

El virus del SIDA. Hoy y hace 10 años*

Rafael Nájera Morrondo

Jefe del Área de Patogenia Viral
Centro Nacional de Biología Fundamental
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda. Madrid

* Este trabajo se incluye en la monografía "Del AZT al concepto de erradicación" publicada por la Fundación Wellcome

Hace 10 años, en 1987, publicamos un primer libro sobre el tema. "SIDA. Un problema de Salud Pública" en el que escribía un Capítulo, "El Virus del Sida". En él, al hablar de nomenclatura, se relata el proceso por el cual, se llegó, el 23 de Mayo de ese año a la aprobación del nombre, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) por el Comité Ejecutivo del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), tras arduas deliberaciones que duraron más de un año y de la retirada de dos de sus miembros.

Este incidente muestra el grado de tensión existente, aún en algo aparentemente inocuo, como es el nombre del virus, pero que refleja las posturas encontradas de diferentes laboratorios en cuanto a prioridad del descubrimiento y adscripción a diferentes grupos.

En 1987, la estructura que se propuso y una de las que más aceptación tuvo fue la que se recoge en la Figura 1 (Koch, 1987), que incorporamos a nuestro libro "SIDA, de la Biomedicina a la Sociedad (1990), en la que pueden apreciarse los datos fundamentales del virión, y aún la presencia de antígenos HLA, pero todavía mucho más imprecisa que la que posteriormente publican Henderson y Arthur (1994) y que en una composición nuestra, en que acoplamos el genoma y las proteínas codificadas por el mismo, publicamos en 1996.

El virus del SIDA:

En un esquema ideal, el virión constituye una partícula esférica de 80 a 110 nanómetros, constituida por tres capas concéntricas, una interna que contiene un nucleoide de forma de cono truncado, constituido por el ARN diploide, la nucleoproteína y las enzimas; una intermedia, formada por la nucleocápside icosaédrica y una tercera, exterior o envoltura, derivada de la célula huésped donde se insertan las glicoproteínas como 72 proyecciones externas, constituidas por trímeros de la glicoproteína 120 (gp120), lo que supondría la existencia de 216 moléculas de gp120 por virión.

En las figuras mencionadas y en la Tabla 1 se recogen los detalles de estructura y función de los componentes del virión, tanto desde el punto de vista genético como de las proteínas por las que codifican.

Proteínas celulares en el virión:

Hasta 1992 no conocimos que en la envoltura existen, además, gran concentración de proteínas celulares, íntimamente asociadas: beta-2-microglobulina y cadenas alfa y beta de antígenos HLA DR, aproximadamente unas 375 a 600 moléculas, lo que supone un 20 % de las 2.500 a 3.000 moléculas que existen de gag y una concentración mucho mayor que de gp120.

Enzimas celulares en el virión:

Por otra parte, durante los años 1994 y 1995 se demuestra que el virión incorpora, además de las enzimas virales, una serie de enzimas celulares que se están tratando de aprovechar como dianas terapéuticas.

Aplicaciones terapéuticas:

La idea fundamental para intentar actuar sobre enzimas celulares es que al ser su base genética, ADN, su variabilidad es mucho menor y por tanto, el desarrollo de mutantes de escape, esto es, el desarrollo de resistencias frente al medicamento usado, serán considerablemente menores.

En este sentido podemos mencionar, la ciclofilina, la cual se incorpora específicamente al VIH-1 y en grandes cantidades en el virión, siendo esencial su interacción entre esta proteína y la de la cápside para la formación de viriones infecciosos. Dado que esta enzima es la diana de la acción inmunosupresora de la ciclosporina A, se podría usar esta sustancia, o mejor, por análogos de ciclosporina no inmunosupresores.

Otra enzima celular incorporada al virión es la topoisomerasa I (topo I), la cual aumentaría la transcripción inversa "in vitro" y que puede inhibirse por la camptotecina.

Esta sustancia ha sido muy estudiada y evaluada en ensayos clínicos como tratamiento potencial del cáncer, habiendo sido autorizada recientemente por el FDA para este tipo de tratamientos. Actualmente Virologix Corp. de Nueva York ha recibido la licencia de los Institutos Nacionales de Sanidad, para su estudio con respecto al VIH.

Una revisión del tema se encuentra en nuestro trabajo "Los Retrovirus Humanos" (1997) en

TABLA I

Proteínas estructurales		
Genes	Proteínas	Características y/o funciones
Gag	p55. Proteína precursora de p17 p24 p15 Proteína precursora de p9 p6	Antígenos de grupo. Internos Proteína miristilada de la matriz (MA) Proteína de la cápside (CA) Proteínas de la nucleocápside (NC) Proteína unida al ácido nucleico Proteína rica en prolina ayuda a la maduración del virus
Pol	p90 Proteína precursora de p10 p13 p66, p51 p32	Enzimas Proteasa (PR). Proceso postralización de proteínas RNasa H (RN) Transcriptasa inversa (RT) Integrasa (IN) Integración del cADN viral
Env	gp160 Proteína precursora de gp120 gp41 gp300 Proteína precursora de gp125 gp36	Proteínas de la envoltura del VIH-1 Proteína de envoltura, superficie (SU) Proteína de envoltura, transmembrana (TM) Proteínas de envoltura del VIH-2 Proteína de envoltura, superficie (SU) Proteína de envoltura, transmembrana (TM)
Proteínas reguladoras		
Genes	Proteínas	Características y/o funciones
Tat (tat III)	p14	<i>Transactivador</i> de todas las proteínas
Rev (art, trs)	p19	<i>Regulador</i> de la expresión de las proteínas víricas (rotura y transporte de ARNm precusores). Transporte selectivo de ARNm en el citoplasma.
Nef(F3 ort B)	p27	<i>Pleiotrópica</i> , incluyendo supresión vírica; parece desempeñar un papel de patogenicidad
Vif (Q, sor A)	p23	Proteína asociada a la <i>infecciosidad</i> de virión; se necesitaba para la infecciosidad de los viriones extracelulares
Vpr (rap, R)	p15	Situada entre <i>vif</i> y <i>tat</i> . Acelerador del ciclo de replicación. Actúa en trans aumentando la tasa de producción de proteínas.
Tev (Vpt o Tnv)	p26	Activador de <i>tat</i> y <i>rev</i> . La proteína se codifica por fragmentos de tres genes diferentes: <i>tat</i> , <i>env</i> y <i>rev</i>
Vpu (out)	p16	Proteína de 113 aa; sólo en VIH-2 y VIS. Ayuda en la infectividad.

Revisado y actualizado siguiendo a Luciw (1996)

La hidroxiurea (HDU), actúa sobre otra enzima celular, la ribonucleótido reductasa inhibiendo la síntesis de ADN y por tanto del VIH-1. Con este medicamento, bien conocido en relación con el tratamiento, especialmente de la leucemia mieloide crónica, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos frente al VIH.

Muy recientemente se han descrito resultados de una gran trascendencia en relación con los tratamientos con HDU. Así, Vila y cols.(1997)(Lancet, 30 de Agosto), describen 2 pacientes que bajo tratamiento con ddI y HDU han permanecido más de un año con niveles de viremia indetectable a pesar de haber retirado el tratamiento en esa fecha. Lori (1997), describe un caso (Science, 26 de Septiembre) similar con 9 meses sin tratamiento y sin reactivación del virus. El tema es de gran interés, aunque necesite confirmarse por otros estudios, pero plantea el interesante tema del mecanismo de acción de la HDU.

Por otra parte, Fauci y cols (1997) describen (Journal of Infectious Diseases, Agosto) que la ciclosporina A rebaja los niveles de virus en monos infectados.

Características fenotípicas:

Los virus muestran características de crecimiento en el laboratorio, sobre células bien primarias, células mononucleares de sangre periférica de donante sano o líneas establecidas, que permiten clasificarlos en cuanto a las características de crecimiento (alto o bajo), rapidez del mismo (rápido o lento), efecto citopático (sincitial o no sincitial) y tropismo (monocitotrópico o linfocitotrópico).

Estas características se relacionan con la progresión más o menos rápida hacia el desarrollo de la enfermedad (progresores típicos, rápidos o lentos) y por tanto el fenotipo: alto, rápido y sincitial supone indicación de mayor patogenicidad.

En relación con el tropismo está la reciente descripción de los co-receptores celulares para el virus, que permitirían la entrada del mismo a través de dos tipos CC o CXC, de los cuales el CCR5 va a ser el usado por los virus monocitotrópicos, no sincitiales y el CXCR4 por los linfocitotrópicos, adaptados a líneas de células T, sincitiales. Se ha descrito también el uso de ambos receptores por ciertos virus, especialmente los sincitiales. Por otra parte, existen otros co-receptores (CCR3) que pueden usar ciertos virus para infectar células de algunas personas que no expresan los co-receptores mencionados, y que por tanto, podrían considerarse resistentes a la infección. Muy recientemente, se han descrito ciertas sustancias denominadas "intraquinas", que bloquearían la expresión de los co-receptores a nivel intracelular, impidiendo su expresión en la superficie celular. (Lusso, 1997).

Tanto esta nueva aproximación, como el bloqueo de los co-receptores a nivel de la superficie celular mediante fármacos o anticuerpos, abre nuevas posibilidades tanto desde el punto de vista

del tratamiento como de la prevención específica.

Variabilidad genética, dinámica viral. recombinación y adaptación biológica (fitness):

El VIH, como otros virus ARN, se encuentra en el huésped como una mezcla de variantes genéticas muy relacionadas, que se denominan cuasiespecies. Los virus ARN al replicarse, debido a los errores cometidos por la transcriptasa inversa, generan una serie de variantes. algunas letales, pero muchas otras sobreviven y muestran gran heterogeneidad entre ellas.

Las más homogéneas y frecuentes constituyen lo que se denomina "cepa master", que va a caracterizar la cuasiespecie, pero existe todo un enjambre de variantes.

Dinámica viral:

La dinámica viral durante todo el período de incubación, asintomático, es extraordinariamente alta, produciéndose cada dos o tres días una renovación de la mayor parte de los virus circulantes, así como de los linfocitos infectados. La dinámica de renovación del virus es del orden de 1.1×10^8 por día y de 2×10^9 linfocitos CD4 por día.

Estos datos indican la extraordinaria variabilidad del virus, fruto de la tasa de variabilidad multiplicada por la gran producción de virus, aumentada aún más por los fenómenos de recombinación. Una revisión del tema se puede encontrar en nuestro trabajo "Variabilidad y Sida" (1996).

Esta gran variabilidad y su continua evolución es responsable de la rápida aparición de variantes resistentes a la neutralización, a linfocitos T citotóxicos y a los antirretrovirales.

Todo esto hace, que del fenómenos de la variabilidad se deriven características epidemiológicas de gran trascendencia, tales como la transmisión y circulación viral, progresión de la enfermedad, especificidad celular y tisular, resistencias a los antirretrovirales y dificultades para el desarrollo de vacunas.

Uno de los problemas básicos y prácticos más importantes de la variabilidad y del concepto de cuasiespecies es la presentación de resistencias a los antirretrovirales de forma natural, como describimos, Nájera y cols. (1994, 1995).

Por otra parte, las resistencias se transmiten y hoy día encontramos altos porcentajes de cepas resistentes frente a distintos antirretrovirales, en la población general y que han sido descritas en asociación con diferentes vías de transmisión, con respecto a zidovudina y nevirapina.

Estos datos indican la conveniencia de estudiar la dinámica de resistencias en las poblaciones,

para conocer el perfil de resistencias de las cepas circulantes, pudiendo de esta forma evaluar la importancia de las mismas en cada población concreta y adecuar mejor los tratamientos.

Por otra parte, y aún cuando todavía no se recomienda para el seguimiento de los pacientes, la existencia de métodos sencillos de laboratorio para su medida, hace de esta tecnología un nuevo elemento, que junto con la carga viral, los niveles de CD4 y la evolución clínica, permitirán orientar mejor la terapéutica, tanto del paciente naive, como del ya tratado, cuando se necesite un cambio terapéutico.

Grupos, tipos y subtipos:

Hoy distinguimos nueve genotipos distintos en el VIH-1, denominados A, B, C, D, E, F, G, H, y U englobados en lo que se denomina grupo M (de mayor, principal). A parte, hay que considerar el nuevo subtipo O, descrito en Camerún y posteriormente en Francia, pero que hoy se clasifica como un grupo distinto, Grupo O, de "outlier", extremo, ya que existe tanta variación entre sus miembros como entre los más distantes del grupo M. Existen además otros dos subtipos "env" pendientes de clasificar. Con respecto a las secuencias de "gag", se han podido establecer siete subtipos, ya que el A podría corresponder a los subtipos de "env" A y E.

Los distintos subtipos tienen áreas preferentes de circulación. Así, en el mundo occidental el más importantes es el subtipo B. En Africa central A, C y D. En Tailandia el E (cepas recombinantes), así como el B.

En algunos subtipos, especialmente en el caso de la gran epidemia del subtipo E en Tailandia y en los subtipos A y C en Africa, se ha descrito un tropismo preferencial por las células de Langerhans del epitelio genital femenino, que explicaría la explosiva epidemia de VIH-1 heterosexual en Tailandia y Africa. Este extremo, que ha sido discutido durante los dos últimos años, se ha confirmado recientemente de forma parcial, por el grupo de Robin Weiss (Dittmar y cols, 1997).

La extrema variabilidad genética de los VIH hace que la epidemiología molecular de esta infección sea enormemente compleja, pero a pesar de todo, comienza a dar sus frutos, reforzando el concepto de cuasiespecies. El desarrollo en los últimos años de tecnologías más sencillas y eficientes para el análisis del material genético, así como para la medida de anticuerpos específicos ha permitido avanzar en el conocimiento de los subtipos de VIH-1, haciendo posible el análisis y seguimiento de la generación de la diversidad de las secuencias de VIH-1, estimar la complejidad de las cuasiespecies y evaluar la sustitución de variantes genéticas por otras, para entender las relaciones entre la evolución de las cuasiespecies virales "in vivo" y la progresión de la enfermedad.

Recombinación y adaptación biológica:

El fenómeno de la recombinación, descrito hace años en relación con los retrovirus, ha adquirido especial relevancia en los últimos años.

El VIH-1, como todos los retrovirus es diploide, esto es, cada partícula contiene dos hebras de ARN de polaridad positiva, lo que le hace único entre todas las familias de virus, tanto ARN como ADN.

Normalmente, las dos hebras de ARN en una partícula, derivan del mismo provirus, pero si una célula alberga simultáneamente dos provirus diferentes, una hebra de ARN procedente de cada provirus, puede encapsidarse en un virión único, heterocigótico. Así, el VIH-1 tendría una estrategia de replicación que sugiere una forma de reproducción sexual primitiva, la cual no tendría género pero en la que dos gametos de dos progenitores distintos se unirían en una progenie, la información de los progenitores se recambiaría y la progenie llevaría información genética de ambos progenitores.

Los virus recombinantes se reconocen cada vez con mayor frecuencia. Así, en Alemania, más de un tercio de las infecciones nuevas no pertenecen al subtipo B. En Nueva York, más de un 15 % tampoco lo son y se han demostrado infecciones dobles M y O.

Desde el punto de vista biológico, las implicaciones condicionarían tropismo selectivo por células de Langerhans y/o células mononucleares de sangre periférica. La recombinación intersubtipo puede dar lugar a cepas sincitiales (SI), con mayor caída de CD4 en las cepas SI, y más en las del subtipo E que en las del subtipo C. Por último, la recombinación in vitro entre cepas resistentes en la transcriptasa inversa y otras con resistencias en proteasa, origina recombinantes con resistencias combinadas.

Adaptación biológica (fitness):

Supone la capacidad relativa de generar progenie y por tanto de imponer su presencia en una población viral, lo que va a ser muy importante desde el punto de vista práctico en la epidemiología, con respecto a la selección y circulación de determinadas variantes. De gran importancia también en la dinámica de las poblaciones con mutaciones de resistencia en relación con las cepas salvajes.

VIH-2.

El tipo 2 del VIH se encuentra fundamentalmente distribuido en África Occidental, infectando un gran porcentaje de población, pero produciendo unas tasas de enfermedad considerablemente menores que las producidas por el tipo 1.

Esto es, su patogenicidad es extraordinariamente menor. Así, en un estudio prospectivo de mujeres infectadas con VIH-2 y VIH-1, con objeto de comparar su evolución clínica e inmunológica, se demuestra por primera vez que las mujeres infectadas por VIH-1 tienen una probabilidad menor de no haber desarrollado el SIDA a los cinco años post-infección, que las infectadas por VIH-2 (67 % frente al 100 %). Las infectadas por VIH-2 desarrollan menos enfermedades relacionadas con la infección por VIH que las infectadas por VIH-1. La disminución de CD4+ es considerablemente menor en la evolución de las mujeres infectadas por VIH-2 (1 a 10). Por otra parte, los datos de seroincidencia sugieren que la infectividad del VIH-2 en relación a la del VIH-1 es de 5 a 9 veces menor y que la transmisión perinatal es de 15 a 20 veces menor en el caso del VIH-2. Todo ello permite concluir que, claramente, el VIH-2 posee una virulencia menor que la del VIH-1.

Reflexiones:

El conocimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana ha progresado extraordinariamente en estos últimos diez años, pudiendo entenderlo hoy como un virus con una gran carga enzimática, tanto viral como celular y con un gran contenido proteico celular. Su complejidad se hace hoy mucho más patente.

La gran variabilidad del virus, tanto por los errores en la replicación del ARN como mediante recombinación y deleciones, van a condicionar la epidemiología, la patogenicidad, la virulencia, las resistencias a los antirretrovirales, así como el desarrollo de vacunas. Todo ello, no obstante, nos hace poder entender mejor el proceso de la infección y el progreso hacia la enfermedad, permitiéndonos controlar mejor el proceso patológico.

Bibliografía:

NAJERA, R. El Virus del Sida. En SIDA. Un problema de Salud Pública. Díaz de Santos. Madrid. 1987.

KOCH, M. G., GELDERBLOM, H. R. y MARX, P.A. The anatomy of the virus. New Scientist, 1987. (26 Junio).

NAJERA, R. Etiopatogenia. En SIDA de la Biomedicina a la Sociedad. (R. Najera, ed.). EUDEMA. Madrid. 1990.

HENDERSON, L. y ARTHUR, L. National Institutes of Health. Publicación 94-1536. 1994.
NAJERA, R. Los Retrovirus Humanos. En Manual del Sida (V. Soriano y J. González Lahoz, eds.). IDEPSA. Madrid. 1997.

VILA, J., NUGIER, F., BARGUES, G. et al. Absence of viral rebound after treatment of HIV-infected patients with didanosine and hydroxycarbamide. *Lancet*,1997;350:635-636.

LORI, F., JESSEN, H., MALYKH, A.G. et al. Targeting a cellular factor (by hydroxyurea) controls HIV-1 replication and viral resistance. Second Annual Meeting. Institute of Human Virology. September 15-21. Baltimore. Abstract 188.

FAUCI, A. Cita en Science. *AIDS Research*. HIV Suppressed long after treatment. 1997;277:1927.

LUSSO, G. A chemokine trap for HIV co-receptors. *Nature Medicine*, 1997;3:1074-1075.

NAJERA, R. Variabilidad y Sida. *Mundo Científico. La Recherche*. 1996;171:722-727.

NAJERA, I., RICHMAN, D.D., OLIVARES, I. et al. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res.Hum.Retrov.*,1994;10:1479-1487.

NAJERA, I., HOLGUIN, A., QUIÑONES, M.E. et al. Pol gene quasispecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J. Virol.*,1995;69:23-31.

DITTMAR, M., SIMMONS, G., HIBBITTS, S. et al. Langerhans cell tropism of Human Immunodeficiency virus type 1 subtype A through F isolates derived from different transmission groups. *J. Virol.*,1997;71:8008-8013.

LUCIW, P.A. Human Immunodeficiency Viruses and their replication. En *Fundamental Virology* (B. Fields, D.M. Knipe and M. Howley, eds.) Lippincott-Raven. Philadelphia. 1996. Ch.27.pp 845-916.

SIDA. Nuevas perspectivas

Rafael Nájera Morrondo y Rafael de Andrés Medina

Jefe del Area de Patogenia Viral y Subdirector
Centro Nacional de Biología Fundamental
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda. Madrid

*Este trabajo ha sido publicado en Pub.Of.SEISIDA.Sept.1998

Situación actual y tendencias:

Según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre SIDA, ONUSIDA, a fines de 1997 existían en el mundo 30.6 millones de personas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, de los cuales 5.8 millones se habían infectado durante el año, incluyendo 590.000 niños. Esto supone 16.000 infecciones por día.

La situación como podemos apreciar es de extremada gravedad, ya que en amplias zonas del mundo la pandemia sigue creciendo con un aumento de casos cercano al 20% anual, lo que supone en términos generales una duplicación de casos cada cinco años.

Los esfuerzos internacionales para controlar la epidemia son de escasa entidad y buena prueba de ello es la tendencia creciente de la misma, lo que hace que la propia ONUSIDA califique la pandemia como "una epidemia todavía emergente".

En España, el Sida constituye un problema sanitario importantísimo, ocupando el primer lugar en Europa, tanto en prevalencia como en incidencia. A 31 de Marzo de 1998, se habían contabilizado 50.155 casos, con una tasa de 1.275 por millón de habitantes, desde el comienzo de la pandemia. En estas tasas, resalta Madrid con 2.397, seguido de Baleares (1.863), Cataluña (1.844) y País Vasco (1.843) y como tasas mínimas conviene resaltar Castilla la Mancha con 494, casi una quinta parte que Madrid y Extremadura con 513 por millón de habitantes.

Las tasas de incidencia para el año 1997 son de 127, por millón de habitantes en España, mientras en Italia son de 59, en Suiza de 46, en Francia de 39, en el Reino Unido de 21 y en Alemania de 10. De especial interés es, que si comparamos las tasas equivalentes, correspondientes a 1995 y 1996, en todos los países mencionados disminuyen entre un 10 y un 22%, mientras que en España lo hacen sólo en un 6%.

No obstante, a 31 de Marzo de 1998, los datos aún preliminares indicarían una disminución del 25%, continuando la tendencia descendente por tercer año consecutivo. Por primera vez desde el comienzo de la pandemia se produce una reducción del número de casos en todas las categorías de transmisión.

Así, si comparamos las tasas de incidencia entre 1996 y 1997, vemos cómo la reducción que se observa en España es ya del 21.97%, la cual, aunque menor que la de otros países de nuestro entorno, es importante. En Italia es del 33.48%, en Suiza, del 34.84%, en Alemania del 40.88% y en Francia del 42.63%

El comienzo de la terapia antirretroviral combinada, la denominada terapia antirretroviral de alta eficacia, que analizaremos más adelante, ha condicionado en gran manera este descenso en la mortalidad y en la morbilidad. Con respecto a esta última, todavía es difícil de cuantificar, pero es obvio que está influyendo de forma importante.

Terapia antirretroviral de alta eficacia:

La introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) ha supuesto un enorme avance en el tratamiento de los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

El uso de combinaciones de tres o más fármacos con la introducción de los inhibidores de la proteasa y los análogos nonucleósidos de la transcriptasa inversa como parte de la terapia combinada, son capaces de reducir de forma considerable la carga viral y permitir una repleción de linfocitos CD4+.

Todo ello ha conducido a una reducción en la mortalidad y en la tasa de hospitalización de los pacientes infectados por el VIH. Recientemente, Palella y cols. (1998) analizan los datos recogidos del seguimiento de 1.255 pacientes, con al menos una determinación de CD4+ inferior a 100, durante 42 meses en el "Estudio de pacientes en consulta" (HIV Outpatient Study) de nueve clínicas en EE.UU.

El estudio incluye pacientes desde enero de 1994 a junio de 1997 una época en la que el uso de terapia combinada que incluye inhibidores de la proteasa, aumentaba, a la vez que la profilaxis de las infecciones oportunistas se mantuvo constante.

En las **tasas de mortalidad** encontramos una caída importante durante 1996 y 1997, después de permanecer constantes durante 1994 y 1995. Así, pasaron de 29.4 por 100 personas/año en 1995 (46.9 por 100 en los atendidos por Medicaid y 24.4 por 100 los que tenían seguro privado) a 16.7 por 100 personas/año en 1996 y a 8.8 por 100 en el segundo trimestre de 1.997 (7.7 por 100 en los de seguro privado y 9.2 en los atendidos por Medicaid).

La mortalidad entre los pacientes con unos CD4+ por debajo de 50, pasó de 39.1 por 100

personas/año en el primer trimestre de 1994 a 10.7 por 100 personas/año en el segundo trimestre de 1997.

En cuanto a la **morbilidad**, la tasa de incidencia de infecciones oportunistas graves se redujo considerablemente entre 1996 y 1997. La incidencia de infecciones que definen Sida, disminuyó desde aproximadamente 50 por 100 personas/año en 1994 y 1995, a 28.6 por 100 personas/año en 1996 y a 13.3 por 100 personas/año en el último semestre de 1996, quedando ahí durante los dos primeros trimestres de 1997.

El análisis se puede resumir en el seguimiento de tres infecciones de gravedad, neumonía por *P. carinii*, complejo *M. avium* y retinitis por citomegalovirus. En 1994, la incidencia de estas tres infecciones oportunistas fue de 21.9 por 100 personas/año y en el segundo trimestre de 1997 fue de 3.7 por 100.

Estos datos revelan la importante reducción en morbilidad y mortalidad entre los pacientes con valores de CD4+ menores de 100, coincidente con el aumento en el uso de inhibidores de proteasa. Los datos reflejan la realidad en un ambiente en el que influyen distintos factores, tales como el acceso al tratamiento y las preferencias del médico para prescribir distintas opciones terapéuticas.

Todo ello permite concluir que un régimen intenso de terapia combinada, que incluya un inhibidor de la proteasa, debe ser considerado como pauta de tratamiento para el cuidado de pacientes con infección por VIH avanzada.

Como comentan Hirschel y Francioli (1998), los datos de vigilancia epidemiológica de la ciudad de Nueva York, muestran también una clara reducción en la mortalidad por Sida, con reducciones de un 29% de 1995 a 1996 y otro 44% desde 1996 a mediados de 1997.

Las cifras procedentes de otros países, como Canadá, Francia, Alemania y Suiza, indican que las reducciones en mortalidad y morbilidad de los pacientes más inmunodeprimidos, han descendido del 60 al 80% después de la introducción de la terapia de alta eficacia.

Por otra parte, recientemente Peter (1998), analiza los valores de carga viral procedentes de sus laboratorios, Specialty Laboratories, Inc. donde realizan varios miles de determinaciones mensualmente. Observan que el porcentaje de muestras menores de 400 copias ha ido disminuyendo progresivamente desde marzo de 1996 hasta julio de 1997, donde llega el estudio, a la vez que aumentaban los valores superiores a 400 copias. Menciona que una observación similar se ha visto en otros laboratorios en New York, Pennsylvania, Georgia, Florida, Missouri y California.

Todo ello está teniendo repercusiones sanitarias y sociales importantes, habiendo cambiado radicalmente la vida de los pacientes. Así, un activista comentaba: "En vez de clases para

aprender a redactar un testamento, ahora necesitamos clases para aprender a buscar empleo".

Este beneficio que se observa en el paciente avanzado, no sabemos si será similar en el paciente con menor progresión.

La facilidad de reducir la carga viral a valores indetectables, hace pensar que deberíamos tratar pacientes con un sistema inmune prácticamente normal, aún cuando en ellos, el riesgo-beneficio es desconocido, dada la relativamente lenta progresión de las infecciones sin tratamiento, los efectos colaterales, pérdida de adherencia al tratamiento, interacciones medicamentosas y efectos sobre la calidad de vida.

La reciente descripción de los problemas relacionados con el uso continuado de inhibidores de proteasa, como las lipodistrofias, con pérdida de tejido adiposo periférico y hiperlipidemia suponen trastornos que si bien pueden considerarse secundarios en una persona con peligro de la vida, no lo son en una persona joven, asintomática y con un sistema inmune conservado, que puede preocuparse por su imagen y por su futuro cardiovascular.

Por otra parte, dado que los inhibidores de la proteasa interactúan con numerosos medicamentos, necesitamos conocer más acerca de las complicaciones a largo plazo y la seguridad de las drogas que se usan para tratar el VIH. La terapia antirretroviral de alta eficacia, significa también que el paciente tiene que tomar muchas pastillas, lo que afecta negativamente a su calidad de vida, pudiendo repercutir en su adherencia al tratamiento, lo que si no se cumple, supone el riesgo de selección de mutantes resistentes. Por todo ello, se necesitan tratamientos más simples.

Ante esta situación, Lange y Richman (1998) se plantean la conveniencia de recurrir al tipo de tratamiento denominado de "inducción y mantenimiento" cuyo modelo es el tratamiento de la tuberculosis, esto sería, empezar por una terapia triple (o cuádruple o quintuple), para luego reducir el número de fármacos cuando la carga viral haya descendido a niveles mínimos, lo que indica un nivel de replicación mínimo.

A este respecto, citan dos estudios presentados en la reciente 5ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas celebrada en Chicago (1-5 de Febrero de 1998), el ensayo francés TRILEGE (ANRS 072) y el ACTG-343 en EE.UU.

En el primero, el TRILEGE, 227 pacientes *naive* cuya carga viral era inferior a 500 copias en la semana 8, se randomizaron para continuar con zidovudina / lamivudina / indinavir (AZT/3TC/IND) o cambiar a AZT/3TC o a AZT/IND después de 12 semanas de tratamiento de inducción con los tres fármacos.

En el estudio americano, ACTG-343, 309 pacientes *naive* a 3TC e inhibidores de proteasa y cuyo nivel de ARN plasmático fue inferior a 200 copias en las semanas 16, 20 y 24, fueron randomizados voluntariamente para continuar con la terapia triple o IND sólo o AZT/3TC,

después de una terapia de inducción de 6 meses con la combinación AZT/3TC/IND.

Ambos estudios tuvieron que ser suspendidos prematuramente ya que la tasa de fallos juzgados desde el punto de vista de los datos de laboratorio, fue considerablemente mayor en las ramas sometidas a terapia de mantenimiento, en comparación con los que siguieron en terapia de inducción.

No obstante, Lange y Richman (1998) piensan que esos resultados no invalidan el concepto de inducción-mantenimiento, dado que posiblemente en el TRILEGE, el período de inducción fue extremadamente corto, ya que en 12 semanas no se consigue suprimir la carga viral a niveles mínimos, aún cuando un 72% estuviera en niveles inferiores a 50 copias.

En el ACTG 343 la duración de la terapia de inducción fue doble, pero la mayoría de los pacientes no eran *naive* a AZT y la presencia de resistencias al AZT hacía predecir el fallo temprano de la terapia de mantenimiento con AZT/3TC.

Posiblemente para que este esquema terapéutico pueda ser válido, será necesario usar un período de inducción más prolongado o usar drogas más potentes o al menos otra clase de medicamentos frente a los cuales sepamos que no existen resistencias.

Por otra parte, conviene constatar que la mayoría de los pacientes de estos ensayos clínicos no tuvieron reactivación inmediata del virus, lo que hace sospechar que pueda existir una subpoblación de pacientes que puedan responder bien a la terapia de mantenimiento, hasta con la terapia actualmente en uso.

En el ensayo clínico INCAS, Hall y cols. (1998) siguen 5 pacientes *naive* que comenzaron tratamiento con AZT/didanosina/Nevirapina, abandonaron la didanosina durante al menos 6 semanas después de alcanzar una carga viral por debajo del límite de detección (menos de 20 copias), manteniendo estos bajos niveles durante todo el tiempo de abandono del ddI.

Estos casos, no serían "pruebas del concepto", ni sería recomendable continuar con intentos de inducción-mantenimiento en la práctica clínica hasta que los ensayos clínicos correspondientes permitan estimar los riesgos y beneficios de varias estrategias de inducción-mantenimiento. Si no, podemos estar sometiendo al paciente a asumir riesgos innecesarios.

Los recientes trabajos que detectan persistencia del VIH aún después de la terapia de alta eficacia, no parecen apoyar la disminución de la terapia en ningún momento. Sin embargo, como apuntábamos antes, serán necesarias nuevas estrategias, para tratar de solventar los problemas que plantean los actuales regímenes terapéuticos.

Entre estos problemas nos encontramos con fallos para el control de la viremia, que se presentan en un 40-50% de los casos, en los cuales es urgente definir una estrategia terapéutica.

¿Cómo y cuándo medir las resistencias?, ¿cuándo cambiar el tratamiento o suprimirlo? Hay que pensar que el descenso en mortalidad y morbilidad que hemos analizado anteriormente, se ha producido a pesar del control incompleto de la viremia, lo que sugiere que los inhibidores de la proteasa pueden hacer efecto aún sin suprimir el virus, posiblemente porque los virus resistentes que aparecen tengan una menor capacidad de replicación, a partir de una menor adaptación biológica.

Según acaban de publicar Kaufmann y cols. (1998), con los inhibidores de la proteasa, los niveles de CD4+ suben aún cuando la viremia no se suprime, lo que indica que la terapia de alta eficacia debe continuarse independientemente del efecto sobre la viremia, al menos hasta que se disponga de un tratamiento más eficaz.

Zhang y cols. (1998) estudian la cinética de la repoblación de células CD4+ en el tejido linfóide tras el tratamiento con terapia de alta eficacia. Demuestran que los mecanismos de renovación linfocitaria en el adulto, que operan a toda su capacidad antes de la infección, no son capaces de asumir el aumento de la demanda, ocasionado por la pérdida de las células infectadas de forma productiva. Tras el tratamiento se produce un aumento de células CD4+, CD45RA+, lo que indica que los mecanismos de renovación no han sido dañados de forma irreparable, aún en estadios tardíos de la infección y que las poblaciones de células T, CD4+ pueden ser restauradas parcialmente mediante el control de la replicación activa aún cuando no se consiga la erradicación del VIH-1.

Hasta ahora pensábamos que el tratamiento fallaba cuando la carga viral aumentaba. Ahora parece que el tema es más complejo. Se ha visto en algunos casos, como sintetiza el nuevo concepto expresado por Mellors, que "el fallo del tratamiento no es sinónimo de fallo clínico", aún cuando en algún momento estos pacientes progresarán. Es posible que algunos pacientes desarrollen mutantes resistentes a los medicamentos con capacidad reducida para destruir el sistema inmune. Hellenstein sugiere que el tratamiento pueda estimular la producción de CD4+ directamente, por lo que la extensión del daño en el sistema inmune determinaría la respuesta al tratamiento. Esto iría en contra del principio generalmente admitido de que los antirretrovirales actuarían impidiendo que el VIH matara las células CD4+.

Como decía Ashley Haase en la Ceremonia Inaugural de la Conferencia de Chicago, ya citada, los mecanismos patogénicos del Sida son más complejos de lo que imaginábamos.

Por su parte, Lange y Richman en el artículo anteriormente citado, llegan a la misma conclusión al abordar los problemas más recientes relacionados con la terapia antirretroviral: "se hace patente una vez más que el VIH es una nuez dura de cascar, y que soluciones simples basadas en hipótesis simplistas con respecto a la enfermedad, no parece probable que ofrezcan los resultados apetecidos y que tendremos que intentarlo con mayor tesón".

No obstante, hay que reconocer que en un periodo de tiempo muy breve hemos avanzado extraordinariamente y que con un mayor esfuerzo conseguiremos controlar la enfermedad en un

futuro cercano mediante el tratamiento.

Sin embargo debemos tener muy claro que el control de la infección, último bastión frente a la epidemia no se conseguirá hasta tanto dispongamos de una vacuna. Para paliar sus efectos y disminuir la transmisión, tenemos que no olvidar las medidas preventivas y hacer un esfuerzo mucho mayor en potenciarlas.

Bibliografía:

- 1.- Henderson, L. y Arthur, L. National Institutes of Health. Publicación 94-1536. 1994.
- 2.- Vila, J., Nugier, F., Bargues, G. et al. Absence of viral rebound after treatment of HIV-infected patients with didanosine and hydroxycarbamide. *Lancet*, 1997;350:635-636.
- 3.- Lori, F., Jessen, H., Malykh, A.G. et al. Targeting a cellular factor (by hydroxyurea) controls HIV-1 replication and viral resistance. Second Annual Meeting. Institute of Human Virology. September 15-21. Baltimore. Abstract 188.
- 4.- Fauci, A. Cita en Science. *AIDS Research*. HIV Suppressed long after treatment. 1997; 277:1927.
- 5.- Palella, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N.Engl.J.Med.*, 1998; 338:853-860.
- 6.- Hirschel, B. and Francioli, P. Progress and problems in the fight against AIDS. *N.Eng. J.Med.*, 1998;338:906-908.
- 7.- Peter, J.B. Declining HIV RNA viral loads in the United States. *J.Acq. Immun. Def.Synd.*, 1998;17:186.
- 8.- Lange, J.M.A. and Richman, D.D. The limitations of simplicity. *Antiviral Therapy*, 1998;3:4-6.
- 9.- Kaufmann, D. Pantaleo, G., Sudre, P. et al. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet*, 1998;351:723-724.
- 10.- Zhang, Z., Notermans, D. W., Sedgewick, G. et al. Kinetics of CD4+ T cell repopulation of lymphoid tissues after treatment of HIV-1 infection. *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 1998;95:1154-1159.
- 11.- Luciw, A. P. Human immunodeficiency viruses and their replication. En *Fundamental Virology* (B. Fields, D.M. Knipe and M. Howley, eds.). Lippincott-Raven. Philadelphia. 1996. Ch. 27, pp. 845-916.

Implicaciones clínicas de las resistencias a los antirretrovirales

Dr. Rafael Nájera Morrondo

*Este trabajo ha sido publicado en Pub.Of.SEISIDA. Mayo, 1999

En el tratamiento de la infección por VIH/SIDA debemos tener en cuenta la existencia de mutaciones naturales de resistencia en pacientes no sometidos a tratamiento antirretroviral, como consecuencia de la variabilidad del virus y sus polimorfismos.

Resistencias naturales:

Como demostramos en relación con ddC, d4T, piridinonas y nevirapina (Nájera et al., 1994, 1995), (1,2) esta resistencia se detectó en una época en la que estas drogas no se habían introducido en nuestro país ni en ensayos clínicos, lo que indica que eran resistencias naturales o primarias.

Mohri et al.(1993), (3) habían demostrado su existencia frente a la ZDV, pero al proceder los pacientes de un medio donde se había usado esta droga de forma profusa, podrían ser resistencias transmitidas, como había descrito Erice et al. (1993), (4).

Transmisión de cepas resistentes:

Por tanto hay que tener en cuenta también la transmisión de cepas resistentes, documentada en numerosas publicaciones con respecto a ZDV y nevirapina en relación con distintas vías de transmisión: heterosexual, homosexual, niño a niño, madre a hijo y uso de drogas por vía por vía parenteral, como recogimos en una reciente revisión (Nájera, 1997),(5).

La transmisión de cepas resistentes ha aumentado en los últimos años, como es lógico, debido al uso cada vez más amplio de los tratamientos antirretrovirales. Así, Mayers et al. (1995),(6) describieron el aumento del porcentaje de cepas resistentes a la ZDV en pacientes en el momento de la seroconversión. En Suiza y EE.UU., en tres cohortes distintas, el porcentaje global de pacientes con cepas que mostraban mutación en posición 215, entre los seroconvertidores analizados fue del 11 al 15 %. En 1988-1990 fue del 3 % incrementándose hasta el 8 % en 1992

y al 19 % en 1993-1994 en pacientes que no habían recibido tratamiento.

En España, Villahermosa et al. (1998),(7) encuentran un 14.2 % en pacientes sin tratamiento y un 72.6 % en pacientes tratados, siendo las mutaciones, correspondientes a zidovudina, lamivudina, zidovudina y lamivudina, zidovudina y zalcitabina y zidovudina y didanosina. Gómez Cano et al. (1998),(8) encuentran resistencias en pacientes naive en un 13.3 % de los pacientes analizados, sin diferencias en los porcentajes entre 1993 y 1997.

En Luxemburgo, Fontaine et al. (1998),(9) encuentran un 12 % de virus con mutaciones de resistencia en pacientes naive, abogando por la realización de pruebas de determinación de resistencias antes de comenzar el tratamiento, con objeto de seleccionar el más eficaz.

En relación con la transmisión perinatal, se han descrito hasta un 29 % de resistencias en las madres a término en aquéllas que usaron profilaxis con zidovudina, especialmente en aquéllas que usaron el medicamento antes del embarazo (Mayers, 1998),(10).

Multirresistencias:

Con respecto a las multirresistencias, (MR), Kavlick et al. (1998),(11) describen la presencia de la mutación Q151M en un 17 % de pacientes sometidos a terapia combinada durante largos períodos de tiempo, con mutaciones asociadas, en posiciones A62M, V75I, F77L y F116Y. Schmit et al. (1998),(12) describen en Europa una prevalencia del 3.5 % con mutaciones típicas V75F, F77L, F116Y y Q151M, así como la nueva S68G. Fenotípicamente presentaban alta resistencia a ZDV, ddI, ddC, d4T y resistencia parcial a 3TC. Mostraban progresión rápida, bajos CD4 y VIH avanzado. De Jong et al. (1999), (13) describen un 3 % de 92 pacientes, con MR, mostrando mutaciones T215Y y N67-E/S y una inserción de dos aminoácidos entre los codones 68 y 69. Fenotípicamente mostraban alta resistencia a ZDV, 3TC y d4T y moderada a ddI y ddC (en dos pacientes).

Muy recientemente Loveday et al. (1999),(14) describen los primeros resultados de su programa de genotipado de transcriptasa inversa y proteasa en el Reino Unido, para seleccionar la terapia antirretroviral óptima. En él observan una alta prevalencia de las mutaciones asociadas con multirresistencias descritas por Kemp y Bloor (1997),(15) en posiciones R211K, L214F y M184V con respecto a resistencia de alto nivel a zidovudina y lamivudina. Así, en pacientes tratados (sometidos al menos 6 meses a terapia con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y 3 meses de inhibidores de proteasa, anterior a otro régimen terapéutico) encuentran un 40 % de pacientes con las tres mutaciones y sin embargo una proporción muy baja de presencia del complejo Q151M de MR, lo que está de acuerdo con las tasas del 1.4 % descritas previamente en Europa (España, Holanda, Suiza y Francia) por Van Vaereghergh et al. (1998),(16).

Sin embargo en Suecia, Leoncini et al., (1998),(17) encuentran una tasa baja de presencia de

mutaciones R211K y L214F, lo que indica la necesidad de estudios más amplios y en distintas zonas geográficas, abogando por la realización de estudios de investigación de la prevalencia de mutaciones de resistencia en distintas poblaciones.

Nosotros en España, (Villahermosa y cols., 1999),(18) hemos encontrado también una tasa alta (22 %) de multirresistencias asociadas a la presencia de mutaciones en posiciones 184, 211 y 214 en pacientes multitratados. En un estudio, en 8 pacientes con mutación de resistencia en posición 184, se detectó la asociación con 211 y 214 en 6 de ellos (75 %). Independientemente de la 184, la presencia de mutación en posición 211 ó 214 fue del 57 % en pacientes "naive" y próxima al 100 % en pacientes multitratados. La combinación de las dos mutaciones fue del 43 % en los pacientes "naive" y del 50 % en los multitratados.

Transmisión de cepas multirresistentes:

Recientemente, Hetch et al. (1998),(19) describen la transmisión sexual de una variante resistente a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa: zidovudina, lamivudina, saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir. Esto refleja, como hemos comentado, el uso cada vez mayor de diferentes antirretrovirales y más recientemente la existencia de pacientes muy tratados en la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

El contagio se produjo a través de un único contacto de penetración anal sin protección. De ahí, que la posibilidad de que las mutaciones relacionadas con la resistencia puedan comprometer la adaptación biológica (viral fitness) y por tanto prevenir la transmisión puede ser contrarrestada por la capacidad de mutaciones compensatorias para restaurar la capacidad de replicación de los virus resistentes.

Este caso, por tanto, como comentan Cohen y Fauci (1998),(20) no debe ser visto como una anécdota esotérica, sino como una llamada de atención sobre frentes múltiples en la batalla frente al VIH.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la transmisión se realiza aún en pacientes sometidos a terapia antirretroviral de alta eficacia (Zhang et al., 1998),(21) por lo que esos pacientes con viremia plasmática indetectable y en los que el virus no pudo ser detectado ni en plasma ni en fluido seminal, pueden ser capaces de transmitir el virus si no aplican las medidas preventivas de sexo seguro. En los siete pacientes a que hace referencia el trabajo, se detectó ADN de VIH-1 en células tanto de sangre periférica como del semen. En dos de ellos, las células seminales contenían provirus con capacidad de replicación, inducibles para la producción de virus con características fenotípicas típicas de las cepas de VIH-1 transmitidas por vía sexual (uso del correceptor CCR-5, macrófago-trópicas o de tropismo dual), según revisan Haase y Schacker (1998),(22).

Detección de mezclas con variantes resistentes minoritarias y su selección:

Las cepas resistentes pueden detectarse como poblaciones minoritarias, para lo cual es importante el uso de la tecnología adecuada que permita la detección de mezclas de variantes salvajes (wild type) y resistentes y que hemos estudiado recientemente mediante secuenciación automática y LiPA(7), aportando un sistema de evaluación y representación de claridad, para ser evaluado con facilidad por el médico clínico y le ayude a tomar decisiones en la elección terapéutica.

Condra et al., (1997),(23) ya describió el significado clínico de variantes de resistencia, aun cuando representaran menos del 1 por 1.000 en la población global del paciente.

De Jong, et al., (1996),(24) describieron en relación con la mutación en posición 181, asociada con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, (ITINN) la facilidad y rapidez con que una mutación natural (cisteína en vez de tirosina), observada en un paciente, como población minoritaria se seleccionó rápidamente, en dos semanas, al someterlo a tratamiento con nevirapina, convirtiéndose en la subpoblación predominante.

Recientemente, nosotros hemos observado la rapidez de selección de mutaciones en posición 103, de resistencia a ITINN) a veces pudiendo detectar poblaciones minoritarias resistentes pretratamiento, cambiando de AAA (lisina) a AAC o AAT (asparagina) en pocas semanas (Villahermosa y cols., 1999),(25) y de la misma forma lo hemos observado en la evolución pacientes con respecto a mutantes de resistencia frente a inhibidores de proteasa (Cuevas et al., 1999),(26).

Adherencia:

Favoreciendo la selección más o menos rápida de poblaciones virales resistentes, encontramos el fenómeno psicológico-social de la mala adherencia terapéutica de los pacientes, favorecido por la complejidad de los tratamientos y el gran número de medicamentos a tomar (10 a 20 píldoras por día y algunas veces hasta 40). Eldred et al. (1998),(27) publican que sólo un 60 % de los pacientes toma más del 80 % de los antirretrovirales que se le prescriben en una semana.

Por otra parte, Van Roon et al., (1999),(28) describen una discontinuación del tratamiento inicial de la terapia antirretroviral de alta eficacia, de un 25 % pacientes/año y una asociación entre cifras más bajas de linfocitos CD4+ y discontinuación de la terapia. Esto podría explicarse dado que una cifra baja de CD4+ es un indicador de progresión, resultado de múltiples ciclos de replicación viral y por tanto pueda dar lugar a la selección de cepas resistentes, condicionando una terapia inicial menos eficaz y mayor intolerancia a la terapia.

La mala adherencia se ha analizado como un factor importante asociado con el mal progreso

del paciente, pero según los resultados comentados anteriormente, podría ser una consecuencia de la baja eficacia o ineficacia del tratamiento y por tanto, de la falta de sensación de mejoría del paciente, como consecuencia de las resistencias y la intolerancia medicamentosa, más que un factor favorecedor de su selección.

En la 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, celebrada recientemente en Chicago, se ha descrito lo que pudiera considerarse como una herejía. Lori et al., (1999),(29) aportan los primeros resultados de la interrupción del tratamiento antirretroviral en 3 pacientes con viremia estable (10^4 - 10^5), tratados con TAAE conteniendo hidroxiurea, según el siguiente esquema: 3 semanas de tratamiento, 1 semana de interrupción, 2 ciclos de tres meses de tratamiento seguidos de interrupciones e iniciación tan pronto como se produce el rebote (5.000 copias). La viremia se hizo indetectable (menor de 400 copias) después de cada iniciación de la terapia y los intervalos libres de rebote se fueron extendiendo, desde 7 días a 14 y luego hasta 37, durante las tres interrupciones. Estos datos indican que las interrupciones seriadas del tratamiento pueden prolongar el rebote viral en el hombre. Por otra parte, experimentos similares en macacos rhesus con SIV permitieron controlar la replicación viral en ausencia de terapia.

En otro paciente, Lisziewicz, J. et al., (1999),(30), cuyo tratamiento (hidroxiurea, ddI e indinavir) comenzó muy precozmente, antes de la seroconversión total y con 80.000 copias de carga viral, se produjo un rebote al suprimir el tratamiento, pero en una segunda interrupción no se produjo rebote ni durante 551 días a la discontinuación permanente, tras 176 días de tratamiento. Se observó, además una normalización del cociente CD4/CD8. No se detectaron anticuerpos neutralizantes, pero sí una fuerte respuesta en linfocitos citotóxicos CD8, durante los dos años de seguimiento. No se consiguió erradicar el virus, sin embargo en momentos tan precoces de inicio de tratamiento, la inmunidad celular, al parecer, fue capaz de controlar el virus después de la discontinuación del tratamiento.

Pautas terapéuticas óptimas:

Por otra parte, hay que tener en cuenta que no siempre se usa una pauta terapéutica correcta. Así en una encuesta reciente de Bartlett et al. (1998),(31) se indica que un 25 % de los pacientes que comienzan tratamiento antirretroviral eran asignados a pautas terapéuticas no consideradas como óptimas, por las pautas de consenso.

Estudios de resistencias en poblaciones y en el paciente:

Todo lo anteriormente expuesto indica que las resistencias son un fenómeno natural de magnitud importante y creciente, al menos en algunas poblaciones muy tratadas, que la transmisión de cepas resistentes y multirresistentes es también importante no sólo desde el punto de vista individual sino desde el de la salud pública, ya que su frecuencia se describe cada vez con

mayor profusión. Por otra parte conviene tener en cuenta la existencia de mezclas de variantes salvajes y resistentes, las cuales por la presión selectiva de ciertas drogas pueden con rapidez dominar la población global.

Recientemente Durant et al., (1998),(32) aportan los primeros resultados del estudio VIRADAPT en el cual se ofreció a pacientes con fallo terapéutico y una carga viral superior a 10.000 copias y un tratamiento previo de al menos 6 meses con análogos de nucleósidos y 3 meses con inhibidores de proteasa. Se establecieron 2 brazos, en uno de los cuales el tratamiento se modificó acorde con los resultados de las pruebas de determinación de resistencias y el otro, según las recomendaciones establecidas. A los seis meses se comprobó que los guiados por las resistencias tenían un 39.1 % de cargas virales indetectables, mientras en el otro brazo la proporción era sólo del 9.5 %.

Estos datos aportan evidencia para recomendar la realización de pruebas de resistencias a los antirretrovirales a los pacientes antes de comenzar el tratamiento, así como a los tratados, antes de seleccionar el tratamiento, para asegurar la mayor eficacia, tanto de la terapia inicial como de las siguientes combinaciones terapéuticas. Por otra parte, debería aplicarse a los otros casos en que pueden ser de utilidad: estudios epidemiológicos de incidencia y/o prevalencia, terapia en embarazadas para control de la transmisión vertical, profilaxis post-exposición (aún cuando en este caso, por la urgencia, debe instaurarse el tratamiento que parezca más adecuado, y posteriormente modificarlos, de acuerdo con el resistograma).

Existen en este momento varios estudios en marcha, algunos citados en esta revisión (14) y otros como el Ensayo NARVAL (ANRS 088,1999),(33), en desarrollo en Francia, así algunos otros, para una validación más precisa de la aplicación de las técnicas de medida de resistencias a la decisión terapéutica.

Hoy día, el problema de las resistencias se transforma, pues, en un problema de salud pública, según comentan Wainberg y Friedland (1998),(34), indicando que la "identificación de la resistencia al VIH en pacientes no tratados previamente tiene un gran significado clínico y de salud pública, especialmente si los antirretrovirales existentes son ineficaces frente a las cepas resistentes, presentes en la infección primaria.

Así, como comentan Friedman et al., (1998),(35) "los médicos tienen la obligación de conocer la presencia de cepas resistentes en sus pacientes y la magnitud de su transmisión a otros". Para ello, es necesario disponer de perfiles de resistencia en la población e individualmente en el seguimiento del paciente de forma sistemática. Todas estas pruebas de determinación de resistencias deberán, además de constituir herramientas para el conocimiento del problema, convertirse en un imperativo ético de tipo práctico. En este sentido es conveniente recordar como dice Mayers (1998),(10), que el costo de las pruebas de resistencia es menor que el de un mes de terapia antirretroviral combinada.

Bibliografía:

- 1.- Nájera, I., Richman, D.D., Olivares, I. et al. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res.Hum.Retrov.*,1994;10:1479-1488.
- 2.- Nájera, I., Holguín, A., Quiñones-Mateu, M. E. et al. *pol* Gene quasispecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J.Virol.*,1995;69:23-31.
- 3.- Mohri, H., Singh, M.K., Ching, W.T.W. et al. Quantitation of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the blood of treated and untreated patients. *Proc. Natl. Acad.Sci.*,1993;90:25-29.
- 4.- Erice, A., Mayers, D.L., Strike, D.G. et al. Brief Report: Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *New. Engl. J. Med.*, 1993; 328:1163-1165.
- 5.- Nájera, R. Resistencias a los antirretrovíricos de uso clínico. *Pub. Of. SEISIDA*,1997;8:57-62.
- 6.- Mayers, D.L., Yerly, S., Perrin, L. et al. Prevalence and clinical impact of seroconversion with AZT-resistant HIV-1 between 1988 and 1994. 2nd. National Conference on Human Retrovirus. Abstract 385. 1995. Washington.
- 7.- Villahermosa, M.L., Contreras, G., Pérez-Alvarez, L. et al. Evaluation of mixtures of wild-type HIV-1 and HIV-1 with resistance point mutations against reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy*,1998;3:221-227.
- 8.- Gómez Cano, M., Rubio, A., Puig, T. et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS*,1998;12:1015-1020.
- 9.- Fontaine, E., Lambert, Ch., Servais, J. et al. Fast genotyping detection of drug resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene of treatment-naïve patients. *J. Hum. Virol.*, 1998; 1:451-456.
- 10.- Mayers, D. Drug -resistant HIV-1. The virus strikes back. *JAMA*,1998;279:2000-2002.
- 11.- Kavlick, M.F., Wyvill, K., Yarcoan, R. et al. Emergence of multi-dideoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants, viral sequence variation, and disease progression in patients receiving antiretroviral chemotherapy. *J. Inf. Dis.*, 1998;177:1506-1513.

12.- Schmit, J.C., Van Laethem, K., Ruiz, L. et al. Multiple dideoxynucleoside analogue-resistant (MddNR) HIV-1 strains isolated from patients from different European countries. *AIDS*,1998;12:2005-2015.

13.-De Jong, J.J., Goudsmit, J., Lukashov, V.V. et al. Insertion of two amino acids combined with changes in reverse transcriptase containing tyrosine-215 of HIV-1 resistant to multiple nucleoside analogs. *AIDS*,1999;13:75-80.

14.- Loveday, C., Devereux, H., Hockett, L. et al. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS*,1999;13:627-628.

15.- Kemp, S. and Bloor, S. Two distinct mutational pathways in HIV-1 RT confer zidovudine/lamivudine dual resistance. International Workshop on HIV Drug Resistance, treatment strategies and eradication. St. Petersburg, Florida, June 1997. (Abstract 11).

16.- Van Vaerengergh, K., Van Laethem, K., Albert, J. et al. Prevalence of multinucleoside drug resistance (Q151M) among European HIV-1 infected patients receiving combinations of nucleoside analogues. 2nd. International Workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Lake Maggiore, Italy, June 1998 (Abstract 69).

17.- Leoncini, F., Corsi, P., Pozzi, M. et al. Prevalence of resistance to drugs in HIV-naive patients. Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV infection (Abstract P34) *AIDS*,1998;12 (suppl 4):S26.

18.- Villahermosa, M.L., (en preparación).

19.- Hetch, F.M., Grant, R.M., Petropoulos, Ch.J. et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N.Engl. J.Med.*, 1998; 339:307-311.

20.- Cohen, O.J. and Fauci, A.S. Transmission of multidrug resistant human immunodeficiency virus - The wake-up call. *N.Engl.J.Med.*,1998;339:307-311.

21.- Zhang, H., Dornadula, G., Beumont, M. et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N.Eng.J.Med.*,1998; 339:1803-1809.

22.- Haase, A.T. and Schacker, T.W. Potential for the transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. *N.Eng.J.Med.*,1998;339:1846-1847.

23.- Condra, J.H., Holder, D.J., Graham, D.J. et al. Genotypic of phenotypic susceptibility testing may not predict clinical responses to indinavir (Abstract). International Workshop on HIV

drug resistance, treatment strategies and eradication. *Antiviral Therapy*. San Diego, 1997:31-2.

24.- De Jong, M.D., Schuurman, R., Lange, J.M.A. et al. Replication of a pre-existing resistant HIV-1 subpopulation *in vivo* after introduction of a strong selective drug pressure. *Antiviral Therapy*, 1996;1:33-41.

25.- Villahermosa, M.L. et al. (Comunicación personal).

26.- Cuevas, M.T. et al. (Comunicación personal).

27.- Eldred, L.J., Wu, A.W., Chaisson, R.E. et al. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Human Retrovirus*, 1998;18:117-125.

28.- Van Roon, E.N, Verzijl, J.M., Juttman, J.R. et al. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy (HAART) and its determinants. *J. Acq. Imm. Def. Synd.*, 1999; 20:290-294.

29.- Lori, F., Zinn, D., Varga, G. et al. Intermittent drug therapy increases the time to HIV rebound in humans and induces the control of SIV after treatment interruption in monkeys. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999. (Abstract 401).

30.- Lisziewicz, J., Rosenberg, E., Lieberman, J. et al. Immune control of HIV after suspension of therapy. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999. (Abstract 351).

31.- Bartlett, J.G. and Volberding, P.A. US national survey of antiretroviral prescribing practices. Presented at the 12th International Conference on AIDS, Geneva, June 28 - July 3, 1998 (abstract).

32.- Durant, J., Clevenbergh, P., Halfon, P. et al. Can HIV genotype determination be useful for individualized adaptation in antiretroviral therapy: The VIRADAPT french study. 4th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow, U.K. *AIDS*, 1998;12(suppl 4):S16.

33.- Essai ANRS 088 "NARVAL". *ANRS Information*, n° 27. Janv/Fev., 1999.

34.- Wainberg, M.A. and Friedland, G. Public Health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA*, 1998;279:1977-1983.

35.- Friedman, S., Wainberg, M.A. and Drucker, E. Therapeutic ethics and communities at risk in the presence of potential mutation to resistant strains to HIV antiviral medications. *AIDS*, 1998;12:2089-2093.

Tuberculosis y toxicomanía

Dr. C.A Lobo Barrero

Dra. E. Pérez Escolano

Hospital de Jerez de la Frontera. S de Neumología
Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis

La infección tuberculosa en el hombre se produce en la mayoría de los casos por la llegada a su organismo del bacilo de Koch, vehiculizado en el aire inhalado cuando éste está contaminado con núcleos goticulares que contienen bacilos, que el enfermo tuberculoso ha nebulizado a su alrededor principalmente al toser, aunque también puede hacerlo al hablar, reír, cantar o estornudar. Esta transmisión aérea condiciona que sea muy fácil para el hombre infectarse, cuando el sujeto reside en un país como España donde la tuberculosis (TB) bacilífera es un fenómeno relativamente frecuente, con tasas en el año 1996 de 37,4 nuevos casos por 100.000 habitantes (1).

Afortunadamente, en la gran mayoría de los casos, el bacilo queda encapsulado en pequeños focos quiescentes, que no progresan ni determinan la enfermedad; el fenómeno de infección cursa asintóticamente, sólo sabemos que el sujeto ha sido infectado, es decir, tiene bacilos vivos en estado latente en alguna parte de su organismo, porque reacciona a la tuberculina.

Se estima que una minoría, en torno al 10 % de las personas infectadas, no son inmunológicamente capaces de detener la infección y ésta progresa a enfermedad. Si lo hace en el sujeto recientemente infectado se denomina TB postprimaria, y si lo hace más tardíamente, TB de reactivación endógena. El 90 % de los sujetos, por el contrario, con buena respuesta inmunológica convivirán con el bacilo sin llegar a desarrollar nunca la enfermedad.

Los factores que favorecen el paso de infectado a enfermo dependen por una parte de la virulencia y cantidad de bacilos recibidos, y por otra parte del estado del receptor; procesos como desnutrición, alcoholismo, enfermedades debilitantes, diabetes, neoplasias o silicosis, siempre han sido consideradas como factores de riesgo (FdR) que elevan sensiblemente el riesgo de enfermar. En el momento actual estos factores de riesgo en parte han perdido su importancia y el mayor riesgo de enfermar de TB se da en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en sujetos toxicómanos. Ambas situaciones condicionan una marcada depresión de la inmunidad celular, responsable principal del paso del sujeto de infectado a enfermo (2).

También aumenta el riesgo de recibir bacilos, y por tanto de infectarse o enfermar, en personas que se encuentran en determinadas situaciones de riesgo (SdR), donde con relativa frecuencia pueden convivir con enfermos bacilíferos, bien en ambiente familiar, laboral, colectivos cerrados como asilos, prisiones, cuarteles, voluntarios o trabajadores de colectivos cerrados, guarderías, sanitarios, etc. En estas SdR es muy importante que el sujeto infectado no llegue a desarrollar la

enfermedad, no sólo por su salud personal, sino para no transmitir fácilmente la enfermedad al colectivo con el que diariamente convive muchas horas y que frecuentemente son inmunodeprimidos o niños, en los cuales la infección puede fácilmente progresar a enfermedad.

La TB es una enfermedad frecuente entre los sujetos toxicómanos (3), ya que este grupo poblacional tiene una tasa de infectados del 56 %, es decir el doble de la población normal (4) y presenta RdR añadidos como hepatopatía, desnutrición, hábito tabáquico, también con frecuencia se encuentra en SdR como hacinamiento, indigencia o prisión, propicias para recibir bacilos. Todos estos condicionantes actúan disminuyendo su inmunidad celular (5), por lo cual su riesgo de enfermar de TB se estima en 10 veces más elevado que la población normal.

La declaración individualizada de TB normalmente incluye la toxicomanía como FdR, pero únicamente referida al usuario de drogas por vía parenteral (UDVP), lo cual condiciona la no inclusión de los consumidores por otras vías y de los Ex UDVP (6). En el reciente trabajo multicéntrico PMIT que caracteriza más de 10.000 nuevos casos de TB, el 6,1 % de los casos de TB se diagnostica en sujetos ADVP, 7,7 % de casos aparecen como EX UDVP, 4,2 % dicen ser usuarios de drogas por otras vías (7) y 11,6 % son alcohólicos, grupo también marcadamente inmunodeprimido (8).

Dada la elevada frecuencia de la TB en el colectivo de toxicómanos y la fácil contagiosidad o transmisión de la misma (9) es muy importante que los responsables, trabajadores y voluntarios que trabajan y conviven con el colectivo conozcan perfectamente las características de la TB tanto en fase de infección como de enfermedad activa o residual; estos aspectos se desarrollarán lo más ampliamente posible en este taller de TB del VI Encuentro Nacional sobre Drogodependencias y su Enfoque Comunitario.

El screening de infección y enfermedad entre toxicómanos, trabajadores y voluntarios se basa en la realización de la prueba de Mantoux, baciloscopia de esputo y RX de tórax, complementadas con test de anergia celular en los VIH + con Mantoux negativo (10).

El test de Mantoux o prueba de la tuberculina, aunque es una técnica sencilla de realizar, requiere adiestramiento y experiencia por parte del ATS/DUE encargado de realizarla. En España, la tuberculina recomendada es la PPD-RT23 con biopotencia de 2 UT vehiculizada en 0,1 ml, que se inyecta intradérmicamente en la cara dorsal o ventral del antebrazo. Es importante el vigilar cuidadosamente la conservación de la tuberculina (11), precisión de la cantidad inyectada, realizar una única lectura a las 72 horas, palpación y medición de la induración, y su expresión siempre en mm y no en cruces, o con las palabras positivo o negativo. A pesar de ser una técnica sencilla, los errores son muy frecuentes y por ello debe realizarla personal sanitario previamente reciclado y dominando la técnica (12).

Los sujetos testados con induraciones menores de 5 mm se consideran Mantoux negativo. Si presentan placa de tórax sin lesiones y baciloscopia negativa, se estiman como no infectados ni

enfermos, pueden incorporarse al colectivo o programa, siendo aconsejable, al igual que entre los trabajadores sanitarios, repetir el Mantoux cada dos años o antes si entre el colectivo se diagnostica algún nuevo caso de TB con el que haya habido convivencia o contacto estrecho. El estudio de contactos debe realizarse siempre que se detecte un caso de TB dentro del colectivo (13).

Las induraciones iguales o superiores a 5 mm son consideradas como Mantoux positivos, en ellos debe descartarse la TB activa con el correspondiente estudio clínico, radiológico y bacteriológico (baciloscopia y si hubiera sospecha clínico-radiológica también cultivo de esputo). Si el estudio no detecta TB activa, ni existen indicios de hepatopatía activa debe informarse al infectado de su riesgo elevado de desarrollar la enfermedad y contagiarla en su entorno. Consecuentemente debe ofrecérsele un tratamiento preventivo de TB o quimioprofilaxis (QP) si previamente no la ha realizado, con una duración mínima de seis meses (14).

Dada la posible hepatotoxicidad de la Hidrazida debe advertirse sobre la conveniencia de no ingerir alcohol, y sistemáticamente, aún en ausencia de antecedentes de hepatopatía, debe realizarse control de enzimas hepáticas a las tres semanas de iniciado el tratamiento. Posteriormente, se repetirá únicamente si apareciera sospecha clínica de yatrogenia o si la 1ª determinación presentara valores superiores a la normalidad

En los sujetos VIH positivos, con bajos valores de linfocitos CD4, por su frecuente situación de anergia celular, el Mantoux negativo es de escasa fiabilidad y debe ratificarse la situación de anergia con otros antígenos. El mayor riesgo del paciente VIH+ de enfermar de TB obliga a ser más meticuloso en el momento de descartar la TB activa y mucho más exigente en el cumplimiento de la QP, que si se realiza únicamente con hidrazida debe prolongarse hasta 12 meses con el correspondiente control hepático.

Si el screening de TB previo al ingreso detecta algún caso de TB activa, cosa no infrecuente si el estudio se realiza por centro especializado, debe demorarse el ingreso en el colectivo cerrado hasta que con el tratamiento quimioterápico (QT) se haya conseguido la negativización bacteriológica de su esputo, es decir la no contagiosidad de su TB, y se garantice el seguimiento y cumplimentación del tratamiento realizado con pauta directamente observada (DOT) por los responsables del programa.

Muchos casos de TB en el colectivo de toxicómanos y de VIH+ son evitables si el infectado realiza correctamente la QP prescrita. Afortunadamente, los casos de enfermedad también son perfectamente curables si el afectado realiza correctamente el QT (15)(16).

La larga duración de ambos tratamientos, el estado asintomático del infectado y del enfermo y la especial personalidad del toxicómano hacen muy difícil la cumplimentación de estos largos tratamientos si el facultativo y los responsables de los programas, de manera coordinada, no logran la necesaria adherencia del paciente. Seropositivos, toxicómanos, indigentes y alcohólicos son los grupos que presentan mayores tasas de abandono (17)(18).

Para este grupo de pacientes incumplidores la OMS, asociaciones internacionales (ATS, UICTER) y numerosos expertos aconsejan realizar terapias con toma de medicación observada (DOT) (19) (20) (21) (22), tanto para el tratamiento curativo del enfermo (QT) como para el preventivo del infectado (QP). Estas terapias DOT pueden perfectamente realizarse en los centros de rehabilitación o en programas de metadona (23), con observación directa de la toma de los fármacos por el personal sanitario y control mensual por el especialista responsable del QT o QP.

El control de la TB en España pasa necesariamente por controlar a los grupos de más elevado riesgo, uno de los más importante es el de los toxicómanos; es preciso conocer su situación inmunológica con respecto a la TB en el momento de su incorporación a los diversos programas, con el doble objetivo de realizar la necesaria QP entre los numerosos infectados y, además, detectar posibles casos de desapercibida enfermedad, ya que de no hacerlo prontamente, el peligro de nuevos casos en el colectivo es, a juicio de los expertos, muy elevado.

Los trabajadores sanitarios de los programas de rehabilitación de toxicómanos deben conocer perfectamente la sintomatología clínica de la enfermedad(24), ello repercutiría en una menor demora diagnóstica, principalmente el personal sanitario de enfermería, sobre el cual recaen además tareas tan importantes como realización de la intradermoreacción de Mantoux (sólo por personal experto), recogida de muestras bacteriológicas; extracciones sanguíneas, control de posibles efectos secundarios, control de recogida de recetas y de todo lo relacionado con la problemática del cumplimiento del tratamiento. En todos estos temas, y principalmente en sus aspectos prácticos, se centrará este taller de TB.

Bibliografía:

- (1) Estado de la infección y de la enfermedad tuberculosa en España. Año 1996. Área de trabajo "Tuberculosis e Infecciones respiratorias". TIR. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR
- (2) Farga V en Tuberculosis. Edit Mediterráneo 1992: 17-25.
- (3) Grupo de trabajo para el estudio de infecciones en drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis final de 17592 casos (1977-1991). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13:552-539.
- (4) De Marh Ayuela P Situación de la tuberculosis en España . *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 463-472)
- (5) Rey Duran R Tuberculosis en la comunidad. *Enf. Tórax* 1983; 32/2: 108-109.
- (6) Lobo Barrero C.A, Pérez Escolano E Panorama clínico actual de la Tuberculosis del adulto .

Memoria del Área Norte de Cádiz. Año 1997. Neumosur 1999 en prensa.

(7) Proyecto Multicéntrico de Investigación de Tuberculosis pendiente de publicación)

(8) Giorcelli L. El alcohol y el pulmón. Arch Bronconeumol 1998; 34: 554-560).

(9) Mallolas J, Soriano E. Tuberculosis. Una enfermedad especialmente contagiosa . Med Clin (Barc) 1997; 108: 382-384)

(10) Pautas de Actuación ante Problemas de Salud Relacionados con el Consumo de Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas 1993. Ministerio de Sanidad y Consumo.

(11) Lobo Barrero C A, Pérez Escolano E. Biopotencia de las tuberculinas utilizadas en España. Med Clin (Barc) 1995; 15:599

(12) Lobo Barrero C A, Pérez Escolano E. La prueba de la tuberculina. Med. Integral 1996; 419-425.)

(13) Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156.

(14) Grupo de trabajo TIR. Tuberculosis e infecciones respiratorias de SEPAR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Arch Bronconeumol 1992; 28: 270-278)

(15) Grupo de trabajo del Área TIR.SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 463-474).

(16) Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1992; 98: 24-31.

(17) McDonal RJ et al. Succesful supervised ambulatory management of Tuberculosis treatment failures. Ann Intern Med 1982; 96: 297-302)

(18) Broquetas Doñata JM. "Tratamientos intermitentes. Dificultades en el tratamiento de los asociales: mendigos y presos. Monografías clínicas en Neumología. Doyma 1992: 103-111.

(19) World Health Organization. WHO Tuberculosis programme framework for efective tuberculosis control Geneva, Switzerlad: World Health Organization; 1994. Publication WHO/TB/94.175.

(20) Pulido Ortega JM et al . Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso

en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clin Esp. 1997; 1997; 197: 163-166.

(21) Lobo Barrero C.A, Pérez Escolano E. Tratamiento de la tuberculosis: cumplimiento, abandono y tratamientos supervisados. Arch Bronconeumol 1997; 7: 115-127.

(22) Alcaide Mejias J et al Terapia de observación directa de la tuberculosis. FMC 1996; 3:506-513.

(23) Sida y drogadicción: es la hora de la metadona. Med Clin (Barc) 1994; 102:657-658.

(24) Caminero Luna JA et al. Normativas SEPAR. Diagnóstico de la tuberculosis. Arch de bronconeumol 1996; 32: 85-99.

Enfermedad hepática en la drogadicción parenteral y su asociación con la infección VIH-SIDA.

*José Manuel Pérez-Moreno,
José A. Gómez Puerta, María Cousinou Toscano,
Isabel Trouillhet Manso e Isidro Romero Barroso*

Sección de Aparato Digestivo.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario. Puerto Real. Cádiz.

Patología infecciosa y drogadicción parenteral:

El final de la década de los 70 y principios de los 80 marca la aparición en España del fenómeno de la drogadicción, que con una enorme extensión y difusión ha provocado un cambio sustancial en el planteamiento de la patología infecciosa.

El personal sanitario ha tenido que adquirir -de forma obligatoria- conocimientos suficientes en la patología específica del drogadicto, la cual se ha constituido en un capítulo transcendental en la Medicina. Ha sido necesario una actitud personal de interés para estudiar a los “adictos a drogas por vía parenteral” (ADVP), ya que éstos son susceptibles de adquirir y padecer procesos infecciosos en relación con factores intrínsecamente ligados a su toxicomanía, con las consiguientes particularidades clínicoevolutivas y un difícil planteamiento terapéutico agudizado por un escaso seguimiento dadas las connotaciones socioeconómicas del colectivo afectado.

La enorme transcendencia sociosanitaria que adquiere la progresiva incidencia de enfermedades infecciosas relacionadas con la ADVP, fue la base de la constitución de un GRUPO DE TRABAJO que estudió las INFECCIONES EN DROGADICTOS EN ESPAÑA (coordinado por los Dres. J.M. MIRO y J.M. GATELL) con el objetivo de “conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas de estos procesos”. Así, en un periodo de 15 años (1977-1991) se registraron un total de 17.592 infecciones en pacientes drogadictos, de las cuales 3.805 casos se computaron en Andalucía (21%), con predominio de varones (76%) y una edad media de 25 años. Las infecciones más frecuentes se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Infecciones más frecuentes en drogadictos en España (1977- 1991).

	<i>Nº de casos</i>	<i>%</i>
• Hepatitis víricas	4537	25.8
• Aguda	3004	
• Crónica	1533	
• SIDA	2889	16.4
• Endocarditis infecciosa	1175	6.7
• Tuberculosis pulmonar	893	5.1
• Candidiasis diseminada	891	5.1

En nuestro medio desarrollamos un estudio amplio con el objetivo de conocer el impacto de esta patología en nuestro entorno (J.M. Pérez-Moreno, Tesis Doctoral: 1981-1990), del que extraemos a modo de resumen algunas de sus conclusiones:

1. El perfil epidemiológico del drogadicto de nuestra área está representado por un varón joven que se inicia en la drogadicción con el consumo de cannabis, accediendo a otras sustancias (alcohol, cocaína, LSD, hipnóticos o sedantes... etc.) de forma más o menos esporádica, hasta llegar a la heroína intravenosa de consumo habitual, con un alto índice de promiscuidad sexual, delincuencia y paro laboral.
2. El modus vivendi de la toxicomanía comporta frecuente contaminación y adulteración del tóxico, técnicas de inyección compartida sin condiciones de asepsia, abandono social y escaso cumplimiento de recomendaciones terapéuticas.
3. Los procesos infecciosos más diagnosticados fueron Hepatitis víricas (agudas y crónicas), Infección VIH-SIDA y Tuberculosis pulmonar. La mortalidad global fue del 10% y está claramente marcada por la eclosión del SIDA: 1.4% antes de 1986 y 14.5% posteriormente hasta 1991.
4. A modo de corolario se comentaba que “tras la irrupción del SIDA se vislumbran cambios en cuanto a la incidencia y características de estas complicaciones infecciosas”; y se apostillaba, “ello presumiblemente conllevará una modificación en el espectro de la patología del drogadicto ya que la supremacía del SIDA relegará a un segundo plano a estas entidades que fueron novedosas en la década de los ochenta”.

Hepatitis víricas en la drogadicción parenteral:

Desde la primera cita bibliográfica española (AQUINO y col, 1981) la patología hepática aguda y crónica, ha constituido una de las complicaciones más frecuentes de la ADVP. Demostrado el irrelevante papel de la hepatotoxicidad de la droga y/o de los adulterantes de ésta en la génesis de la lesión hepática, prevalece la hipótesis vírica como mecanismo patogénico principal.

Las hepatitis víricas que padece este colectivo son superponibles a las de la población general, aunque varían en los mecanismos de transmisión que son característicos de los ADVP: uso común con frecuentes intercambios de material contaminado sin condiciones de asepsia, promiscuidad sexual, hacinamiento y estancias en prisiones... etc. Además la prevalencia de infección por virus hepatotropos en estos pacientes es muy alta, constituyendo auténticos reservorios virales que mantienen la cadena epidemiológica y constituyen un riesgo importante, para sus propios compañeros y para el resto de la comunidad.

Los virus hepatotropos replican de forma exclusiva o preferente en el hepatocito y provocan Hepatitis como principal manifestación clínica.

Tabla 2. Virus de las hepatitis

Nombre	Transmisión dominante	Familia	Genoma	Cronificación	Vacuna
VHA	Fecal-oral	Picornavirus	RNA	NO	SI
VHB	Parenteral	Hepadnavirus	DNA	SI	SI
VHC	Parenteral	Flavivirus	RNA	SI	NO
VHD	Parenteral	VHB-dependiente	RNA	SI	SI (VHB)
VHE	Fecal-oral	Calicivirus	RNA	NO	NO
VHG	Parenteral	Flavivirus	RNA	SI	NO

En determinadas ocasiones se producen infecciones hepáticas agudas por los denominados “virus exóticos”, entre los que destacan los herpesvirus (citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus del herpes simple...), que se han de tener en cuenta en este colectivo.

El diagnóstico de HEPATITIS AGUDA VIRAL se basa en tres aspectos: historia clinicoepidemiológica, hipertransaminemia (hasta más de 10 veces por encima del valor normal) y tipificación etiológica (estudio de los marcadores serológicos de los virus hepáticos: [tabla 3](#)). El riesgo global de desarrollar una necrosis masiva hepática (hepatitis fulminante) es del 0.1-1 % y no varía respecto a la población general.

Tabla 3. Diagnóstico etiológico de H. Aguda Viral

HEPATITIS A	Ig M anti-VHA (+)
HEPATITIS B	Ig M anti-HBc (+)
COINFECCION D	Ig M anti-HBc (+) con Ag VHD o anti-VHD (+)
SOBREINFECCION D	Ig M anti-HBc (-), Ags HB (+), con Ag VHD o anti-VHD (+)
HEPATITIS C	RNA-VHC (+) y/o anti-VHC (+)
HEPATITIS E	Ig M anti-VHE (+)

La HEPATITIS CRONICA VIRAL se sospecha ante una hipertransaminemia mantenida

de al menos 6 meses de evolución, estableciéndose el diagnóstico definitivo mediante la práctica de una biopsia hepática (tabla 4). Ésta nos ayudara a definir el tipo de lesión crónica, a indagar el agente etiológico y la posible patogenia, a determinar el pronóstico según la intensidad de la fibrosis y a evaluar los efectos del tratamiento antiviral.

Tabla 4: Etiología de la Hepatitis Crónica.

- VIRICA 90 %
 - VHB 20 %
 - VHC 75 %
 - VHD 5 %
- AUTOINMUNE 5 %
- ALCOHÓLICA 5 %
- TÓXICA 1 %
- ENF. WILSON 1 %
- CRIPTOGENÉTICA

El diagnóstico etiológico definitivo vendrá dado por el análisis de los marcadores serológicos de los tres virus implicados, VHB (en sus variedades salvaje o mutante e minor), VHC y VHD (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Diagnóstico serológico de H. Crónica B.

VHB salvaje	VHB mutante
Ags HB (+)	
Anti HBc (+)	
Ag e HB (+)	Anti HBe
(+)	
+++	DNA-VHB +

Tabla6. Diagnóstico serológico de H. Crónica C y D.

HEPATITIS CRÓNICA C Anti-VHC (+) y RNA-VHC (+)
HEPATITIS CRÓNICA D Ags HB (+), Ig M anti-HBc (-) conn anti-VHD y RNA-VHD (+)

En nuestra experiencia, la patología hepática constituye el 30% de la morbilidad infecciosa

en el colectivo de adictos parenterales, siendo la segunda causa de muerte en este colectivo al principio de esta década, con un 15%, tras la infección VIH-SIDA (67.5%). La prevalencia viral era del 87% para el VHB, 42% para el agente delta y de casi el 70% para el VHC. Estudiamos un total de 112 episodios de H. Aguda viral (45 por VHB, 25 coinfecciones B y D, 11 sobreinfecciones por VHD, 27 por VHNANB, 2 por VHA y 2 por virus Epstein Barr), 73 episodios de H. Crónica viral (46 por VHNANB, 14 por VHB y 13 por VHD) y 12 casos de cirrosis hepática de origen viral (3 de ellos coexistían con alcoholismo como agente etiológico)

El manejo terapéutico de las hepatopatías en ADVP no varían sustancialmente del que realiza en el resto de la población. Respecto a la INMUNOPROFILAXIS (IP), ésta varía según el agente viral:

- VHA: la medida más eficaz para reducir la infección consiste en mejorar la higiene publica. La IP pasiva puede lograrse, aunque de forma transitoria, con una dosis de 0.02 a 0.06 ml/Kg. peso de gammaglobulina polivalente o convencional. Desde hace pocos años se dispone de vacuna antihepatitis A, que se administra en tres dosis (en los mese 0 y 1 con una dosis de recuerdo a los 6 – 12 meses) y logra inmunización activa en cifras cercanas al 100 %. Los pacientes ADVP son susceptibles de vacunación, ya que pertenecen a los grupos de riesgo en los que se recomienda tal actitud.
- VHB: ha de tenerse en cuenta la amplia diversidad de contagio de este virus en relación con el reservorio que son los sujetos infectados; contagio que se produce por vía horizontal (parenteral, percutánea y sexual) y vertical o materno-filial. Conocidos los grupos y/o prácticas de riesgo y las medidas higienico-sanitarias globales, al paciente adicto se le debe insistir en la educación e información sobre las vías de contagio para que eviten intercambio de jeringuillas, usen preservativos en las relaciones sexuales promiscuas... etc. La IP pasiva consigue prevenir casi el 75% de las hepatitis postexposición y se consigue con una dosis de gammaglobulina hiperinmune o específica anti-VHB. La IP activa se consigue gracias a la vacunación antihepatitis B, que posee un alto nivel inmunógeno administrada en tres dosis (0, 1, 6 meses) con gran eficacia y seguridad. Actualmente en España se recomienda la vacunación universal a todos los recién nacidos, lo que junto a la detección obligatoria de VHB en los bancos de sangre podrá en un futuro erradicar definitivamente al VHB. Es importante resaltar la actual disponibilidad en el mercado de la primera vacuna combinada frente a los virus VHA y VHB (tabla 7).

Tabla 7. Indicaciones de la vacuna combinada A+ B.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Viajeros a zonas endémicas.2. Varones homosexuales promiscuos.3. Adicción a drogas parenterales. |
|---|

- VHD: como se trata de un virus defectivo del VHB, la prevención de éste logra evitar la infección delta. Por ello, la vacuna antiVHB constituye una profilaxis eficaz, especialmente en grupos de riesgo como los ADVP.
- VHC: no existe una vacuna contra este agente viral y se considera de difícil consecución a corto plazo dada su gran variabilidad genómica; por tanto, se recomienda medidas higiénicas globales para prevenir la exposición a virus, generalmente encaminadas a evitar la inoculación parenteral.
- VHE: tampoco existe en la actualidad una vacuna, por lo que se recomiendan las mismas medidas higiénico sanitarias aplicadas para el VHA.

Respecto al TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICAS VÍRALES, éste tampoco varía sustancialmente en la población adicta respecto al resto de los sujetos afectos. De forma esquemática en la tabla 8 se recogen los fármacos que actualmente se utilizan en esta entidad, son resultados moderados respecto a la erradicación viral y consecuente curación de la enfermedad.

Tabla 8. Farmacoterapia de las H. Crónicas vírales.

HCB	HCD	HCC
INTERFERON ALFA LAMIVUDINA FANCICLOVIR GANCICLOVIR	INTERFERON ALFA	INTERFERON ALFA RIBAVIRINA AMANTADINA RIMANTADINA

El fármaco más ampliamente utilizado y estudiado es el Interferon alfa, y en el caso de los ADVP resulta importante comentar que su uso está formalmente contraindicado en la drogadicción y/ o alcoholismo activo. En todos los protocolos terapéuticos se exige que exista un periodo de abstinencia previo de 6 – 12 meses para incluir a pacientes de este colectivo. Además, en nuestra experiencia, resulta de gran utilidad practicar controles periódicos de orina en busca de metabolitos tóxicos de las drogas de abuso más habituales, cuya presencia podrá determinar la exclusión de paciente del régimen terapéutico.

Hepatitis viral e infección VIH-SIDA en la drogadicción parenteral:

En los sujetos infectados por el VIH es frecuente la coinfección por virus hepatotropos, ya que comparten las vías de transmisión. La nueva terapia antirretroviral y el uso de la profilaxis primaria para algunas infecciones oportunistas han logrado una mejora importante en la calidad y esperanza de vida de los pacientes con SIDA, pero a la vez han supuesto un cambio en el espectro de las infecciones que padecen los enfermos VIH positivos. En este contexto las

“hepatitis crónicas virales” se comportan como una de las “infecciones emergentes” en este colectivo.

La historia natural de la asociación VIH-hepatitis viral no se conoce con exactitud y existen datos frecuentemente contradictorios en la literatura. No obstante, parece claramente demostrado el aumento de la morbimortalidad asociada a enfermedad hepática crónica viral en pacientes con infección VIH-SIDA.

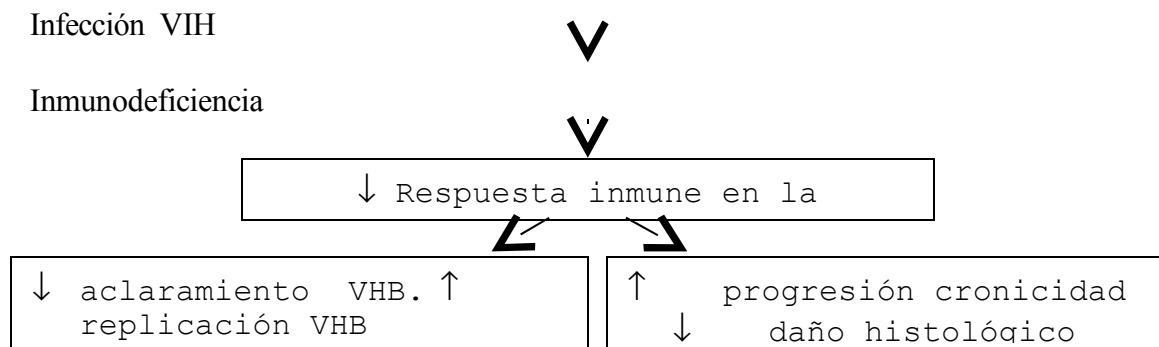
Respecto a la transmisión, mientras que el VHB y el VHD se transmiten eficazmente por vía parenteral y sexual, el VHC lo hace preferentemente por la primera, y ello explica su elevada prevalencia en ADVP pero infrecuentemente en otros colectivos de alto riesgo de infección VIH, como los homosexuales o los heterosexuales promiscuos. No obstante, conocer claramente las interacciones entre VIH y virus hepáticos, resulta controvertido y dificultoso, ya que con frecuencia se desconoce la duración y patocronia exacta de las infecciones, el grado de disfunción inmune,... etc.

A continuación repasaremos la asociación de infección VIH con la infección crónica por virus hepáticos, prestando especial atención al VHC por su extraordinaria frecuencia en el colectivo de ADVP.

Coinfección VIH-VHB:

La progresión de la infección aguda por VHB a hepatitis crónica B (HCB) se sitúa entre el 5-10 %; en cambio, en sujetos VIH se alcanzan cifras superiores en relación con el grado de inmunodeficiencia, ya que cuanto mayor es ésta, menor es el aclaramiento del VHB en los hepatocitos (la disminución y/o alteración funcional de los linfocitos T citotóxicos y las anomalías del sistema interferón, reducen la expresión del complejo HLA clase I y consecuentemente su reconocimiento por dichos linfocitos citotóxicos) y ello se traduce por un aumento de la replicación del VHB y consecuentemente de la viremia. No obstante, este incremento de la viremia VHB no se correlaciona directamente con un mayor daño hepático, pero sí con una mayor presencia del DNA-VHB en células mononucleares de sangre periférica que se comportan como reservorio viral, aumentando la infectividad y perpetuando la infección.

Tabla 9: Coinfección VIH-VHB.



La expresión clínica de estos aspectos patogénicos aporta una mayor prevalencia del Ags HB (lo que favorece la contagiosidad y la sobreinfección delta) y una mayor prolongación de la fase replicativa Age HB; además el riesgo de reactivación de la infección en sujetos en fase no replicativa Ace HB es mucho mayor con presencia frecuente de cepas mutantes, y en conjunto la progresión a cirrosis hepática casi triplica a la de la población no VIH.

Tabla 10: Influencia del VIH en la HCB (tomado de M. Bruguera, 1994).

	Anti VIH (-)	Anti VIH (+)
% Progresión	5 %	20 %
Seroconversión Hbe	10 %	0-4 %
Transaminasas	Elevadas	Normales
Actividad histológica	Variable	Escasa
Reactivación	Rara	Frecuente
Respuesta al IFN	40-50 %	Pobre
Vacunación VHB	90-96 %	60 %

Respecto a la vacunación frente al VHB, los ADVP en general y especialmente cuando están infectados por VIH presenta una peor respuesta inmunógena respecto a la población general. Se aconseja una estrategia vacunal de 4 dosis (0-1-2 y 12 meses) y si es posible, la vacunación universal que permitiría proteger del VHB antes de la exposición al VIH.

Coinfección VIH-VHD:

La infección delta en países occidentales, como España, se presenta casi exclusivamente entre sujetos ADVP, hemofílicos y homosexuales, de los cuales un alto porcentaje están coinfectados por VIH. Esto se traduce por una mayor y más rápida progresión de la enfermedad hepática debido a una mayor replicación del VHB y del VHD, con altos niveles de DNA-VHB, RNA-VHD, Age HB, Ag HD y Ac HD. Aunque no existe unanimidad en la literatura, parece observarse una mayor agresividad histológica con frecuente y relativamente precoz progresión a la cirrosis, que se asume por consecuencia directa de la acción citopática del VHD. Además, la terapia antiviral con interferón en la coinfección VIH-VHD es desalentadora, con el inconveniente adicional de que no existen terapias alternativas antivíricas.

Coinfección VIH-VHC:

La prevalencia de esta coinfección varía según el área geográfica y la población de estudio, no obstante, en el colectivo ADVP en nuestro país es muy alta, en cifras del 80 a 90 %. En la adecuación de estos porcentajes han de tenerse en cuenta dos factores que pueden inducir a error: las técnicas de determinación del antiVHC (actualmente superado con ELISA-RIBA de tercera generación) y el fenómeno de la serorreversión que es frecuente en inmunodeprimidos, que consiste en la ausencia de antiVHC a pesar de la existencia del RNA viral (técnica que debe

determinarse en estos pacientes VIH +).

Cuando se revisa la literatura nos encontramos con datos discordantes respecto a la posible interacción de ambos virus, pero actualmente existen datos evidentes de que las hepatitis crónicas de etiología viral, principalmente por VHC, representan una importante causa de morbimortalidad hospitalaria en los pacientes con infección VIH-SIDA. Parece ser que la inmunosupresión modifica la historia natural de la infección por VHC y acelera la progresión de la enfermedad hepática: así estudios con hemofílicos y con ADVP han puesto de manifiesto una mayor y más rápida progresión a la cirrosis hepática en sujetos coinfectados por el VIH.

Tabla 11. Semejanza entre VIH y VHC.

- | |
|--|
| 1. Virus ARN |
| 2. Vías de transmisión |
| 3. Heterogeneidad genómica |
| 4. Cinética de replicación |
| 5. Capacidad de recambio de la población viral |

VHC y VIH, junto al mecanismo de transmisión comparten otras características: son virus RNA, con una gran heterogenicidad genómica (reflejada en los distintos genotipos, cuasiespecies y mutantes de escape), y una cinética de replicación similar con una vida media en suero inferior a 8 horas y una gran capacidad de recambio de la población vírica.

La mayor agresividad de la hepatitis crónica C en sujetos VIH se correlaciona con una mayor disfunción inmunológica (déficit cuali y cuantitativo de los CD4 +) y una mayor replicación con consiguiente incremento de la viremia C. Además en determinados colectivos, como los ADVP, es frecuente la coexistencia de infección por VHB y VHD, además de cofactores externos (alcohol, malnutrición...) que puedan influir en una mayor severidad de la lesión histológica.

Tabla 12. Influencia del VIH en la infección crónica VHC.

	Anti-VIH (-)	Anti-VIH (+)
Serorreversión	Ausente	Presente
Progresión a cronicidad	60-70 %	80-90 %
Viremia	Variable	Elevada
Inmunodeficiencia	Ausente	Presente
Coinfección VHB y/o VHD	Rara	Frecuente
Activ. Histológica	Moderada	Más severa
Progresión a cirrosis	15-20 %	Mayor

En la actualidad la disponibilidad de tratamientos con potente actividad frente al VIH está logrando una mejoría sustancial en la esperanza de vida de los pacientes con infección VIH-

SIDA. La consecución de una inhibición máxima de la replicación VIH se asocia a una secundaria restauración inmunológica, lo que conlleva a una restablecimiento de la inmunorespuesta frente a otras infecciones, entre las que cabe incluir a la hepatitis C. Recientemente, en la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (1997), se aconseja el tratamiento frente al VHC en pacientes infectados por el VIH con Hepatitis Crónica C con buena situación clínica y funcional hepática y sin inmunodeficiencia avanzada.

Interferon alfa es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la HCC, siendo la tasa de respuesta sostenida en pacientes sin infección VIH alrededor del 25%. En los ensayos efectuados en pacientes con infección VIH se han logrado con una menor cifra de linfocitos CD4+. Actualmente están en marcha diversos ensayos que valoran la eficacia y seguridad de otros fármacos que han ampliado el arsenal. Disponible frente al VHC, tales como Ribavirina y Amantadina. En el colectivo de ADVP la infección por el VHC viene representada fundamentalmente por el genotipo 3a, siendo baja la presencia del genotipo 1b que es más resistente al tratamiento antiviral, por lo que hay fundadas esperanzas de una mayor eficacia terapéutica en su objetivo de lograr la erradicación viral.

Enfermedad hepática en la infección VIH-SIDA:

En un tema como el que nos ocupa y partiendo de la base de que la DROGADICCIÓN PARENTERAL constituye la práctica de riesgo más frecuente en España para la adquisición de la infección VIH, resulta obvio recordar de forma esquemática la patología hepática en estos pacientes.

Hasta hace relativamente poco tiempo era considerado como el “gran olvidado” en el conjunto de la infección VIH y su afectación pasaba desapercibida en el contexto de la “enfermedad mayor” representada por el SIDA y complejos asociados. En la actualidad la esperanza de vida del paciente con SIDA, así como el intervalo de tiempo libre de enfermedad, hacen necesarios el desarrollo de estrategias diagnóstico-terapéuticas ante la enfermedad hepática de pacientes con infección VIH-SIDA.

El espectro de la hepatopatía en la infección VIH-SIDA es muy amplio y se relaciona con las características epidemiológicas, sociales y patológicas de este grupo de pacientes. (tabla 14).

La afectación hepática se traduce en clínica de forma oligosintomática (alteración de los parámetros analíticos de lesión hepática, fundamentalmente hipertransaminemia o patrón de colestasis disociada) o en el contexto de un cuadro febril de origen indeterminado y menos frecuentemente por la presencia de ictericia, a veces asociada a dolor en hipocondrio derecho (sugestivo de afectación biliar).

En el estudio de estos pacientes, resulta de gran interés conocer el estadiaje diagnóstico y el grado de inmunodeficiencia, el estado nutricional y las posibles alteraciones de otros órganos

vitales, así como el estadio evolutivo, y la terapia administrada. De igual modo, resulta importante valorar la calidad de vida del paciente, el abandono de la drogodependencia e incluso las posibilidades de supervivencia, en base a planificar técnicas diagnósticas más o menos agresivas y las potenciales medidas terapéuticas ofertables en una situación clínica determinada.

Tabla 14: Patología hepática en la Infección VIH.

HEPATOPATÍAS CONCOMITANTES O ASOCIADAS:

Infección por virus hepáticos.
Hepatopatía alcohólica.

HEPATOPATÍAS RELACIONADAS:

Infecciones oportunistas:

Bacterias:

M. M. Avium intracellulare

N. M. Tuberculosis

Hongos:

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Protozoos:

Leishmania donovani

Toxoplasma gondii

Pneumocystis carinii

Virus:

Citomegalovirus

Neoplasias secundarias

Sarcoma de Kaposi

Linfoma

Cambios histológicos inespecíficos

Hepatotoxicidad farmacológica.

La sistemática de estudio de lesión hepática en la infección VIH-SIDA exige que a todos los pacientes se les practique un estudio analítico completo (que incluya parámetros de lesión y función hepática) y un perfil serológico viral (marcadores de los virus hepáticos, especialmente B, C y D), así como una ecografía abdominal si existe sospecha clínica o analítica de afectación hepática. La biopsia hepática debe proponerse cuando resulte presumiblemente útil para el diagnóstico (las series publicadas valoran su rentabilidad diagnóstica entre el 42 – 86 %). La TAC abdominal complementa a la ecografía y la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) se reserva para el diagnóstico de la Colangiopatía asociada al SIDA. En la tabla 15 se resumen las exploraciones diagnósticas habituales.

Tabla 15. Exploraciones en la afectación hepatobiliar de la infección VIH-SIDA.

- ◆ Perfil bioquímico hepático
- ◆ Marcadores virus hepáticos
- ◆ Ecografía abdominal
- ◆ TAC abdominal
- ◆ Biopsia hepática:
 - Estudio histológico
 - Cultivos microbiológicos.
- ◆ CPRE

Por último, resulta importante tener en cuenta la potencial hepatotoxicidad farmacológica de los pacientes con infección VIH-SIDA, habitualmente idiosincrásicas por mecanismos de hipersensibilidad, que hace aconsejable establecer una estrecha farmacovigilancia tanto en pautas terapéuticas como profilácticas.

Para completar esta breve exposición aportamos los datos de una revisión llevada a cabo por nuestro grupo en 1995, analizando retrospectivamente nuestra experiencia en 85 pacientes drogadictos parenterales (de un total de 215 casos diagnosticados de SIDA).

Tabla 16. Enfermedad hepática y SIDA: nuestra experiencia.

A. HEPATOPATIAS. ASOCIADAS: 55 casos.

*** Hepatitis víricas**

- H. Aguda: 8 casos (14%)
- H. Crónica: 33 casos (60%) [VHB: 9; VHD: 4; VHC: 20]
- Cirrosis H: 14 casos (25%) [VHB: 4; VHD: 2; VHC: 8]

B. HEPAT. RELACIONADAS: 30 casos.

*** Infecciones oportunistas: 17 casos (57%).**

- ◆ Granulomatosis: 15 (9 por M. Tuberculosis).
- ◆ Colangitis esclerosante: 2.

*** Neoplasias secundarias: 0 casos.**

*** Hepatotoxicidad: 13 casos.**

- ◆ Rifampicina/INH: 7
- ◆ Cotrimoxazol: 3.

Patologías asociadas a las drogodependencias

A. Vergara de Campos

M. J. Jiménez Arjona

D. Selma Santamaría

E. Cruz Rosales

El consumo de drogas por vía parenteral comienza en España a finales de la década de los 70, alcanzando su máximo desarrollo en la década de los 80. Dada la gran incidencia de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) en España, este fenómeno constituyó una auténtica epidemia, que puso a prueba los recursos sanitarios asistenciales. Fue tal la magnitud del proceso, que constituyó un reto para el Sistema Sanitario Público, fundamentalmente en el ámbito hospitalario, que es donde acudían los toxicómanos por la gravedad de las entidades que padecían.

En los momentos iniciales, la morbi-mortalidad fue elevada, dado que se trataba de enfermedades novedosas y graves (al producirse en pacientes jóvenes previamente sanos y con una gravedad clínica importante). Todos los profesionales que en aquellos días trabajaban en los hospitales públicos adquirieron una gran experiencia en poco tiempo, por la continuada demanda asistencial de procesos similares. Los logros que se consiguieron demuestran la importancia de contar con equipos experimentados en el manejo clínico de enfermedades infecciosas, que fueron en muchos casos los embriones de las actuales Unidades de Enfermedades Infecciosas. La aparición, a partir de 1985, de la infección por el VIH, no fue demasiado conflictiva en muchos hospitales, por existir ya esas unidades asistenciales, aunque fuera en grado incipiente. A finales de los años 70, era raro el día que no ingresaban varios ADVP con graves infecciones diseminadas y/o se atendían un número mucho mayor de ellos en el área de Urgencias. Los clínicos nos vimos literalmente “obligados” a enfrentarnos con la necesidad de tratar usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) infectados.

La gravedad clínica de las patologías asociadas a la drogadicción venía derivada del contexto en la que se producían. Se trata de un subgrupo de población que estaba acostumbrado a padecer hipertermias tras la inyección de la droga, por lo que pasaban días sin que se valorara la existencia de fiebre. Sólo acudían cuando eran evidentes síntomas de complicaciones clínicas serias: sepsis, diseminación pulmonar, disnea, convulsión, etc. Pero además, existían una serie de factores que condicionaban el aumento de la gravedad clínica de dichas infecciones: marginación socio-familiar absoluta, malnutrición, condiciones de vida límites, promiscuidad sexual, falta absoluta de condiciones higiénicas, inyecciones repetidas en el mismo punto sin ningún método de asepsia, compartiendo material de inyección (lo que conllevó en la mayoría de los casos el contagio de enfermedades de transmisión parenteral: hepatitis B, hepatitis C y VIH), y en muchas ocasiones estancias prolongadas en centros penitenciarios.

Pronto se puso de manifiesto que la atención sanitaria era suficiente para controlar muchas de esas complicaciones médicas, pero que las drogodependencias no eran un problema exclusivamente sanitario, sino que necesitaba un abordaje multifactorial. Los pacientes, tras el alta hospitalaria, reincidían en el mismo proceso y reingresaban reiteradamente. Esta epidemia de “Drogodependientes infectados”, junto a la posterior del VIH, consideramos que fueron factores incentivadores para demostrar la necesidad de aumentar los recursos en los centros de drogodependencias y tratar de paliar los efectos de la misma. El propio hecho del abordaje multifactorial (hospitales, centros de salud, Salud Mental, centros de drogodependencias, trabajo social, ámbito penitenciario, judicial, familiar, ONGs, etc.), dificultó la coordinación de esfuerzos. A pesar de los logros que indudablemente se han conseguido, aún es necesario persistir en la misma estrategia.

Es cierto que, desde el año 1992, se ha registrado en todo el país un descenso de los ADVP, como lo demuestran los datos del Comisionado para la Droga de Andalucía: mientras que en 1987 el 74.7 % de los toxicómanos utilizaban la vía parenteral, en 1992 esta vía sólo se constató en el 25.9 % de los casos en contraposición al 73.8 % que la fumaban o inhalaban. Esta tendencia persiste en la actualidad, aunque en los últimos meses, en nuestra experiencia, nos parece estar comprobando cierto aumento del uso de la vía intravenosa nuevamente.

Ante el argumento de la disminución drástica de los ADVP, se puede tener la tentación de pensar que las complicaciones derivadas de esa práctica han pasado a la historia. Dicha reflexión nos parecería un grave error, ya que, en nuestro medio, aún existe un colectivo de jóvenes que la utilizan, y, por otro lado, esta tendencia no es irreversible. Consideramos que a medida que vaya diluyéndose el “Efecto SIDA” (que es probablemente lo que condicionó el abandono de esa vía para la introducción del tóxico) es probable que se reincida en los mismos errores previos. Por ello, consideramos que está vigente hablar de las complicaciones en los toxicómanos intravenosos (y no sólo del SIDA o de las hepatitis) y además está vigente la necesidad de continuar con la labor divulgativa en este subgrupo de población para que no caiga en el olvido los riesgos de esas prácticas.

Si consideramos literalmente el título de esta ponencia “Patologías asociadas a la drogodependencia” deberíamos de incluir no sólo las infecciones relacionadas. En ese sentido, recordar que las drogodependencias son una patología en sí mismas (no necesita que existan otras entidades asociadas), que existe un efecto directo del tóxico sobre el organismo que también condiciona patología per se (el ejemplo más representativo sería el alcohol y la enfermedad alcohólica), y la patología asociada a la metodología del consumo de cada droga. En este último supuesto es donde se incluiría la patología infecciosa derivada del uso de la vía intravenosa para el consumo de la droga. Así mismo y como consecuencia del modo de vida característico de la mayoría de los toxicómanos de nuestro entorno (que hemos comentado previamente), existe una serie de entidades nosológicas de gran importancia en Salud Pública: Tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual (ETS), sarna, pediculosis, etc.

En cuanto a las patologías no infecciosas relacionadas con las toxicomanías no parenterales, están descritas y hay que tenerlas en cuenta pero no suponen el problema socio-sanitario de las infecciones relacionadas con la ADVP. De ahí, que en el contenido del Módulo se prioricen estas últimas.

La sobredosis de cualquiera de las drogas utilizadas suponen una emergencia sanitaria de primera magnitud con una elevada mortalidad. En cualquier servicio de urgencias son entidades que se tienen en cuenta cuando la clínica es compatible. La mejora en el pronóstico de estos cuadros ha sido posible por la existencia de antidotos de los opiáceos (naloxona) o benzodiacepinas (flumazenilo), así como las prestaciones de las Unidades de Cuidados Intensivos.

Los efectos de la cocaína inhalada son también incuestionables: aumento proporcional a la dosis ingerida de la actividad simpática (hiperactividad, diaforesis, hipertensión arterial, taquicardia, temblor, etc.), y en los casos más graves arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica (se han descrito auténticos infarto de miocardio) y convulsiones. Existen pacientes con rinitis crónica atrófica, incluso llegando al grado de necrosis de la mucosa nasal y también casos descritos en los que se implica la inhalación de cocaína como un factor de riesgo para sinusitis esfenoidal y consecuentemente desarrollar abscesos cerebrales (1). En nuestra experiencia, la patología asociada al consumo de cocaína más frecuente, independientemente de la sobredosis, es la hiperactividad simpática en los casos leves y las convulsiones en los casos más graves. No es infrecuente que el paciente acuda a urgencias por haber padecido una crisis comicial sin antecedentes epilépticos, con consumo activo de cocaína (normalmente asociado a otras drogas, incluida metadona) y que tras los estudios pertinentes no se detecta patología orgánica alguna.

El consumo de la droga fumada (heroína sobre todo), independientemente del efecto tóxico-dependiente, produce en ocasiones crisis de broncoespasmos rebeldes al tratamiento broncodilatador convencional y que suponen auténticas emergencias clínicas. En los casos más reincidentes y prolongados en el tiempo se llegan a generar patología broncopulmonar crónica. En la etiopatogenia de estas complicaciones parece que puede jugar algún papel el consumo de la droga inhalada a través del papel de plata. En nuestra experiencia, estas entidades no son frecuentes.

Por lo comentado previamente, se deduce que las complicaciones médicas asociadas a las drogodependencias que constituyen un auténtico problema de Salud Pública son los procesos infecciosos. La infección es la causa más frecuente de muerte en los UDVP (2). La importancia en la Patología Médica de estas entidades se demuestra por su inclusión monográfica en todos los libros de textos más utilizados (3,4).

Existen diversos trastornos del sistema inmune, tanto referido a la inmunidad humoral y/o celular, relacionados con el consumo de heroína y/o adulterantes. Sin embargo, aunque estas alteraciones pueden favorecer algunas de estas infecciones, no son determinantes directos para su desarrollo (5).

El tratamiento de las infecciones en los drogadictos es complicado por diversos factores. En primer lugar, una hipertermia en un ADVP puede ser debida a toxinas o impurezas en la sustancia inyectada y no a una infección. Si existe una infección las alteraciones clínicas pueden ser indistinguibles, dificultando la verdadera naturaleza de la enfermedad (6). Eran frecuentes, en los momentos iniciales de la epidemia, cuadros de hipertermia sobre los que era difícil decidir su ingreso hospitalario. La balanza era equilibrar el riesgo de un proceso infeccioso grave o una reacción secundaria a impurezas (banal clínicamente y que se autolimitaba) (7). Además, el uso de antibióticos no prescritos es frecuente entre los toxicómanos, en un intento de automedicación para prevenir infecciones, lo que dificulta la viabilidad de cultivos posteriores (8). Finalmente, una amplia variedad de condiciones asociadas (donde destaca la infección VIH) puede modificar la presentación clínica típica de múltiples procesos infecciosos.

Hemos comentado previamente que las infecciones más directamente relacionadas con la drogadicción parenteral vienen relacionadas con la metodología del uso de la droga y con las condiciones de vida (9):

1. Las venopunciones reiteradas sin asepsia originan infecciones en la zona de inyección (celulitis, abscesos, tétanos, etc.) y bacteriemias responsables de infecciones a distancia (endocarditis, artritis, etc.). Los microorganismos más frecuentes son los que habitualmente colonizan la piel: *Stafilococcus*.
2. Los intercambios de útiles de inyección originan que se comparta restos de sangre del compañero que permanece en la aguja, lo que conlleva el posible contagio de enfermedades de transmisión hemática: VIH, virus de las hepatitis B, C y delta, leishmaniasis, paludismo, etc.
3. La promiscuidad sexual sin medidas de protección conlleva el padecimiento frecuente de enfermedades de transmisión sexual: lúes, VIH, uretritis, vaginitis, papilomas, etc.
4. Existen infecciones vehiculizadas por la propia droga: en ese sentido destacar que la candidiasis diseminada del heroinómano (que constituyó una auténtica epidemia) estaba asociada al consumo de heroína marrón o turca, por el uso de limón como disolvente que suponía un auténtico caldo de cultivo para las candidas (10). Otro ejemplo en la misma dirección son las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* biotipo 011 relacionadas con el consumo de pentazocina y tripelenamina.

Las complicaciones infecciosas relacionadas con la ADVP constituyó un problema real y grave en nuestro país desde finales de los años 70. En 1983 se constituyó el Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en Drogadictos (GTEID). Su objetivo fue recoger en el territorio nacional las infecciones en este colectivo, lo que permitió registrar su incidencia, cambios en el patrón de los microorganismos infectantes y nuevas formas de presentación clínica. Estos datos fueron plasmados en un informe final, en 1995 que analizaban 17.592 casos distintos

(11). Un total de 71 hospitales participaron en dicho estudio, entre los que tuvimos la suerte de encontrarnos como Hospital Clínico de Puerto Real.

De esa forma se constató cómo las primeras infecciones en los drogadictos españoles se observaron en 1977 y 1978 al registrarse los primeros casos de hepatitis aguda por el virus B y de endocarditis infecciosa, respectivamente. En 1983 se informó de los primeros casos de candidiasis diseminada (cutánea, osteoarticular y/o ocular) y en 1984 de los primeros casos de SIDA. La incidencia media (extremos) de ingresos por complicaciones infecciosas de la drogadicción parenteral fue de 4 episodios (0.56-11.24) por cada 1.000 admisiones, mientras que la incidencia media (extremos) de endocarditis infecciosas en drogadictos fue de 0.4 episodios (0.02-1.64) por cada 1.000 admisiones. La mortalidad global en los drogadictos con infecciones fue baja (5.5 %). El SIDA (23 %), la endocarditis infecciosa (8 %) y la hepatitis aguda (2 %) fueron en ese momento las infecciones que tuvieron una mayor tasa de mortalidad.

Los resultados de este informe epidemiológico sólo tienen un valor relativo y orientativo debido a las limitaciones inherentes a este tipo de estudio. De cualquier forma, consideramos que el GTEID describió la historia natural de las infecciones en los ADVP en España. Durante el desarrollo del Módulo comentaremos ampliamente los aspectos más interesantes de ese estudio.

En la provincia de Cádiz, la incidencia de ADVP y como consecuencia, la incidencia de complicaciones infecciosas relacionadas con esa drogodependencia, era muy elevada a finales de los años 70. Debido a la sobrecarga que padecieron los hospitales de esta provincia y a la necesidad de coordinar esfuerzos en ese sentido, se constituyó en el año 1987 el Grupo para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas en la Provincia de Cádiz (GEEIPC) que incluía todos los hospitales provinciales, por lo que sus resultados deben acercarse a la realidad en aquellos procesos que por su gravedad requerían asistencia o ingreso hospitalario. Sus estudios trataron fundamentalmente sobre SIDA (12) y sobre endocarditis en drogadictos (13). Durante el desarrollo del Módulo comentaremos ampliamente estos estudios.

En el Hospital Universitario de Puerto Real (HUPR), así como en el Hospital que le precede, el Hospital Clínico Moreno de Mora de Cádiz, se atendieron una gran cantidad de ADVP desde el inicio de la epidemia. Los resultados de la experiencia controlada de esta asistencia constituyeron la Tesis Doctoral para uno de los compañeros que se implicó desde el principio en este problema: Dr. José Manuel Pérez Moreno (14). El contenido de este estudio será, así mismo, comentado ampliamente en el Módulo del Encuentro sobre Drogodependencia.

En la organización de dicho Módulo se ha decidido desarrollar monográficamente los temas de SIDA, Tuberculosis y Hepatitis, por su importancia clínica de forma aislada en cada caso. Por ello, a nosotros nos corresponderá extendernos en otras infecciones relacionadas con la drogadicción parenteral. Haremos hincapié en las ETS, que quizás sean de las infecciones menos controladas todavía en la actualidad.

A continuación, comentaremos brevemente los aspectos más destacables de las infecciones

más relevantes de ese grupo misceláneo:

- Infecciones bacterianas:
 - a) Infecciones de partes blandas.
 - b) Infecciones osteoarticulares.
 - c) Endocarditis Infecciosa.
 - d) Infecciones endovasculares no cardíacas.
 - e) Infecciones pleuropulmonares.
 - f) Otras infecciones.
- Infecciones víricas: Corresponden al grupo de las Hepatitis y VIH que serán objeto de otras ponencias.
- Infecciones por hongos: Candidiasis diseminada del heroinómano.
- Infecciones por parásitos: Paludismo.
- E.T.S.

Infecciones de partes blandas:

Suelen ser secundarias a la inoculación directa de los microorganismos habituales de la piel del propio adicto hacia los tejidos a través de la reiteradas venopunciones sin desinfección previa de la zona, más que a microorganismos vehiculizados por la droga.

La celulitis y los abscesos superficiales y profundos son las infecciones bacterianas más frecuentes en los ADVP y representan la causa de mayor demanda de asistencia en urgencias. En muchos casos, el tratamiento médico y drenaje simple es suficiente para controlar clínicamente el proceso. Con menor frecuencia presentan fascitis necrotizante y/o piomiositis.

Aparecen como resultados de las inyecciones repetidas en la misma localización, frecuentemente sin medida alguna de esterilidad. Los tejidos desarrollan isquemia local o necrosis, condicionando una situación susceptible para la infección. Además, las sustancias inyectadas frecuentemente contienen impurezas o materiales añadidos como disolventes. Estas

sustancias químicas causan aumento de secreción de norepinefrina y vasoespasmo, lo que termina condicionando daño en la íntima vascular que favorece la formación de trombosis y compromiso de los tejidos vecinos (15).

Las lesiones se localizan al nivel de los puntos de inyección, generalmente en las extremidades superiores, aunque en los casos más inveterados que tienen trombosadas todas las venas accesibles de los brazos las podemos observar en extremidades inferiores, pared torácica o cuello (hemos asistido a casos que utilizaban venas sublinguales).

Los abscesos pueden afectar a tejidos adyacentes, frecuentemente provocando situaciones de extrema gravedad, dependiendo de la localización. Una mediastinitis puede resultar de la extensión de un absceso cervical, una hemorragia masiva puede ser el resultado de la erosión de la carótida, se ha descrito trombosis de la vena yugular interna o en otro caso parálisis de las cuerdas vocales como complicaciones de los abscesos de cuello (16).

En los resultados del GTEID las infecciones de partes blandas, constituyeron un 4 % del total, lo que correspondía a 711 casos constatados. Esta cifra muy probablemente está infradeclarada, ya que en muchas ocasiones se atienden en el área de urgencias sin ingreso hospitalario, por lo que no se recogían en los protocolos correspondientes. En la literatura, las infecciones de partes blandas representan el 4.5 % del total, con una mortalidad del 1 % en los casos complicados.

Los microorganismos más comunes implicados en estas infecciones son el *Stafilococcus aureus*, seguidos de los *Streptococcus*, Bacilos gram negativos o flora mixta aerobia y anaerobia. Si existe necrosis hística y un ambiente anaerobio adecuado pueden desarrollarse infecciones por *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*.

Lo más frecuente es encontrar lesiones cutáneas locales, tipo celulitis, abscesos superficiales y áreas de supuración subcutánea profundas en las zonas de venopunción. Pero existen cuadros más graves como la fascitis necrotizante con o sin miositis, que evoluciona a una extensa necrosis diseminante de la fascia subyacente y a veces de los músculos y otras estructuras. Aproximadamente, un tercio de las fascitis necrotizantes son secundarias a la drogadicción (17).

En todos los casos debe investigarse la existencia de una infección necrotizante diseminada (con la probable participación de *Streptococcus pyogenes* y/o anaerobios). Se sospechará cuando se constate la presencia de gas y crepitación; la tromboflebitis séptica y afectación ósea o articular serán complicaciones graves a descartar.

La mayoría de estas infecciones son banales y pueden ser tratadas con antibioterapia oral (empíricamente se utilizara la cloxacilina en dosis de 2 a 4 gr./día) y/o incisión y drenaje quirúrgico. Sin embargo, cuando el paciente está séptico, existe una infección por anaerobios o las lesiones son extensas y profundas será necesario un desbridamiento quirúrgico amplio y antibioterapia intravenosa.

El tétanos es una de las complicaciones más graves, que por su mecanismo de transmisión, fue siempre un tema de la máxima preocupación. Sin embargo, según los resultados del GTEID, se registraron sólo 11 casos hasta el año 1991. Está descrito que aparecen generalmente en adictos que se inyectan por vía subcutánea. En algunas áreas urbanas de EEUU la drogadicción es la causa más frecuente de tétanos, llegando a constituir el 57 % de los casos en Chicago y el 76 % en New York. Desde el punto de vista clínico, la evolución es más rápida y el pronóstico más grave que en la población no drogadicta. La inmunización es la principal medida profiláctica y debería ser incluida en la rutina de la asistencia de estos pacientes.

Infecciones osteoarticulares:

Suelen ser secundarias a la siembra hematogena de microorganismos y en menor número de casos a metástasis sépticas de endocarditis o por contigüidad de una lesión focalizada. Representan el 3 % de las infecciones en los adictos y su mortalidad no pasa del 1 %. En los estudios del GTEID representaron 399 casos distintos (2 %).

La osteomielitis hematogena afecta generalmente las vértebras (sobre todo cervicales –20 %- y lumbares –60 %-) y con menos frecuencia a la clavícula, esternón, costillas y radio. Las artritis se localizan de forma característica en las articulaciones sacroilíacas (25 %) y esternoclavicular (20 %). No hay que olvidar la posibilidad de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, sobre todo en los pacientes con infección VIH concomitante.

Por los mismos motivos que en el caso de las infecciones de partes blandas, el germen más frecuente en nuestro medio es el *Staphylococcus aureus*, mientras en la literatura americana predomina la *Pseudomona aeruginosa* (3).

En cuanto a las manifestaciones clínicas destacar que, en ocasiones, existe una sintomatología solapada e insidiosa, sobre todo en los casos de *Pseudomonas* y *Mycobacterium*. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son más expresivas con sintomatología local florida y estado séptico. Debido al amplio espectro etiológico posible, lo ideal sería la aspiración con aguja para poder cultivar el material obtenido. Como las alteraciones radiológicas son tardías (2-4 semanas), los exámenes gammagráficos con tecnecio y/o galio se pueden efectuar precozmente si se sospecha una infección osteoarticular, ya que localizarán rápidamente la infección.

La actitud terapéutica siempre será con antibioterapia prolongada, drenaje de las articulaciones cuando sea posible y desbridamiento o resección del hueso afectado. La morbilidad es muy elevada, siendo imprescindible la rehabilitación precoz para evitar la anquilosis articular. No es nada infrecuente que una artritis infecciosa (de cadera o de rodilla) termine en prótesis articular.

Endocarditis infecciosa:

Es una de las complicaciones más graves de la drogadicción y constituyó en nuestro entorno una auténtica epidemia dentro de la epidemia de drogadicción parenteral. En la provincia de Cádiz y en cualquiera de sus hospitales, en la década de los 80, era raro el día que no ingresaba una o varias endocarditis infecciosas. Esto permitió al GEEIPC recopilar una amplia serie de esta entidad (13). En los resultados del GTEID también se constató la intensidad de dicha epidemia: se registraron 1.175 casos distintos que suponían el 7 % de todas las infecciones padecidas por los drogadictos en España.

Su origen suele estar en las bacteriemias resultantes de las venopunciones reiteradas sin medidas de asepsia que el consumo de la droga conlleva, y por tanto los microorganismos responsables son los que más habitualmente colonizan la piel. En nuestro estudio de la provincia de Cádiz se constató que, en la mayoría de las ocasiones, el germen responsable era el *Staphylococcus aureus meticilin sensible*. El hecho de la baja incidencia de resistencia a la meticilina de los *Staphylococcus aureus* justificó el mejor pronóstico global con respecto a otras series, fundamentalmente americanas, donde las cepas resistentes eran más frecuentes. Es probable que, además del efecto directo de la bacteriemia, intervengan otros factores como el daño directo de la válvula por el material contaminante inyectado (18).

La válvula que se afecta con mayor frecuencia, como consecuencia obvia de la etiopatogenia comentada previamente, es la tricuspídea (más del 50 % de los casos). El pronóstico de las endocarditis derechas es mucho mejor que en el caso de las izquierdas. Cuando está afectada la válvula tricuspídea, además de la fiebre cursa con tos seca, disnea, dolor torácico de características pleuríticas, normalmente de comienzo brusco, que evolucionaban a hemoptisis y deterioro séptico. Las metástasis sépticas pulmonares son la regla: la lesión característica denominada neumatocele consistía en infiltrados bilaterales, periféricos, de aspecto nodular y tendencia a la cavitación (este patrón, cuando coincidía en un ADVP activo y fiebre séptica, era muy sugestivo de endocarditis derecha estafilocócica). A veces los émbolos más periféricos, que podían cavitarse cercano a la pleura, condicionaban empiema o pnoneumotórax.

El cuadro clínico se solía acompañar de soplo tricuspídeo que se correspondía con la detección de imágenes de verrugas en la ecocardiografía bidimensional y/o transesofágica. Todo ello constituía un cortejo sintomático clásico que, por su frecuencia, encaminaba a una sospecha diagnóstica inmediata, lo que conllevó a una mejoría del pronóstico de esta entidad.

Cuando eran las válvulas izquierdas las afectadas, los fenómenos embólicos característicos eran las lesiones cutáneas (petequias múltiples y las lesiones de Janeway en los dedos de pies y manos) y la afectación de múltiples órganos como riñón, SNC, osteoarticular, endoftalmítis, aneurismas o abscesos viscerales. Con cierta frecuencia, el cuadro rápidamente desembocaba en una insuficiencia cardíaca por destrucción valvular que conllevaba una alta mortalidad, dada las dificultades de programar intervenciones quirúrgicas en el contexto de esos pacientes en aquellos

momentos.

El tratamiento médico de las endocarditis infecciosas en los ADVP en nuestro entorno se basa en la antibioterapia prolongada. Debido al buen pronóstico en general, cuando la afectación era tricuspídea, se realizaron estudios clínicos con la intención de demostrar qué pautas más cortas eran igualmente efectivas. En ese sentido, el GEEIPC diseñó un protocolo de dos semanas de pauta con cloxacilina intravenosa a dosis altas (12 gr/día) junto con amikacina a dosis convencional (1 gr/día). Este tratamiento se seguía en aquellos casos con aislamiento de *S. Aureus meticilin sensible* y características clínicas no complicadas (ausencia de shock, insuficiencia renal y distress respiratorio). Los resultados de dicho estudio concluyeron la eficacia de esa pauta en esos casos (19).

Las indicaciones quirúrgicas de las endocarditis infecciosas en los UDVP no deben diferir de las de otros pacientes. Los dos aspectos controvertidos históricamente para no indicar la cirugía en los UDVP (la posibilidad de reincidir en la toxicomanía de forma inmediata tras el alta hospitalaria con el riesgo subsiguiente de infecciones protésicas y la infección por VIH y su pronóstico nefasto), no se pueden mantener en el momento actual, ya que se pueden solucionar con tratamientos de deshabituación con metadona y con terapias antiretrovirales altamente eficaces.

Infecciones endovasculares no cardíacas:

Los vasos centrales y periféricos usados para inyección reiterada condicionan frecuentemente su infección y posterior formación de hematoma, trombosis, tromboflebitis séptica, aneurisma micótico y fistulas arteriovenosas traumáticas (20). Las alteraciones clínicas incluyen dolor local intenso, escalofríos y fiebre séptica junto con clínica de bacteriemia.

El problema clínico se incrementa en los casos de toxicómanos más antiguos, que tienen las venas de brazos y piernas trombosadas, esclerosadas y, por lo tanto, inutilizables, por lo que tienen que inyectarse en otras localizaciones: femoral, axilar y vaso del cuello. Las complicaciones en estos casos incluyen mayor gravedad como ya hemos comentado anteriormente.

La infección más frecuentemente encontrada en nuestro entorno será la tromboflebitis séptica. En ocasiones, produce embolismos pulmonares sépticos, que simulan una endocarditis derecha, lo que obliga al diagnóstico diferencial. El tratamiento se basa en la antibioterapia intravenosa y la exéresis quirúrgica de la vena afecta.

Los patógenos predominantes, por las mismas razones que hemos reiterado previamente, son el grupo de los estafilococos, aunque los gérmenes gram negativos (particularmente *Pseudomona aeruginosa*) no son infrecuentes.

Una complicación vascular mayor de los UDVP es la formación de aneurismas micóticos, con afectación prioritaria de la femoral y en menor medida de los vasos del cuello. La posibilidad de infección micótica siempre habrá que tenerla en cuenta en los ADVP activos, sobre todo en aquéllos que consuman heroína marrón diluida con limón. Las manifestaciones clínicas de esta entidad incluyen un dolor intenso, a menudo acompañado de masa pulsátil y síntomas constitucionales. La evidencia de isquemia de la extremidad distal sugiere esta posibilidad diagnóstica. El éxito del manejo clínico de los aneurismas requiere un diagnóstico precoz para evitar que ocurra su ruptura, en cuyo caso el pronóstico es infausto.

Infecciones pleuropulmonares:

Las manifestaciones pulmonares son extremadamente frecuentes en los ADVP. El pulmón es el órgano diana de numerosas infecciones y alteraciones no infecciosas. En el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares deberá tenerse en cuenta el edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis de opiáceos y los granulomas de cuerpo extraño (talco o fibras de algodón) utilizados como material en la preparación de las inyecciones (21).

Las infecciones pleuropulmonares son secundarias generalmente a embolismos pulmonares sépticos de una endocarditis derecha o tromboflebitis séptica que origina abscesos pulmonares y empiema. También pueden tener infecciones pulmonares por anaerobios (Neumonía necrotizante) cuando la higiene buco-dental es muy deficitaria (lo cual es muy frecuente) o en casos de aspiraciones.

La mayoría de los patógenos productores de neumonías de la comunidad pueden condicionar patología en los ADVP. Con la aparición de la infección por VIH, la neumonía bacteriana recidivante constituye una expresión de inmunodeficiencia celular severa y, por lo tanto, criterio diagnóstico de SIDA.

Mención especial merece la posibilidad diagnóstica siempre posible de tuberculosis pulmonar, asociada o no a la infección por VIH. Las condiciones de vida de la mayoría de los ADVP de nuestro entorno favorecieron la aparición de tuberculosis antes de la epidemia de SIDA. La falta de cumplimentación de la medicación supone un grave problema de Salud Pública, todavía no resuelto, por la posibilidad de diseminación de cepas tuberculosas multiresistentes. En el momento actual, estamos reintentando el control de estos importantes aspectos sanitarios mediante la formación de Unidades de Referencias para el control de la tuberculosis en Andalucía.

Infecciones por hongos:

Las infecciones por *Candida* son las micosis más frecuentes, con diferencia, en los ADVP. Cuando coexiste la infección por el VIH el espectro se amplía.

Dentro de las infecciones por *Candida* podríamos destacar los aneurismas micóticos (ya comentados), las endocarditis candidiásicas (poco frecuentes) y la candidiasis diseminada del heroínómano.

Hasta 1980, las infecciones por *Candida* en los ADVP se reconocían de forma esporádica. En un momento determinado, al igual que había ocurrido con las hepatitis, con las infecciones de partes blandas y con las endocarditis, comenzamos a detectar un aumento importante de infecciones por *Candida*. Transcurrido un cierto tiempo se reconoció un síndrome con entidad propia a la que se denominó candidiasis diseminada del heroínómano.

La utilización de un tipo de heroína denominada marrón por su color, o turca por su procedencia, estaba muy extendida en nuestro medio en los años 80. Para adecuarla al consumo precisaba la adición de un ácido que habitualmente era zumo de limón. El zumo de limón es un buen caldo de cultivo para *Candida albicans*. Su inoculación produce candidemia responsable de un cuadro clínico muy característico y sólo descrito en estos pacientes: la candidiasis sistémica asociada al consumo de heroína turca o candidiasis diseminada del heroínómano. La etiopatogenia de esta entidad fue demostrada por autores españoles (10, 22).

El cuadro clínico se caracteriza por (en orden a su gravedad): pustulosis en cuero cabelludo y barba, tumoraciones osteocondrales y, en los casos más graves, endoftalmitis candidiásica, que condicionó muchas cegueras cuando el cuadro evolucionaba sin tratamiento hacia la panofalmitis (todavía vemos muchas opacidades oculares como recuerdo de esta entidad).

El diagnóstico clínico se confirmaba con la PAAF y el aislamiento de la *Candida* en caso de foliculitis u osteocondritis. Las alteraciones oftalmológicas eran también muy sugestivas de esta infección.

El pronóstico mejoró con la llegada de los azoles: ketoconazol y, fundamentalmente, fluconazol que resolvía rápidamente las manifestaciones extraoculares de estas micosis. Cuando existía alteración oftalmológica era necesario ingresar al paciente para instaurar tratamiento intravenoso con anfotericina B.

Paludismo:

La infección por *palmodium falciparum* fue muy frecuente en los heroínómanos en New York entre 1933 y 1938. Sin embargo, en la década de los 70 y 80 se diagnosticaron muy pocos casos. En el estudio del GTEID se registraron 9 casos entre 1977 y 1991, todos ellos importados de países endémicos.

El paludismo habrá que tenerlo presente en ADVP que compartan el material de inyección con compañeros procedentes de países donde el paludismo sea endémico.

Enfermedades de transmisión sexual:

Aunque en España la infección por VIH se ha difundido de forma predominante por vía sanguínea en UDVP, no debemos olvidar que a nivel mundial el VIH se transmite fundamentalmente durante las relaciones sexuales. En España el 28 % de los casos de SIDA se produjeron por contagio sexual, heterosexual u homosexual. En el resto del mundo, la mayoría de casos también se han producido por transmisión sexual (80 %).

En resumen, la infección por VIH/SIDA es fundamentalmente una enfermedad de transmisión sexual (ETS), sin duda la de mayor trascendencia en el momento actual.

La relación entre las ETS y la ADVP no es nueva. En 1988, se destacó el aumento de la incidencia de ETS con criterio de gravedad clínica, incluyendo gonorrea debido a cepas de *Neisseria gonorrhoea* productoras de penicilinasas, sífilis y chancroide (23). El factor predisponente fundamental era la promiscuidad sexual asociada con la drogadicción. Además, las ETS estaban estrechamente ligadas a la prostitución (24). La asociación entre VIH+ y lúes+ era evidente. Por eso, en la rutina clínica se debe incluir periódicamente la petición de serología luética, sobre todo en mujeres. Hay que tener en cuenta la posibilidad de resultados serológicos treponémicos no convencionales y la posibilidad de resistencia a tratamientos estándar de la sífilis en ADVP (25).

Desde hace tiempo, pues, se ha señalado la asociación epidemiológica entre la infección por VIH/SIDA y otras ETS. Esta asociación se basa en un determinado comportamiento que propicia tanto la adquisición de ETS como también la de la infección por VIH/SIDA. Así, en muchos estudios el inicio precoz de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales diferentes, los cambios frecuentes de pareja y determinadas prácticas sexuales, se asociaron tanto con las frecuencias elevadas de ETS como con la infección VIH/SIDA (26).

Por otro lado, diferentes estudios han señalado una asociación entre determinadas ETS y la infección de VIH cuando se ajusta por variables de comportamiento. En otras palabras, algunas de las ETS, especialmente las que provocan ulceraciones en las mucosas genitales, favorecerían por sí mismas el contagio de la infección por el VIH al proporcionar una puerta de entrada eficaz para el VIH. En este sentido, se ha demostrado en pacientes que acudían a una clínica de ETS, la asociación entre la presencia de una ulceración genital, la serología de sífilis positiva, o los antecedentes de sífilis declarados por los pacientes y la infección por VIH (27). Sin embargo, no ha sido posible demostrar la asociación entre la serología positiva al virus del herpes simple tipo 2 y la infección por VIH.

En nuestra experiencia, en un estudio epidemiológico diseñado en la Unidad de Infecciosas del HUPR (y que supuso la Tesis Doctoral para el Dr. Efraín Cruz Rosales), realizado en 78 parejas heterosexuales de riesgo, no encontramos una correlación entre el contagio de VIH y la presencia de úlceras genitales o con haber padecido ETS previamente. Los factores pronósticos que detectamos fueron el estadio evolutivo de la infección VIH en el caso índice y el no uso de preservativos (28).

Se ha sugerido que las alteraciones en la flora vaginal, especialmente la pérdida de la flora normal de lactobacilos y su sustitución por microorganismos gramnegativos anaeróbicos, que es lo que define la vaginosis bacteriana, podría aumentar la susceptibilidad a la infección por VIH/SIDA.

Sin embargo, no sólo las ulceraciones genitales pueden favorecer el contagio del VIH. La transmisión de un agente infeccioso depende tanto de la existencia de una puerta de entrada eficaz en el huésped susceptible como de la eliminación del agente infectante por el individuo origen del contacto. En este sentido, se ha demostrado que los varones afectados por uretritis presentan concentraciones de ARN del VIH en semen ocho veces más elevada en comparación con controles infectados por VIH pero no afectados por uretritis; además, el tratamiento antibiótico, en el seguimiento de estos pacientes, consiguió disminuir de forma importante los niveles de ARN-VIH del semen a la semana y a las dos semanas del tratamiento, pero no se observaron cambios en los niveles de viremia plasmática. En resumen, existe la posibilidad de que la uretritis aumente de forma importante la infecciosidad de los hombres infectados por VIH (29).

En los países con transmisión predominante heterosexual de la infección por VIH, la razón sexual de los casos de SIDA se aproxima a la unidad. Eso puede implicar que la contagiosidad de las mujeres infectadas debe ser similar a la de los varones. La cervicitis gonocócica y la vaginitis por candida se han asociado con una mayor eliminación del VIH en fluidos cervico-vaginales. Así mismo, se ha demostrado la asociación entre la eliminación del virus y la utilización de anticonceptivos orales o inyectables o la deficiencia de vitamina A. Además, el tratamiento de la ETS disminuyó la eliminación del virus del 42 % pretratamiento al 21 % postratamiento.

Los pacientes infectados por VIH/SIDA padecen con frecuencia otras ETS. La inmunodepresión provocada por el VIH podría variar el curso de las diferentes ETS o modificar la respuesta al tratamiento.

Se han descrito diferentes modificaciones del curso de la sífilis durante la infección VIH tales como: chancro primario persistente, sífilis maligna con lesiones úlcero-necróticas, evolución precoz a neurosífilis, sífilis secundaria con negatividad de las pruebas serológicas y respuesta inadecuada al tratamiento convencional de la sífilis con penicilina benzatina. Por ello, algunos autores recomiendan ampliar las pautas tradicionales de tratamiento de la sífilis en individuos infectados por VIH o realizar sistemáticamente tratamiento efectivo contra la neurosífilis.

No se ha encontrado diferencias clínicamente importante, en la evolución clínica postratamiento de la sífilis, entre pacientes infectados y no infectados por VIH, a pesar de que la respuesta serológica fue más lenta en los primeros.

En conclusión, el tratamiento estándar de la sífilis primaria y secundaria parece adecuado tanto para pacientes no infectados como infectados por VIH, aunque se recomienda un seguimiento clínico especialmente cuidadoso en estos últimos.

No se ha descrito modificaciones en el tratamiento específico para otras ETS que se puedan padecer durante la infección por VIH/SIDA, incluidas las infecciones gonocócicas, por *Chlamydia*, *Tricomonas*, chancro blando, etc.

No hay que olvidar la implicación de la pareja sexual ante el diagnóstico de cualquier ETS.

La incorporación de técnicas de amplificación genética (Reacción en cadena de la polimerasa:PCR) en *Chlamydia tracomatis* y *Neisseria Gonorrhoeae*, puede suponer (si somos capaces de aumentar la cultura de declarar ETS) que las series que se describan se acerquen a la prevalencia real. Todavía hay que demostrar que la incorporación de estas técnicas es rentable en la rutina clínica diaria.

La infección por virus papiloma humano (VPH) son especialmente frecuentes durante la infección VIH, presentándose normalmente como lesiones extensas, con mala respuesta al tratamiento y con recidivas más frecuentes. Es habitual la reaparición de lesiones de verrugas genitales en estadios avanzados de la enfermedad. No se recomiendan pautas especiales de tratamiento durante la infección por VIH. Nuestra experiencia es que con la llegada de los TAAE (tratamientos antirretrovirales altamente eficaces) y la mejora global de los pacientes junto a la reconstrucción del sistema inmune consiguen eliminar la condilomatosis genital.

La correlación entre el VPH y el adenocarcinoma de cervix está plenamente descrita. Considerando la prevalencia de esta infección viral en los estadios más avanzados del VIH, dicha correlación habrá que tenerla muy en cuenta en el futuro. Autores españoles, aplicando la detección de VPH mediante PCR, demostraron positividad en el 26 % de las muestras estudiadas, de las cuales el 75 % eran VIH+. En el 14.2 % de los pacientes VPH+ no se detectaban lesiones sospechosas. Estos aspectos justifican el estudio para demostrar la rentabilidad de la detección sistemática de la PCR-VPH en mujeres seropositivas para VIH en estadio avanzado.

La prevalencia del herpes genital en estudios realizados en personas que acuden a consultas de ETS (lo que presupone posible práctica de riesgo) es alta. El 34 % de pacientes de una investigación realizada en Israel presentó anticuerpos frente al virus herpes simple tipo 2 (VHS-2), aunque sólo el 4 % tenían clínica compatible. Es probable que el herpes genital no se diagnostique en muchas ocasiones.

La asociación entre el VHS genital con el VIH es del 47.7 % en los pacientes diagnosticados en países africanos frente a un 28.2 % en los no VIH.

Las infecciones por VHS cursan de forma típica mientras el estado inmunitario se encuentra conservado. Sin embargo, coincidiendo con depresión inmunitaria importante, aparecen formas crónicas, caracterizadas por curso prolongado con aparición de ulceraciones extensas, siendo este herpes simple ulceroso crónico uno de los criterios definitorios de SIDA. Son frecuentes en la zona perianal, pero también aparecen en la región genital tanto en hombres como en mujeres. Estos casos requieren tratamiento sistémico con aciclovir por vía oral o intravenoso. Las recidivas frecuentes hacen necesaria la profilaxis secundaria con aciclovir, famciclovir o valaciclovir.

Al igual que ocurre con el VHP, la infección persistente o recidivante por VHS-2 (en muchas ocasiones con mínima expresión clínica cuando existe infección VIH avanzada) está correlacionada con el carcinoma genital. Por eso, en la rutina clínica del manejo de la infección por VIH es imprescindible la revisión ginecológica periódica con estudio citológico incluido.

Es fundamental diseñar estrategias para evitar la diseminación del VIH y las ETS desde los colectivos ADVP a los no consumidores de drogas. Es crucial la prevención y consejo en ETS/VIH en pacientes con conductas de riesgo. Recientemente, se ha publicado en el New England Journal of Medicine la eficacia de una intervención organizada de “consejos sobre conductas” para disminuir el riesgo de padecer infecciones por *Chlamydia*s y gonorrea en mujeres hispanas y afroamericanas con alto riesgo para padecer ETS. Consiste en tres sesiones con grupos pequeños basados en el AIDS Risk Reduction Model and Ethnographia data on the study populations (30). El estudio concluye destacando que esta práctica de consejo disminuye el riesgo de padecer ETS.

La intervención ante las posibles epidemias en círculos de riesgo, es otro de tema de interés en Salud Pública, así como su definición, su detección y la investigación de la misma que motiva establecer unos objetivos y una metodología. Estas campañas determinan la incidencia y prevalencia de la enfermedad, la consecuencia en salud pública, y tienen como objetivo la respuesta con medidas de control. La metodología incluye una hipótesis, establecimiento del caso, conocimiento de la prevalencia del patógeno, de los aspectos microbiológicos, resistencias, tipo de cepas y de los aspectos clínicos como recidiva y secuelas. También es necesario conocer las conductas de riesgo y a través de los Servicios de Salud establecer programas preventivos.

Producto de esta estrategia, se detectó un aumento de la sífilis de un 30 % en Baltimore en el año 1997 con respecto al año 1995. En dicha Campaña se puso de manifiesto que el 31 % de estos casos se daban en mujeres y que en más del 60 % de las afectadas no existía ningún contacto con asistentes sociales y un alto grado de marginación.

Tenemos que concluir que es importante investigar los factores de riesgo que afectan a

colectivos específicos y, por otra parte, que es esencial disponer de Sistemas Sociales perfectamente coordinados con los Sanitarios, que permitan prevenir el riesgo de contraer ETS/VIH.

Finalmente, queremos transmitir nuestro convencimiento sobre la importancia que tiene la declaración de las ETS para la actuación ante supuestas epidemias. Para eso, es necesario el diagnóstico rápido y exacto de la enfermedad, la sensibilización de la sociedad ante la prevención y diagnóstico de las ETS. Para conseguir estos objetivos nos parece fundamental disponer de Unidades Asistenciales de tipo multidisciplinarios integradas en el Sistema Sanitario Público (antiguas Consultas de ETS), que son claramente deficitarias en nuestro entorno.

Bibliografía:

1. Rao AN. Brain abscess: a complication of cocaine inhalation. NY State J Med, 1988; 88: 548-550.
2. Klatt EC et al. Causes of death in hospitalized intravenous drug abusers. J Forensic Sci 1990; 35: 1143-8.
3. Miró JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. En Medicina Interna. Farreras P, Rozman C. Ed. Doyma (Barcelona) 1992;2478-2484.
4. Levine DP and Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. En Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Ed. Churchill Livingstone Inc (New York) 1995: 2696-2709.
5. Brown SM et al. Immunologic dysfunction in heroin addicts. Arch Intern Med. 1974; 134: 1001-1006.
6. Marantz PR et al. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med. 1987; 106:823-828.
7. Samet JH et al. Hospitalization decision in febrile intravenous drug users. Am J Med 1990; 89: 53-57.
8. Crane LR et al. Bacteriemia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 1986; 8:364-373.
9. Jurado Jiménez R y cols. Infecciones en los pacientes con consumo de drogas por vía intravenosa, excluyendo el SIDA. En Enfermedades Infecciosas. Medicine. Ed. Idepsa (Madrid) 1998;147-152.

10. Miró JM. Infecciones por hongos en los adictos a drogas por vía parenteral. *MTA-Med Interna* 1987; 5:119-142.
11. Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos. Estudio Multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: Análisis final de 17.592 casos (1977-1991). Coordinadores: JM Miró y JM Gatell. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 532-539.
12. Vergara A y cols. El síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en la provincia de Cádiz. Estudio sobre 269 casos consecutivos. *Med Clin (Barc)* 1991;97:404-408.
13. Torres Tortosa M, González M, Pérez Guzman E, Vergara A y cols. Endocarditis Infecciosa en heroinómanos en la provincia de Cádiz. Un estudio multicéntrico sobre 150 episodios. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:521-526.
14. Pérez Moreno JM. Complicaciones médicas de la drogadicción parenteral. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Cádiz 1995.
15. Yeager RA et al. Vascular complication related to drug abuse. *J Trauma*. 1987;27:305-8.
16. Hillstrom RP et al. Vocal cord paralysis resulting from neck injection in the intravenous drug use population. *Laryngoscope*. 1990; 100: 503-506.
17. Sudarsky LA et al. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 1987;206:661-665.
18. Sheagren JN. Endocarditis complicating drug abuse. En: Remington S., Swartz M, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, V2. New York: McGraw-Hill, 1982:211.
19. Torres Tortosa M, de Cueto M, Vergara A y cols. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 559-564.
20. Yeager RA et al. Vascular complications related to drug abuse. *J Trauma* 1987; 27:305-308.
21. Cherubin CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. *Arch Inter Med* 1971; 128:309.
22. Podzameczer D et al. Systemic candidiasis in drug addicts. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1985; 4:509-512.

23. Center for Disease Control and Prevention. Continuing increase in infectious syphilis-United State. MMWR 1988;37:35-8
24. Ross MW et al. Sexually transmissible disease in injecting drug users. Genitourin Med. 1991;67:32-6
25. Gourevitch MN et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestation and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. Ann Intern Med. 1993;118:350-5
26. Bru Gorraiz FJ. Las enfermedades de transmisión sexual y la infección por VIH/SIDA. MR6.4. Pub Of Seisida, 1999; 10: 72-74.
27. Rompalo AL et al. Definitions of genital ulcers disease and variation in risk for prevalent human immunodeficiency virus infection. Sex Transm Dis 1997;21 (7):436-442.
28. Cruz Rosales E. Transmisión heterosexual del VIH en la provincia de Cádiz. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Cádiz. 1995.
29. Cohen MS et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. Lancet 1997;349:1868-1873.
30. Shain RN et al. A randomized, controlled trial of a behavioral intervention to prevent sexually transmitted disease among minority women. N Engl J Med. 1999;340(2):93-100.

