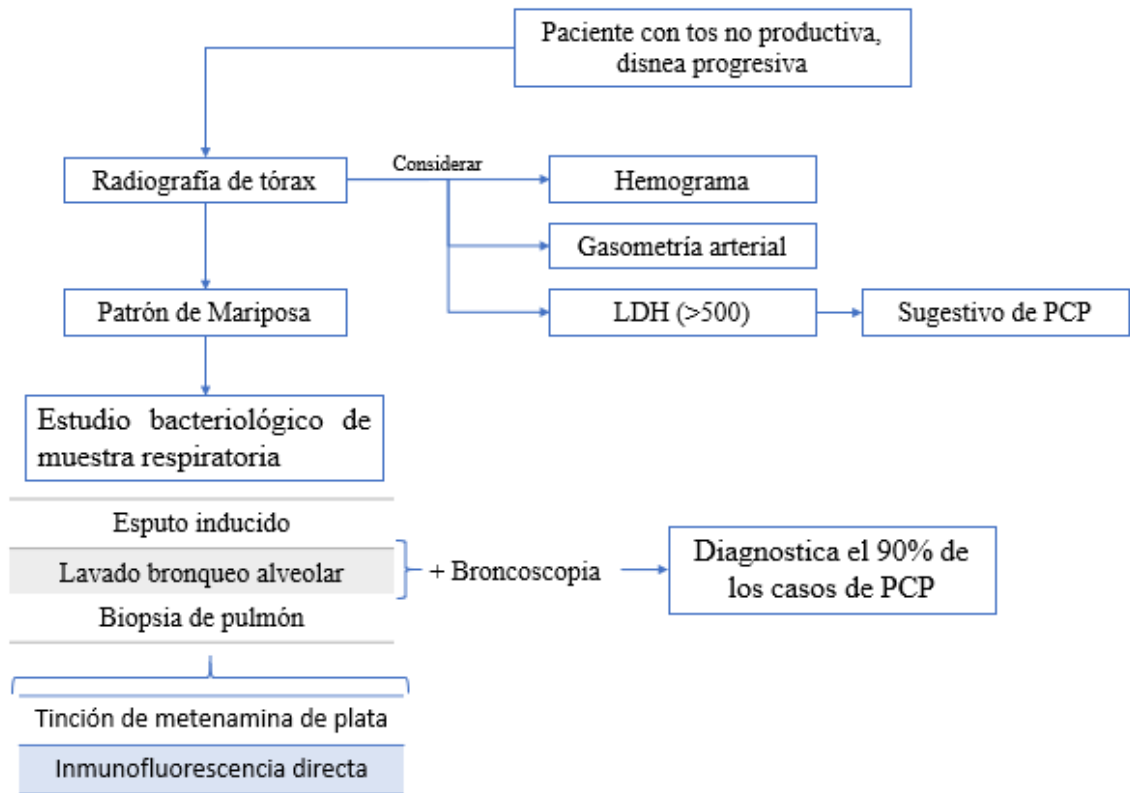


Figura 3. Esquema diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Elaboración propia Barrios, V (2021).

En cuanto a la prevención, deben iniciar profilaxis con cotrimoxazol todos los pacientes con recuentos inferiores a $200\text{cél}/\text{mm}^3$, aquellos con recuentos entre $200\text{-}250\text{cél}/\text{mm}^3$ si el porcentaje de células es inferior al 14%, o cuando independiente de los recuentos el paciente se presenta con otra infección de etapa C o Candidiasis orofaríngea. Además, en pacientes que hayan presentado anteriormente una infección por *P. jirovecii* se debe iniciar profilaxis secundaria con cotrimoxazol. La profilaxis tanto primaria como secundaria debe mantenerse hasta que los niveles de CD4 hayan superado las 200 células/ml por tres meses seguidos, y la carga viral en plasma sea indetectable (18, 22).

5.2.2 Neumonía bacteriana comunitaria (NBC)

Las infecciones respiratorias bacterianas, que incluyen sinusitis, bronquitis, otitis y neumonía, se encuentran entre las complicaciones infecciosas más frecuentes en pacientes con VIH. Los estudios denotan que las infecciones de las vías respiratorias superiores son más frecuentes, pero la incidencia de las infecciones en las vías respiratorias inferiores aumenta a medida que decae el sistema inmune, específicamente, las neumonías bacterianas aumentan su incidencia significativamente con recuentos de CD4 inferiores a 200 céls/mm³(29). Otros factores de riesgo asociados a la neumonía son el uso de drogas inyectables, ADVP, tabaco, alcoholismo, no profilaxis frente a Neumonía por *P. jirovecii*, neumonía o sinusitis previa (30). De igual manera, los pacientes seropositivos presentan una mayor incidencia de bacteriemia asociada a la neumonía, especialmente cuando el agente etiológico es *Streptococcus pneumoniae*. Existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteriemia en estos pacientes como: recuentos de CD4<100 céls/mm³, alcoholismo, tabaquismo y comorbilidades, especialmente la enfermedad hepática (22, 31).

La neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son las más frecuentes, y presentan una incidencia superior en pacientes con VIH, en relación con la población general. Las NBC constituyen una manifestación que permite diagnosticar VIH en 15-30% de los pacientes. Otros microorganismos responsables de NBC son *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Asimismo, *Pseudomonas aeruginosa* es una causa de neumonía recurrente en pacientes con infección VIH avanzada (23, 25).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de los pacientes, los individuos con VIH que presentan neumonía por *Streptococcus pneumoniae* o especies de *Haemophilus*, exhiben un inicio agudo (3-5 días), e incluyen fiebre, dolor torácico, tos productiva de esputo purulento y disnea (32). Además, en la exploración pulmonar se muestra característicamente signos de consolidación focal como egofonía o derrame pleural. En el laboratorio se encuentra

leucocitosis (puede ser relativa en pacientes con gran inmunodeficiencia), y es posible hallar neutrofilia y desplazamiento a la izquierda en la formula diferencial. En general, para el diagnóstico clínico de la neumonía bacteriana se requiere un infiltrado demostrable mediante técnicas de imagen (radiografía de tórax, TAC) con signos y síntomas compatibles, mientras que, el diagnóstico diferencial requiere la identificación microbiológica con el fin emplear una terapia con antibióticos dirigida, y suspender la terapia de antibióticos empírica (de amplio espectro) (22).

El tratamiento de la neumonía bacteriana en pacientes con VIH, es similar al tratamiento en la población general, donde es necesaria la recolección de muestras previo al inicio de la terapia o dentro de las primeras 12-18 horas desde la implementación de la terapia con antibióticos de amplio espectro, con el propósito de lograr determinar la susceptibilidad antimicrobiana del patógeno a antibióticos específicos, los cuales serán el tratamiento de elección, en general corresponde al uso combinado de beta-lactámicos más macrólidos. Se debe tener en consideración que la terapia empírica cambia dependiendo de los patrones de resistencia específicos de la zona geográfica (28). Por otro lado, Center Disease Control (CDC) recomienda la prevención de las enfermedades por *Streptococcus pneumoniae*, mediante la vacunación antineumocócica en todas las personas con VIH independiente del recuento de CD4.

5.2.3 Tuberculosis (TB)

La tuberculosis es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo con 1,5 millones de personas que fallecieron el año 2018, incluidas 251.000 personas con VIH, siendo la causa de mayor mortalidad en estos pacientes (33). En Chile, la incidencia es de 15,6 casos por 100.000 habitantes, que corresponde a 2.740 casos el año 2017, de los cuales el 81% presentaba tuberculosis pulmonar y el 9,6% cursaba con co-infección VIH (34).

La tuberculosis se produce por la inhalación de gotitas que contienen *Mycobacterium tuberculosis*, que provienen de un paciente con tuberculosis activa (única fuente de contagio) transportándose hasta los alveolos pulmonares. Generalmente, la respuesta inmune suprime la multiplicación del patógeno, pero los bacilos aún viables pueden persistir durante años generando la condición denominada infección tuberculosa latente (asintomática, no infecciosa). En consecuencia, la tuberculosis puede generarse posterior a la exposición a *M. tuberculosis* (Enf. primaria), o por la reactivación de una infección latente. Los síntomas clásicos asociados de la infección activa es tos, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso (22).

La tuberculosis posprimaria, también llamada secundaria (o de tipo adulto) es la más frecuente. El riesgo de tuberculosis comienza un año posterior a la infección por VIH, y puede ocurrir independiente del recuento de CD4, pero el riesgo aumenta por la inmunodeficiencia progresiva. Ahora bien, la presentación de la enfermedad se relaciona a los niveles de inmunodeficiencia del paciente: Con recuentos de $CD4 > 200$ céls/mm³ la TB es similar a la de los pacientes sin VIH, es decir, la enfermedad es limitada a los pulmones, y en las radiografías de tórax se aprecia infiltrados en lóbulo superior con o sin cavitación. Con recuentos de $CD4 < 200$ céls/mm³ la TB exhibe radiografías del tórax donde los infiltrados no muestran una inclinación a los lóbulos superiores y la cavitación es infrecuente.

A medida que la infección por VIH progresa y la inmunosupresión avanza, el VIH se asocia a tasas más bajas de TB pulmonar, y a tasas más altas de TB extrapulmonar, diseminada. Por tanto, es necesario obtener un esputo para ser analizado, aun cuando la radiografía de tórax no muestre alteración (35). De esta manera, el diagnóstico de elección se basa en pruebas de frotis, cultivo y amplificación de ácido nucleico, se debe tener en consideración que en personas con VIH es frecuente la tuberculosis con frotis de esputo negativo (22, 36).

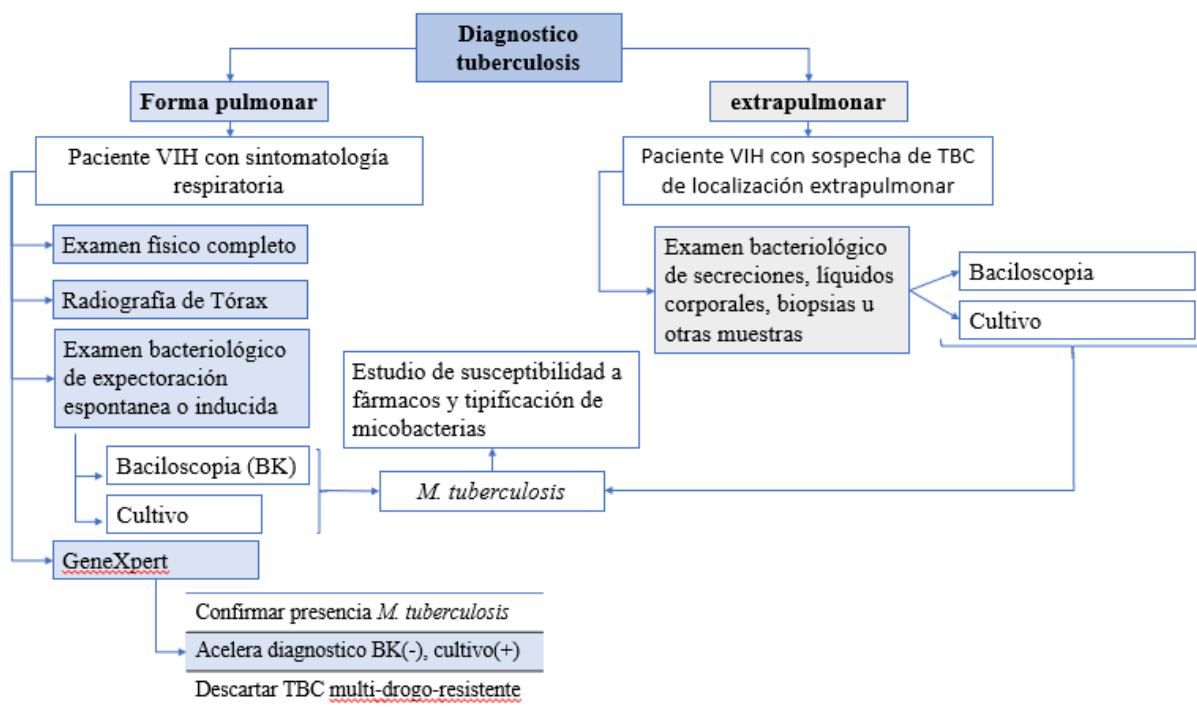


Figura 4. Esquema diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH/SIDA. Elaboración propia Barrios, V. (2021)

El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica se basa en la búsqueda de sintomatología respiratoria. En Chile, el 70% de los casos son confirmados, la mayoría a través de baciloscopia. Estos últimos años, se ha introducido en el país GeneXpert MTB/RIF como herramienta diagnóstica, tecnología basada en PCR en tiempo real automatizada, integrada y semicuantitativa. Esta prueba identifica el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y detecta las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoB*

asociadas a resistencia a rifampicina (RIF), directo de pacientes con síntomas de tuberculosis, en menos de 2 hr. Los pacientes que son considerados prioritarios para el uso de Xpert MTB/RIF son: Pacientes adultos con sintomatología respiratoria, baciloscopia negativa y radiografía de tórax con lesiones sospechosas de tuberculosis, pacientes con VIH sospechosos de tuberculosis pulmonar, y pacientes con alto riesgo de ser portadores de TB-MDR (tuberculosis multi drogo resistente). (37-39)

En caso de no existir demostración bacteriológica se pueden emplear otros exámenes de laboratorio, entre los que destacan la prueba de tuberculina o PPD, así como el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA). Ambos empleados en el diagnóstico de TBC latente. El ensayo IGRA cuenta con solo 2 pruebas que están aprobadas por la administración de drogas y alimento de los Estados Unidos (FDA): Prueba QuantiFERON-TB en tubo (QFT-GIT) y la prueba T-SPOT para tuberculosis (T-Spot).(39)

El tratamiento en Chile de TB en personas con VIH, y TB en inmunocompetentes es el mismo, y se basa en la combinación de: isoniazida (HIN), rifampicina (RFP), pirazinamida (PZ) y etambutol (ETB), en diferentes dosis por un tiempo prolongado (Abandono de medicación se asocia a la aparición de resistencia). Cuando se usa HIN se le adiciona piridoxina para prevenir la aparición de polineuropatía. En caso de TBC pericárdica o meníngea se emplean también corticoides. Se debe considerar que frente a una coinfección activa es prioritario tratar TB (28).

Además de la infección por VIH, otros factores de riesgo asociados a la tuberculosis son los trasplantes, silicosis, insuficiencia renal crónica (requiriendo hemodiálisis), insuficiencia hepática, carcinoma de cabeza y cuello, infección TB previa, inhibidores de TNF α , diabetes, IMC<20, atopía, fumadores, alcoholismo, anemia, además del tratamiento con otros fármacos específicos. (22, 36, 40)

Tabla 3. Relación entre las infecciones oportunistas respiratorias y el recuento de CD4+.
Elaboración propia: Barrios, V (2021)

Recuento de CD4+	Infecciones oportunistas respiratorias
>200 mm ³	<i>S. pneumoniae, M. tuberculosis</i>
<200 mm ³ (Sobre todo <100mm ³)	Las anteriores y <i>Pneumocystis jirovecii</i>

5.3 Infecciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal es epicentro de algunos de los síntomas y/o manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con VIH/SIDA, como las lesiones bucales que se presentan desde la etapa B en el 90% de los pacientes, siendo la candidiasis orofaríngea la más frecuente. Mientras que, su progresión a candidiasis esofágica es un criterio definitorio de SIDA(etapa C) que predice el deterioro general de la salud. (18, 41) Otro síntoma de gran frecuencia es la diarrea, ocasionada por diversos patógenos oportunistas donde destacan por su frecuencia *Cryptosporidium spp, Cystoisospora belli* y bacterias gramnegativas. (3)

5.3.1 Candidiasis

La candidiasis esofágica es la infección gastrointestinal más frecuente, presentándolo un 7.9% de los pacientes al inicio de TAR. (42) Asimismo en la cavidad oral, tiene preponderancia pues el 90% de los pacientes con SIDA exhiben lesiones bucales durante su vida, siendo la candidiasis orofaríngea la causa más frecuente. (43) Tanto la candidiasis orofaríngea (COF), y la esofágica son reconocidas como indicadores de inmunosupresión, ambas se observan con frecuencia con recuentos <200 cél/mm³. La esofágica suele presentarse con recuentos menores a la COF, sobre todo en infección VIH avanzada

(habitualmente con $<50\text{cél}/\text{mm}^3$). (44) Por otro lado, pacientes con una carga viral > 10000 copias/ml tienen hasta 11 veces más frecuencia de candidiasis bucal. (42)

La gran mayoría de estas infecciones son causadas por *Candida albicans* (80%)(5,6,7) (45, 46), aunque también se han recuperado especies distintas como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi* o *C. dubliniensis*. (6,7). *Candida albicans* reside normalmente en la cavidad oral, tracto gastrointestinal, vías genitourinarias, y piel. La candidiasis se genera de forma endógena por un desequilibrio entre el huésped y la levadura, que es causado en este caso por la inmunodepresión por VIH. Esto ocasiona que *Cándida spp.* actúe como un patógeno facultativo que coloniza los epitelios mucosos y produce manifestaciones clínicas que varían según el estado inmune del paciente. (45, 47-49) En las primeras etapas de la infección por VIH la candidiasis afecta principalmente a la mucosa oral ($\text{CD4}<500$)(48). No obstante, en las etapas más avanzadas puede progresar a la mucosa esofágica ocasionando una candidiasis esofágica, traqueal o bronquial categorizada como una patología definitoria de SIDA. (18, 46)

Las presentaciones clínicas más frecuentes de candidiasis oral son: pseudomembranosa y eritematosa. La candidiasis pseudomembranosa es la forma clásica y se manifiesta como placas blancas o amarillentas indoloras, blandas y cremosas, semiadherentes o friables, ubicadas en cualquier parte de la mucosa bucal, se eliminan con facilidad por raspado dejando áreas eritematosas brillantes. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos característicos de las lesiones, y en caso de requerir confirmación en el laboratorio se realiza un raspado de la mucosa con el fin de evidenciar microscópicamente la presencia de hifas o levaduras en la muestra, empleando una preparación de hidróxido de potasio. La candidiasis eritematosa, el signo característico es la aparición de zonas con una coloración rojo brillante, tamaño variable en la mucosa (principalmente cara dorsal de la lengua) que provocan sensación de ardor o dolor. Al igual que en la pseudomembranosa el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos. (22, 45, 48-51)

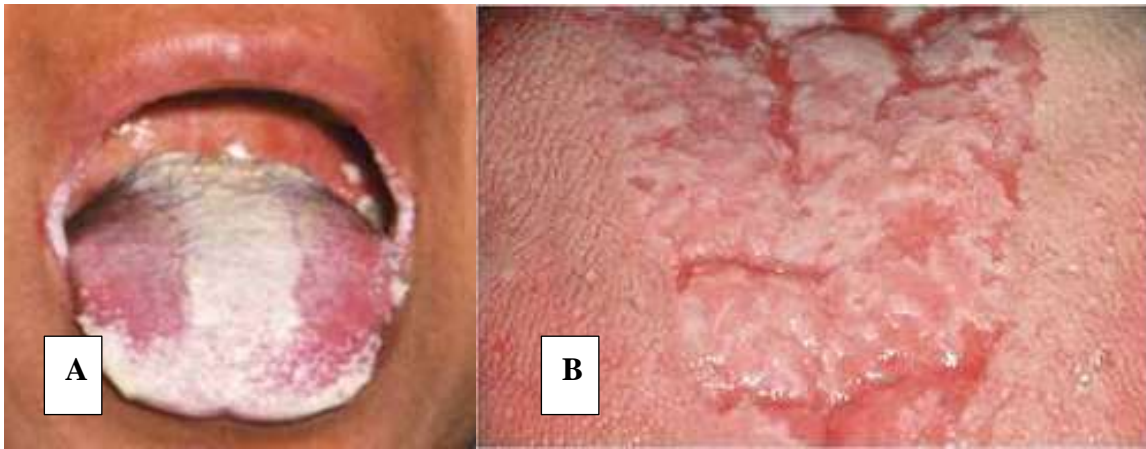


Figura 5. Fotografías de las formas más frecuentes de candidiasis bucal. A) Candidiasis pseudomembranosa, B) Candidiasis eritematosa. (Tomado de Wolfgang, 2010) (45)

En los pacientes con candidiasis orofaríngea se evalúa el posible compromiso esofágico, a través de ciertos síntomas sugestivos como malestar ardiente retroesternal con odinofagia. Ahora bien, el diagnóstico definitivo requiere visualización endoscópica directa de las lesiones, con demostración histopatológica de *Candida spp.* en el tejido, y confirmación mediante cultivo de hongos y especiación. (22, 52, 53) El tratamiento de elección para candidiasis orofaríngea es el fluconazol oral (100mg/día) durante una a dos semanas. Como tratamiento alternativo, se puede emplear miconazol. En cuanto al tratamiento de candidiasis esofágica el uso de fluconazol oral o intravenoso durante 2-3 semanas es la terapia de elección. (22, 28)

El riesgo de COF aumenta drásticamente con una carga viral > 10000 copias/ml. La infección aumenta con la inmunodepresión, especialmente con recuentos $CD4 < 500$ células/mm³ considerándose una señal precoz de VIH. En el caso de la candidiasis esofágica el riesgo incrementa con recuentos $CD4 < 100-200$ Cél/mm³. Otros factores de riesgo asociados a la candidiasis orofaríngea o esofágica son: diabetes mellitus, desnutrición, xerostomía, prótesis dentales acrílicas removibles, estar en tratamiento con antimicrobianos, o corticoesteroides. (10, 22)

5.3.2 Criptosporidiosis

Es una enfermedad diarreica causada por el parasito protozoario *Cryptosporidium spp.* Corresponde a una causa común de diarrea crónica en pacientes con SIDA en los países en desarrollo, estando presente hasta en el 74% de las muestras diarreicas provenientes de pacientes con SIDA. (CDC) En personas inmunocompetentes la criptosporidiosis es autolimitada y se resuelve de 2-3 semanas, mientras que en personas con SIDA la infección ocasiona enteritis persistente que suele ser de por vida y resistente al tratamiento. La prevalencia de la infección es variable en función del nivel socioeconómico de la población, en adultos inmunocomprometidos se reportan valores entre 25%-74.3%. (22, 54, 55)

La infección se produce por la ingestión de Ooquistes de *Cryptosporidium spp.*, siendo las especies más frecuentes en seres humanos: *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum* y *Cryptosporidium meleagridi*(22). Los Ooquistes viables en las heces se transmiten directamente a través del contacto con humanos (fecal-oral) o animales infectados, especialmente aquellos con diarrea. El periodo de incubación es en promedio 7 días. En los inmunosuprimidos puede provocar complicaciones graves como enteritis severa y malabsorción. Además, se presenta diarrea acuosa profusa, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre o fatiga. (22, 54, 56)

El diagnóstico de criptosporidiosis se realiza mediante la identificación microscópica de los ooquistes en las heces (examen parasitológico seriado de deposiciones) con tinción acidorresistente o inmunofluorescencia directa, que brinda mayor sensibilidad. Por otra parte, el tratamiento se basa en aumentar el recuento de las células $CD4 > 100 \text{cél}/\text{mm}^3$, lo que suele resolver el cuadro clínico. El volumen de heces en pacientes con SIDA con diarrea severa puede exceder los 10 litros/día, por lo que es indispensable la rehidratación y la reposición de la perdida de electrolitos por vía oral o intravenosa. (22)

El principal factor de riesgo de Criptosporidiosis es un recuento de $CD4 < 100 \text{ céls/mm}^3$. También se incluyen malos hábitos de higiene personal, malas condiciones sanitarias del entorno, consumo de alimentos mal manejados, consumo de agua no ozonificada, sexualidad asociada a prácticas anales, y la interacción con animales. (57)

5.3.3 Cistosisporiasis

La infección por *Cystoisospora belli* es una de las causas más frecuentes de diarrea acuosa en los pacientes VIH. (58) Es un coccidio intestinal que se distribuye globalmente, pero se encuentra principalmente en áreas tropicales y subtropicales. (59) En el continente americano los informes epidemiológicos reportan una prevalencia aumentada de coccidios en pacientes con VIH/SIDA que varía desde un 1,1% a 40%. (60) Estudios han revelado que la cistosisporiasis fue una de las infecciones intestinales más frecuentes (8,4-10,6%) en estos pacientes, de hecho, en Santiago de Chile se detectó una prevalencia del 10,1% en pacientes con SIDA y diarrea crónica (22, 58, 61). Otros estudios muestran que esta infección oportunista aparece en pacientes con TAR con recuentos $CD4$ cercanos a 154 céls/mm^3 , a diferencia de otros coccidios intestinales como *Cryptosporidium spp.* que se presentan con recuentos de 24 céls/mm^3 . (62)

Esta infección se produce por la ingestión de ooquistes esporulados por fecalismo indirecto a través de alimentos o agua contaminada, y/o contacto oro-anal. Después de la ingestión el parásito invade las células epiteliales del intestino delgado, para finalmente completar su ciclo en el humano produciendo ooquistes inmaduros que se eliminan por las heces, teniendo que madurar fuera del huésped 1-2 días para ser infecciosos. (22, 63) Los enterocitos infectados presentan parásitos intracitoplasmáticos, por lo cual la cistosisporiasis puede ocurrir meses o años después de entrar en contacto con el agente causal. La cistosisporiasis causa citólisis epitelial, ocasionando diversas manifestaciones clínicas, la más común es el cuadro diarreico de carácter lientérico, acuosa, no sanguinolenta,

esta diarrea puede ser abundante y prolongada sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, dando lugar a deshidratación grave, anomalías electrolíticas (hipopotasemia), pérdida de peso, o malabsorción. Además, la diarrea puede estar acompañada de dolor abdominal, calambres, anorexia, vómitos y febrícula, entre otros. (22, 61) En pacientes con SIDA, se ha reportado la infección extraintestinal en sitios como: el tracto biliar, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. (63)

Habitualmente, el diagnóstico de cisticercosis se efectúa a partir de la detección de ooquistes de *Cystoisospora belli* en muestras fecales (PSD), realizando exámenes repetidos en las muestras, y aplicando procedimientos de concentración. En Chile, el mejor rendimiento se obtuvo con Telemann modificado detectando a su vez en 95,6% de los casos cristales de Charcot Leyden, los cuales orientan el diagnóstico. Se puede facilitar el diagnóstico, empleando técnicas acidorresistentes modificadas, donde los ooquistes se tiñen de rojo brillante, y microscopio de fluorescencia UV. (22, 62, 63) En caso de que el análisis de las heces sea negativo, es posible analizar muestras duodenales a través de biopsia, o realizar la prueba del hilo (Enterotest). Por otro lado, en el hemograma es posible detectar leucocitosis y eosinofilia moderada-alta, siendo la única coccidiosis en la que se produce eosinofilia, aunque estas alteraciones hematológicas no se presentan en todas las infecciones.(63)

El tratamiento del paciente incluye soporte de líquidos y electrolitos, además de suplementos nutritivos en caso de pacientes desnutridos. El único agente antimicrobiano de elección es TMP-SMX, donde el régimen tradicional es un ciclo de 10 días de TMP-SMX administrado por vía oral 4 veces al día, la administración intravenosa se debe considerar en casos de malabsorción. También se ha descrito el uso de ciprofloxacina y pirimetamina en pacientes intolerantes a las sulfas. Con el fin de prevenir la recurrencia los pacientes con recuentos $CD4 < 200$ células/mm³ deben recibir profilaxis secundaria con TMP-SMX, que también protege contra infecciones por *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*. (22, 61)

5.3.4 Infecciones bacterianas entéricas

La inmunosupresión asociada al virus de la inmunodeficiencia humana aumenta la vulnerabilidad de los pacientes a diversos patógenos entéricos bacterianos como especies de *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridioides difficile*, y distintas cepas de *Escherichia coli* con el potencial de causar enfermedades graves en pacientes VIH/SIDA. (64) El riesgo de diarrea bacteriana incrementa significativamente cuando el recuento de linfocitos TCD4 < 200 céls/mm³, o personas en etapa C. (65) Asimismo, tienen mayor riesgo de padecer infecciones más prolongadas e invasivas en el caso de *Campylobacter jejuni*, y *Salmonella no tiphy*, siendo a su vez el riesgo de bacteriemia por *Salmonella* 20-100 mayor. (66) Por otra parte, un recuento de CD4 < 50 céls/mm³ se considera un factor de riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (CDI) independiente del uso de antibióticos, o la exposición a centros de salud. (67)

Las infecciones entéricas bacterianas se originan por la ingestión de agua y/o alimentos contaminados. Los tres principales síndromes clínicos de infección entérica por bacterias gramnegativas son: a) Gastroenteritis autolimitada b) Enfermedad diarreica más grave y prolongada, asociada a fiebre, diarrea sanguinolenta y pérdida de peso. c) bacteriemia con afectación extraintestinal (22, 68-70)

El diagnóstico de una infección entérica por bacterias gramnegativas se establece mediante cultivo de heces, y hemocultivo. Los cultivos de heces son esenciales para las pruebas de sensibilidad a los antibióticos, mientras que los hemocultivos se deben a la alta incidencia de bacteriemia por *Salmonella spp.* en pacientes infectados con VIH. Además, para el diagnóstico de *C. difficile* es necesario realizar pruebas de inmunoensayo, o PCR para detectar sus toxinas. (22, 68, 70)

El tratamiento de la diarrea en pacientes infectados por el VIH no difiere significativamente al cuidado de personas inmunocompetentes. El tratamiento se basa en una evaluación de la gravedad de la diarrea y el estado de hidratación. En cuanto al tratamiento específico, salmonelosis, campilobacteriosis y shigelosis poseen como tratamiento de elección las fluoroquinolonas, especialmente ciprofloxacino. Azitromicina y las cefalosporinas de 3ra generación son un tratamiento alternativo. Para CDI el tratamiento de elección es la vancomicina, y en caso de CDI recurrente el trasplante fecal. (22, 70, 71)

Otros factores de riesgo (FR) de favorecen estas infecciones bacterianas entéricas son actividad sexual con posible exposición fecal-oral, y uso de agentes inhibidores de bomba de protones (Omeprazol). En el caso de CDI se encuentra: exposición a antibióticos, hospitalización prolongada, predisposición del huésped, edad avanzada, procedimientos quirúrgicos, alteración de la motilidad intestinal e internación en unidades de cuidados intensivos. (22, 72)

Tabla 4. Relación entre las infecciones oportunistas gastrointestinales y el recuento de CD4+. Elaboración propia Barrios, V (2021).

Recuento de CD4+	Infecciones oportunistas gastrointestinales
<500mm ³	Candidiasis orofaríngea
<200 mm ³	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> <i>Cystoisosporiasis belli</i>
<100mm ³	<i>Criptosporidium spp.</i> Candidiasis esofágica
<50mm ³	<i>Clostridioides difficile</i>

5.4 Infecciones del sistema nervioso central.

Las infecciones oportunistas del SNC poseen un alto porcentaje de morbilidad en los pacientes con VIH, se conoce que entre el 40-70% de los pacientes VIH presenta manifestaciones neurológicas, y 90% en las autopsias de pacientes con SIDA, por tanto, la incidencia de estas manifestaciones clínicas aumenta en los estadios más avanzados de la infección. En este contexto, las infecciones más destacadas son neurotoxoplasmosis y meningitis por *Cryptococcus spp.* Ambas consideradas como criterios definatorios de SIDA. (18, 73, 74)

5.4.1 Encefalitis Toxoplasmática (ET)

La toxoplasmosis es una infección zoonótica producida por *Toxoplasma gondii*, un parásito protozoo intracelular que posee una amplia distribución en todo el mundo. (73, 75, 76) Su seroprevalencia varía según el lugar geográfico, en Chile, el año 1996 se obtuvo una seroprevalencia de anticuerpos del tipo IgG contra *T. gondii* de 36,9%, la cual aumentaba progresivamente de norte a sur del país. Por otro lado, datos más actuales denotan una prevalencia de 23.2% en la región metropolitana. (73) La ET es la infección cerebral focal más frecuente en los pacientes con SIDA. Por un lado, la enfermedad clínica es poco común con recuentos de linfocitos $CD4 > 200$ células/ul, mientras que con recuentos de $CD4 < 50$ Cél/ul tienen un gran riesgo. (22, 76)

La infección primaria es generalmente asintomática y ocurre por ingerir carne poco cocida, que contiene quistes tisulares o ingerir ooquistes que se han desprendido en las heces de los gatos y se han esporulado en el medio ambiente. Una vez en el humano el sistema inmune controla la proliferación del parásito (taquizoíto) y la infección se delimita a estructuras quísticas (bradizoítos) dispuestas en todo el organismo, especialmente musculo

esquelético, miocardio, y encéfalo donde pueden permanecer durante toda la vida del hospedero. (22, 73, 75, 76) La encefalitis toxoplasmática o toxoplasmosis cerebral ocurre por la reactivación de estos quistes tisulares latentes, en pacientes que presentan un sistema inmune comprometido con $LT\ CD4 < 100\ C\acute{e}ls/ml$, considerándose una complicación tardía propia del SIDA. Entre el 10-50% de los pacientes VIH/SIDA con serología positiva para *Toxoplasma gondii* desarrollan ET, con una mortalidad cercana al 20%. Por otro lado, la infección primaria de *T. gondii* en personas inmunodeprimidas (15%) suele resultar en una infección letal desaminada, aunque este tipo de infección es poco frecuente. (73, 75)

Los síntomas y manifestaciones clínicas de los pacientes inmunodeprimidos con toxoplasmosis cerebral pueden ser focales o generalizados, siendo lo más comunes cefalea, convulsión, debilidad motora, y fiebre. Clínicamente, predomina un síndrome con lesiones ocupantes, y además son comunes las hemiparesias, deficiencias visuales, hipertensión endocraneana, elementos neurológicos focales, compromiso de pares craneanos, trastornos de la conciencia, alteraciones psíquicas y somnolencia. (22, 73-76)

En cuanto al diagnóstico definitivo de ET, requiere un síndrome clínico compatible, y la identificación de una o más lesiones masivas mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (MRI) (MRI tiene más sensibilidad que TAC), además de la detección del organismo en una muestra clínica (biopsia de cráneo), con tinción de hematoxilina-eosina, o tinción de inmunoperoxidasa (mayor sensibilidad). (22)

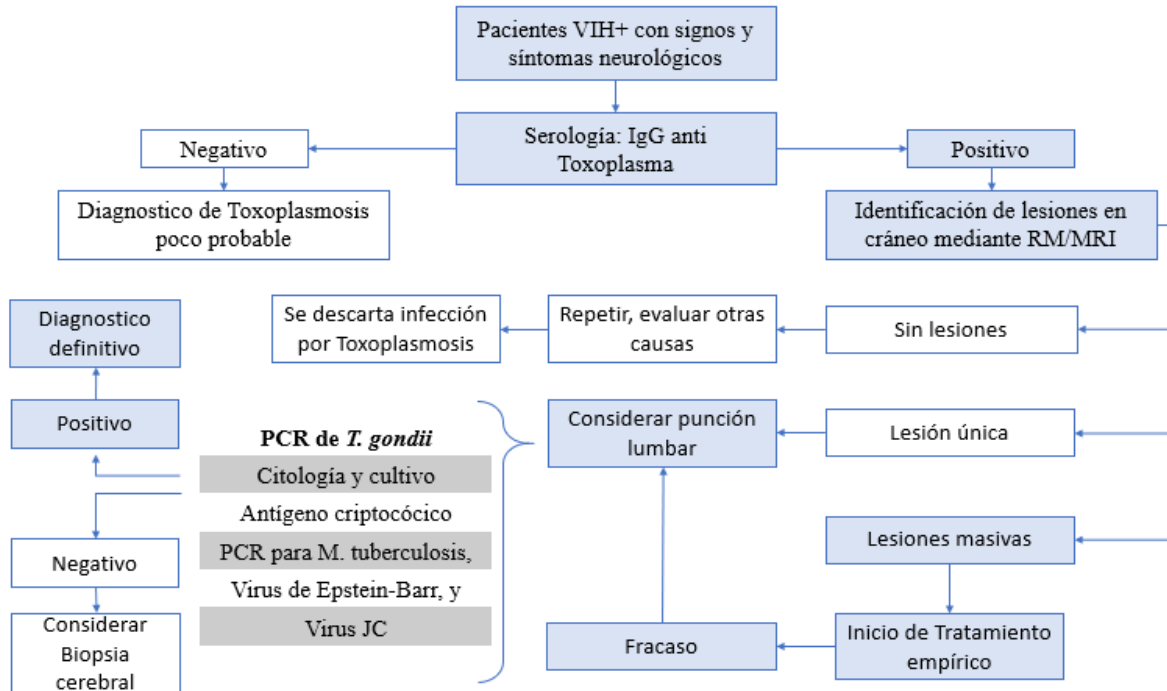


Figura 6. Esquema diagnóstico de Toxoplasmosis cerebral. Elaboración propia Barrios, V. (2021)

El tratamiento de elección para la toxoplasmosis cerebral se basa en el uso de pirimetamina, más sulfadiazina, más leucovorina. Si existe intolerancia a las sulfas, la primera alternativa de tratamiento contra la ET la combinación pirimetamina más clindamicina. (22, 73, 75, 76)

Algunos factores de riesgo asociados a la seroconversión por toxoplasma gondii son la seroprevalencia local, los hábitos personales (lavado de manos), ocupación (jardinería), residencia urbana o rural, y frecuencia del cambio del arenero a los gatos domésticos.

5.4.2 Meningitis criptocócica

Cada año existen alrededor de 1 millón de casos de meningitis criptocócica, causando más de 600.000 muertes cada año, aunque la gran mayoría la Asia y África. (77) Actualmente la TAR género una disminución de la incidencia, y la mayoría de las infecciones ocurren en pacientes VIH con un recuento de LT CD4 < 100 células/uL (78) La padecen de 6-50% de los pacientes con SIDA, siendo frecuente en pacientes entre 30-60 años.

La criptococosis es una infección micótica oportunista producida por *Cryptococcus neoformans*, relacionada a suelos contaminados con excremento de palomas y otras aves. La infección se adquiere al momento de inhalar esporas que poseen cierta afinidad por el tejido pulmonar y el SNC. (22, 79) En los pacientes VIH la enfermedad se suele presentar como meningitis subaguda o meningoencefalitis de evolución rápida, con fiebre, cefalea frontotemporal y retroocular, y malestar. Otros síntomas descritos son visión borrosa, náusea y vómito, confusión mental, entre otros. Los síntomas meníngeos clásicos como: fotofobia y rigidez de cuello ocurre solo en el 50% de los casos. La criptococosis en estos pacientes generalmente se disemina pudiendo afectar cualquier órgano del cuerpo. (22, 79, 80)

El diagnóstico de meningitis criptocócica se puede diagnosticar mediante cultivo, microscopia de LCR o a través de la detección del antígeno (CrAg). Para la observación microscópica de LCR (post centrifugado), el uso tinta china demuestra una levadura encapsulada en el 60-80% de los casos, donde la capsula no se colorea con la tinta. En pacientes con criptococosis meníngea y VIH el 55% de los hemocultivos y 95% de los cultivos son positivos. El cultivo se debe realizar en medio Sabouraud u otros sin cicloheximida, con temperatura incubación en 32-37°C. Las colonias se desarrollan después de 48 horas y son blancas o amarillentas, lisas y brillantes en un principio, después se vuelven mucosas, asemejándose al aspecto de la leche condensada. Por otro lado, el análisis

bioquímico y hematológico de LCR denota leucocitosis predominantemente linfocitaria, aumento de proteínas séricas, y glucosa disminuida o normal. (22, 80, 81)

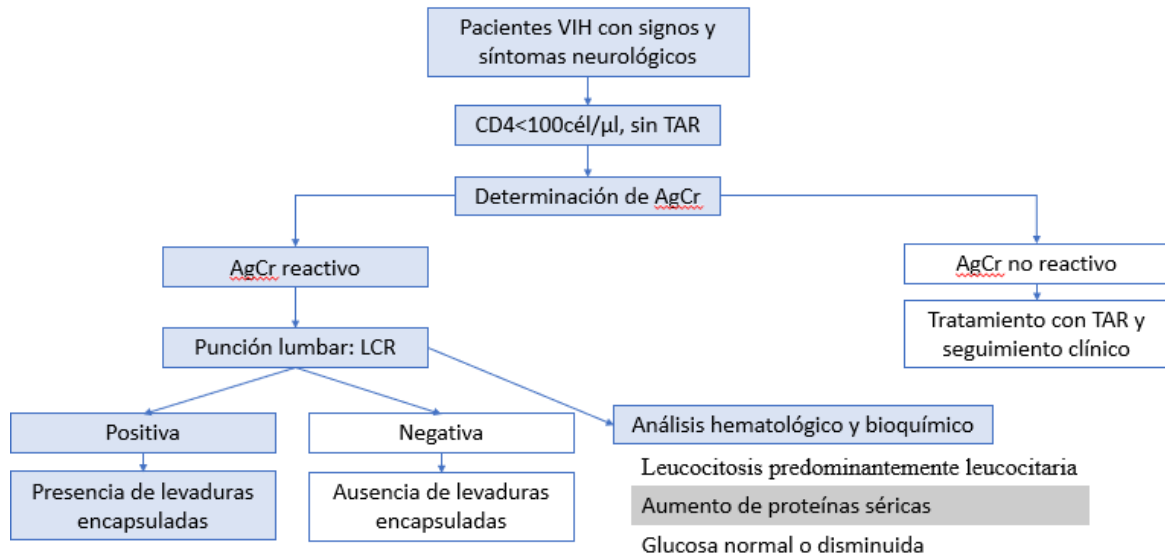


Figura 7. Esquema diagnóstico de meningitis criptocócica. Elaboración propia Barrios, V. (2021)

El tratamiento de la criptococosis consta de tres fases: terapia de inducción, consolidación y mantenimiento. La inducción comienza con anfotericina B (intravenosa), más flucitosina oral. Después de 2 semanas, la terapia de inducción es considerada exitosa si hay mejoría clínica y el cultivo de LCR es negativo. Se continúa con una terapia de seguimiento (o consolidación) con fluconazol a 400mg/diario durante 8 semanas. Finalmente, el fluconazol se reduce a 200mg/diarios y se continúa con la terapia de mantenimiento hasta completar 1 año de tratamiento con azoles. (22)

5.4.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección oportunista del SNC considerada una enfermedad marcador de SIDA, causada por el virus John Cunningham (Virus JC o VJC), que se caracteriza por la desmielinización, la cual puede ser fatal o conllevar graves consecuencias neurológicas. El virus se distribuye mundialmente, con una seroprevalencia del 39 al 69% en adultos. Su prevalencia es mayor en los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4/mm³, (especialmente con recuentos CD4 inferiores a 100cél/mm³). (22, 82-87) Estudios en pacientes con LMP y TAR, han demostrado una reducción de la mortalidad desde un 90% a cerca de un 50%, siendo la mortalidad 2,7 veces superior en pacientes que al momento de presentación de la enfermedad poseen recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 100cél/mm³, en comparación a recuentos superiores. (22, 87, 88)

LMP es un proceso desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizado por la lisis de los oligodendrocitos infectados por el virus JC. La primoinfección por el virus JC suele ocurrir en la infancia, y queda latente en diferentes tejidos del organismo resultando en un estado de portación asintomática crónica en la mayoría de los pacientes, hasta que en un contexto de inmunosupresión grave el virus se reactiva desencadenando la LMP, que se manifiesta inicialmente con déficits neurológicos parciales (Por ejemplo, debilidad en una pierna) que con el tiempo empeoran y abarcan un territorio mayor. Los síntomas incluyen deterioro mental, pérdida de visión, pérdida del habla, ataxia, parálisis, lesiones cerebrales, y finalmente, coma. (22, 82, 83, 87)

La desmielinización es progresiva durante varias semanas, lo cual proporciona atisbos, o indicios del diagnóstico, debido a que el resto de los trastornos cerebrales focales oportunistas (Toxoplasmosis cerebral y linfoma primario del SNC) progresan en horas o días. (22, 83) Inicialmente, LMP se reconoce a través los hallazgos clínicos, y de neuroimagen que muestran una progresión constante de los déficits neurológicos focales, la imagen

característica en la RM cerebral denota múltiples lesiones irregulares e hipertensas en secuencias potenciadas en T2, localizadas en la sustancia blanca periventricular, sin efecto masa y no captantes de contraste paramagnético. Con el fin de confirmar la infección se realiza PCR del genoma viral en el LCR, y la biopsia cerebral. Cabe destacar que la serología no se recomienda, pues VJC infecta de forma asintomática a gran parte de la población. (22, 83, 86)

Esta es una enfermedad que no posee una terapia específica, y los esfuerzos se enfocan en revertir la inmunosupresión del paciente que interfiere con la respuesta inmunológica del organismo ante el virus. Por lo cual se prioriza iniciar la TAR lo antes posible, y ajustar la terapia en función de la susceptibilidad al virus. En pacientes sin TAR la infección suele ser mortal al cabo de 6 a 12 meses. (22, 89)

Tabla 5. Relación entre las infecciones oportunistas del sistema nervioso central y el recuento de CD4+. Elaboración propia Barrios, V. (2021)

Recuento de CD4+	Infecciones oportunistas del sistema nervioso central
<100mm³	<i>Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans, Virus JC</i>

5.5 Otras infecciones oportunistas

En esta sección se incluyen infecciones relevantes por su incidencia y/o prevalencia, que no se incluyen en los anteriores sistemas debido a que afectan un órgano en específico, o su afectación no se encuentra tan localizada.

5.5.1 Retinitis por citomegalovirus

El citomegalovirus es la principal infección oportunista que afecta los ojos, siendo una causa frecuente de muerte en personas con VIH. En adultos chilenos, la prevalencia de citomegalovirus (CMV) es superior a 60% en población general. Esta alta frecuencia se atribuye a los múltiples mecanismos de transmisión: vertical, respiratoria, sexual, parenteral y por trasplante. Ahora bien, la seroprevalencia de CMV en pacientes infectados con VIH es superior al 90%, y es uno de los principales agentes de complicaciones infecciosas, sobre todo en pacientes con recuentos de células $CD4^+/mm^3 < 50$, los cuales poseen alto riesgo de reactivación de los CMV pudiendo causar retinitis, neumonía, colitis, entre otras. Antes de la implantación de la TAR alrededor de 40% de pacientes VIH/SIDA presentaba enfermedad por CMV, lo cual disminuyó a un 8% al instaurar el tratamiento antirretroviral. (90-92)

La infección por citomegalovirus posee un amplio espectro clínico. La retinitis por CMV es la forma más frecuente de presentación, pero puede afectar otras regiones como el tubo digestivo, pulmón, y glándulas suprarrenales. El compromiso meningoencefálico es poco frecuente. (92, 93)

La retinitis suele presentarse como enfermedad unilateral en dos tercios de los pacientes al momento de presentarse, pero al avanzar la enfermedad es bilateral. Esta enfermedad ocasiona lesiones características en la retina que se describen como lesiones retinianas esponjosas, de color blanco amarillento, con o sin hemorragia intrarretiniana, con poca inflamación del vítreo. Dichas lesiones se asocian a la disminución de la agudeza visual, visión borrosa, puntos ciegos y/o móviles, y eventualmente el desprendimiento de la retina y la ceguera, considerándose la principal causa de ceguera en pacientes VIH/SIDA. Por otro lado, la colitis por CMV es la segunda presentación más frecuente que ocurre entre el 5-10% de los pacientes con SIDA y enfermedad por CMV, suele manifestarse con pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal, diarrea debilitante, y malestar. Además, la TC muestra

engrosamiento del colon. Otra presentación es la esofagitis que causa odinofagia, náuseas, y malestar epigástrico. Tanto la colitis como la esofagitis pueden cursar con fiebre. Por último, la neumonía por CMV es muy infrecuente, a pesar de que CMV se detecta frecuentemente en muestras de lavado broncoalveolar, no suele ser el agente causal. (22, 94)

Los análisis de sangre para detectar CMV mediante detección de antígenos, cultivo o PCR no se recomiendan para el diagnóstico de enfermedad de órganos diana por CMV debido a su escaso valor predictivo positivo. La retinitis generalmente se diagnostica en base al reconocimiento de cambios retinianos característicos observados a través de una pupila dilatada durante un examen oftalmoscópico.

Para confirmar la enfermedad por CMV solo se emplean técnicas que demuestran una infección activa, en estas se incluyen el aislamiento viral rápido (AVR) el cual consiste en la combinación del cultivo celular y la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia (IF) indirecta, este método alcanza el 99% de especificidad siendo considerado el método de referencia, a pesar de que su sensibilidad es baja. Este método no es el más usado debido a la escases de laboratorios nacionales con cultivos celulares, y además porque la técnica requiere preservar la capacidad infectiva del virus durante el transporte de la muestra. La técnica más empleada en Chile es la antigenemia, un método rápido que detecta la proteína pp65 del tegumento viral en leucocitos polimorfonucleares (PMN) de sangre periférica mediante IF indirecta, la interpretación del resultado depende del observador, y la positividad disminuye en pacientes leucopénicos, lo que ocurre en 45% de pacientes VIH sin TAR, y 11% de los tratados con TAR. (22, 95, 96)

Existen varios tratamientos eficaces para la retinitis por CMV como los son el valganciclovir oral, el ganciclovir IV, el ganciclovir IV seguido de valganciclovir oral, el foscarnet IV y el cidofovir. La elección del tratamiento se realiza en función de la ubicación

y la gravedad de las lesiones, el nivel de inmunosupresión subyacente, los medicamentos concomitantes y la capacidad para cumplir con el tratamiento.(22, 91)

Otros factores de riesgo asociados a la retinitis por CMV son: Pacientes sin TAR o en fallo terapéutico, una carga viral elevada >100.000 copias/ml, infecciones oportunistas previas, y el síndrome Inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).(22, 92, 97)

5.5.2 Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK representa uno de los primeros signos de la progresión de la infección por VIH a SIDA. Existen cuatro variantes clínicas del sarcoma de Kaposi, en este caso se aborda la forma epidémica, también llamada asociada al VIH/SIDA. El SK epidémico es el más común y la presentación más agresiva, siendo la neoplasia más frecuente en pacientes que viven con VIH/SIDA. El SK se puede producir independiente del recuento de linfocitos T CD4, sin embargo, el riesgo aumenta en inmunosupresión avanzada ($CD4 < 200$ céls/mm³) y en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), los cuales tienen un riesgo mayor en 5-10 veces en comparación a otros grupos de riesgo. (22, 98-101)

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación multifocal del endotelio vascular, asociado al virus del herpes humano-8 (VHH-8). Actualmente, se conoce que la infección por VHH-8 es un factor indispensable para el desarrollo del sarcoma de Kaposi, no obstante, por sí solo no es suficiente para provocar la enfermedad, ya que se requiere un estado de inmunosupresión, es decir, necesita un cofactor que provoque la depleción del sistema inmune como puede ser la infección por VIH, o el sometimiento a trasplantes. Ahora bien, la aparición del SK se relaciona con recuentos de $CD4 < 200$ céls/mm³, vale decir, en etapa SIDA.(22, 98, 99)

La mayoría de los pacientes con infección latente por VHH-8 son asintomáticos. Las manifestaciones del sarcoma de Kaposi varían ampliamente, pero la mayoría de los pacientes tienen lesiones cutáneas no dolorosas, hiperpigmentadas o nodulares. En aproximadamente el 22% de los casos de SK las manifestaciones clínicas inician en la cavidad oral, y sobre un 71% de los pacientes VIH pueden desarrollar SK oral, cutáneo y visceral concurrentemente. Aunque las manifestaciones en la cavidad oral pueden afectar cualquier lugar, por lo general afectan sitios de mucosa queratinizada, como el paladar duro, la encía insertada, y el dorso de la lengua. Las lesiones varían en tamaño y su grado de desarrollo. En pacientes con SIDA el tumor aparece como maculas eritematosas de color rojizo poco delimitadas, este progresa en función de la disminución del recuento de células CD4+, dando lugar a lesiones con forma de placa, o nodulares de color rojo-café por los depósitos de hemosiderina. Las lesiones tienden a oscurecer en color y a fusionarse entre sí, formando racimos. En caso de que la lesión afecte la encía, se produce resorción del hueso alveolar, provocando movilidad en los dientes. Las lesiones orales son predictoras de un posible compromiso pulmonar, y resultados de tratamiento menos favorable. La afectación visceral ocurre hasta en el 50% de los casos y puede ser asintomático, o presentar dificultad para respirar, sangrado rectal, u otros síntomas gastrointestinales inespecíficos.(22, 98-100)

El diagnóstico clínico de sarcoma de Kaposi depende de marcadores celulares citológicos e inmunológicos, así como de la histología. El diagnóstico clínico no es suficiente por sí solo, se requiere de un examen de tejido para confirmar el diagnóstico. La confirmación del diagnóstico se logra mediante la tinción inmunohistoquímica de los tumores con anticuerpos que reconocen el antígeno nuclear asociado a latencia (LANA-1) codificado por VHH-8. O bien, mediante PCR para identificar el ADN del VHH-8 dentro del tejido tumoral. Por otro lado, el uso de pruebas serológicas para anticuerpos del VHH-8 actualmente no está indicado para pruebas de diagnóstico o detección de rutina para enfermedades relacionadas con el VHH-8 debido a la falta de estandarización y la poca sensibilidad y especificidad de los ensayos. El estudio de CD31 puede ser útil para demostrar la presencia de células endoteliales en el tejido debido a que se expresa en la superficie de plaquetas, monocitos, neutrófilos y

células endoteliales, por tanto su uso puede orientar a un tumor de origen endotelial.(22, 102-104)

Por un lado, en SK leve o moderado (afectación localizada a piel y ganglios linfáticos), como tratamiento se recomienda el inicio, o la optimización de la terapia antirretroviral. Por otro lado, en SK avanzado (afectación visceral y/o diseminada) se suele evaluar con un especialista el inicio de quimioterapia, acompañado siempre de la terapia antirretroviral. La Doxorubicina liposomal es la quimioterapia de primera línea preferida.(22, 102)

5.5.3 Virus del herpes simple

Las infecciones por los virus del herpes simple humano tipo 1 (VHS-1), y tipo 2 (VHS-2) son infecciones de transmisión sexual comunes en la población. En adultos chilenos infectados con VIH la seroprevalencia de VHS-1 es del 90%, mientras que la seroprevalencia de VHS-2 es de 77% según un estudio realizado en Santiago por Martínez y cols en pacientes VIH en policlínicos de enfermedades de transmisión sexual. La alta prevalencia se asocia a la presencia de VHS-1 en la saliva, independiente de la existencia de lesiones. El VHS-2 es la primera causa de úlceras genitales a nivel mundial, aunque el VHS-1 últimamente se considera una causa creciente de herpes genital, y/o anal.(22, 97, 105)

Los virus del herpes simple pertenecen a la familia *Herpesviridae*, son virus ADN, que poseen la capacidad de persistir de manera latente en el organismo, y reactivarse. Serológicamente, se dividen en VHS-1 y VHS-2. Aunque el tipo 1 tiende a causar más habitualmente las afecciones bucofaríngeas (Herpes bucolabial), y el tipo 2 tiende a causar más frecuentemente las afecciones genitales (Herpes genital) ambos son capaces de infectar la mucosa oral y genital debido a las prácticas sexuales.(22, 106, 107)

El herpes labial es la manifestación clínica clásica del VHS-1, y se describe como una sensación de malestar en el área afectada, previo a la aparición de lesiones en los labios y la mucosa, que se desarrollan de una pápula, a vesícula, ulcera y costra. La duración de la enfermedad sin tratamiento es de alrededor 12 días, y esta puede reactivarse varias veces en el año. Además se han reconocido el estrés fisiológico, y luz solar como factores desencadenantes.(22, 106, 107)

El herpes genital es la manifestación típica de VHS-2, pero cada vez más el primer episodio de herpes genital se asocia a VHS-1 y no se puede distinguir de la infección por VHS-2, ahora bien, las recurrencias de la enfermedad y la diseminación de la infección es infrecuente en la infección genital por VHS-1. En las lesiones de la mucosa en los genitales la ulcera es el único estadio observado en las mucosas, y las vesículas el estadio mayormente observado en la piel de los genitales. En la mayoría de los pacientes estas lesiones son atípicas y difíciles de reconocer, y pueden estar acompañadas de disuria, y secreción vaginal o uretral. La diseminación del VHS es un evento más común con recuento de linfocitos T $CD4 < 200 \text{cél/mm}^3$. En pacientes con recuentos de células $CD4 < 100 \text{cél/mm}^3$ es posible encontrar un grado de ulceración más extenso y profundo.(22, 106, 107)

Para establecer el diagnóstico de VHS es indispensable un cuadro clínico concordante, y realizar pruebas de laboratorio. Los métodos de laboratorio preferidos para realizar el diagnóstico son la PCR y el cultivo viral a partir de las lesiones mucocutáneas sospechosas de ser causadas por VHS. El método de diagnóstico más sensible es la PCR. Es importante realizar el tipificado del VHS encontrado en las lesiones, debido a la mayor recurrencia de la infección por VHS-2. Por otro lado, existen métodos serológicos comerciales basados en la detección de anticuerpos específicos los cuales se pueden emplear para el diagnóstico de la infección por VHS-2 en individuos asintomáticos o con lesiones atípicas, incluso se puede evaluar el uso del cribado serológico específico para VHS-2 en pacientes VIH/SIDA.(22, 106, 108, 109)

El tratamiento de la infección por VHS se compone de una terapia antiviral que se aplica cuando ocurren lesiones sintomáticas, y una terapia supresora diaria para prevenir las recurrencias. El aciclovir, valaciclovir y famciclovir son útiles para tratar las lesiones sintomáticas episódicas y evitar las recurrencias. Para la prevención de la enfermedad, lo principal es el uso del preservativo. (22, 106, 110)

5.5.4 Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) se denominan micobacterias atípicas, entre ellas, el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) es la principal infección por MNT en el paciente VIH/SIDA y refiere a infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento, sea *M. avium*, o *M. intracellulare*. Antes de la implantación de la TAR la incidencia de MAC en estos pacientes era hasta 25 veces mayor que en la actualidad. (111, 112) En Latinoamérica la prevalencia de estos microorganismos no se conoce exactamente, pero se estima una incidencia del 3%, que se considera menor en comparación a países de altos ingresos, debido a la infección por MTB y la vacuna BCG. El MAC es frecuente en pacientes con inmunosupresión grave con recuentos de células CD4<50cél/mm³(media de 20 células), siendo rara su ocurrencia con recuentos CD4>100cél/mm³. (113-115) Otros factores de riesgo incluyen niveles de ARN del VIH>1000copias/ml, infecciones oportunistas previas o recurrentes. (22, 116)

En las personas con inmunosupresión avanzada y que no reciben TAR, la enfermedad por MAC se presenta comúnmente como enfermedad diseminada de múltiples órganos, o enfermedad localizada como linfadenitis focal. Por el contrario, la infección pulmonar se observa en pacientes inmunocompetentes. (22, 116) La presentación diseminada de MAC en el paciente VIH/SIDA se caracteriza por el compromiso sistémico, comenzando con síntomas como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga, diarrea, y dolor abdominal que preceden a la micobacteremia detectable semanas después en el laboratorio donde se muestra

anemia severa, leucopenia y niveles elevados de fosfatasa alcalina hepática que refleja daño hepático, así como aumento de 3 veces el valor de gamma-glutamyltranspeptidasa. Otros estudios demuestran hepatomegalia, esplenomegalia, o linfadenopatías. (22, 113, 114, 117)

El diagnóstico de la enfermedad por MAC diseminada se basa en signos y síntomas compatibles, sumado al aislamiento de MAC a partir de cultivos de sangre, ganglios linfáticos, médula ósea, u otros tejidos o fluidos corporales normalmente estériles. Un solo hemocultivo tiene una sensibilidad del 90%, por lo cual se recomienda repetirlo en caso de un primer hemocultivo negativo. La identificación por especie se realiza a través de técnicas moleculares, y PCR que permite la identificación rápida y específica de las micobacterias. Otras técnicas empleadas son la secuenciación del genoma completo, cromatografía líquida de alta resolución, y pruebas bioquímicas. (22, 113, 114)

Una vez que se ha realizado la confirmación del diagnóstico, se debe proceder con la administración de medicamentos de primera línea que incluyen: claritromicina, azitromicina, etambutol y la rifampicina. Actualmente, lo más recomendado es la administración de Claritromicina, combinado con Etambutol por vía oral durante 12 a 15 meses. (22, 111) Asimismo, con el fin de prevenir la recurrencia de la enfermedad las personas con VIH y enfermedad por MAC diseminada deben continuar con una terapia de mantenimiento crónica por al menos 12 meses, hasta que la TAR permita una reconstitución del sistema inmune que se refleja en el aumento sostenido de los recuentos $CD4 > 100 \text{cél}/\text{mm}^3$ durante 6 meses. (22)

En pacientes VIH con recuentos $CD4$ inferiores a $50 \text{cél}/\text{mm}^3$, que se les ha descartado la infección por MAC diseminada se recomienda el inicio de profilaxis primaria con Azitromicina, o Claritromicina. (22)

Tabla 5. Relación entre otras infecciones oportunistas y el recuento de CD4+. Elaboración propia Barrios, V. (2021)

Recuento de CD4+	Infecciones oportunistas
>200mm ³	Sarcoma de Kaposi
<200mm ³	Virus del Herpes simple
<50mm ³	Complejo <i>Mycobacterium avium</i> Retinitis por CMV

6. CONCLUSIÓN

En el sistema respiratorio, las infecciones oportunistas más frecuentes son la tuberculosis, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En el tracto gastrointestinal las IO más frecuentes son candidiasis esofágica, y la criptosporidiosis. Mientras que en el SNC, la frecuencia es mayor de encefalitis toxoplasmática, y meningitis criptocócica. Otra infección altamente prevalente es la enfermedad por VHH-8 (Sarcoma de Kaposi).

El recuento de linfocitos T CD4+ es un marcador efectivo del deterioro inmune, que se relaciona estrechamente con la aparición de cada IO, es útil para orientar el diagnóstico clínico, y determina la necesidad de implementar o interrumpir profilaxis en los pacientes VIH/SIDA.

Los factores de riesgo asociados a las infecciones oportunistas son diversos, una parte de ellos son específicos de cada infección, otros se asocian a los mecanismos de transmisión (fecalismo) del agente causal, como en las infecciones referentes al sistema gastrointestinal. Mientras que otros son comunes, como haber padecido IO previas, una carga viral elevada, o un recuento de linfocitos T CD4 reducido. Las pautas de diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunista homogenizan el manejo de las IO facilitando el diagnóstico diferencial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida: ONUSIDA; 2020 [Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>].
2. SIDACHILE. SITUACION REAL DEL VIH SIDA EN CHILE Chile.: Corporación grupo SIDACHILE.; 2019 [Available from: <https://www.sidachile.cl/situacion-real-del-vih-sida-en-chile/>].
3. Beltrán C, Zitko P, Wolff M, Bernal F, Asenjo A, Fernández AM, et al. Evolución de las características epidemiológicas y clínicas de pacientes adultos del programa nacional al inicio de la terapia anti-retroviral en la Cohorte Chilena de SIDA, 2001-2015. Revista chilena de infectología. 2016;33:2-10.
4. Cordeiro N, Taroco R. Virus de la inmunodeficiencia humana. Retrovirus y VIH2008. p. 449-75.
5. Mendoza C, Cabezas T, Caballero E, Requena S, Amengual MJ, Peñaranda M, et al. HIV type 2 epidemic in Spain: challenges and missing opportunities. AIDS. 2017;31(10):1353-64.
6. Pérez S. L. Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del SIDA. Revista chilena de pediatría. 2000;71:83-8.
7. Arroyave JC, Pujol FH, Navas MC, Cortés-Mancera FM. Interacción entre el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus GB tipo-C durante el estado de co-infección. Revista chilena de infectología. 2013;30:31-41.
8. Soto Ramírez LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Revista de investigación clínica. 2015;56:143-52.
9. Boza Cordero R. Patogénesis del VIH/SIDA. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD. 2017:28-46.
10. Codina C, Martín TM, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 3 ed. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 1493-516.
11. González Labrador I, Arteaga Mena D, Frances Márquez Z. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: desarrollo histórico e importancia del conocimiento para su prevención. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2015;31:98-109.
12. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Revista de Diagnóstico Biológico. 2003;52:07-18.
13. Alcami J, Rullas J, Bermejo M, Beltran M, Sanchez P. Inmunopatología del SIDA. Elsevier. 2001;37:428-42.
14. Cortes E. VIH: Infección aguda, pesquisa y manejo. Chile: Rev. Med. Clin. las Condes; 2015. p. 419-24.
15. Simon V, Ho D, Quarraisha A. Epidemiología, patogenia, prevención y tratamiento del VIH/SIDA. Lancet; 2006. p. 1064.
16. Larrea R, Roque M. Enfermedades oportunistas: Experiencias en la población sudafricana con SIDA. Revista Cubana de Medicina. 2007;46:0-.
17. Abrahantes Rodríguez Y, Pérez Ávila J, Kourí Cardellá V, Fonseca Gómez C, Baly Gil A, Tápanes Fernández T. Factores asociados a la progresión rápida a sida en individuos cubanos. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2010;62:146-53.

18. MINSAL. Guía clínica AUGE: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA). In: publica SdS, editor. Chile, 2013.
19. Minsal. Manual de procedimientos para la detección y diagnóstico de la infección por VIH. Chile: Instituto de Salud Pública; 2010.
20. Barrera L, Drago M, Pérez J, Sainz-espuñez T, et al. Citometría de flujo. Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 2004;17:42-55.
21. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafranca R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52:118-27.
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 01/06/2020.
23. Aguirrebengoa Ibarguren K. Enfermedades asociadas a la infección VIH. In: Cruces Hd, editor. 4to seminario de Atención farmacéutica; Bizkaia: Hospital de Cruces; 2005. p. 93-123.
24. Chernilo S, Trujillo S, Kahn Ch, Paredes P, Echevarría O, Sepúlveda L. Enfermedades pulmonares en pacientes infectados con VIH hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax. *Revista médica de Chile*. 2005;133:517-24.
25. Martín Rubio A, Omar Mohamed M, Romero Ferreira MD, García Jiménez R, Hernández Burruezo JJ. Neumonía bacteriana comunitaria en el paciente con infección por el VIH. *Medicina Integral*. 2001;38(8):355-62.
26. Bahamondes M L, Villar Z MJ, Orellana C C, González R J, Montenegro U C. Características de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en adultos con SIDA con y sin terapia antiretroviral. *Revista chilena de infectología*. 2006;23:215-9.
27. Cortes Telles A, Juárez Hernández F, Peña Mirabal E. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumol Cir Torax*; 2011. p. 165-71.
28. Lasso BM. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Revista chilena de infectología*. 2011;28:440-60.
29. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):72-80.
30. Mussini C, Galli L, Lepri AC, De Luca A, Antinori A, Libertone R, et al. Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: data from the ICONA Foundation Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):339-45.
31. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive *Pneumococcal* disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):1-9.
32. Selwyn PA, Pomerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, Boisselle PM, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1998;12(8):885-93.
33. ONUSIDA. Progreso en la lucha contra la tuberculosis, pero no lo suficiente. 2020 [Available from: https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2020/march/20200323_tb.

34. Escobar S. N. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2019;35:63-70.
35. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
36. Bossio J, Moral M. Boletín sobre la Tuberculosis en Argentina. In: salud MD, editor: Ministerio de Salud, Argentina. Marzo, 2019.
37. MINSAL. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Capítulo 7 2015. p. 71-8.
38. MINSAL. Manual Operativo. Implementación del GeneXpert MTB/RIF en el Programa de Tuberculosis. 2017.
39. OMS. INFORME VII REUNIÓN REGIONAL DE PAÍSES DE BAJA INCIDENCIA DE TB EN LAS AMÉRICAS Santiago-Chile, 2016.
40. Rodríguez J. Tuberculosis. *Revista medica clinica las condes*. 2014;522-47.
41. Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH +, relación con conteo de células CD4+ y carga viral en una población Venezolana. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2006;11:33-9.
42. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(1):5-10.
43. Araiza J, Contreras-García S, Magallón-Zazueta L, Sierra-Garduño M, Arellano-Mendoza I, Martínez-Jiménez S, et al. Mixed oral candidiasis in patients with HIV/AIDS. Identification and sensibility spectrum. Mexico: *Revista mexicana de dermatología*; 2018. p. 203-15.
44. Brevis-Azocar P, Perez E, Abaca P, Coronado C, Cantin M. Asociación de LT CD4 y carga viral con candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA en Talca, Chile. *Cuba: Revista cubana de estomatología*; 2009. p. 16-22.
45. Wolfgang B. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. ELSEVIER; 2010. p. 510-7.
46. Donoso-Hofer F. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista chilena de infectología*. 2016;33:27-35.
47. Alvarez M, Castrillo M, Castrillo S, Castrillo N. Especies de *Candida* en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis Orofaringea. *Fundación Acta Odontológica Venezolana*; 2012.
48. Harris Ricardo J, Herrera Herrera ADC. Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. 2015. 2015;53(1):6.
49. Marina I, Cardona N. Candidiasis mucocutánea: Aspecto clínico. 2018. p. 239-44.
50. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Avances en Odontostomatología*. 2015;31:135-48.
51. Morán López E, Ferreiro Marín A. La candidiasis como manifestación bucal en el SIDA. *Revista Cubana de Estomatología*. 2001;38:25-32.
52. Arenas M, Montalvo O, Gil L. Esofagitis infecciosas. 1999. p. 302-8.
53. Méndez-Tovar L, Rodríguez-Sánchez J, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Manuel Blancas-Valencia J, Silva-González I. Candidiasis esofágica en pacientes de un hospital de especialidades. Mexico: *Revista medica del instituto mexicano de seguridad social*; 2019. p. 74-81.

54. Cryptosporidium Infection and CD4 Counts. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(10):840-2.
55. Neira OP. Acerca de Cryptosporidium spp en Chile. *Revista médica de Chile*. 2005;133:847-9.
56. Cassola Rojas M, Pérez Estévez C, Escobedo Carbonell A, Núñez Fernández FA. Cryptosporidiosis en pacientes con sida: Acciones de la enfermera. *Revista Cubana de Enfermería*. 1999;15:79-84.
57. Hernández-Gallo N, Hernández-Flórez LJ, Cortés-Vecino JA. Criptosporidiosis y «Una Salud». *Revista de Salud Pública*. 2018;20:138-43.
58. Dubey JP, Almeria S. infections in humans: the past 100 years. *Parasitology*. 2019;146(12):1490-527.
59. Duarte-Amador. NC-PD, Aparicio-Marengo. D, Bautista-Fuente. A. INTESTINAL COCCIDIAN: AN OVERVIEW EPIDEMIOLOGIC WORLDWIDE AND COLOMBIA. Bogota: *Revista de la asociacion colombiana de infectologia*; 2020. p. 112-25.
60. García C, Rodríguez E, López de Castilla D, Terashima A, Gotuzzo E. Parasitosis intestinal en el paciente con infección VIH-SIDA. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2006;26:21-4.
61. Silva-Díaz H, Fernández-Valverde D, Hernández-Córdova G, Failoc-Rojas VE. Infección por Cystoisospora belli en pacientes con VIH: análisis de casos con diferente evolución clínica. *Revista chilena de infectología*. 2017;34:347-51.
62. CDC. Cystoisosporiasis Estados Unidos: CDC; December 5, 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/cystoisosporiasis/index.html>].
63. Neira O P, Barthel M E, Wilson L G, Muñoz S N. Infección por Isospora belli en pacientes con infección por VIH: Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Revista chilena de infectología*. 2010;27:219-27.
64. Kebede A, Aragie S, Shimelis T. - The common enteric bacterial pathogens and their antimicrobial susceptibility pattern among HIV-infected individuals attending the antiretroviral therapy clinic of Hawassa university hospital, southern Ethiopia. 2017;- 6(- 1).
65. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1621-7.
66. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;34(6):587-603.
67. Haines CF, Moore RD, Bartlett JG, Sears CL, Cosgrove SE, Carroll K, et al. Clostridium difficile in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *AIDS*. 2013;27(17):2799-807.
68. Paredes-Salido F, Roca-Fernández R. Infecciones gastrointestinales. *ELSEVIER*; 2004. p. 100-6.
69. Bravo F, Céspedes A, Morales P, Chanqueo L. Bacteriemia por Campylobacter jejuni en un paciente con infección por VIH en etapa SIDA. *Revista chilena de infectología*. 2019;36:663-6.
70. Gómez Venegas AA, Moreno Castaño LA, Roa Chaparro JA. Enfoque de la diarrea en pacientes infectados con VIH. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2018;33:150-60.

71. Di Bella S, Gouliouris T, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: focus on immunocompromised patients. *J Infect Chemother.* 2015;21(4):230-7.
72. Menéndez M, Batista N, Bálamo A, Seija V. Predictores de riesgo para desarrollo de infección por *Clostridium difficile*. *Revista Médica del Uruguay.* 2016;32:159-65.
73. Soto J. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por HIV-SIDA.: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología;* 1999. p. 7-10.
74. Bernal-Cano F. El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. *Principios generales.:* *Acta Neurol Colomb;* 2008. p. 125-41.
75. Zairie N, Cawich H, Olíz S, González C. Toxoplasmosis cerebral asociado a VIH-SIDA: Revisión de literatura y reporte de un caso. *Revista universidad y ciencia;* 2016.
76. Vasquez S, Barroso I, Ramos P, Alarcon O, Uriarte W. ENCEFALITIS POR TOXOPLASMA EN EL CONTEXTO DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDO (VIH/SIDA). *Sinergias educativas;* 2020.
77. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2016;374(6):542-54.
78. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23(4):525-30.
79. Téllez R. M, Salgueiro C. C, Leiva Hernández M, Fica A. Criptococosis cerebral, voriconazol, niveles plasmáticos y síndrome de reconstitución inmune. Reporte de un caso. *Revista médica de Chile.* 2018;146:1481-5.
80. Padilla M, Navarrete G, Perez C, Villanueva T, Alfaro P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. *mexico: Revista mexicana de dermatología;* 2002. p. 161-31.
81. Calderón F, Ibañez C, Gonzalez J. Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. *Memoriza.* 2009. p. 34-44.
82. Camporro J, Bruno V, Cammarota A, Del Castillo M, Alessandro L. [The clinical spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: differences and similarities in patients with and without human immunodeficiency virus]. *Rev Neurol.* 2019;69(4):152-8.
83. Sancho Rubio MC, Garijo Gallego C, Villar Yus C. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con diagnóstico tardío de SIDA. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2018;11:176-8.
84. Calderón G, Sequeira C, Salas R. El Lupus Eritematoso Sistémico como Factor de Riesgo en el Desarrollo de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. *Costa rica.: Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJ.;* 2020. p. 11-5.
85. Álvarez Ovelar RD, Rodas Benítez KY, Rojas Benítez AG, Escobar Salinas JS, Aguayo Uriarte ND. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en mujer con SIDA. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna.* 2020;7:112-7.
86. Bustamante FG, Cartier RL, Lavados MM. Atrofia cerebelosa por el virus JC en un paciente con SIDA. *Revista chilena de neuro-psiquiatría.* 2009;47:222-7.
87. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):471-506.
88. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era

of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:47-53.

89. Muñoz AM. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente VIH no conocido, pruebas de imagen como clave para el diagnóstico. Granada.: Sociedad española de radiología de urgencias.; 2017.

90. Covarrubias N, Vera DB, Hurtado C. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en un hospital universitario en Chile. *Revista chilena de infectología.* 2020;37:784-7.

91. Castro-Flores SG. Citomegalovirus. *Rev Med MD.* 2010;1.2(2):69-74

92. Valdés Cabrera F, Fonseca Gómez C, Capó de la Paz V, Bosch González L, Menéndez Veitía A, Rivera Keeling C, et al. Infección por citomegalovirus en pacientes VIH/sida. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2015;31:113-26.

93. Andrés Fd, Graña D, Torales M, Goñi M. Encefalitis a Citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Revista Uruguaya de Medicina Interna.* 2017;2:61-9.

94. Ángeles VDAdl. Retinitis por citomegalovirus en un paciente con VIH. . Cuba: *Revista Cubana Oftalmológica;* 2016. p. 741-6.

95. Luchsinger V, Vásquez P, Silva M, Bruno J, Siches I, Villarroel J, et al. Antigenemia y reacción de polimerasa en cadena en tiempo real en el diagnóstico de enfermedad por citomegalovirus en adultos con virus de inmunodeficiencia adquirida. Santiago: Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile; 2015. p. 664-71.

96. Saint G, Valencia M, Conei D. Diagnóstico tardío de VIH/sida en pacientes rurales dado por baja sospecha diagnóstica en la comunidad médica. Reportes de caso. Universidad nacional de Colombia.: *Revista de la Facultad de Medicina;* 2019. p. 537-41.

97. Luchsinger V, Luzoro A, Martínez MJ. Elevada seroprevalencia de citomegalovirus, virus herpes simplex tipo 1 y virus Epstein Barr en adultos con virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista médica de Chile.* 2010;138:809-14.

98. Salvo A, Garrido S, Madrid P, Gonzales S, Porras N. Sarcoma de Kaposi en mucosas en pacientes PPVI. A propósito de 2 casos. Revisión de bibliografía. Chile: *Revista chilena de infectología;* 2014. p. 184-8

99. Colmenares G, Sánchez A, Garza A, Guerra D. Sarcoma de Kaposi asociado al VIH/SIDA: importancia de su diagnóstico para un correcto manejo odontológico. Monterrey: *Revista ADM;* 2019. p. 100-7.

100. MINSAL. Informe de evaluación de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Santiago. 2018.

101. Arias Benítez LC, Alonso Álvarez A, Molina Aldas K, Jiménez Valladares J. Sarcoma de Kaposi a propósito de un caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río.* 2016;20:152-6.

102. Vargas A, Solé S. Sarcoma de Kaposi: variedades clínicas y resultados del tratamiento local con radioterapia. *Revista médica de Chile.* 2018;146:32-8.

103. Moralejo B, Valls-Otañón A, Marí-Roig A. Sarcoma de Kaposi de diagnóstico intraoral. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* 2017;39:245-6.

104. Lejarazu R, Domínguez-Gil M, Jiménez S. HERPESVIRUS HUMANO 8: IMPLICACIONES PATÓGENAS Y DIAGNÓSTICO. Hospital Clínico Universitario de Valladolid: Control calidad. SEIMC.; 2015. p. 1-13.

105. Martínez G MJ, Navarrete N N, Santander C E, Garmendia M ML, Gubelin H W. Seroprevalencia de la infección por virus herpes simplex tipo 2 en pacientes atendidos en centros de referencia de ETS de Santiago. *Revista médica de Chile*. 2005;133:302-6.
106. Salvo A. Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) en CHILE. Chile: *Revista medica de la clínica las condes*; 2011. p. 813-24.
107. ELSEVIERconnect. Virus del herpes simple tipos 1 y 2: propiedades, diagnóstico y tratamiento. ELSEVIER; 2019. Accessed 01/06/2021 in: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/virus-del-herpes-simple-tipos-diagnostico-y-tratamiento>
108. Martínez G MJ. Diagnóstico microbiológico de infecciones de transmisión Sexual: Parte II. ITS virales. *Revista chilena de infectología*. 2010;27:60-4.
109. Martín JA. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE. Sevilla: Control de calidad. SEIMC.; 2018.
110. MINSAL. Estrategia de Prevención de las Infecciones de Transmisión Sexual(ITS). Chile. 2020.
111. Gonzales F, Rosso. F, Jara F. Mycobacterium avium complex en paciente inmunodeprimido. Reporte de un caso.: *Revista ANACEM*.; 2018. p. 17-20.
112. Ticona-Huaroto C, Astocondor-Salazar L, Montenegro-Idrogo J, Valencia-Mesias G, Soria J. Infección por el complejo Mycobacterium avium-intracellulare en pacientes con VIH/SIDA en un hospital peruano: una serie de casos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017;34:323-7.
113. Morales-Aguirre JJ. Infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hospital Infantil de México Federico Gómez.: Departamento de Infectología.; 2007.
114. Guadalupe G, Degollado E, Villagómez A. Identificación del complejo Mycobacterium avium-intracellulare por PCR en SIDA y micobacteriosis diseminada. Mexico: *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*.; 2016. p. 170-5.
115. Maquera-Afaray J, Pérez-Lazo G, Gutierrez Del Valle L. [Prophylaxis Against the Mycobacterium Avium-Intracellulare Complex in Patients With HIV]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1):160-1.
116. Collins LF, Clement ME, Stout JE. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients With Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx120.
117. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *Aids*. 2010;24(10):1549-59.