

# Infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/Sida

Vásquez de Azócar Yrene<sup>1</sup>, Benítez Marielys<sup>1</sup>, Ilarraza José<sup>1</sup>, Moy Francia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Infectología, Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

## RESUMEN

Esta revisión tiene un enfoque práctico y conciso, con el fin de que sea un apoyo rápido y eficiente, para la prevención de las Infecciones Oportunistas (IO) en pacientes que viven con VIH, proporciona al médico que atiende a este tipo de pacientes, un conjunto de herramientas y metodologías para que tengan un criterio uniforme al momento de la identificación, y garantizar un tratamiento oportuno de estas infecciones. Los objetivos principales de esta revisión son: a) Conocer las pautas para la prevención de IO, b) Conocer el inicio de la profilaxis primaria y secundaria, c) Determinar el momento de la suspensión de la profilaxis. La calidad de la evidencia científica para el tratamiento se califica según el sistema estándar que utiliza la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en otras guías.

**Palabras clave:** Infección Oportunista; VIH; Sida; Profilaxis; Tratamiento.

## SUMMARY

This review has a practical and concise approach, in order to be a quick and efficient support, for the prevention of Opportunistic Infections (OI) in patients living with HIV, it provides the doctor who cares for this type of patients, a set of tools and methodologies so that they have a uniform criterion at the time of identification, and guarantee a timely treatment of these infections.

**Responsable:** Dra. Yrene Vásquez.

**ORCID:** 0000-0002-1684-3993X.

Correo electrónico: yreneazocar3@gmail.com.

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 19-10-2021. Aceptado en su versión final: 28-12-2021. Publicado On-line: 30-01-2022.

**DOI:** 10.54868/BVI.2021.32.2.6.

The main objectives of this review are: a) know the guidelines for the prevention of OI, b) know the start of primary and secondary prophylaxis, c) determine the moment of suspension of prophylaxis. The quality of the scientific evidence for treatment is rated according to the standard system used by the Infectious Diseases Society in other guidelines.

**Key words:** Opportunistic Infection; HIV; AIDS; Prophylaxis; Treatment.

## INTRODUCCIÓN

Esta revisión tiene un enfoque práctico y conciso, con el fin de que sea un apoyo rápido y eficiente, para la prevención de las Infecciones Oportunistas (IO) en pacientes que viven con VIH, proporciona al médico que atiende a este tipo de pacientes, un conjunto de herramientas y metodologías para que tengan un criterio uniforme al momento de la identificación, y garantizar un tratamiento oportuno de estas infecciones.

Mediante el uso estratégico de la guía se espera mejorar la comprensión de las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas que enfrenta el paciente VIH/Sida.

Los objetivos principales de esta revisión son: a) Conocer las pautas para la prevención de IO, b) Conocer el inicio de la profilaxis primaria y secundaria, c) Determinar el momento de la suspensión de la profilaxis.

Las IO son aquellas que se presentan generalmente como consecuencia de la severa inmunodepresión en pacientes con infección por el VIH. El nivel de inmunodepresión especialmente con linfocitos T CD4+ 200 céls/mm<sup>3</sup>, es el principal factor de riesgo para la ocurrencia de IO, por otra parte la recuperación inmunológica bajo tratamiento antirretroviral, es un factor de protección que disminuye la incidencia de IO<sup>1</sup>.

Las IO continúan siendo una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con enfermedad VIH/Sida, especialmente los que no reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad, los que desconocen su condición serológica frente al VIH y, finalmente, en los sujetos que no mantienen una adecuada adherencia al tratamiento antirretroviral. Durante muchos años las principales intervenciones para mejorar y prolongar la vida de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, fueron la profilaxis de las infecciones oportunistas y la asistencia por profesionales con experiencia en Sida<sup>2</sup>.

La finalidad de la quimioprofilaxis es prevenir la transformación de una infección latente en enfermedad clínica (profilaxis primaria) o evitar la recidiva de la enfermedad (profilaxis secundaria)<sup>3</sup>.

Los datos procedentes de varios países latinoamericanos revelan que el riesgo de infección oportunista puede persistir en personas con VIH, incluso después del uso prolongado de tratamiento antirretroviral<sup>4</sup>.

La calidad de la evidencia científica para el tratamiento se califica según el sistema estándar que utiliza la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en otras guías.

Categoría, Grado, solidez de la recomendación

- A** Existe evidencia científica para avalar la utilización de una recomendación
- B** Existe evidencia científica moderada para avalar la utilización de una recomendación
- C** Existe evidencia científica insuficiente para avalar una recomendación
- I** Evidencia científica proveniente de > 1 ensayo debidamente controlado y aleatorizado
- II** Evidencia científica proveniente de > 1 ensayo clínico bien diseñado, no aleatorizado, de estudios analíticos de casos y cohortes comparativas, múltiples series o resultados radicales de experimentos no controlados.
- III** Evidencia científica de opinión de autoridades respetadas, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

A continuación se va a revisar brevemente la profilaxis de las infecciones más frecuentes en nuestro medio:

1.- Infección oportunista fúngica:

- a) *Pneumocystis jirovecii*.
- b) *Criptococosis*.
- c) *Histoplasma capsulatum*.
- d) *Candidiasis*.
- e) *Aspergillus spp*.

a) Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, es una de las IO de distribución mundial más prevalentes en pacientes con VIH, se presenta con una falla respiratoria sub-aguda, fiebre, tos no productiva, dolor torácico, de días o semanas de evolución. La enfermedad puede ocurrir ya sea como una reactivación de una infección latente contraída durante la infancia o debido a una infección nueva adquirida del medio ambiente o de personas colonizadas con el hongo<sup>5</sup>.

La incidencia de la neumonía por PJ ha disminuido posterior a la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad; sin embargo, en la actualidad continúa siendo una causa de

morbimortalidad importante y una presentación habitual en pacientes infectados con VIH con enfermedad avanzada<sup>6</sup>.

A diferencia de los pacientes sin infección con VIH, donde se presenta con inicio brusco e insuficiencia respiratoria en las personas que viven con VIH las manifestaciones clínicas tienen una evolución entre 2 semanas a 2 meses y se caracterizan por tos seca, fiebre e insuficiencia respiratoria. El examen pulmonar es anodino, en procesos graves hay hipoxemia  $PaO_2 < 70$  mmHg, complicaciones como neumotórax.

Pruebas diagnósticas: *Pneumocystis jirovecii* no ha logrado ser cultivado por lo que el diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, radiológicas y en la presencia del hongo a través de muestras respiratorias principalmente las obtenidas por lavado bronco alveolar, teñidas con coloración de Wright-Giemsa, Diff-Quik, Gram-Weigert, Gomori, metenamina plata, azul de toluidina, calcofluor blanco, sin embargo, debido a la naturaleza de su demostración, depende en gran medida de la pericia del profesional. Otras técnicas utilizadas son la inmunofluorescencia directa técnica más sensible, y estudio molecular RPC es promisorio<sup>6,7</sup>.

En la radiografía de tórax por lo general se observa infiltrado intersticial y alveolar bilateral en áreas perihiliares; en relación con la tomografía de tórax de alta resolución lo característico es el patrón en vidrio deslustrado<sup>5-7</sup>.

Tratamiento: Droga de elección Trimetoprin sulfametoxazol 15-20 mg y 75-100 mg/kg/día IV administrado cada 6 u 8 horas (AI) durante 21 días y luego 160/800 mg VO lunes, miércoles y viernes o 40/800 mg VO OD hasta CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup> durante > 3 meses como resultado del TAR; se recomienda como terapéutica alternativa Clindamicina 600 mg VEV y/o VO cada 6/8 horas + primaquina 15-30 mg/día VO, si hay falla respiratoria PaO<sub>2</sub> <70 mmHg es perentorio el uso de corticoesteroides (AI).

La profilaxis primaria está indicada en pacientes con linfocitos T CD4+ con <200 céls/mm<sup>3</sup> (AI) o menos del 14 % de los linfocitos T CD4+ (BII), se debe considerar también en el paciente con linfocitos T CD4+ 200 – 250 céls/mm<sup>3</sup> si se debe diferir el inicio del TAR o si no es posible tener recuento de CD4 cada 3 meses (BII). La pauta recomendada es Cotrimoxazol 160-800 mg tres días por semana hasta la recuperación de los linfocitos TCD4+ igual eficacia tiene una dosis diaria de 80-400 mg (AI). Pautas alternativas: Dapsona 100 mg VO al día (BI) o Dapsona a dosis de 50 mg/día, más pirimetamina, 50 mg un día a la semana. Se debe tener en cuenta que para utilizar la dosis de Dapsona 100 mg al día sugieren pruebas de deficiencia de G6PD antes de la administración de dapsona o primaquina<sup>5-7</sup>.

Iniciar terapia antirretroviral precoz en neumonía leve o moderada y en 2 semanas en casos graves.

b) Criptococosis: la meningitis criptocócica es causada por un hongo saprofito del medio ambiente del complejo *Cryptococcus neoformans/ Cryptococcus gattii*, ingresa al organismo al inhalar las pequeñas levaduras, en los pulmones la primo infección es generalmente asintomática, pero en el huésped inmunodeprimido se puede diseminar. Debido a su neurotropismo se presenta con un cuadro de meningoencefalitis, caracterizada por cefalea, fiebre y compromiso del estado general, el 25 %-30 % pueden presentar rigidez de nuca y fotofobia, el líquido cefalorraquídeo puede ser normal o con discreta proteinorraquia, glucosa baja o normal, aumento de la celularidad a expensas de linfocitos. Diagnóstico con tinta china positiva con una sensibilidad del 70 %-80 %, esto depende de la carga fúngica, aquellas con levaduras <1 000/mL pueden dar

negativas, la antígenemia para *criptococcus* es positiva en el LCR y se debe fomentar si tenemos CD4+ <100 céls/mm<sup>3</sup>, para buscar enfermedad sub-clínica.

Tratamiento: En la meningitis el fármaco de elección es Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg IV una vez al día más flucitosina 25 mg / kg VO cuatro veces al día (AI), o Desoxicolato de anfotericina B 0,7 a 1,0 mg/kg IV una vez al día más 25 mg / kg de flucitosina VO cuatro veces al día (AI), si el costo es un problema y el riesgo de disfunción renal es bajo. La duración de la fase de inducción a pesar de que se considera aceptable 2 semanas de duración, la IDSA plantea que su duración se individualice según cada caso y recomienda que se prolongue en los siguientes contextos: paciente permanece en coma; deterioro clínico progresivo, paciente sin mejoría clínica, persistencia de presión intracraneal sintomática elevada y/o que los resultados del cultivo de LCR obtenidos después de 2 semanas de terapia de inducción persistan positivos<sup>4</sup>. A su vez estudios como el ACTA plantean opciones terapéuticas con tiempos reducidos en entornos de difícil acceso a la atención sanitaria<sup>8-10</sup>.

En la fase de consolidación el tratamiento preferido es Fluconazol 800 mg VO una vez al día (AI), teniendo en cuenta que en pacientes clínicamente estables con cultivos de LCR negativos, la dosis se puede reducir a 400 mg VO una vez al día (AII). Si el LCR permanece positivo (pero clínicamente estable) después de 2 semanas de terapia de inducción, se debe aumentar la dosis de fluconazol a 1 200 mg y realice una PL 2 semanas después (BIII); esta etapa debe tener una duración de 8 semanas a partir del momento del cultivo de LCR negativo (AI). En relación con la terapia de mantenimiento la elección continúa siendo Fluconazol 200 mg VO una vez al día durante ≥1 año desde el inicio de la terapia antimicótica (AI) y que además el paciente esté asintomático por infección criptocócica, elevación de los linfocitos CD4+ por encima de 100 cél/mm<sup>3</sup> y el mantenimiento de una carga vírica indetectable durante al menos 3 meses (BII).

La curación completa de la criptococosis en un paciente infectado por el VIH es muy difícil, ya que a pesar de la curación clínica el criptococo persiste en el LCR, plasma o próstata, por lo que el objetivo en estos pacientes debe ser controlar la infección; en un metanálisis que incluyó nueve ensayos con un total de 5 426 participantes, reportó que si bien la profilaxis antimicótica puede no tener ningún efecto sobre la muerte en general, redujo el riesgo de que las personas con recuentos bajos

de CD4 desarrollen enfermedad criptocócica en un 71 %. Actualmente no se recomienda profilaxis primaria para esta patología.

c) *Histoplasma capsulatum*: es un hongo dimorfo perteneciente a la familia Ascomycetes, se encuentra en la naturaleza en fase micelial desde donde se adquiere la infección por inhalación de conidios del ambiente, presenta además una fase levaduriforme intracelular causante de la infección. Es la micosis endémica más prevalente en América Latina<sup>11,12</sup>.

La forma de presentación más frecuente en estos pacientes es la diseminada, seguida por la pulmonar y cutánea, con niveles de linfocitos T CD4+ <150 céls/mm<sup>3</sup>. Los síntomas más comunes de la enfermedad clínicamente diseminada son fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso y al examen físico adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, la presentación cutánea predominan lesiones polimorfas en tronco y cara en el 35 % - 85 % de los casos. Los hallazgos de laboratorio son variados e inespecíficos, es característica la pancitopenia, elevación de las enzimas hepáticas sobre todo fosfatasa alcalina, gammaglutamil traspeptidasa, deshidrogenasa láctica y ferritina sérica. El aislamiento del organismo mediante el cultivo de la muestra clínica es confirmatorio, no obstante tiene la desventaja de que el hongo es de difícil crecimiento, siendo la sensibilidad de la prueba de un 80 %, se estima que el 32 % de los test cutáneos en América Latina dan positivos.<sup>13</sup> La serología tiene escasa sensibilidad y especificidad, otros métodos incluyen PCR para *H. capsulatum* en sangre total con sensibilidad 98 %, así como la determinación de antígeno en orina con sensibilidad 90 %.

El tratamiento de las formas graves se realiza con anfotericina liposomal 3 mg/ g IV al día (AI) o Complejo lipídico de anfotericina B a 5 mg/kg IV al día (AIII) por 2 semanas o hasta que exista mejoría clínica, seguido de itraconazol durante 12 meses (AII), en la meningitis el tratamiento dura 4-6 semanas (AIII) seguido de itraconazol (AII) y como alternativas posaconazol y voriconazol (BIII) o fluconazol (CII)<sup>14,15</sup>.

La profilaxis secundaria tras los 12 meses de tratamiento, está indicada siempre, y se hace con itraconazol 200 mg VO OD (AIII) o fluconazol (BIII). Se suspende con cifras de linfocitos CD4+ >150 céls/mm<sup>3</sup> durante al menos 6 meses, carga viral plasmática de VIH indetectable y antígeno en suero <2 ng/mL (AI). Se debe reiniciar si la cifra de linfocitos T CD4+ vuelve a caer por debajo de

150 céls/mm<sup>3</sup> (BIII).

d) Candidiasis: La candidosis oral, es la infección oportunista más reportada en pacientes con VIH/Sida, hasta en un 90 % de 13 pacientes sin terapia antirretroviral. Es una de las manifestaciones iniciales de enfermedad, con episodios 7 recurrentes, incrementándose con la progresión del Sida. La especie de *Cándida albicans* supone más del 95 % de los aislados del género cándida en los pacientes VIH positivos con linfocitos T <200 céls/mm<sup>3</sup>. La mayoría de las infecciones suelen ser procesos superficiales que afectan a las mucosas orofaríngea con más frecuencia, seguida de esofágica y vulvovaginal. Las infecciones recurrentes son frecuentes por el deterioro inmunológico progresivo a los tres meses de finalizar un tratamiento correcto el 80 % de los pacientes recidiva. Con el tratamiento antirretroviral a veces mejora la situación inmunológica y se pueden reducir las recidivas<sup>16,17</sup>.

El diagnóstico es con la visión directa de lesiones blanquecinas levantadas, múltiples, lesiones eritematosas no ulcerativas en mucosa oral, faringe, esofágica, presencia de queilitis angular. El cromoagar, el KOH y el cultivo permite diferenciar la especie cándida.

La profilaxis primaria no está indicada para evitar la aparición de resistencias es preferible tratar cada episodio de candidiasis. La profilaxis secundaria sólo se recomienda en los casos de recidivas continuas.

Pauta recomendada: En el muguet, nistatina o miconazol tópicos tres veces al día (BI), por 7 días, si no es eficaz, fluconazol 100 mg /día (AI), al igual que en el caso de candidiasis esofágica con recidivas muy frecuentes se extiende el tratamiento a 2 semanas<sup>18,19</sup>.

e) Aspergilosis invasiva: Es una infección oportunista muy rara en nuestro medio y fatal, realmente representa un problema en la población VIH, ya que el 15 % - 25 % de los diagnósticos se realizan post-mortem, debemos sospechar de esta entidad clínica si el paciente presenta <50 céls/mm<sup>3</sup>, el diagnóstico es histológico donde se observa invasión hifas el test Elisa en sandwich para galactomana, principal componente de la pared fúngica es positivo<sup>20,21</sup>.

Tratamiento: de elección voriconazol (AI). Pautas alternativas Itraconazol, caspofungina o

posaconazol (BIII), equinocandinas, anfotericina liposomal (AII). La duración no está bien establecida pero debería mantenerse al menos hasta alcanzar una cifra de linfocitos T CD4+ >200 céls/mm<sup>3</sup>. En los hospitales Venezolanos disponemos de Anfotericina B desoxicolato 0,5 - 1 mg/Kg/peso VEV a infundir en 4 horas<sup>22-24</sup>.

## 2. Infecciones oportunistas por micobacterias:

a) *Tuberculosis (TB)*.

b) *Mycobacterium avium intracellulare (MAI)*.

a) La tuberculosis es actualmente la primera infección oportunista indicativa de Sida en el 44 % de los casos, representa una infección pulmonar en 1/3 de los casos y reactivación de infección latente en 2/3 de ellos. Puede afectar al paciente VIH positivo con cualquier nivel de linfocitos T CD4+ pero si es >350 céls/mm<sup>3</sup> las manifestaciones son similares a los pacientes VIH negativo.

Indicaciones quimioprofilaxis paciente con PPD positivo > 5 mm, con estudio radiológico normal y sin clínica respiratoria, en pacientes con contactos con casos bacilíferos, debe comenzar tras el descarte de enfermedad tuberculosa activa.

Pautas recomendadas, se debe administrar isoniazida a dosis de 5mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante doce meses (AI). Pauta alternativa: si hubiera intolerancia o resistencia a la isoniazida rifampicina 600 mg/día durante un año (AII). Si hay sospecha de cepas multirresistentes se podría usar ofloxacino más pirazinamida, aunque aún no hay pautas de eficacia demostrada<sup>24</sup>.

b) *Mycobacterium avium-intracellulare (MAI)*:

Representa la principal causa de infección por micobacterias no tuberculosas en el paciente con VIH/Sida, se observa una alta frecuencia de colonización y compromiso gastrointestinal, por lo que se postula que sería la mucosa intestinal la vía principal de ingreso<sup>25</sup>.

La infección MAC en pacientes VIH/Sida con inmunosupresión severa predomina la forma diseminada, se caracteriza por compromiso sistémico como fiebre, diarrea, dolor abdominal, anemia severa, leucopenia y elevación de fosfatasa alcalina<sup>26,27</sup>. La profilaxis primaria no está indicada en nuestro medio, sin embargo, debe considerarse en pacientes con < 50 linfocitos T CD4+ o que no hayan iniciado TAR, o que sigan siendo virémicos recibiendo TAR, la misma debe suspenderse cuando alcance el efecto supresor con la TAR (AI)<sup>28</sup>.

La profilaxis secundaria está indicada cuando hay un episodio previo de micobacteriosis, el tratamiento es el mismo de enfermedad clínica (AI), la misma debe suspenderse cuando alcance los siguientes criterios a) 12 meses de terapia, b) que no hay signos y síntomas de MAC y c) que cuente con un recuento sostenido de linfocitos T CD4+ > 100 cc<sup>3</sup>/ mL, se reinicia cuando tenga menos de de linfocitos T CD4+ < 100 cc<sup>3</sup>/ mL<sup>28</sup>.

Indicaciones: En la profilaxis está indicada Claritromicina 500 mg cada 12 horas o azitromicina 1 200 mg una vez a la semana (AI) o 600 mg dos veces a la semana (BIII), si hay intolerancia pueden convertirse en alternativa la rifabutina<sup>28,29</sup>.

Enfermedad clínica Claritromicina 500 mg VO BID + Etambutol 15 mg/kg/día (AI) o azitromicina 500 – 600 mg (AII) + Etambutol 15 mg/kg/día (AI) por 12 meses<sup>28,29</sup>.

## 3. Infección oportunista por Virus:

a) *Herpes virus I, II*.

b) *Virus Varicela Zoster*.

c) *Citomegalovirus*.

a) Herpes simple 1 y 2: son miembros de la familia herpesviridae, pertenecen a los alfa herpes virus, se caracterizan por permanecer en forma latente en ganglios sensoriales. La prevalencia de anticuerpos frente al VHS 1 y 2 es más elevada en pacientes con Sida, sobre todo entre los homosexuales y bisexuales que en la población en general. Las recurrencias suelen manifestarse en forma de úlceras cutáneo mucosas cuando la inmunidad está muy deteriorada con linfocitos T CD4+ < 50/mm<sup>3</sup>. El diagnóstico de las lesiones herpéticas es generalmente clínico, el gold standard para el diagnóstico de lesiones atípicas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las pruebas serológicas tienen una alta sensibilidad y especificidad superior al 95 %<sup>30</sup>.

La profilaxis primaria no está indicada, pero una vez que ha ocurrido un episodio de herpes los pacientes con Sida suelen sufrir recurrencias después de finalizar el tratamiento antiviral. La profilaxis secundaria con aciclovir a dosis de 400 mg cada 12 horas o bien 200 mg/cada 8 horas es bastante eficaz. Debe iniciarse tras la segunda recidiva si los periodos transcurridos entre la finalización del tratamiento agudo y la recurrencia han sido breves.

Pauta alternativa: si hay resistencia indicar Foscarnet 40 mg/kg cada 8 horas o bien 60 mg/kg cada 12 horas, a la hora de instaurar un fármaco con finalidad terapéutica.

b) Virus Varicela Zoster: forma parte de la familia herpesvirus y la subfamilia alfa herpes virus. Se transmite por vía aérea y contacto directo, es altamente transmisible, la reactivación constituye el herpes Zoster. no hay indicación de profilaxis primaria ni secundaria. Se puede administrar inmunoglobulina antiVVZ en paciente con serología negativa, en caso de contacto con un enfermo infectado con VVZ, idealmente antes de las 96 horas de la exposición hasta los 10 días pos exposición, la dosis que se administra es de 1 ampolla (125U/10 kg/peso), dosis máxima 5 ampollas<sup>31,32</sup>.

c) Citomegalovirus: pertenece a la familia de los B herpes virus humanos, tiene la capacidad de invadir a las células del huésped y libera ADN viral en los núcleos celulares de éstas estableciendo una infección latente tras la recuperación de la infección aguda, hay una elevada prevalencia de anticuerpos frente al CMV en paciente con Sida la infección por CMV se debe casi siempre a una reactivación del virus latente y suele darse cuando el recuento de linfocitos T CD4+ cae por debajo de 50 céls/mm<sup>3</sup>. Las enfermedades más frecuentes son: la retinitis en un 85 % casos, de los cuales 2/3 produce afección unilateral, la colitis con una frecuencia del 5 % - 10 %, se manifiesta con dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y fiebre, la presentación esofágica representa el 5 % de la prevalencia, cursa con disfagia u odinofagia y finalmente la encefalitis 1 %, el diagnóstico es clínico, histopatológico o virológico de acuerdo a la localización<sup>33</sup>.

La profilaxis primaria puede comenzar cuando las cifras de linfocitos T CD4+ son inferiores a 50 céls/mm<sup>3</sup>, y parece que la mejor elección es el valganciclovir oral a dosis de 1 g cada 8 horas (AI). En cuanto a la profilaxis secundaria se puede recurrir al ganciclovir 5 mg/kg/día (BI) o al foscarnet, de 90 - 120 mg/kg/día durante 5 -7 días por semana (CIII), lo que aumentan el tiempo libre de síntomas.

#### 4. Infección oportunista por protozoarios:

- a) *Toxoplasma gondii*.
- b) *Leishmania spp*.
- c) *Cryptosporidium spp*, *Microsporidiosis* e *Isospora belli*.

a) Toxoplasmosis: la introducción de TAR ha disminuido de manera considerable la

incidencia de toxoplasmosis cerebral en paciente con VIH, sin embargo hasta la fecha la toxoplasmosis continúa siendo la principal causa de lesión expansiva en el parénquima cerebral con una alta morbilidad y la tasa de mortalidad está cerca del 24 %, sin tratamiento 100 %<sup>34-36</sup>. En paciente con Sida, se puede producir una reactivación de la infección latente por Toxoplasma, cuya frecuencia depende de su prevalencia en la población general y que da lugar a encefalitis toxoplásmica. Esto suele ocurrir en el 45 % de los pacientes infectados por el VIH y serología positiva para Toxoplasma.

La encefalitis toxoplásmica es responsable del 50 % de las secuelas neurológicas, debe llevarse a cabo una profilaxis primaria en aquellos pacientes con IgG anti-Toxoplasma positivo y cifras de linfocitos T CD4+ inferior a 100/mm<sup>3</sup> (AIII). Ante la sospecha de toxoplasmosis cerebral debe iniciarse tratamiento con sulfadiazina a dosis de 2 gramos más 50 mg de pirimetamina con ácido fólico (AI) al menos 6 semanas (BII), alternativa clindamicina más pirimetamina con 10 mg de ácido fólico (AI), si existe hipertensión intracraneal deberá administrarse dexametasona (BIII), en casos de crisis convulsivas se añadirá tratamiento anticonvulsivo (AIII), finalizado el tratamiento se iniciará profilaxis secundaria (AI). Es frecuente la aparición de efectos secundarios, tales como reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre, en cuyo caso puede sustituirse la sulfadiazina por clindamicina 300-450 mg cada 6-8 horas (AI). El tratamiento con pirimetamina clindamicina o TMP-SMX se asoció con tasas similares de respuesta clínica parcial o completa, respuesta radiológica e interrupción del fármaco debido a eventos adversos. La evidencia actual no identifica un régimen superior en términos de eficacia relativa o seguridad para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral<sup>37,38</sup>.

Gestantes VIH positiva con linfocitos T CD4+ por debajo de 200/mm<sup>3</sup> se aconseja la administración de 1 g cada 8 horas de espiramicina durante todo el embarazo.

Después de 6 meses de terapia antirretroviral puede retirarse la profilaxis tras mantener carga viral indetectable y linfocitos T CD4+ >200 céls/mm<sup>3</sup> durante >3 meses (primaria) o > 6 meses secundaria (AI). Si la cifra de linfocitos T CD4+ vuelva a <100 - 200 céls/mm<sup>3</sup>, se recomienda reintroducir la profilaxis (AIII)<sup>39</sup>.

Los pacientes sin exposición previa a Toxoplasma (con igG anti-toxoplasma negativo), deben evitar la exposición a este parásito. Es recomendable la higiene de manos en el contacto

con animales, especialmente gatos, y al manipular carnes crudas, y lavar las frutas, las verduras que se consuman crudas (BIII)<sup>39</sup>.

b) Leishmaniasis: es un parásito intracelular que puede permanecer latente mientras el sistema inmunológico sea capaz de controlarlo. Este parásito puede modificar la historia natural del Sida, ya que se ha comprobado que la Leishmaniasis activa se asocia con una activación prolongada de las células Th2 y un incremento de la replicación viral.<sup>40</sup> En algunas áreas de nuestra geografía hay tasas elevadas de infección sub-clínica por este parásito, por lo que la leishmaniasis visceral ha cobrado actualidad paralelamente a la epidemia por VIH. Se observa recaída cuando los linfocitos T CD4+ <100 céls/mm<sup>3</sup>. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal (AII) o complejo lipídico, se considera fármaco alternativo los antimoniales pentavalentes (BII), en caso de recidiva es preciso repetir el tratamiento inicial, usar otro régimen o la combinación de los fármacos<sup>41,42</sup>.

La profilaxis primaria no está indicada y no está bien establecida la pauta para la profilaxis secundaria, aunque puede utilizarse una dosis mensual de antimonio pentavalente 20 mg/kg o bien pentamidina 300 mg EVE o IM cada 15 días. No existe recomendación segura sobre la retirada de la profilaxis secundaria, aunque algunos expertos recomiendan mantenerla indefinidamente, puede plantearse suspenderla en pacientes sin recidiva durante 6 meses, que mantiene linfocitos T CD4+ >200 – 350 céls/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable durante >3 meses o con PCR para *Leishmania* en sangre o antígeno en orina negativo (CIII).

c) *Cryptosporidium spp*, *Microsporidios e Isospora belli*: son parásitos de distribución ubicua, causantes de infección intestinal por preferencia. Se transmiten a partir de agua o alimentos contaminados, importante la higienización de manos y el lavado de frutas y hortalizas. No existen pautas eficaces de profilaxis primaria. La curación depende de la recuperación inmunológica relacionada con la terapia antirretroviral (AII)<sup>39</sup>.

5. Infección oportunista por Bacterias:

- a) *Salmonella spp*.
- b) *Streptococcus pneumoniae*.
- c) *Haemophilus influenzae*.

a) *Salmonella spp*: son bacilos Gram negativo anaerobios facultativos, no formadores de esporas, pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae. En pacientes infectados por VIH es mucho más frecuente que en la población general, particularmente en homosexuales y la bacteriemia es frecuente sobre todo en paciente con Sida. Los factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea son recuento de linfocitos T CD4+ <200 céls/mm<sup>3</sup> e historia previa de enfermedades oportunistas.

Se recomienda solicitar hemocultivos a todos los pacientes con gastroenteritis con criterios de hospitalización, tiene una sensibilidad 40 % - 80 %, cuando se realiza en combinación con coprocultivos y cultivos de médula ósea la sensibilidad alcanza un 90 %.

La duración del tratamiento antibiótico depende del nivel de inmunidad del paciente, principal determinante del riesgo de recidiva y de la presencia o no de complicaciones metastásicas. Para aquellos pacientes con primer episodio de bacteriemia con un recuento de linfocitos T CD4+ >200 céls/mm<sup>3</sup> y sin complicaciones metastásicas, se recomienda una duración de 14 días. Para aquellos pacientes con bacteriemia persistente y recuento de linfocitos T CD4+ <200 céls/mm<sup>3</sup> o focos metastásicos, la profilaxis secundaria se hará con ciprofloxacina (AIII) a dosis de 500 mg cada 12 horas la duración debe ser entre 4 - 6 semanas y debe incluir la remoción del foco para los casos en que se confirme la presencia de focos metastásicos. Dependiendo de la susceptibilidad a los antibióticos el régimen alternativo TPM/SMX o cefalosporina de 3era generación (BIII)<sup>39</sup>.

b) *Streptococcus pneumoniae* es frecuente en un 35 % - 70 % en la población VIH positivos siendo la primera causa de neumonía bacteriana con recuento de linfocitos T CD4+ <200/mm<sup>3</sup>, lo que incrementa la probabilidad de que curse con bacteriemia. En la prevención de la neumonía bacteriana se recomienda: los no vacunados previamente deben recibir una dosis de VPC-13 independientemente de la cifras de recuento de linfocitos T CD4+ (AII), los pacientes con linfocitos T CD4+ >200/mm<sup>3</sup> deben recibir posteriormente una dosis de PPV-23 al menos 8 semanas después de la dosis de VPC-13 Y vacunación anual de gripe estacional (AI) y abstención tabáquica (AIII)<sup>43, 44</sup>.

Teniendo en cuenta los factores pronósticos, deben ser ingresados los pacientes que presenten

gran trabajo respiratorio, hipotensión, fiebre elevada, hipoxemia, alteración del sensorio o de laboratorios y presencia de afectación multilobar, derrame pleural o empiema.

*Haemophilus influenzae* también tiene una incidencia elevada en esta población, segunda causa de neumonía bacteriana.

**Vacunas en personas infectadas por el VIH**

La vacunación es considerada una estrategia útil y segura en estos pacientes, sin embargo, la infección por VIH puede disminuir la eficacia de las vacunas, siendo la respuesta defectuosa, menor y de más corta duración que en el inmunocompetente. Algunos estudios han demostrado una menor protección a largo plazo<sup>45-47</sup>.

A pesar de esto, se prefiere la protección parcial a la ausencia de protección, ya que la efectividad e impacto de las estrategias en vacunación en esta población previenen un alto número de eventos y costos asociados a su manejo, esto obliga a ser cautelosos y flexibles para establecer recomendaciones<sup>45,48</sup>.

Las vacunas inactivas están indicadas ya que han demostrado un perfil de seguridad adecuado

en estos pacientes, aunque su respuesta inmune pueda ser inadecuada en la enfermedad avanzada, lo que se podría optimizar vacunando en etapas precoces de la infección por VIH o después de la supresión virológica y la reconstitución inmune con TAR, según el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup><sup>48</sup>.

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas si el nivel de linfocitos T CD4<sup>+</sup> es < 200 céls/mm<sup>3</sup> por el riesgo real o teórico de aparición de enfermedad relacionada a la vacuna<sup>50-52</sup>.

Ninguna de las vacunas COVID-19 en desarrollo y aprobadas bajo un uso de emergencia (Pfizer/Biontech, Moderna o Oxford/AstraZeneca) está creada con virus SARS-CoV-2 vivos: lo que se administra es el material genético para producir una de las proteínas del virus y así generar una respuesta inmunológica contra la COVID-19. Por ello, estas vacunas NO pueden provocar la infección por SARS-CoV-2 en las personas que las reciben.

El momento óptimo para vacunar es en etapas precoces de la infección, con buena inmunidad o luego de 3 a 6 meses de iniciada la terapia antirretroviral en individuos más inmunocomprometidos para obtener mejor eficacia.

Vacunación de adolescentes y adultos con VIH

Vacunas	Recomendación
Influenza inactivada	Recomendado anual
dT	Recomendado cada diez años
dTPa	Recomendado en embarazadas
Antineumocócica	Recomendado esquema combinado PCV 13 + PPSV23
Hepatitis B	Recomendado si es susceptible
Hepatitis A	Recomendado si es susceptible y otras situaciones de riesgo
Vacuna frente a la COVID-19	Recomendado
Papiloma virus (VPH)	Recomendado en hombre y mujeres de 9 a 26 años.
Varicela	
Zoster	Contraindicadas en pacientes con <200 céls/mm <sup>3</sup>
Sarampión, rubéola y parotiditis	Recomendada si tiene >200 céls/mm <sup>3</sup> o viaja a zona endémica
Fiebre amarilla	
Polio oral	Contraindicadas en VIH positivo
Tifoidea oral	

Fuente: API-SVI

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**CONTRIBUCIONES DE AUTOR**

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

**DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS**

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este estudio.

**REFERENCIAS**

1. Velastegui Mendoza MA, Valero Cedeño NJ, Márquez Herrera LD, Rodríguez Erazo LE. Infecciones oportunistas en personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS)

- adultas. Dom. Cien., ISSN:2477-8818. 2020;6(1):266-291.
2. Gottlieb M, Schroff R, Schanker H, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;305:1425-1431.
  3. Glosario de términos relacionados con el VIH/SIDA 2021. 9ª edición de Clinical Info HIV.gov <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/glossary/Glossary-Spanish-HIVinfo.pdf>.
  4. Nuñez-Saavedra I, et al. Late-onset opportunistic infections while on ART in Latin America. 23rd International AIDS Conference, abstract OAB0202, 2020.
  5. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297-317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
  6. White PL, Price JS, Backx M. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: Epidemiology, Clinical Manifestation and Diagnosis. *Current Fungal Infection Reports.* 2019;13:260-273. <https://doi.org/10.1007/s12281-019-00349-3>.
  7. Riera F, Celi AP, Thompson L, Rabagliati R. Infecciones fúngicas sistémicas, Manual práctico. 3ª edición. Asoc Panam Infectol. 2019.
  8. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, Miro JM. *Pneumocystis pneumonia* in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2019. DOI: 10.1080/14787210.2019.1671823.
  9. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV June 11, 2021.
  10. Awotiwon AA, Johnson S, Rutherford GW, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people (Review) Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration 2018.
  11. Neglected histoplasmosis in Latin America Group. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. *AIDS* 2016;30(2):167-170.
  12. Nacher M, Couppie P, Epelboin L, et al. disseminated histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *Plos Pathog.* 2020;16(5):e100844.
  13. Adenis AA, Valdes A, Cropte C, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: A modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):1150-1159.
  14. Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV. Washington, D.C.: Pan American Health Organization and World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.52304>.
  15. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CDO13594.
  16. Araiza J, Contreras S, Magallón L, Sierra M, et al. Candidosis oral mixta en pacientes con VIH/SIDA. Identificación y espectro de sensibilidad. *Dermatol Rev Mex.* 2018;62(3).
  17. Patton LL. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dent Clin North Am.* 2013;57:673-698.
  18. Vargas Manotas JE, Vélez Ascanio JF, Chalela Blanco NA. *Acta Neurol Colomb.* 2021;37(1)Supl. 1 <https://doi.org/10.22379/24224022342>.
  19. Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DL, et al. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV AIDS (Auckl).* 2014;6:39-47.
  20. Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de Aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Rev Chil Infectol.* Santiago 2018;35(5). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500531>.
  21. Corti M, Priarone MM, Bruni G, et al. Aspergilosis: una causa infrecuente de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA. *Neurol Argentina.* 2020;12(1):53-59.
  22. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* 2012;10(4):201-208. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-sumario-vol-30-num-4-S0213005X12X00041>.
  23. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin b for primary therapy of invasive Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2007;347(6):408-415. doi: 10.1056/NEJMoa020191.
  24. GESIDA Grupo de estudio del SIDA- SEICM. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Mayo 2018.
  25. Corti M, Palmero D. Mycobacterium avium Complex infection in HIV/SIDApatients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):351-363. doi: 10.1586/14787210.6.3.351. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.3.351>.
  26. Henkle E, Winthrop KI, Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):91-99. Doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.002, <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.11.002>.
  27. Ticona Huaroto C, Astocondor Salazar L, Montenegro Idrogo J, Valencia Mesias G, Soria J. Infection by the *Mycobacterium avium*-intracellular complex in patients with HIV/AIDS in a Peruvian hospital: A series of cases. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(2) Apr-Jun. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2476>.
  28. Actualización de enfermedades del complejo *Mycobacterium avium* intracelular abril 2021 de Centers for Disease Control and Prevention.
  29. Gordin FM, Horsburgh R. *Mycobacterium avium* Complex. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.p.2832-2844.
  30. DeJesus E, Wald A, Warren T, Schacker TW, Trottier S, Shahmanesh M, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003;188:1009-16. 28 27.
  31. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 1):S1-26-28.
  32. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology.* 2007;114:756-762.

33. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346:1119-1126.
34. Vidal JE. HIV-Related cerebral toxoplasmosis revisited: Current concepts and controversies of an old disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:1-20. doi: 10.1177/2325958219867315.
35. Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: Clinical features and outcomes. *J Infect.* 2011;62(4):301-308. doi: 10.1016/j.jinf.2011.02.003.
36. Schlüter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol.* 2019;10:242. doi: 10.3389/fimmu.2019.00242.
37. Elsheikha HM, Marra CM, Quan Zhu X. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and Management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1)e0011519. doi:10.1128/CMR.00115-19.
38. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:117-122. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2019:424.
40. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:298-319.
41. Jacob TA, Goyenaga Elizondo I. Leishmaniasis. Edición IX Crónicas Científicas. Mayo-agosto. 2018;9(9):6-15, ISSN: 2215-4264.
42. Canora J, Escobar T, Martínez MA, Castillo R, Martínez A, Muñoz L, et al. Tratamiento de la coinfección VIH-Leishmaniasis visceral (VIH-LV) con un nuevo régimen de anfotericina B liposomal (AMB-L). XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Almería; noviembre, 1999.
43. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. October 28, 2014. Accessed January 13, 2015. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
44. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:e44-100.
45. Pinera C, Blamey R, Villena R. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev Méd Clín Las Condes.* Agosto 2020:317-329.
46. Kerneis S, Launay O, Turbelin C, Batteaux F, Hanslik T, Boelle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1130-1139.<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit937>.
47. Sutcliffe C, Moss W. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis.* 2010;10:630-642. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70116-X).
48. Savio E, Celi AP, Pérez Sartori G, Vázquez H. Vacunaciones de los adultos Manual práctico. API 2015.
49. Glesby MJ. Immunizations during HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 1998;11:17. <http://dx.doi.org/10.1097/00001432-199802000-00005>.
50. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309-318.
51. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation—A systematic review of randomized trials, observational studies and case. *Vaccine.* 2017;35:1216-1226. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>.
52. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations. Part I. *Infect Dis Ther.* 2017;6:303-331. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-017-0166-x>.