

Incidencia de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben Tratamiento antirretroviral de gran actividad en el hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2009-2010

Oliva Crespo Jijon ¹, Dr. Elio Jose Ochoa Maldonado²

***Estudiante investigador de pregrado de Medicina, UCSG**

****Medico tratante del servicio de Medicina Interna del Hospital Teodoro Maldonado Carbo**

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

RESUMEN

OBJETIVO: analizar la incidencia y las características de las enfermedades oportunistas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana(VIH) que reciban tratamiento antirretroviral de gran actividad(TARGA) **METODOS:** se trata de un estudio descriptivo longitudinal los pacientes VIH positivos que iniciaron TARGA en septiembre del 2009 hasta septiembre del 2010. Se recogieron los episodios oportunistas ocurridos durante los 15 primeros meses de TARGA y otras variables prudentes para interpretación **RESULTADOS:** se incluyeron 105 pacientes, se observó que los porcentajes de infecciones oportunistas en la población disminuyeron gradualmente de 21% en el primer trimestre a 7% en el quinto trimestre. Además se observó una elevación progresiva de los valores de linfocitos CD4 que fue proporcional al tiempo de tratamiento **CONCLUSIONES:** a pesar de que se observa una baja incidencia de infecciones oportunistas, se recomienda estudiar a futuro las causas por las que no se consigue efectividad terapéutica en la totalidad de los pacientes. **PALABRAS CLAVE:** VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, INFECCIONES OPORTUNISTAS, INCIDENCIA, TERAPIA ANTIRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA, RECUENTO DE LINFOCITOS CD4

ABSTRACT: To analyze the incidence and characteristics of opportunistic infections in patients infected with HIV which are receiving Highly Active Antiretroviral Treatment (HAART). **Methods:** A descriptive study along time in HIV positive patients that initiated HAART from September 2009 until September 2010. Opportunistic episodes were collected with other relevant variables. **RESULTS:** In 105 patients opportunistic infections decreased gradually from 21% in the first semester to 7% in the fifth. Moreover, a rise in the CD4 was observed. **CONCLUSIONS:** Although a low incidence of opportunistic infections were noted. It is recommended to study the causes why therapeutic effectiveness is not reached in every patient. **KEY WORDS:** HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS, OPPORTUNISTIC INFECTIONS, INCIDENCE, HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY, CD4 LYMPHOCYTE COUNT

INTRODUCCION

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que afecta las células del sistema inmune. Principalmente los linfocitos CD4 y macrófagos, lo que deteriora el sistema inmunológico del paciente.¹ Comúnmente el rango normal de células CD4 en adultos es de 500 a 1500 células por mm³, este valor se encuentra marcadamente disminuido en pacientes VIH positivo. Las infecciones oportunistas(IO) han sido la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes infectados². A partir de la llegada de los antirretrovirales, se ha reportado una marcada disminución en la incidencia de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivo^{3,4}. Debido a que en la actualidad en el Ecuador los datos estadísticos existentes sobre VIH son escasos y la evidencia sobre el comportamiento de las infecciones oportunistas en pacientes en terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) es poca, el objetivo del estudio será describir el efecto de la terapia antirretroviral en el comportamiento de los valores de CD4 y la relación con la incidencia de infecciones oportunistas en los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo(HTMC), con el fin de contribuir con las estadísticas recopiladas en el país hasta el momento.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACION ESTUDIADA

Se llevó a cabo un estudio descriptivo longitudinal, en el que se analizaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con VIH y que iniciaron TARGA en el servicio de medicina interna del HTMC ,desde septiembre del 2009 hasta septiembre del 2010

La recolección de datos fue iniciada después de obtener permisos de la jefatura del servicio de medicina interna y departamento de estadística. Se obtuvo un archivo digital que contenía el listado de pacientes diagnosticados con VIH y que iniciaron TARGA en el periodo ya mencionado.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, de sexo femenino y masculino diagnosticados con VIH mediante dos pruebas de tamizaje; el método ELISA y el método de western blot. Ambas pruebas autorizadas por la sociedad americana de enfermedades infecciosas y el ministerio de salud pública del Ecuador(MSP) ^{5,6}.

Pacientes que hayan iniciado el TARGA durante el tiempo dispuesto por este estudio y sin evidencia de tratamiento antirretroviral previo "naive". Se define como tratamiento antirretroviral a un esquema terapéutico de mínimo tres medicamentos antirretrovirales de acuerdo a los esquemas de recomendación de la Organización Mundial de la Salud(OMS)⁷. El esquema terapéutico fue asignado de acuerdo al criterio del médico tratante. Se incluirán pacientes que reciban el tratamiento antirretroviral por un tiempo mínimo de seis meses de duración⁷, con controles periódicos realizados por el departamento de medicina interna, en los que se ratifique el cumplimiento del mismo a cabalidad. Además, se requiere que tengan controles periódicos trimestrales de recuento de linfocitos CD4.

Criterios de Exclusión

Pacientes que dejan de acudir a consultas por el servicio de medicina interna y suspende la toma de los medicamentos antirretrovirales previo a los seis meses mínimos de tratamiento propuestos⁷. Mujeres que presenten embarazo antes de concretar los primeros seis meses de tratamiento, ya que las pacientes

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

embarazadas sufren cambios fisiológicos que dificultan el reconocimiento de una IO y alteran la farmacocinética de ciertas drogas antirretrovirales⁸. Se excluirán a su vez pacientes fallecidos previo a concretar la terapéutica por un tiempo mínimo de seis meses.

La recopilación de datos se realizó en la computadora del servicio de Medicina Interna. Se revisaron los registros médicos ingresados y se estudiaron todas las consultas realizadas en la institución con el objetivo de registrar enfermedades y complicaciones. Con el previo permiso de la Jefatura del laboratorio clínico se registraron los exámenes de laboratorio que fueron indicados por el Médico Tratante durante las consultas periódicas y que no constan en el expediente clínico.

La información fue recopilada en el programa Microsoft Excel. Se hizo un seguimiento de un mínimo de seis meses a un tiempo máximo de 15 meses a partir del inicio de tratamiento de cada paciente. Esta información fue evaluada y clasificada trimestralmente registrando infecciones oportunistas y conteo de linfocitos CD4 de acuerdo al período de tiempo en que estas se presentaron.

Variables estudiadas

Edad, Sexo, Fecha de inicio de TARGA, aparición de infecciones oportunistas en función a aquellas descritas por el MSP⁵ y los criterios clínicos impuestos por la OMS⁹ y la clasificación etiológica de la CDC³. Las infecciones oportunistas de aparición previa al inicio del tratamiento se descartan como datos de relevancia en nuestro estudio. Se considerará el recuento de linfocitos CD4 por mm^3 . Todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis previa a inicio del tratamiento se mantienen en tratamiento antifímico sin excepción.

Análisis Estadístico

Se calculó el porcentaje de pacientes que presentaron infecciones oportunistas por trimestre y se clasificaron los diagnósticos encontrados según su etiología y estas tablas se expresaron en valores totales⁹. Con el objetivo de describir la evolución del conteo de células CD4 a lo largo del periodo de seguimiento se realizó un gráfico (figura 1) que se obtuvo sacando la diferencia del CD4 de cada trimestre

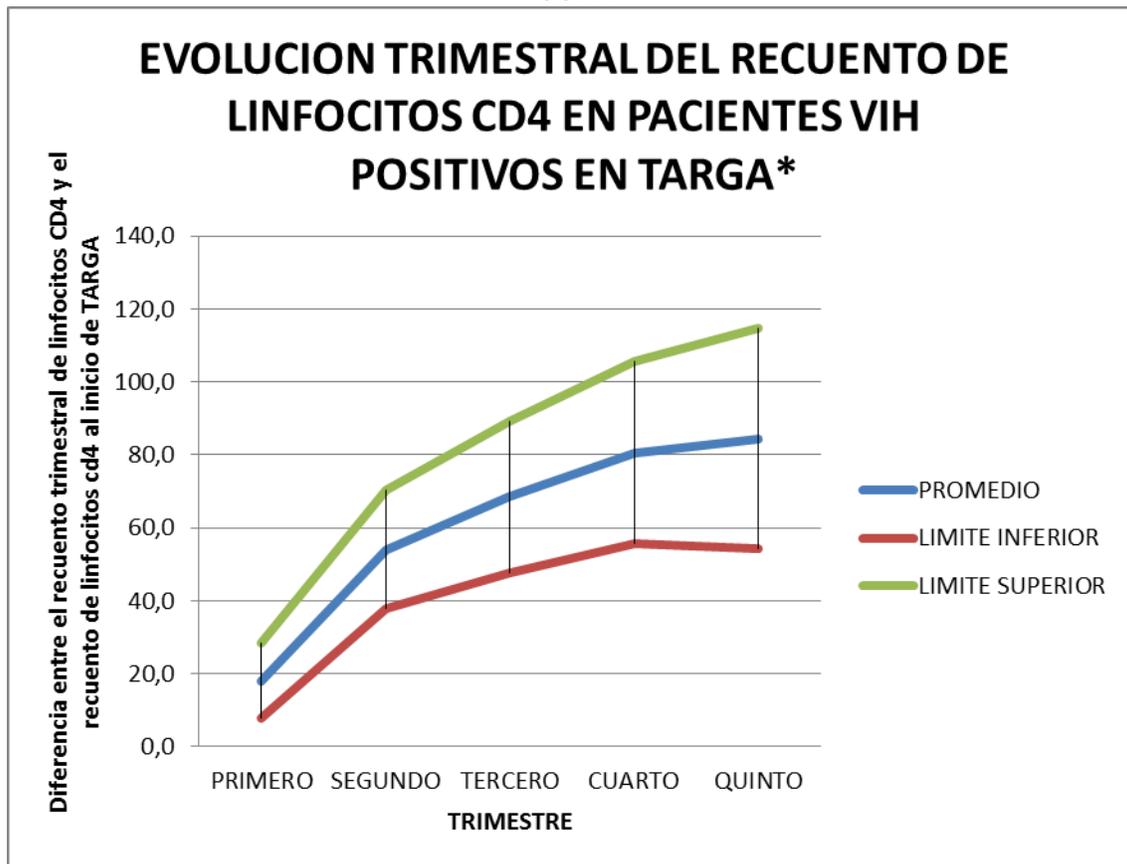
INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

en relación con el conteo inicial de este valor, a partir de lo que se graficó una curva en base a los promedios de estos valores relativos. En otro gráfico (figura 2) se utilizaron los valores absolutos de CD4 en pacientes que presentaron alguna infección en cualquiera de los trimestres en estudio y se graficó una curva en base al promedio de los valores totales trimestrales. En ambos se calculó la desviación estándar y error estándar con un intervalo de confianza de un 95%. En la tabla 1 se clasificó las infecciones oportunistas según su etiología, se representaron en valores numéricos y se creyó relevante recalcar los valores de recuento de linfocitos CD4 en el momento de la infección y previo a iniciar el tratamiento.

Con el programa SPSS 20 se realizó la prueba del signo de wilcoxon para muestras pareadas comparando el recuento de linfocitos CD4 inicial con el recuento de linfocitos CD4 del 5 trimestre de tratamiento para con el cual se obtuvo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

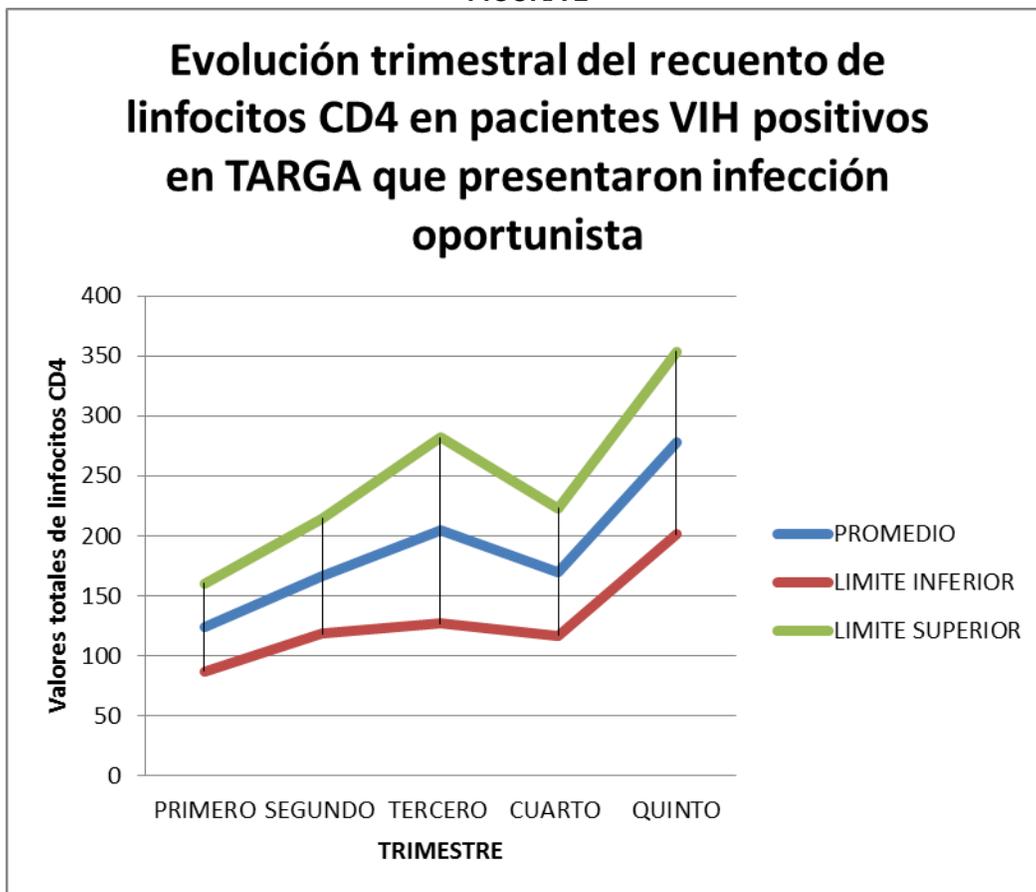
FIGURA 1



FUENTE: Archivos del departamento de laboratorio clínico del hospital Teodoro Maldonado Carbo
septiembre del 2009 a septiembre del 2010

* Tratamiento antirretroviral de gran actividad

FIGURA 2



FUENTE: Archivos del departamento de laboratorio clínico del hospital Teodoro Maldonado Carbo

septiembre del 2009 a septiembre del 2010

* Tratamiento antirretroviral de gran actividad

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

TABLA 1

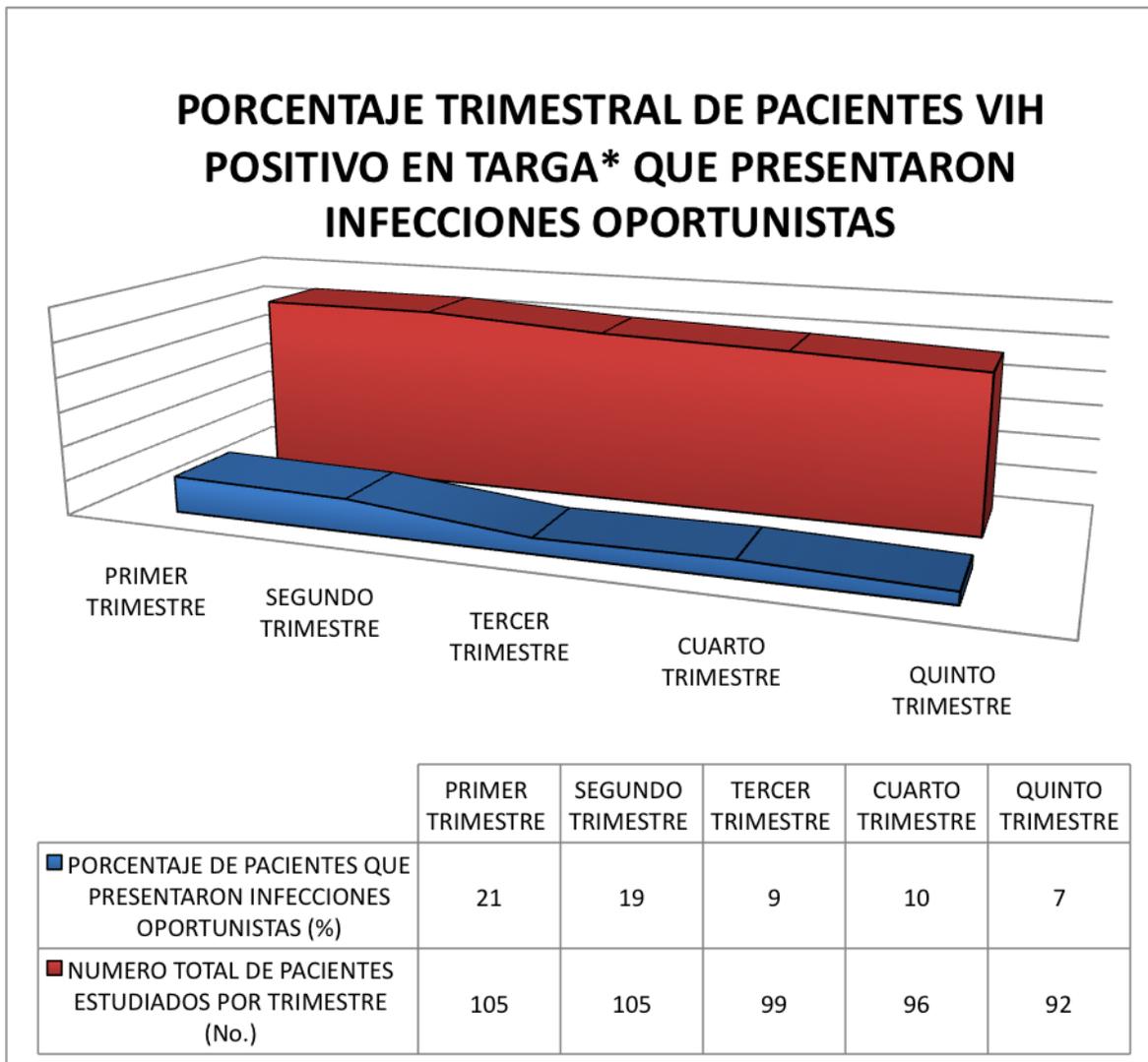
INCIDENCIA TRIMESTRAL DE INFECCIONES OPORTUNISTAS SEGÚN SU CLASIFICACION ETIOLOGICA EN PACIENTES VIH § § POSITIVO EN TARGA *															
TIPO DE INFECCION OPORTUNISTA	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			CUARTO TRIMESTRE			QUINTO TRIMESTRE		
	22			20			9			10			6		
	No.†	CD4‡	CD4§	No.†	CD4‡	CD4	No.†	CD4‡	CD4¶	No.†	CD4‡	CD4**	No.†	CD‡	CD4††
CANDIDIASIS	8	<192	<192	4	>190	>230	1	14	167	0			0		
HEPATITIS	3	>280	>175	3	>82	>104	1	213	390	0			1	264	415
HERPES GENITAL	2	<241	>132	2	>135	>140	1	4	118	1	51	219	3	<286	>190
HERPES ZOSTER	2	<175	<202	1	312	290	1	286	312	5	<241	>180	0		
HISTOPLASMOSIS	1	14	16	0			0			0			0		
SARCOMA KAPOSI	1	139	141	0			0			0			0		
TUBERCULOSIS	3	<132	<152	5	<170	<131	3	<95	<173	2	<95	<90	1	52	183
TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	1	2	12	2	<7	<56	0			1	4	16	0		
VPH	1	241	230	1	310	252	1	290	356	1	52	180	1	241	210
NEUMONIA	0			2	<123	<110	0			0			0		
LMP‡‡	0			0			1	58	143	0			0		

FUENTE: Historias clínicas de pacientes de los hospitales Teodoro Maldonado Carbo septiembre del 2009 a septiembre del 2010

La tabla describe el número de casos totales de infecciones oportunistas de acuerdo a el trimestre en el que se presentaron, además se detallan valores de CD4 inicial y trimestral. Todos los valores de linfocitos CD4 se expresan en células/mm³

* Tratamiento antirretroviral de gran actividad , † numero de casos que se presentaron, ‡ recuento de linfocitos cd4 al inicio de el tratamiento antiretroviral de gran actividad, §recuento de linfocitos CD4 en el primer trimestre, || recuento de linfocitos CD4 en el segundo trimestre, ¶ recuento de linfocitos cd4 en el tercer trimestre , ** recuento de linfocitos CD4 en el cuarto trimestre, †† recuento de linfocitos CD4 en el quinto trimestre, ‡‡.leucoencefalopatia multifocal progresiva, § § virus de inmunodeficiencia humana

FIGURA 3



FUENTE: Historias clínicas de pacientes de los hospitales Teodoro Maldonado Carbo septiembre del 2009 a septiembre del 2010

* Tratamiento antirretroviral de gran actividad

RESULTADOS

Durante el periodo designado por este estudio se logró recopilar 120 pacientes que iniciaron el tratamiento de los cuales, 15 pacientes fueron excluidos. 2 por haber recibido TARGA previamente, 11 por abandono de tratamiento antes de los primeros 6 meses y 2 mujeres por embarazo antes de concluir 6 meses de terapéutica. De los 105 pacientes incluidos 85,7% fueron de sexo masculino y la edad media fue de $38 \pm 2,02$ (error estándar). En el tercer trimestre de tratamiento 4 pacientes abandonaron el tratamiento, 1 falleció y una fue excluida por embarazo dejando un total de 99 pacientes. En el cuarto trimestre, 3 abandonaron el tratamiento dejando un total de 96 pacientes y en el quinto trimestre 3 pacientes abandonaron el tratamiento y uno falleció dejando un total de 92 pacientes al final del estudio.

Todos los pacientes incluidos iniciaron con una media (desviación estándar) de linfocitos CD4 de 200 cel/mm³(127) y concluyeron el quinto trimestre de tratamiento con una media(desviación estándar) de linfocitos CD4 de 323cel/mm³(155), lo que indica que hubo una elevación progresiva en el recuento de linfocitos CD4 durante el tiempo de terapéutica(figura 1) $p < 0,05$. De los pacientes incluidos en el estudio 26(24,7%) tenían un CD4 al inicio del tratamiento < 100 cel/mm³, 23(21,9%) un CD4 inicial entre 100 y 200 cel/mm³ y 56(53,3%) un CD4 inicial > 200 cel/mm³.

El grupo de pacientes que presentaron infecciones oportunistas (IO) tuvieron en el momento de la infección una media(desviación estándar) de 169 cel/mm³(104). Las infecciones oportunistas se presentaron en 21%(22) del total de pacientes (105) en el primer trimestre, un 19%(20) en el segundo trimestre, 9%(9) tercer trimestre, 10%(10) cuarto trimestre y 7%(6) en el quinto trimestre (figura 2). En este grupo de pacientes también hubo un aumento progresivo de los valores de CD4 aunque el mismo fue mucho menos marcado como se muestra en la figura 3 en la que se tomó en cuenta únicamente los valores de linfocitos CD4 al momento de presentarse la infección.

La distribución de los valores previamente mencionados de acuerdo al tipo de infección oportunista y los valores de cd4 al momento de presentación pueden ser observados en la tabla 1.

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

Se usaron cinco esquemas terapéuticos específicos:

Primer esquema conformado por zidovudina, lamivudina y efavirenz, utilizado en 50(47,62%) de los pacientes. Segundo esquema zidovudina, lamivudina, ritonavir y lopinavir al cual pertenecieron un 6(5,71%) de los pacientes estudiados. Tercer esquema abacavir, lamivudina y efavirenz al que pertenecieron 39(37,14%) de los pacientes. Cuarto esquema abacavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir al que pertenecieron 9(8,57%); quinto esquema didanosina, lamivudina, lopinavir/ritonavir al que perteneció 1(0,95%).

DISCUSIÓN

Se sintetizó en la figura 1 el comportamiento trimestral del recuento de linfocitos CD4 a partir del total de pacientes estudiados a lo largo de los 5 trimestres de seguimiento. La figura 1 muestra un incremento progresivo de los valores de linfocitos CD4 que es proporcional al tiempo de terapéutica. La figura 2 muestra una significativa disminución en la incidencia de infecciones oportunistas que es inversamente proporcional al tiempo de terapéutica. Esto demuestra y apoya la evidencia ya existente de que a partir del inicio del TARGA la incidencia de infecciones oportunistas disminuye y que además se produce un incremento en el recuento de linfocitos CD4^{10,11,12,13}

La curva en la figura 3 demuestra una elevación progresiva de los valores de CD4 hasta el tercer trimestre de tratamiento y luego cae drásticamente en el cuarto trimestre. Este suceso se debe a dos razones específicas: Primero, la cantidad de pacientes con infecciones oportunistas disminuye de un 21% en el primer trimestre a un 10% en el cuarto trimestre. La segunda razón se debe a que entre los 10 pacientes incluidos en el cuarto trimestre, existen 3 pacientes con recuento de linfocitos CD4 menores a noventa cel/mm³, los cuales manejaron valores bajos de CD4 desde los trimestres iniciales. Esto no fue evidente en la gráfica de los trimestres anteriores por ser mayor la cantidad de pacientes.

Durante el tiempo de estudio se recopilaron 14 casos de tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar, las cuales se presentaron en todos los trimestres estudiados, siendo mayor su incidencia en el segundo trimestre con cinco casos. Todos los casos de tuberculosis tuvieron un recuento de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico y CD4 previo al tratamiento menores a 150 cel/mm³, con la excepción de un paciente. Estudios acerca del tema afirman que el nadir por debajo de 100 cel mm³ esta asociado con mayor incidencia de infecciones oportunistas^{10,11} y que el recuento de linfocitos CD4 previo al tratamiento influye directamente sobre la aparición de IO, por lo tanto los pacientes con profunda inmunosupresión al inicio del tratamiento tiene desventajas sobre la evolución¹⁰. Los sucesos observados además se pueden atribuir a que el tiempo necesario para que la respuesta celular sea protectora tras iniciar el TARGA puede

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

diferir de cada patógeno, y en el caso de la tuberculosis el tiempo que se requiere para obtener la respuesta celular es mayor¹³. Finalmente, la aparición de estas infecciones puede atribuirse a que en pacientes con un bajo estadio inmunológico la apoptosis de células CD4 es mayor y mientras más tardío es el inicio del tratamiento antirretroviral menor es la respuesta específica de estas células ^{14,15}. Es relevante recalcar que la rifampicina puede llevar a ciertos medicamentos antirretrovirales a niveles subterapéuticos, lo cual se asocia con una supresión incompleta del virus y aparición de virus mutantes resistentes como consecuencia¹⁶. Otras razones a las que se atribuye la mayor incidencia de tuberculosis en TARGA son la mala adherencia o a la mala respuesta a la terapéutica¹⁷. Adicionalmente, cuatro pacientes del presente estudio presentaron toxoplasmosis cerebral, en los cuales el recuento de linfocitos CD4 al momento de la infección fue menor a 56 cel/mm³ y el CD4 inicial menor a 7. Estos valores respaldan lo previamente señalado acerca de la relación entre el recuento de linfocitos CD4 y la incidencia de estas enfermedades. El síndrome de reconstitución inmune(SRI) se puede atribuir a el único caso de tuberculosis que presentó un recuento de linfocitos mayor a 150 cel/mm³ y un cd4 inicial de 50 cel/mm³, este es el único caso en que se produce una elevación drástica de 100 cel/mm³ en 3 meses. Este síndrome se caracteriza por la aparición de un caso nuevo de tuberculosis que se presenta acompañado de una marcada elevación del recuento de linfocitos CD4 ¹⁸ y su tiempo de aparición oscila de 11 a 56 días ^{18,19} posterior al inicio de TARGA.

Nueve casos de herpes zoster se presentaron en este estudio, y la mayor incidencia fue en el cuarto trimestre con 5 casos, en todos los casos de herpes zoster el recuento de linfocitos CD4 fue mayor a 200 cel/ mm³. La causa principal de su aparición se atribuye a que la infección por VIH produce una elevación de las células CD8 con el objetivo de mantener las cifras totales de células T, el tratamiento antirretroviral a su vez produce una elevación tanto de los linfocitos CD4 y una elevación todavía mayor de los linfocitos CD8, este descenso en la relación CD4/CD8 está asociado con la aparición de episodios de herpes zoster.¹³

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

Se presentaron ocho casos de hepatitis virales B y C descritos entre el primero y segundo trimestre en la mayoría de los casos, la aparición de estas se puede deber a una reagudización de estas hepatopatías posterior al inicio de TARGA, asociado a un aumento de los linfocitos CD8, suceso descrito como parte de un síndrome de reconstitución inmune ²⁰

La aparición de el caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva se puede atribuir al recuento de linfocitos CD4 $< 150 \text{ cel/mm}^3$ ²¹ y su aparición drástica se puede deber a la teoría de que ciertos casos de esta enfermedad empeoran a partir del inicio de TARGA debido a la presencia de linfocitos t supresores CD8 presentes en la inflamación linfoplasmocitaria perivascular encontrada en biopsias realizadas a este tipo de pacientes²⁰

Las infecciones por candida albicans se presentaron en mayor frecuencia en los primeros trimestres posteriores a inicio de la TARGA; 8 en el primer trimestre con un CD4 $< 192 \text{ cel/mm}^3$ y 4 casos en el segundo trimestre las cuales tuvieron CD4 $> 230 \text{ cel/mm}^3$ lo cual apoya la afirmación de que su frecuencia aumenta en relación a la gravedad del estado clínico del paciente ²². Además se presentaron 6 casos de dermatitis seborreica patología que no es descrita como una infección oportunista pero que se presentó con bastante frecuencia en estos pacientes. Usualmente esta patología se presenta en 80 a 85% de los pacientes VIH positivos en todos sus estadios clínicos, lo que significa que la aparición de esta patología no es dependiente del recuento de linfocitos CD4.^{23,24}

A partir de lo mencionado se puede llegar a la conclusión de que la elevación del cd4 está relacionada con el tratamiento y marca una diferencia importante con los valores iniciales. $p > 0,05$. A pesar de la elevación en la población general del cd4 existen casos de tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva en los cuales, su presentación puede deberse a que sus niveles de CD4 al inicio del tratamiento en todos estos pacientes eran llamativamente bajos y el comportamiento de estos valores fue enmascarado por la elevada cantidad de pacientes (53,%) que iniciaron TARGA con un CD4 $> 200 \text{ cel/mm}^3$. La aparición de estas infección en pacientes dentro de TARGA puede deberse

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

también a otras razones como la mala adherencia a la terapéutica. Debido a que no existen estudios acerca del tema realizados sobre la población estudiada se recomienda el desarrollo de nuevas investigaciones acerca de este suceso.

Este estudio contó con varias limitaciones, entre estas la medición de valores de carga viral no se hace periódicamente por falta de materiales a nivel hospitalario. Además no se realizan adecuado diagnósticos etiológicos en algunos grupos de enfermedades como las infecciones del tracto digestivo y respiratorio, esto puede dar lugar a que ciertas infecciones oportunistas no sean detectadas por lo tanto no sean incluidas en el estudio. Al inicio el estudio estaba diseñado para tener un mayor periodo de análisis e investigación (5 años), pero el software que almacenaba los datos de los pacientes sufrió una avería y se perdió la información de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Información básica sobre el VIH.ONUSIDA. mayo 2008 (acceso noviembre 2010 http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2008/20080519_fastfacts_hiv_es.pdf)
2. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(6):356-79
3. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. junio 18, 2008.
4. Brooks J, Kaplan J, Holmes K, Benson C , Pau A , Masur H. HIV-Associated Opportunistic Infections Going, Going, But Not Gone: The Continued Need for Prevention and Treatment Guidelines. HIV-Associated Opportunistic Infections. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):609-11.
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual Nacional de Consejería en VIH-SIDA-ITS. Programa Nacional de Control y Prevención del VIH-SIDA-ITS Ministerio de Salud Pública del Ecuador,2007
6. Aberg J, Kaplan J, Libman H, Emmanuel P, Anderson J, Stone V, Oleske J, Currier J, Gallant J. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus:

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

2009 Update by the HIV Medicine. Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. (2009) 49 (5): 651-681.

7. The World Health Organization: HIV/AIDS Programme. Antiretroviral therapy for HIV infection in Adults and Adolescents. World Health Organization: Recommendations for a public health approach: 2010 Revision. Geneva (Switzerland). 2010.

8. Panel de expertos de Gesida; Plan Nacional sobre el sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. España. 2011; Ene. (acceso2012 <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>)

9. The World Health Organization: HIV/AIDS Programme. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization. Geneva (Switzerland). 2007.

10. Binquet C, Chene G, Jacqmin-Gadda H, Journot V, Saves M, Lacoste D, F. Dabis, and the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Modeling Changes in CD4-positive T-Lymphocyte Counts after the Start of Highly Active Antiretroviral Therapy and the Relation with Risk of Opportunistic Infections. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. American Journal of Epidemiology. 2001; 153 (4): 386-393.

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

11. Amador C, Bodi V, Pasquau F, Ena J, Cocepcion B, Fenioll V. Factores de riesgo asociados a la aparición de infecciones durante el primer año de tratamiento antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin.* 2001; 116: 41-46.
12. Brodt HR, Kamps B, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm E. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *Rapid Science Publishers (0269-9370). AIDS.* 1997; 11(4): 1731-1738.
13. Gonzalez J, Blanco F. Soriano V, Barreiro P, Bravo MC, Jimenez I, González J. Episodios oportunistas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana durante los primeros 6 meses de la terapia antirretroviral de gran actividad. *Med. Clin.* 2001; 117 (3): 81-84.
14. Oxenius A, Price D, Easterbrook P, O'Callaghan C, Kelleher A, Whelan J, Sontag G, Sewell A, Phillips R. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* Mar. 28, 2000; 97(7)
15. Roger M, Breittmayer P, Arlotto C, Pigliese P, Pradier C, Bernard-Pomier G. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) is associated with a lower level of CD4⁺ T cell apoptosis in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol (0009-9104).* 1999; 118: 412-416.
16. Corti M, Palmero D. Tratamiento antiretroviral en pacientes con sida y microbacteriosis. *Medicina (0025-7680).* 2005; 65: 353-360.

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TARGA

17. Valencia ME, Martin-Carbonero L, Lopez M, Soriano V, Moreno V, Gonzalez Lahoz. Motivo de ingreso hospitalario en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med. Clin.* 2002; 119(8): 293-5.
18. Wan Beom Park, Pyoeng Gyun Choe, Jae Hyun Jo, Sung-Han Kim, Ji Hwan Bang, Hong Bin Kim, Nam Joong Kim, Myoung-don Oh and Kang Won Choe, et al. Tuberculosis manifested by immune reconstitution inflammatory syndrome during HAART. *AIDS.* 2007; Vol 21 No 7: 875-877
19. Mendoza A, Iglesias D. Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA. *Acta Med Per* 2008; 25(4):247-254
20. Jurado R, Camacho A, Rivero A. Síndrome de reconstitución inmune. La infección por el VIH: Guía Práctica; vol 40:491-496
21. Blanco A, Zancada F, Gutierrez A, Calderón N. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con sida. Hepatotoxicidad de la terapia de alta eficacia (TARGA) en pacientes con coinfección por VHB o VHC. *AN. MED. INTERNA (Madrid)*2005; Vol. 22, N.º 8:376-378
22. Caballos A, Gaitan L, Ruesga MT, Ceballos L, Quindos G. Prevalencia de lesiones orales por *Candida* en una población con sida sometida a terapia antirretroviral altamente activa. *Rev Iberoam Micol.* 1998; 15: 141-145.
23. Moayed S. Head, Neck and Ophthalmologic Manifestations of HIV in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* (0733-8627). 2010; 28: 265-271.

24. Khambaty M, Hsu S. Dermatology of the Patient with HIV. Emerg Med Clin North Am (0733-8627). 2010; 28: 355-368.