

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Nadia Abdulghani^a, Eva González^a, Christian Manzardo^a, Josep Manel Casanova^b y Joan M. Pericás^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Santa Maria. Lleida. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

Puntos para una lectura rápida

- La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más importantes. Suele ir asociada a otras ITS, a las que potencia. Se contrae con mayor facilidad cuando existe una puerta de entrada, como las lesiones ulcerosas de la sífilis, el chancroide o el linfogranuloma venéreo, pero, en especial, el herpes genital por su carácter de erosión recidivante.
- En la profilaxis de la infección por VIH es fundamental reducir las prácticas de riesgo como la promiscuidad y utilizar regularmente el preservativo y la profilaxis preexposición (PrEP).
- La PrEP ha demostrado que disminuye la transmisión del VIH en grupos de riesgo elevado. Además, ha demostrado ser coste-eficaz en poblaciones diana como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las parejas de afectados por el VIH.
- Se recomienda la administración de tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH-1 para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes (grado de recomendación A-I).
- El TAR debe instaurarse lo más precozmente posible una vez confirmado el diagnóstico (grado de recomendación A-III).
- El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Además, se debe realizar una determinación de linfocitos CD4+ y carga viral plasmática previa al inicio del tratamiento (se puede comenzar en espera de los resultados si se utiliza una pauta cuya recomendación no esté condicionada a sus valores).
- En el caso de transmisión del VIH únicamente, la transmisión se reduce drásticamente en el momento en el que se alcanza la indetectabilidad del virus en sangre o carga viral plasmática indetectable debido a la toma correcta del tratamiento antirretroviral adecuado.
- El diagnóstico definitivo de la infección por VIH solo puede establecerse por pruebas de laboratorio mediante un análisis de sangre o de saliva. Las pruebas más rápidas pueden obtener resultados en menos de 3 minutos. La prueba es voluntaria y confidencial. Debe ofrecerse a todos los pacientes al menos una vez en la vida o periódicamente dependiendo de las características de cada persona.

Palabras clave: Infección por VIH • SIDA • Tratamiento antirretroviral • Linfocitos CD4 • Carga viral plasmática • Infecciones oportunistas.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que se transporta por la sangre y puede transmitirse por vía sexual, por compartir jeringuillas u otros utensilios usados por los drogadictos por vía intravenosa o de madre a hijo en el momento del parto o por la leche materna. Se trata de un retrovirus de la familia *Retroviridae* y del género *Lentivirus*, que tiene un especial tropismo por las células CD4+, pertenecientes al sistema inmunitario celular, a las que infecta y

destruye. El recuento normal de linfocitos CD4 en sangre es entre 500 y 1.600 células/ μ L. A medida que avanza la infección, disminuye el número de linfocitos CD4, con lo que aumenta el riesgo de sufrir infecciones y tumores oportunistas. El tratamiento antirretroviral (TAR) frena la reproducción del VIH y evita la destrucción de sus células diana.

Se conocen dos tipos de virus que son genética y antigénicamente diferentes: el VIH tipo 1 y el VIH tipo 2. El primero es el considerado responsable de la epidemia mundial, mientras que el segundo es un virus endémico del África

Oriental y es sumamente raro fuera de esta región. El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que produce una enfermedad menos agresiva, parece evolucionar más lentamente hacia la destrucción del sistema inmunitario, su transmisión de persona a persona es menos eficaz y solo se produce por vía vertical (madre-hijo). Además, la similitud genética de ambos es solo del 40-50% y, por otra parte, el VIH-2 presenta una homología con el virus de la inmunodeficiencia de los simios del 75%, por lo que la detección de la carga viral de cada uno de estos virus implica técnicas microbiológicas diferentes¹.

Los comienzos de la infección por VIH se caracterizaron por los efectos devastadores de una enfermedad incurable, el miedo, el estigma y la muerte. Sin embargo, el descubrimiento del virus y las vías de transmisión, el desarrollo de los métodos de diagnóstico y la aparición de los primeros fármacos antirretrovirales contribuyeron a controlar parcialmente la infección y a lograr una progresiva toma de conciencia social. Posteriormente, el desarrollo de fármacos antirretrovirales altamente eficaces, a mediados de la década de 1990, permitió el control del virus en las personas infectadas y, progresivamente, mejoró la esperanza de vida de las personas que viven con VIH (PVVIH) hasta alcanzar actualmente casi la de las personas sin VIH.

Los primeros casos de infección por VIH en humanos se cree que ocurrieron alrededor de 1920, en la República Democrática del Congo (África), debido al salto entre especies de un virus similar que infecta a los chimpancés. Los datos disponibles sugieren que la epidemia actual, que acabó extendiéndose por todo el mundo, se inició a mediados de 1970².

En junio de 1981, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos publicaron una serie de casos de una infección pulmonar rara, la neumonía producida por *Pneumocystis carinii*, en cinco hombres jóvenes homosexuales previamente sanos, en Los Ángeles³. Hasta ese momento, este tipo de neumonía se limitaba casi exclusivamente a pacientes con inmunodepresión grave. Apenas 4 meses después, se comunicaba el primer caso en España en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona⁴. En septiembre de 1982 se utilizó el término SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) por primera vez. En enero de 1983, los CDC informaron de casos en parejas sexuales femeninas de hombres con SIDA, y en septiembre de ese año ya se habían identificado las principales vías de transmisión del VIH, descartando la transmisión por contacto casual, alimentos, agua, aire o superficies ambientales.

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento, el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial, después de haberse cobrado más de 34 millones de vidas hasta 2015 en todo el mundo. Aun así, la evolución mundial muestra datos que son esperanzadores. En su informe de 2015, ONUSIDA mostraba que se había producido una disminución de un 35% en las nuevas infecciones por

VIH desde el año 2000. Ahora bien, se calcula que solo el 54% de las personas con VIH conocen el diagnóstico.

En 2014, a pesar de la eficacia del TAR en la prevención de la transmisión materno-fetal, 1 de cada 4 embarazadas con VIH en todo el mundo no recibieron dicho tratamiento. Aunque se ha producido un gran avance en cuanto al acceso a los tratamientos, las personas actualmente tratadas representan menos de la mitad de las que lo necesitarían de acuerdo con las recomendaciones actuales⁵.

Transmisión del virus

El virus se transmite mediante la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna, que contienen altas cantidades de VIH. La transmisión se puede producir cuando el virus (contenido en esos líquidos) llega hasta la sangre de otra persona a través de heridas o pinchazos en la piel, o cuando alguno de esos fluidos entra en contacto directo con mucosas corporales (vaginal, anal, conjuntival, oral), aunque estas no tengan heridas. Existen diversas vías de transmisión⁶.

1. Vía sexual: al mantener relaciones sexuales con penetración (anal, vaginal u oral) sin preservativo con una persona con VIH. Una vez que una persona adquiere el VIH, aunque no tenga síntomas, puede transmitirlo a otras durante el resto de su vida si presenta virus activo en la sangre o en los fluidos genitales, es decir si no se encuentra indetectable el virus debido a la toma correcta del tratamiento antirretroviral. Cuantas más relaciones sexuales se tengan sin protección, mayor es la probabilidad de transmisión. El riesgo de transmisión del VIH aumenta si existen al mismo tiempo otras infecciones de transmisión sexual (ITS) ulcerativas como la sífilis, el herpes genital y el linfogranuloma, ya que las úlceras facilitan la entrada del virus.

2. Vía sanguínea: al compartir agujas, jeringuillas y utensilios utilizados para inyectarse drogas (cacitos, filtros) que han estado en contacto con la sangre; al compartir cuchillas de afeitar, cepillos de dientes, o juguetes sexuales que han estado en contacto con fluidos genitales; al usar instrumentos para perforar la piel (tatuajes, agujas de acupuntura, perforación de orejas/*piercing*) si estos no están adecuadamente esterilizados. El consumo de drogas es perjudicial en sí mismo, pero si una persona no es capaz o no desea abandonar el consumo de drogas, puede intentar protegerse y proteger a los demás utilizando material estéril para uso individual.

3. Vía materno-infantil: la mujer con VIH puede transmitir el virus a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia. Esto suele ocurrir en 1 de cada 5 embarazos de mujeres con VIH que no reciben tratamiento y tienen carga viral detectable en sangre. Con la leche materna de mujeres con carga viral detectable también se transmite el virus.

Infección por VIH y SIDA

Habitualmente la infección por VIH es de desarrollo lento. Durante varios años, el virus va destruyendo las células del sistema inmunitario. Durante este periodo no hay síntomas concretos que indiquen la presencia del virus. Una vez que el VIH penetra en el organismo, si la persona no recibe tratamiento, la infección evolucionará y empeorará con el transcurso del tiempo⁷.

Fase precoz: infección aguda por el VIH

Suele manifestarse de 2 a 10 semanas después de que una persona ha contraído el virus. Se caracteriza por fiebre, cefalea, adenomegalias y una erupción cutánea maculopapular o morbiliforme diseminada, que predomina en tronco y brazos. Puede asociarse a enanema y odinofagia. En esta fase, el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo.

Al cabo de días o pocas semanas ceden los síntomas de forma espontánea y se pasa a la siguiente fase. El VIH se puede transmitir en cualquier fase de infección, pero el riesgo es mayor durante la fase aguda.

Fase intermedia: infección crónica por el VIH (infección asintomática o fase de latencia clínica)

Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue replicándose en el cuerpo y los linfocitos CD4 son destruidos por el virus, aunque el sistema hemopoyético tiene capacidad para reponerlos, al tiempo que se produce una reacción del sistema inmunitario contra el virus. Por todo ello, los pacientes pueden permanecer años sin tener manifestaciones de la infección. Únicamente pueden detectarse adenomegalias.

Tras un tiempo variable de equilibrio, entre pocos meses y más de 10 años, durante el cual la persona con VIH puede no manifestar ningún síntoma de la enfermedad, el virus se escapa del sistema inmunitario y aparecen diferentes enfermedades infecciosas (candidiasis oral, tuberculosis y neumonías atípicas, diarreas) y cánceres (sarcoma de Kaposi, linfomas, otros) asociados al grave deterioro del sistema inmunitario. La infección crónica evoluciona habitualmente a SIDA, entre 10 y 12 años desde la adquisición del virus.

Fase avanzada: SIDA

El SIDA es la fase final de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, aparecen infecciones y tumores oportunistas (por ejemplo neumonía por *Pneumocystis* spp., tuberculosis diseminadas o atípicas, sarcoma de Kaposi). Además se producen un conjunto de manifestaciones clínicas como pérdida de peso, diarrea o fiebre que son debidas a la multiplicación incontrolada del virus.

Ahora bien, no todas las enfermedades que padece una persona con VIH indican que tenga SIDA⁸. Dentro de la clasificación realizada por los CDC se establecen tres categorías clínicas de personas con VIH:

Categoría A: pacientes con infección primaria asintomáticos.

Categoría B: pacientes que presentan o han presentado síntomas que no pertenecen a la categoría C, pero que están relacionados con la infección VIH.

Categoría C: pacientes que presentan o han presentado algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA de 1987 de la OMS (tabla 9-1).

TABLA 9-1. Criterios de SIDA de la Organización Mundial de la Salud

Etapa	Características
A	<ul style="list-style-type: none"> Infección por VIH asintomática Linfadenopatía generalizada persistente Enfermedad VIH aguda o primaria
B	<ul style="list-style-type: none"> Angiomatosis bacilar Candidiasis vulvovaginal o candidiasis oral resistente al tratamiento Displasia de cérvix uterino o carcinoma de cérvix no invasivo Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) Fiebre menor de 38,5 °C o diarrea, de más de un mes de duración Herpes zóster (más de un episodio, o un episodio con afección de más de un dermatoma) Leucoplasia oral vellosa Neuropatía periférica Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
C	<p>Infecciones bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i> Infección por <i>Mycobacterium avium</i> Infecciones por micobacterias atípicas <p>Virias</p> <ul style="list-style-type: none"> Infección por citomegalovirus (retinitis o diseminada) Infección por el virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), puede ser crónica o en forma de bronquitis, neumonitis o esofagitis <p>Micosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspergilosis Candidiasis, tanto diseminada como del esófago, tráquea o pulmones Coccidioidomicosis, extrapulmonar o diseminada Criptococosis extrapulmonar Histoplasmosis, ya sea diseminada o extrapulmonar. Protozoos Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Toxoplasmosis neurológica Criptosporidiosis intestinal crónica Isosporiasis intestinal crónica <p>Procesos crónicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Bronquitis y neumonía <p>Procesos asociados directamente con el VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Demencia relacionada con el VIH (encefalopatía por VIH) Leucoencefalopatía multifocal progresiva Síndrome de desgaste o <i>wasting syndrome</i>. Tumores Sarcoma de Kaposi Linfoma de Burkitt Otros linfomas no hodgkinianos, especialmente linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario o linfoma de células B Carcinoma invasivo de cérvix

OMS.VIH/SIDA. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ecuador_art.pdf

Diagnóstico de VIH Y SIDA

Se recomienda solicitar un test de VIH a todos los adolescentes y adultos con riesgo de infección por VIH (homo y bisexuales, personas promiscuas, trabajadores/as del sexo, drogadictos por vía parenteral y parejas sexuales de pacientes VIH+) y a todas las embarazadas. Los pacientes de alto riesgo deben ser cribados al menos una vez al año. Además, los colegios de médicos americanos recomiendan que los profesionales sanitarios se hagan el test de forma rutinaria. Para el cribado, se realiza una prueba de ELISA de alta sensibilidad. Si los resultados son positivos, se debe realizar un test de confirmación (por ejemplo, *Western blot*). Este análisis se puede determinar con muestras de sangre o saliva. Siempre debe solicitarse un consentimiento (puede ser oral) para poder realizar la prueba de detección del VIH.

Además, es importante el cómputo de las células T CD4. Este cómputo refleja de forma fidedigna el riesgo real de adquirir infecciones oportunistas. Se precisa hacer recuentos seriados en el tiempo para poder apreciar cambios significativos. Poco después de la seroconversión, los CD4 se reducen de forma significativa ($\sim 700/\mu\text{L}$) y, a partir de este momento, siguen reduciéndose a lo largo de la fase asintomática o intermedia. El diagnóstico de SIDA se establece cuando una persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/ μL .

La determinación de la carga viral sirve como medida de la tasa de replicación del virus. La progresión a SIDA y por tanto a un desenlace fatal está relacionada con la carga viral. Los pacientes con una carga viral superior a 30.000/ μL tienen unas 20 veces más riesgo de morir de SIDA que los que tienen una carga indetectable. Con el TAR, la carga viral se reduce hasta hacerse indetectable ($<30\text{-}50$ copias/mL), habitualmente ya en los primeros 2-6 meses. Si no se consigue la indetectabilidad en el periodo previsto o vuelve a detectarse una vez ha sido indetectable, podemos encontrarnos ante un fracaso del tratamiento. Esto puede ser debido a un mal cumplimiento o al desarrollo de resistencias al tratamiento por parte del virus.

Por otra parte, a todo paciente diagnosticado de infección por VIH se le deben solicitar precozmente test para descartar tuberculosis (PPD), citomegalovirus, lúes (RPR o VDRL), test de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) de gonococo y de clamidia, serología de hepatitis A, B y C, y anticuerpos anti-*Toxoplasma* para detectar el estado basal respecto a dichas enfermedades que con frecuencia pueden acompañar la enfermedad.

Tratamiento

Los TAR impiden la multiplicación del VIH y evitan que disminuyan los linfocitos CD4. El TAR inicial más común consiste en una combinación de tres fármacos, la llamada “triple terapia”. Estos fármacos tienen muy pocos efectos secundarios y son fáciles de tomar.

TABLA 9-2. Tratamiento antirretroviral^a

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos Lamivudina, emtricitabina , zidovudina, abacavir, tenofovir disoproxil
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos Nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina
3. Inhibidores de la proteasa Darunavir /cobicistat o darunavir con ritonavir Atazanavir con o sin ritonavir o cobicistat, lopinavir + ritonavir
4. Inhibidores de la integrasa Raltegravir, dolutegravir

^aEn negrita, los más utilizados.

El inicio del TAR debe proponerse a todas las personas tras el diagnóstico de la infección por VIH. Es muy importante que el paciente tenga pleno convencimiento de la importancia de tomarlo correctamente, dado que en la actualidad es un tratamiento indefinido. Un cumplimiento irregular favorece la progresión de la infección y la disminución de los linfocitos CD4. Además, aumenta el riesgo de que el virus se haga resistente a los fármacos antirretrovirales y disminuye las opciones de encontrar un tratamiento eficaz⁹.

Existen varias clases o familias de medicamentos y se clasifican en función de su mecanismo de actuación. En la tabla 9-2 se enumeran las familias de fármacos, pero solo entraremos a describir las combinaciones más utilizadas en la práctica clínica diaria¹⁰.

Como todos los virus, el VIH se replica utilizando la maquinaria genética de la célula que infecta, por lo general un linfocito CD4+. Tras unirse a la célula diana y penetrar en su citoplasma, el VIH libera su ARN, el código genético del virus. Para que el virus pueda replicarse, su ARN debe ser convertido en ADN, lo que consigue gracias a la transcriptasa inversa vírica. Posteriormente, dicho ADN penetra en el núcleo celular y finalmente con la ayuda de la integrasa de VIH se integra en el ADN celular. El ADN resultante producirá nuevo ARN vírico, así como las proteínas necesarias para ensamblar un nuevo VIH. Otra de las proteínas fundamentales para infectar nuevas células y completar el ciclo es la proteasa del VIH que facilita la maduración del virus al escindir algunas de sus proteínas estructurales que provocan su reordenación.

Los fármacos utilizados para tratar la infección por VIH se han desarrollado basándose en el ciclo de vida del VIH. Estos fármacos inhiben las tres enzimas (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa) que utiliza el virus para replicarse o para adherirse y penetrar en las células.

También se utilizan combinaciones de tres principios activos en forma de comprimido único para mejorar la adherencia al tratamiento. Actualmente se comercializan varios fármacos con elevada potencia; las combinaciones

TABLA 9-3. Combinaciones más utilizadas en forma de comprimido único

Elvitegravir-cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida
Dolutegravir + abacavir + lamivudina
Darunavir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida
Rilpivirina + emtricitabina + tenofovir alafenamida
Bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida

más habituales en forma de comprimido único se citan en la tabla 9-3.

La epidemia de infección por el VIH sigue sin estar controlada en España. Son necesarias nuevas estrategias de prevención, especialmente en los colectivos de mayor incidencia, hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La profilaxis preexposición (PrEP), basada en el uso de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH, ha mostrado su eficacia, seguridad y coste-eficacia en distintos grupos de población de riesgo. Los estudios se han realizado casi exclusivamente con la combinación de emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), administrados de forma continua o en pautas intermitentes relacionadas con el contacto de riesgo. Los ensayos clínicos y los estudios observacionales han mostrado que la PrEP con FTC/TDF presenta grandes beneficios en cuanto a la prevención de la transmisión del VIH, con reducciones superiores al 85% en algunos estudios. La eficacia es muy dependiente de la adherencia a la pauta prescrita. La PrEP se lleva a cabo con la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado de forma continua, aunque en HSH se puede administrar de modo intermitente (2 comprimidos entre 2 y 24 h previas a la exposición, 1 comprimido a las 24 h de la primera toma y otro 24 h después). La PrEP ha demostrado ser coste-eficaz y disminuir la transmisión del VIH en grupos de riesgo elevado¹¹.

A pesar del gran avance que ha supuesto el TAR para el pronóstico de la infección por el VIH, las infecciones oportunistas (IO) continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Ello ocurre en muchos casos debido a la inmunodepresión grave, bien por la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral, el fracaso de este o el desconocimiento de la existencia de la infección por el VIH en pacientes que debutan con una IO.

Infecciones oportunistas

A medida que se van reduciendo los linfocitos CD4, principalmente por debajo de 200 células/ μ L, van apareciendo una serie de infecciones parasitarias, fúngicas, víricas y bacterianas como la toxoplasmosis, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o una reactivación de la infección por citomegalovirus. Se recomienda una profilaxis primaria con cotrimoxazol a los pacientes con IgG anti-*Toxoplasma* y linfocitos

CD4+ inferiores a 100 células/ μ L¹². La profilaxis primaria del *Pneumocystis* también se realiza con cotrimoxazol cuando los linfocitos CD4+ son inferiores a 200 células/ μ L¹³. La enfermedad por citomegalovirus ocurre fundamentalmente por reactivación en pacientes con inmunosupresión grave (linfocitos CD4+ < 50 células/ μ L)¹⁴.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad por VIH se producen en cerca del 95% de los casos¹⁵. Pueden ser el signo de la primoinfección (*rash* morbiliforme generalizado, de tipo transitorio) (figs. 9-1 y 9-2) o aparecer años más tarde con el inicio de la inmunosupresión y ser un signo que permita el diagnóstico precoz del SIDA¹⁶, por ejemplo: el sarcoma de Kaposi; formas atípicas de dermatosis comunes, como dermatitis seborreicas muy extensas y resistentes al tratamiento; psoriasis muy inflamatorias; enfermos con varicela recurrente o herpes zóster multimetamérico; verrugas vulgares múltiples, muy hiperqueratósicas, recalcitrantes y resistentes al tratamiento (figs. 9-3 y 9-4), o bien la leuco-



Figura 9-1. Primoinfección por VIH (enanema).



Figura 9-2. Primoinfección por VIH. Exantema maculopapular generalizado (afectación facial).



Figura 9-3. Verrugas vulgares múltiples y recalcitrantes en dorso de manos.



Figura 9-5. Leucoplasia oral pilosa.



Figura 9-4. Verrugas planas múltiples y recalcitrantes en dorso de manos en pacientes con VIH. Obsérvese la disposición lineal de las lesiones.



Figura 9-6. Tricomegalia de las pestañas.

plasia oral pilosa, caracterizada por placas blancas lineales, producidas por el virus de Epstein-Barr y localizadas en los lados de la lengua (fig. 9-5)¹⁷, un herpes genital ulcerado crónico, la tricomegalia (sobrecrecimiento) de las pestañas (fig. 9-6)¹⁸, la aparición de candidiasis oral sin la existencia de otro factor predisponente o la erupción papular pruriginosa. Pasaremos a comentar las más significativas.

Infecciones

Infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)

Las infecciones por MRSA de piel y tejidos blandos son más comunes y recurrentes en los PVVIH debido a la inmunosupresión y al uso de utensilios, en el ritual de la drogadicción, compartidos y no siempre esterilizados¹⁹. Se presentan en forma de foliculitis, forunculosis, carbunco (ántrax) o celulitis. En estos casos es recomendable hacer

cultivo y antibiograma de los exudados. También son propensos a los abscesos en los glúteos o escroto²⁰. El tratamiento de primera línea consiste en incisión y drenaje y cobertura antibiótica con cotrimoxazol (en espera del cultivo, ya que hay cepas resistentes). También pueden ser efectivos fármacos como la clindamicina, doxicilina, minociclina y linezolid para la cobertura por vía oral²¹.

Candida albicans

Se presenta comúnmente en individuos infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4, en forma de placas blancas que se desprenden con la espátula en la lengua o mucosa orofaríngea (figs. 9-7 y 9-8). La candidiasis cutánea también puede manifestarse como queilitis angular, vaginitis y paroniquia aguda o crónica²². El tratamiento de la candidiasis orofaríngea leve consiste en la toma de suspensión de nistatina cuatro veces al día. La vaginitis candidiásica se trata con óvulos de cotrimazol 100 mg 5 veces al día durante 7 a 14 días o con 1 o 2 óvulos de 500 mg. Para la enfermedad moderada-grave o recalcitrante es preferible el fluconazol oral, 150 mg durante 7 a 14 días. En caso de candidiasis eso-

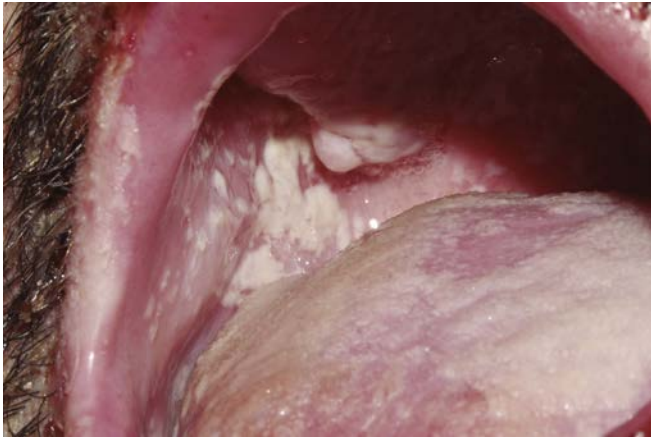


Figura 9-7. Candidiasis oral severa y recalcitrante de la mucosa oral y el dorso de la lengua. La placa desaparece al rasparla con la espátula.



Figura 9-8. Candidiasis oral severa y recalcitrante del dorso de la lengua. La placa blanca remite al rasparla con la espátula.

fágica, la duración del tratamiento con fluconazol debe ser superior.

La candidiasis sistémica puede presentarse como pápulas y pústulas diseminadas en la piel. Suele asociarse a fiebre en agujas y producir ceguera y artritis séptica. Una tinción de KOH de una pústula demostrará pseudohifas y ayudará a distinguirla de una lesión criptocócica²³. El tratamiento de la candidiasis sistémica, particularmente del sistema nervioso central y del hígado, debería ser realizado con equinocandinas. Si el paciente no está crítico y no ha tenido exposición previa a azoles, se pueden utilizar regímenes con fluconazol o voriconazol. Anteriormente se había utilizado la anfotericina B como primera línea de tratamiento para la candidiasis sistémica, pero actualmente ha caído en desuso por su perfil de toxicidad²⁴.

Infecciones por el virus del herpes simple

El virus del herpes simple (VHS) es una de las infecciones concomitantes más comunes en las PVVIH. Se estima que la

prevalencia del VHS-2 en esta población es 3 veces superior. Clásicamente, las infecciones por VHS se presentan como vesículas en la vía oral o región anogenital, pero en las personas coinfectadas con VIH y, particularmente, con recuentos bajos de CD4, las lesiones pueden ser persistentes, dolorosas, ulcerativas, verrugosas, hipertróficas y reactivarse más frecuentemente²⁵. Dada la naturaleza atípica de las lesiones por VHS en el VIH, deben realizarse técnicas diagnósticas de laboratorio. Se considera de elección la PCR del ADN del VHS por su mayor sensibilidad²⁶. El tratamiento se realiza con aciclovir, valaciclovir o famciclovir hasta la resolución. En enfermedad mucosa severa, lesiones neurológicas periféricas o afectación neurológica central se recomienda el aciclovir intravenoso hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones, en cuyo punto puede iniciarse la terapia oral. En caso de resistencia, debe considerarse el tratamiento con cidofovir por vía tópica, intralesional o intravenosa o el foscarnet intravenoso.

Infecciones por el virus de la varicela-zóster

Aunque el riesgo relativo de infección por virus de la varicela-zóster (VVZ) en pacientes con VIH es de 15 a 20 veces superior al de la población general, el uso del TAR ha disminuido su incidencia. En PVVIH es más común el herpes zóster y se presenta en forma de vesículas en una distribución típica tipo dermatoma, pero también puede presentarse como una lesión crónica, ulcerativa, bullosa, como lesiones verrugosas o multimetaméricas. Las complicaciones se asocian a recuentos bajos de células CD4 e incluyen neuralgia postherpética, sobreinfección, daño oftálmico por herpes zóster, neuropatía motora e implicación del sistema nervioso central. La varicela primaria en las PVVIH puede presentarse con una clínica clásica (lesiones de diferentes etapas de desarrollo, incluyendo máculas, pápulas y vesículas eritematosas) o de manera atípica con lesiones hemorrágicas. El diagnóstico de varicela o herpes zóster se realiza clínicamente, y las pruebas de laboratorio confirmatorias incluyen la tinción directa de antígeno fluorescente, PCR, cultivo viral y frotis de Tzanck²⁷. Cuando se sospecha infección por VVZ, el tratamiento debe iniciarse precozmente. Si las lesiones son diseminadas o se observa afectación visceral, se requiere hospitalización y aciclovir endovenoso hasta la mejoría clínica, momento en que se puede iniciar la terapia antiviral oral. El aciclovir, el valaciclovir o el famciclovir orales se pueden usar como terapia para la varicela no complicada. A diferencia de la población inmunocompetente, las personas infectadas por el VIH deben ser tratadas para el herpes zóster incluso si el inicio de los síntomas es superior a 72 horas. Si existe resistencia al aciclovir, se recomienda el foscarnet intravenoso²⁸. La prevención mediante la vacuna es un componente clave para reducir la incidencia.

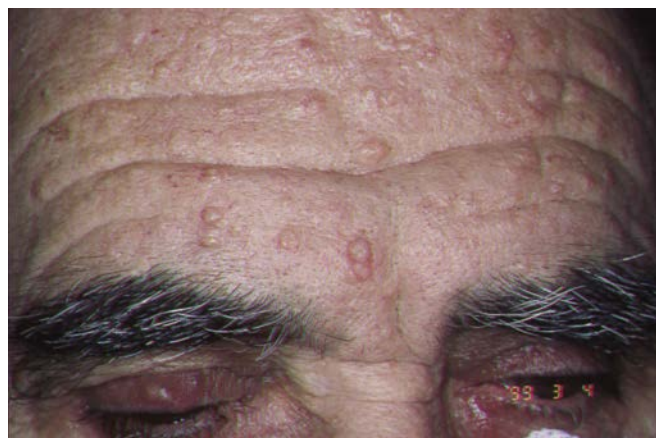


Figura 9-9. Molusco contagioso facial en paciente VIH+.

Molluscum contagiosum

El *molluscum contagiosum* (MC) es una infección por pox-virus cutáneo que se manifiesta clásicamente como pápulas umbilicadas del mismo color de la piel. Las PVVIH tienen más lesiones y predominan en la región genital y la cara (fig. 9-9). Los pacientes con recuentos más bajos de CD4 son especialmente susceptibles a infección por MC. Dada la apariencia característica de las lesiones por MC, el diagnóstico se basa generalmente en la presentación clínica, realizando un diagnóstico diferencial con carcinoma basocelular y hongos dimorfos como *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma* y *Penicillium*. En algunos casos, las lesiones desaparecen cuando se inicia el TAR. Si persisten, se puede realizar crioterapia o curetaje²⁹.

Dermatosis inflamatorias

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica (DS) es significativamente más común en la población infectada por el VIH que en la población general. En la era pre-TAR, la prevalencia entre los pacientes con VIH era del 60-80%. Actualmente se ha reducido al 2-25%. La DS asociada al VIH puede tener la presentación típica en forma de placas eritematodescamativas en las áreas seborreicas de la cara hasta formas muy extensas y severas o afectar áreas atípicas como las extremidades, ingles y axilas³⁰. La DS grave asociada con el VIH puede ser resistente al tratamiento antimicótico tópico tradicional. Entonces se requiere terapia antimicótica sistémica adicional, con o sin corticoesteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina³¹.

Psoriasis

Las características clínicas de la psoriasis relacionada con el VIH son diferentes de las de la psoriasis en la población general. Aunque la placa de psoriasis sigue siendo la manifestación más frecuente, otras formas inusuales como la psoriasis

rupoidea, seborroriasis, psoriasis anular, la queratoderma palmoplantar son más frecuentes que en los pacientes seronegativos³². Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la psoriasis leve a moderada en el paciente con VIH son similares al tratamiento de la psoriasis en la población general mediante medicamentos tópicos (esteroides, derivados de vitamina A y análogos de vitamina D), acitretina oral, así como la fototerapia. Actualmente, los esteroides deben usarse con precaución en pacientes tratados con ritonavir o cobicistat dado el riesgo de síndrome de Cushing iatrogénico³³. Para la psoriasis severa en las PVVIH, la fototerapia puede ser particularmente útil dado que no interfiere con el TAR. En caso de enfermedad moderada a severa y resistente al tratamiento puede tratarse con ciclosporina, metotrexato o hidroxilurea. Aunque los datos son limitados, el apremilast ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis asociada a VIH y puede ser una opción prometedora. Los anti-TNF- α deben usarse con precaución, y todos los pacientes deben ser estudiados para descartar tuberculosis antes de iniciar tratamiento.

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos

Debido a la polifarmacia y a la desregulación inmunitaria, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y otras afecciones cutáneas asociadas a los fármacos son mucho más comunes en las PVVIH. Las tasas de mortalidad se correlacionan con el área de la superficie corporal afectada y son similares en PVVIH y en la población general. Se ha relacionado a la nevirapina como un fármaco comúnmente implicado, posiblemente debido a la asociación a un antígeno de histocompatibilidad (HLA). También se ha documentado el SSJ/NET secundario al uso de estavudina, indinavir, amprenavir, efavirenz, trimetoprim-sulfametoxazol y claritromicina³⁴. El manejo del SSJ/NET en las PVVIH es controvertido. Debe discontinuarse la medicación causante e iniciarse terapia de apoyo que incluya reposición de líquidos y electrolitos, soporte nutricional, cuidado de heridas y fisioterapia. Además de SSJ/NET se ha descrito una reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en los pacientes que toman abacavir y nevirapina³⁵.

Tumores

Sarcoma de Kaposi

El *sarcoma de Kaposi* (SK) es una neoplasia de células endoteliales linfáticas que fue descrita por primera vez en 1872. Clásicamente, se han descrito cuatro grupos que desarrollan los diferentes tipos de sarcoma de Kaposi. El SK clásico se presenta en pacientes de origen mediterráneo: Turquía e Italia son países de alta endemicidad. Suelen presentar un curso lento y benigno. Aparece en la sexta década de la vida. La localización más frecuente es a nivel de extremidades inferiores, con afectación puramente cutánea. Pue-



Figura 9-10. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Pápulas y placas violáceas faciales de aspecto vascular. Evolución 6 meses.



Figura 9-11. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Placa violácea infiltrada en el paladar.

de haber afectación oral. La enfermedad ganglionar y pulmonar es poco frecuente.

El *SK endémico o africano* aparece en pacientes más jóvenes, entre 30 y 45 años. Se divide en otros subtipos como el nodular con curso clínico similar al SK clásico; algunas formas más agresivas (florida e infiltrativa) y el subtipo linfadenopático que se presenta en niños y puede ser letal³⁶.

El *SK yatrogénico* se presenta en pacientes con compromiso de su inmunidad, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. Este tipo se observa en pacientes trasplantados, oncológicos o afectados de enfermedades inflamatorias/autoinmunitarias que precisen tratamientos inmunosupresores. La edad de estos pacientes es menor respecto al SK clásico. Aunque puede haber afectación ganglionar y visceral, la afectación cutánea sigue siendo la más frecuente. El *SK epidémico o asociado a VIH* es característico de varones con SIDA. La erupción es generalizada, aunque tiene predilección por la región cefálica (fig. 9-10) (párpados, nariz y orejas). La afectación de mucosas es frecuente, sobre todo a nivel oral (fig. 9-11 y 9-12), y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad en un 15% de estos casos. El SK se presenta típicamente con lesiones orales multifocales, máculas cutáneas que pueden convertirse en pápulas y tumores que en ocasiones llegan a ulcerarse³⁷. Igualmente es muy típica la afectación de las extremidades inferiores (figs. 9-13, 9-14, 9-15 y 9-16) y las plantas de los pies (figs. 9-17 y 9-18) y cursa con linfedema por linfadenopatía. Si existe afectación en el tronco, las lesiones siguen una distribución blaschkoide (franjas de piel de aspecto ondulado que siguen el trayecto de las células embrionarias). Estos pacientes pueden presentar afectación extracutánea: gastrointestinal, pulmonar y ganglionar. Se asocia al virus del herpes humano 8 (VHH8). La era del TAR cambió drásticamente su epidemiología y el pronóstico del SK, con una reducción del 80% en Estados Unidos. Se cree que el riesgo de SK está inversamente relacionado con el recuento de CD4, aunque



Figura 9-12. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Nódulo ulcerado en el paladar.

SK se está descubriendo cada vez más en pacientes con CD4 > 350 células/ μ L. Cuando se produce participación visceral, sobre todo de las vías respiratorias y el sistema gastrointestinal, las consecuencias pueden ser fatales. Requiere diagnóstico diferencial con la angiomasosis bacilar, sífilis, hiperpigmentación postinflamatoria, liquen plano y melanoma, entre otros. Se recomienda biopsia para diagnóstico. Otros métodos son: PCR y microscopia confocal portátil³⁸. El tratamiento con TAR está universalmente recomendado, aunque se puede ver un deterioro clínico inicial de SK como una manifestación de síndrome de reconstitución inmune inflamatorio (IRIS). En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud recomienda iniciar quimioterapia al mismo tiempo que el tratamiento antirretroviral en pacientes con enfermedad grave, que incluye la enfermedad visceral sintomática, linfedema o lesiones orales graves, aunque en algunos pacientes se consigue la remisión de la clínica únicamente con tratamiento con TAR, al remontar el recuento de linfocitos y reducir la carga viral.

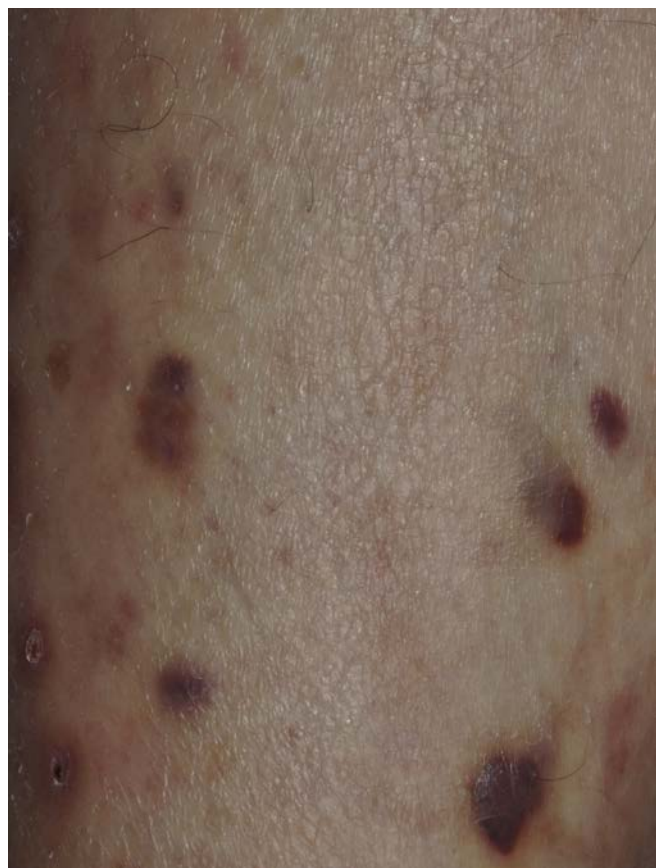


Figura 9-13. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Pápulas violáceas en las piernas, estables durante más de 6 meses.



Figura 9-14. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Pápula violácea en muslo. Detalle.

Linfomas cutáneos

Existen dos trastornos linfoproliferativos típicamente asociados con la piel, como la micosis fungoide y el linfoma plasmablasto, y uno más raramente cutáneo como el linfoma de Burkitt que se ven con más frecuencia en PVVIH. Estos linfomas cutáneos parecen estar relacionados con agentes in-



Figura 9-15. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Pápula violácea en región pretibial. Detalle.



Figura 9-16. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Placa violácea de aspecto contusiforme en muslo. Evolución 6 meses.



Figura 9-17. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Placa contusiforme de 6 meses de evolución en el dorso del dedo del pie.



Figura 9-18. Sarcoma de Kaposi epidémico (SIDA). Placa violácea plantar de aspecto hemorrágico. Evolución 3 meses.

fecciosos como el virus de Epstein-Barr o la infección por VHH8. Se requiere biopsia para el diagnóstico³⁹. Se deben diferenciar de la sífilis secundaria⁴⁰. Las estrategias de tratamiento se centran en mejorar el estado inmunológico iniciando o continuando el tratamiento antirretroviral. Algunas lesiones pueden desaparecer con TAR solo y otras obstructivas o desfigurantes pueden ser irradiadas o extirpadas. La quimioterapia sistémica se reserva para el tratamiento de los linfomas agresivos como el linfoma plasmablastico.

Carcinoma de células escamosas asociado al virus del papiloma humano (CEC por VPH)

A diferencia de otros cánceres cuya prevalencia ha disminuido en la era de la TAR, no se ha producido el mismo efecto con los asociados al VPH. La tasa de infección de la mucosa por VPH en las PVVIH es alta, así como la prevalencia de anomalías citológicas relacionadas con el VPH⁴¹. Las vacunas bivalentes, cuadrivalentes y nonavalentes del VPH son seguras, inmunogénicas y recomendadas para PVVIH, tanto en hombres como en mujeres de 9 a 26 años de edad. Todas ellas protegen contra los tipos de VPH 16 y 18, que causan aproximadamente el 66% de los cánceres cervicales y la mayoría de los otros cánceres asociados al VPH. La vacuna nonavalente protege además contra cinco tipos de virus responsables del 15% de los cánceres cervicales. Las vacunas cuadrivalentes y nonavalentes también protegen contra los tipos 6 y 11 del VPH, que causan verrugas anogenitales⁴². La presencia de verrugas genitales en un paciente con VIH debe alentar a descartar el cáncer cervical y anal. Las terapias no invasivas como la quimioterapia, la radiación y el imiquimod tópico pueden ser utilizados para el tratamiento del cáncer anogenital asociado al VPH⁴³.

Bibliografía

1. Borrego P, Goncalves MF, Gomes P, Araújo L, Moranguinho I, Figueiredo IB, et al. Assessment of the CaviD ExaVir load assay for monito-

- ring plasma viral load in HIV-2-infected patients. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2367-79.
2. ONUSIDA. El Sida en Cifras 2015. Disponible en: [www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS by the numbers 2015](http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS%20by%20the%20numbers%202015)
3. Michael S, Robert S, Howard M, Joel D, Peng Thim F, Robert A, 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;305:1425-31.
4. Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet*. 1982;1:572.
5. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:337-44.
6. Pretty LA, Anderson GS, Sweet DJ. Human bites and the risk of human immunodeficiency virus transmission. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999;20:232-9.
7. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28:1509-19.
8. Baeten J M, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
9. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016;316:191-210.
10. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al; HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154:509-15.
11. Meulbroek M, Dalmau-Bueno A, Pujol F, Pérez F, Taboada H, Carrillo A. Cohort for MSM as a Useful Tool to Assure Cost Effectiveness during the Implementation of PrEP. 15th European AIDS Conference, Barcelona, 21-24 de octubre de 2015.
12. Miró JM, López JC, Podzamczar D, Peña JM, Alberdi JC, Martínez E, et al; GESIDA 04/98 Study Group. Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial Group. *Clin Infect Dis*. 2006;43:79-89.
13. Wissmann G, Morilla R, Friaiza V, Calderón E, Varela JM. El ser humano como reservorio de *Pneumocystis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:38-43.
14. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al; Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-26.
15. Navarrete-Dechent C, Ortega R, Fich F, Concha M. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32 Suppl 1:S57-71.
16. Tamási B, Marschalkó M, Kárpáti S. Skin symptoms associated with human immunodeficiency virus infection. *Orv Hetil*. 2015;156:10-8.
17. Greenspan JS, Greenspan D, Webster-Cyriaque J. Hairy leukoplakia; lessons learned: 30-plus years. *Oral Dis*. 2016;22 Suppl 1:120-7.
18. Casanova JM, Puig T, Rubio M. Hypertrichosis of the eyelashes in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 1987;123:1599-601.
19. Shadyab AH, Crum-Cianflone NF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy: a review of the literature. *HIV Med*. 2012;13:319-32.
20. Glaser P, Martins-Simoes P, Villain A, Barbier M, Tristan A, Bouchier C, et al. Demography and intercontinental spread of the USA300 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage. *MBio*. 2016;7:e02183-215.
21. Hidron AI, Moanna A, Rimland D. The rise and fall of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in HIV patients. *AIDS*. 2011;25:1001-3.
22. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, Berg DK, Westbrook SD, Loudon C, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candi-

- diasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:262471.
23. Demiraslan H, Alabay S, Kilic AU, Borlu M, Doganay M. Cutaneous candidiasis caused by *Candida glabrata* in a HIV/AIDS patient. *Int J STD AIDS*. 2013;24:753-5.
24. Pappas PG, Kaufman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:409-17.
25. Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al; SUN Study Investigators. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis*. 2012;39:154-60.
26. Lingappa JR, Celum C. Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV co-infection. *Drugs*. 2007;67:155-74.
27. Ozcan A, Senol M, Saglam H, Seyhan M, Durmaz R, Aktas E, et al. Comparison of the Tzanck test and polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous herpes simplex and varicella zoster virus infections. *Int J Dermatol*. 2007;46:1177-9.
28. Levin MJ, Anderson JP, Seage GR 3rd, Williams PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defc Syndr*. 2009;50:182-91.
29. Schulz D, Sarra GM, Koerner UB, Garweg JG. Evolution of HIV1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242:951-5.
30. Dunic I, Vesic S, Jevtovic DJ. Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2004;5:50-4.
31. Forrestel AK, Kovarik CL, Mosam A, Gupta D, Maurer TA, Micheletti RG. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis —a case series. *Int J STD AIDS*. 2016;27:1342-5.
32. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:470-8.
33. Tull TJ, Noy M, Bunker CB, Francis ND, Morar N. Sebopsoriasis in HIV positive patients: a case series of twenty patients. *Br J Dermatol*. 2017;176:813-5.
34. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002;8(1).
35. Ripamonti D, Benatti SV, Di Filippo E, Ravasio V, Rizzi M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with raltegravir use: case report and review of the literature. *AIDS*. 2014;28:1077-9.
36. Semeere A, Wenger M, Busakhala N, Buziba N, Bwana M, Muyindike W, et al. A prospective ascertainment of cancer incidence in sub-Saharan Africa: the case of Kaposi sarcoma. *Cancer Med*. 2016;5:914-28.
37. Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. HIV-Associated Kaposi's Sarcoma. *Oncol Res Treat*. 2017;40:94-8.
38. Semeere AS, Busakhala N, Martin JN. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma in resource-rich and resource-limited settings. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:522-30.
39. Rangel J, Novoa R, Morrison C, Frank D, Kovarik C. Fistulizing Epstein-Barr virus-positive plasmablastic lymphoma in an HIV positive man. *Br J Dermatol*. 2016;174:398-401.
40. Sakib SMN, Sadler M. Dramatic treatment response of cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV patient: a case report. *Clin Imaging*. 2016;40:1067-9.
41. Rodriguez O, Kovarik CL. Spectrum and progression of disease from condyloma to aggressive anogenital squamous cell carcinoma in 3 HIV-positive patients. *JAAD Case Rep*. 2016; 2:47-50.
42. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:300-4.
43. Casanova-Seuma JM, Garcia de la Fuente MR, Fernández-Armenteros JM, Aguayo-Ortiz R, Sanmartín-Novell V. Lesiones genitales premalignas y malignas. FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2018;25:270-80.