

Cuándo puede retirarse la profilaxis de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es capaz de suprimir la actividad del VIH en el plasma y el tejido linfático y de introducir una recuperación inmune que puede posibilitar la retirada de la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas en el sida. Sin embargo, antes de una eventual retirada de profilaxis frente a cualquier proceso oportunitista se debe valorar el grado y duración de la respuesta inmune obtenida y los eventuales riesgos y beneficios de dicha actuación. Publicaciones recientes han demostrado que la retirada de profilaxis tanto primaria como secundaria frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y la infección o enfermedad por *Toxoplasma gondii* es segura en los pacientes con TARGA que tienen una recuperación de linfocitos CD4+ superior a 200 células/ μ l y un control virológico del VIH (< 5.000 copias/ml) de forma estable durante como mínimo 3-6 meses de duración. En relación con la profilaxis secundaria frente a citomegalovirus (CMV), se considerará la retirada de tratamiento anti-CMV supresor en aquellos pacientes con TARGA que

tengan más de 100-150 linfocitos CD4 por μ l durante más de 3-6 meses y con buen control virológico. La profilaxis frente a estos patógenos deberá reiniciarse en todos los pacientes que tengan un descenso de linfocitos CD4 por debajo del «umbral» de seguridad reseñados anteriormente. Existen datos preliminares que demuestran que es segura la retirada de profilaxis secundaria frente a *Mycobacterium avium-complex* (MAC) en pacientes con TARGA y recuperación de CD4 superior a 100-150/ μ l durante un mínimo de 6-12 meses. Con respecto a la criptococosis, la leishmaniasis y otras infecciones oportunistas, no pueden darse recomendaciones sobre la seguridad de la retirada del tratamiento supresivo, dada la falta

Desde los primeros años de la pandemia por el VIH hemos asistido a una reducción progresiva en la incidencia y mortalidad de infecciones oportunistas, resultado de un mejor reconocimiento y tratamiento de las mismas y el uso de terapias antirretrovirales combinadas. El claro beneficio obtenido con el uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los últimos años, se asocia con la recuperación inmune obtenida en un porcentaje elevado de pacientes, incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad, suficiente al menos para mantener dichas infecciones bajo control^{1,2}. La primera evidencia de recuperación inmune fue clínica, y se basó en estudios observacionales, demostrando la recuperación de procesos infecciosos crónicos asociados a inmunodepresión grave en pacientes que iniciaban TARGA^{3,4}. Estudios posteriores demostraron

**M.A. García-Viejo, J.B. Pérez-Cuevas,
E. Martínez-Chamorro y J.M. Miró Meda**
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Institut Clínic d'Infeccions i de Immunología (ICII).
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i
Sunyer (Idibaps). Hospital Clínic. Universitat de
Barcelona. Barcelona

que el uso de TARGA con control virológico manteniendo se asociaba a una recuperación linfocitaria, a expensas de células de memoria en las fases más tempranas y de células *naive* posteriormente, con recuperación de la respuesta específica frente a los distintos patógenos oportunistas^{5,6}. Como resultado de estos datos, hemos asistidos a un número creciente de estudios encaminados a demostrar la seguridad de la retirada de profilaxis frente a infecciones oportunistas en pacientes con TARGA que presentan un buen control virológico y una recuperación inmune adecuada.

El presente capítulo intenta ofrecer una visión general de las infecciones oportunistas más frecuentes en nuestro medio que se pueden beneficiar de una retirada de profilaxis, basado en estudios que soporten dichas recomendaciones. La información presentada se basa fundamentalmente en las recomendaciones hechas por el Servicio de Salud pública de los EE.UU. y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), el Grupo Español de Estudio del Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), y las recomendaciones presentadas por Kovacs y Masur recientemente⁷⁻⁹. Otros estudios relevantes publicados en los últimos años serán, asimismo, revisados.

Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Indicación de profilaxis

Se indicará profilaxis primaria frente a PCP en todo paciente con recuento de linfocitos CD4 menor de 200/ μ l, historia de candidiasis oral o episodio definitorio de sida asociado. Dicha recomendación deberá considerarse también en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 200/ μ l pero con porcentajes inferiores al 14% –criterio definitorio de sida– o cargas virales elevadas –factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones oportunistas–⁷⁻⁹. Los pacientes que han presentado una PCP (figs. 1 y 2) deberán mantener una profilaxis secundaria para prevenir recidivas. En las tablas 1 y 2 se resumen las pautas recomendadas siendo el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) el fármaco de elección.

Estudios sobre la retirada de la profilaxis

En el primer estudio prospectivo, abierto, aleatorizado y multicéntrico presentado, y realizado por el grupo GESIDA sobre un total de 474 pacientes, la retirada de la profilaxis primaria frente a PCP demostró ser segura. Ninguno de los 240 pacientes que suspendieron la profilaxis, ni del restante grupo control que la mantuvo, presentó recidivas tras un seguimiento de 19 meses.



Fig. 1. Radiografía de tórax de un paciente con sida con una neumonía por *P. carinii* que muestra el típico patrón intersticial bilateral.

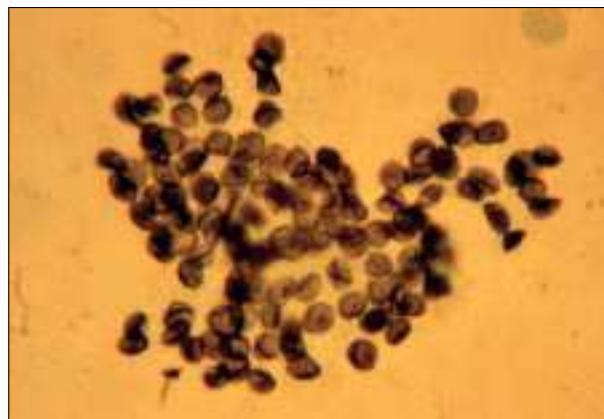


Fig. 2. Tinción de plata metenamina del lavado broncoalveolar del caso anterior con numerosos quistes de *P. carinii*.

Los pacientes incluidos en el estudio recibían TARGA y habían presentado una recuperación de CD4 superior a 200/ μ l con cargas virales inferiores a 5.000 copias/ml –el 80% con menos de 500 copias– durante un mínimo de 3 meses. Otros 113 pacientes en profilaxis secundaria frente a PCP y con los mismos criterios de inclusión fueron aleatorizados a retirar o mantener profilaxis frente a PCP. Ninguno de los 60 pacientes que suprimieron la profilaxis ni del resto del grupo que la mantuvieron presentó recidiva de PCP¹⁰. Resultados similares han sido demostrados en otros estudios no aleatorizados. Datos obtenidos del estudio EuroSIDA sobre un total de 378 pacientes, 319 de ellos en profilaxis primaria y 59 con profilaxis secundaria, con recuentos de lin-

TABLA 1
Profilaxis primaria de las infecciones oportunistas más frecuentes en nuestro medio en pacientes adultos infectados por el VIH (Modificada de GESIDA/SEIMC)

PATÓGENO	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN	RECOMENDACIÓN ALTERNATIVA
<i>Pneumocystis carinii</i>	CD4 < 200/ μ l Candidiasis oral FOD > 20 días enfermedad definitoria de sida ^a	TMP-SMZ, 1 comprimido forte ^b QID o TMP-SMZ, 1 comprimido normal ^c QID o TMP-SMZ, 1 comprimido forte TDS	Aerosol de pentamidina (300 mg cada 28 días) Dapsone (50 mg BID o 100 mg QID) Dapsone (50 mg QID) más pirimetamina (50 mg UDS) más ácido folínico (15 mg UDS) Dapsone (200 mg UDS) más pirimetamina (75 mg UDS) más ácido folínico (15 mg UDS) Atovaquona, 1.500 mg QID Fansidar, 1 comprimido UDS
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> y CD4 < 100/ μ l	TMP-SMZ, 1 comprimido forte QID TMP-SMZ, 1 comprimido normal QID TMP-SMZ, 1 comprimido forte TDS	Dapsone (50 mg QID) más pirimetamina (25 mg DDS) más ácido folínico (15 mg UDS) Dapsone (100 mg UDS) más pirimetamina (25 mg UDS) más ácido folínico (15 mg UDS) Pirimetamina (50 mg TDS) más ácido folínico (15 mg TDS) Atovaquona (1.500 mg QID) con/sin pirimetamina (25 mg QID) más ácido folínico (15 mg QID)
Citomegalovirus	CD4 ≤ 50/ μ l y serología positiva a CMV	Desaconsejado su uso rutinario TARGA con revisiones oftalmológicas periódicas –con o sin determinación de CMV en sangre por PCR– para detectar precozmente la enfermedad durante 3-4 meses (en caso de positividad valorar tratamiento anticipado)	Ganciclovir oral 1 g VO TID

^aExcepto en casos de tuberculosis y recuento de CD4 superior a 350/ μ l.

^bEl comprimido forte de TMP-SMZ contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ.

^cEl comprimido normal de TMP-SMZ contiene 80 mg de TMP y 400 mg de SMZ.

focitos CD4 superior a 200/ μ l y una carga viral media de 500 copias/ml demostraron que la retirada de profilaxis no se acompañaba de recidivas en el grupo en el que se suspendió la profilaxis ni en el grupo control¹¹. Finalmente, en un metaanálisis europeo llevado a cabo por Ledergerber et al que implicaba a 17.500 pacientes de 8 cohortes prospectivas (246 con historia previa de PCP), que cumplían los requisitos de control virológico y recuperación inmune en pacientes con TARGA, tampoco se registraron casos de PCP tras un seguimiento de 5 a 13 meses (236 personas/año)¹².

Criterios de retirada de la profilaxis

Tanto la profilaxis primaria como secundaria podrá retirarse en aquellos pacientes, que recibiendo TARGA

durante al menos 6 meses, presenten una recuperación de linfocitos CD4 superior a 200/ μ l con la carga viral controlada (indetectable o menor de 5.000 copias durante un mínimo de 3-6 meses)⁷⁻⁹ (tabla 3). En aquellos pacientes en los que aparezcan nuevos episodios de sida o disminución de linfocitos CD4 inferior a 200/ μ l, se reiniciarán la profilaxis antibiótica.

Toxoplasmosis encefálica

Indicación de profilaxis

Se recomienda el inicio de profilaxis primaria en todo paciente con una cifra de linfocitos CD4 menor de 100/ μ l y serología positiva para *T. gondii*, siendo el

TABLA 2
Profilaxis secundaria de las infecciones oportunistas más frecuentes en nuestro medio en pacientes adultos infectados por el VIH (Modificada de GESIDA/SEIMC)

PATÓGENO	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN	RECOMENDACIÓN ALTERNATIVA
<i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía por <i>P. carinii</i>	TMP-SMZ, 1 comprimido forte QID	TMP-SMZ, 1 comprimido forte TDS Dapsone (50 mg BID o 100 mg QID) Dapsone (50 mg QID) más pirimetamina (50 mg UDS) más ácido folínico (15 mg UDS) Pentamidina (300 mg/28 d) Atovaquona 1.500 mg QID Fansidar, 1 comprimido UDS
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis cerebral	Pirimetamina (25 mg QID) más ácido folínico (15 mg QID) más sulfadiacina (1 g BID) Pirimetamina (50 TDS) más ácido folínico (15 mg/TDS) más sulfadiacina (2 g TDS)	Pirimetamina (25 mg QID) más ácido folínico (15 mg QID) más clindamicina (300 mg/6 h) Fansidar, 1 comprimido DDS
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Cryptococosis documentada	Fluconazol 200 mg QID	Anfotericina B 1 mg/kg UDS
<i>Mycobacterium avium-complex</i>	Todos los pacientes con infección diseminada por <i>Mycobacterium avium complex</i>	Clarithromicina 500 mg BID y etambutol 15 mg/kg QID	Clarithromicina 500 mg BID y rifabutina 300 mg QID Azitromicina 500 mg QID y etambutol 15 mg/kg QID Rifabutina 300 mg QID
Citomegalovirus	Pacientes con retinitis por CMV en remisión tras un ciclo de inducción	Ganciclovir IV 5-6 mg/kg 5-7 días UDS Ganciclovir oral 1.000 mg TID Foscarnet IV 90-120 mg/kg 5-7 días UDS Implante de ganciclovir	Ganciclovir IV 10 mg/kg TDS Cidofovir IV 5 mg/kg cada 2 semanas Fomivirsen 330 µg intravítreo al mes

TMP-SMX el tratamiento de elección al ofrecer también protección frente a PCP⁷⁻⁹. En aquellos pacientes que han tenido una toxoplasmosis encefálica (fig. 3) o de otra localización deberán mantener profilaxis secundaria siendo de elección la combinación pirimetamina-sulfadiacina junto con ácido folínico al dar protección añadida frente a la PCP⁷⁻⁹. En las tablas 1 y 2 se consideran otras opciones terapéuticas.

Estudios sobre la retirada de la profilaxis

Datos obtenidos de la cohorte suiza, sobre un grupo de 240 pacientes que recibían profilaxis primaria frente a *Toxoplasma gondii* y con recuperación de los linfocitos CD4 superior a 200/µl tras terapia TARGA, demostraron que la retirada de la profilaxis en estos pacientes era segura. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 26 meses, 199 de los cuales suspendieron la profilaxis frente a toxoplasma, no presentando ninguno de ellos recidiva¹³.

En el estudio multicéntrico y aleatorizado llevado a cabo por el grupo GESIDA sobre 438 pacientes con una serología para toxoplasma positiva –54 de ellos con antecedentes de toxoplasmosis encefálica– no aparecie-

ron nuevos casos ni en el grupo que mantuvo profilaxis ni en el grupo en el que se retiró. En este estudio, 225 pacientes con recuperación de linfocitos CD4 con valores superiores a 200/µl y cargas virales inferiores a 5.000 copias/ml suspendieron la profilaxis frente a toxoplasma, 27 de ellos recibían profilaxis secundaria. Tras un seguimiento de 21 meses en el grupo en el que se suspendió la profilaxis primaria, y de 12 meses en el grupo control que se retiró la profilaxis, no apareció ningún nuevo caso o recidiva¹⁴.

Criterios de retirada de la profilaxis

Los pacientes en terapia combinada (TARGA) con aumento de linfocitos CD4 superior a 200/µl durante más de 3-6 meses (tabla 3), una carga viral controlada, y una estabilidad clínica serán candidatos a la retirada de la profilaxis primaria, existiendo datos a favor de su seguridad en la retirada de la profilaxis secundaria si cumplen estos mismos criterios. En aquellos pacientes en los que se plantee la retirada, deberá realizarse un control estrecho debiendo reiniciarse la profilaxis frente a toxoplasma en aquellas situaciones en las que las cifras de CD4 disminuyan a menos de 200/µl⁸.

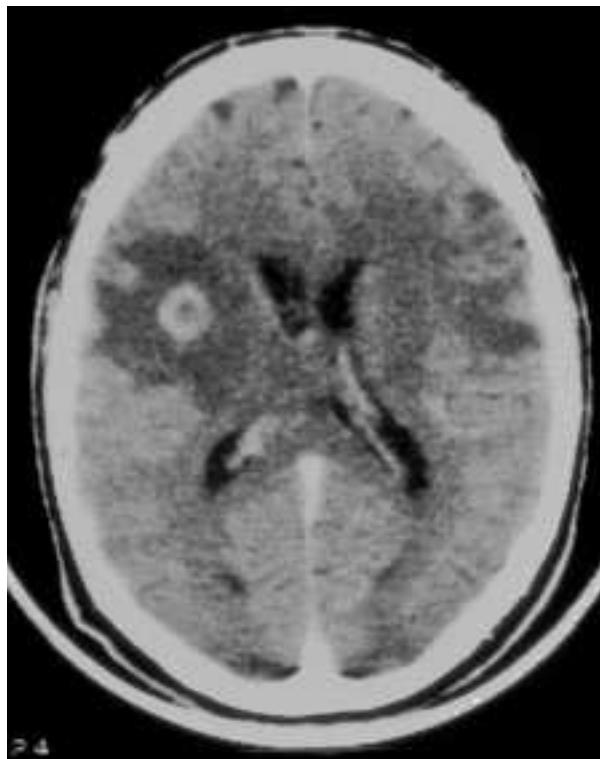


Fig. 3. TC craneal característica de un paciente con sida y una toxoplasmosis encefálica que presenta numerosas lesiones hipodensas; algunas de ellas captan contraste de forma anular.

Infección por citomegalovirus

Indicación de profilaxis

En la actualidad, no se recomienda realizar profilaxis primaria de manera rutinaria frente a citomegalovirus (CMV) dada la ausencia de estudios que demuestren una mayor supervivencia en los pacientes tratados¹⁵. Factores como el riesgo de toxicidad, la aparición de resistencias asociadas a un uso generalizado de ganciclovir, el número elevado de pastillas que implica y el coste del mismo irían también en contra de su uso sistemático. No obstante, podría valorarse la posibilidad de instaurar profilaxis temporal durante los primeros meses de tratamiento en aquellos pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a 50/ μ l y detección viral –Ag pp65 o PCR-CMV– en plasma hasta obtener valores mantenidos de linfocitos CD4 superiores a 100-150/ μ l. Datos presentados por Casado et al sobre una cohorte de 172 pacientes con menos de 100 linfocitos CD4, demostró una recidiva por CMV en el 38% de los pacientes con PCR-CMV positivas frente al 2% de los pacientes con PCR-CMV negativa, siendo el riesgo mayor en los primeros 3-6 meses¹⁶. Los controles oftalmológicos serán obligados para detectar la eventual aparición de retinitis por CMV (fig. 4) en sus fases más tempranas.



Fig. 4. Paciente infectado por el VIH con una retinitis por citomegalovirus.

En relación con la profilaxis secundaria, en pacientes tratados por retinitis por CMV y con buena respuesta, se mantendrá el tratamiento supresor con ganciclovir, foscarnet o cidofovir (tabla 2). A falta de estudios comparativos entre ellos, la elección del fármaco a utilizar se basará más en su patrón de toxicidad.

Estudios sobre la retirada de la profilaxis

Diversos estudios, aunque con muestras pequeñas, han demostrado la seguridad de la retirada de la profilaxis secundaria frente a CMV. Datos presentados por Tural et al sobre una muestra de 7 pacientes que suspendieron la profilaxis secundaria frente a CMV, tras una recuperación de linfocitos CD4 en cifras superiores a 150/ μ l³, demostró que no se asociaba a recidiva tras una mediana de seguimiento de 9 meses¹⁷. Datos similares fueron obtenidos por Whitcup et al en una muestra de 14 pacientes con una recuperación inmune y un seguimiento medio de 16 meses¹⁸. Recientemente, se han presentado datos con seguimientos más prolongados, durante una mediana de 48 semanas, en 35 pacientes con terapia TARGA y sin recibir profilaxis, sin presentar tampoco recidivas¹⁹. Finalmente, algunos autores (Casado et al) han demostrado que el riesgo de recidiva de retinitis por CMV puede asociarse más con un recuento de CD4 inferior a 50/ μ l³ que con la carga viral²⁰.

Criterios de retirada de la profilaxis

Se valorará la retirada de la profilaxis frente a CMV en pacientes con un control virológico y una recuperación de cifras de linfocitos CD4 superiores a 100-150/ μ l durante un mínimo de 3-6 meses⁵⁻⁹ (tabla 3). Deberán tenerse en cuenta además otros factores como la ausencia de actividad viral, localización anatómica de las lesio-

nes, presencia o ausencia de lesiones en ojo concomitante y ausencia o no de antigenemia CMV. Una disminución de los valores de CD4 inferior a 50 se asocia a una mayor incidencia de recidivas, por lo que en estos pacientes deberá reinstaurarse la profilaxis frente a CMV. En los pacientes con reactivación de retinitis y/o vitritis durante los primeros meses de TARGA, con recuperación inmune, deberá replantearse la necesidad de reiniciar la profilaxis frente a CMV.

Infección diseminada por *Mycobacterium avium-complex*

Indicación de profilaxis

Dada la baja incidencia de MAC en nuestro medio, incluso previo a la era del TARGA, no se considera indicada la instauración de profilaxis primaria⁸.

Estudios sobre la retirada de la profilaxis

En nuestro medio y dada la baja incidencia de infección por MAC, no está indicado realizar profilaxis primaria. No obstante, diversos estudios han demostrado la seguridad de la retirada de dicha profilaxis en pa-

cientes con TARGA y recuperación inmune^{21,22}. En relación con la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes con historia de enfermedad por MAC, diversos estudios sugieren que puede ser segura tras la recuperación inmune mantenida durante un mínimo de 6 meses. Entre otros estudios, los datos presentados por Martínez et al con una muestra de 5 pacientes, así como los de Soriano et al con una muestra de 7 pacientes, sugieren que la retirada de la profilaxis secundaria puede ser segura en pacientes con control virológico y una recuperación de valores de CD4 superior a 100/ μ L durante más de 6 meses. En ambos estudios, la retirada de profilaxis secundaria no dio lugar a recidivas tras un seguimiento de 12 y 18 meses respectivamente^{23,24}.

Criterios de retirada de la profilaxis

Estudios realizados en grupos reducidos de pacientes con TARGA y recuperación inmune sugieren que la suspensión de profilaxis secundaria en pacientes con control virológico y una recuperación de cifras de CD4 superior a 100/ μ L durante más de 6 meses podría ser segura por lo que podría considerarse⁸ (tabla 3). Una reducción de CD4 inferior a 100/ μ L aconsejaría reiniciar profilaxis frente a MAC.

TABLA 3
Criterios de retirada y reanudación de las profilaxis de las infecciones oportunistas en pacientes adultos infectados por el VIH que reciben TARGA (Modificada de GESIDA/SEIMC)

PATÓGENO	PRIMARIA	SECUNDARIA	CRITERIOS PARA REANUDAR LA PROFILAXIS	COMENTARIOS
<i>Pneumocystis carinii</i>	CD4 > 200/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada	CD4 > 200/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada	CD4 < 200/ μ L	Estas recomendaciones están avaladas por el GESIDA y autores como Kovacs et al. Sin embargo la USPHS/IDSA abogaría por mantener la profilaxis
<i>Toxoplasma gondii</i>	CD4 > 200/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada	CD4 > 200/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada	CD4 < 200/ μ L	La USPHS/IDSA y Kovacs et al consideran que los datos para recomendar retirada de profilaxis son insuficientes
<i>Cryptococcus neoformans</i>	No aplicable	Datos insuficientes para hacer una recomendación		
<i>Mycobacterium avium-complex</i>	No aplicable	Puede considerarse si: CD4 > 100/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada	CD4 < 100/ μ L	Otros autores, la USPHS/IDSA y las recomendaciones de Kovacs et al abogan por mantener dicha profilaxis
Citomegalovirus	No aplicable	Retinitis CMV inactiva \geq 6 meses CD4 > 200/ μ L \geq 6 meses Carga viral controlada ^a Antigenemia (o PCR) para CMV negativa	CD4 < 100/ μ L Posible papel de la reintroducción de terapia en vitritis inmune	Existe consenso entre las recomendaciones internacionales a este respecto

^aCarga viral < 5.000 copias/ml (B-DNA) o < 10.000 copias/ml (RT-PCR).

Cryptococcosis diseminada

Indicación de profilaxis

En nuestro entorno no se recomienda el inicio de profilaxis primaria frente al criptococo, dada su baja incidencia en nuestro medio y el riesgo de aparición de resistencias tras el uso extendido y prolongado de fluconazol como profilaxis. Los pacientes con meningitis por criptococo deberán recibir tratamiento de inducción con anfotericina B –se debe valorar la asociación con flucitosina– continuando posteriormente tratamiento supresor con fluconazol durante un tiempo indefinido⁵⁻⁹ (tablas 2 y 3).

Estudios sobre la retirada de la profilaxis

Estudios presentados por Alberg et al, sobre 6 pacientes que suspendieron el tratamiento supresor con fluconazol, tras haber presentado un cuadro de criptococcosis diseminada, demostraron que su retirada en pacientes con cultivos negativos para criptococo y un buen control inmunológico y virológico no se acompañaban de recidiva tras un seguimiento de 8-9 meses²⁵. Datos similares sobre una muestra de 6 pacientes fueron presentados por Martínez et al. En este estudio, además, a pesar de cultivos seriados negativos, se objetivaron títulos positivos de Ag criptocócico fluctuantes (de 1:8 a 1:256) que no se relacionaron con el tiempo de retirada de profilaxis ni con la clínica de meningitis²⁶. Estos estudios reflejan que una terapia efectiva permitiría una recuperación inmune frente a criptococo, como ocurre frente a otros patógenos como PCP y CMV ya comentados.

Criterios de retirada de la profilaxis

En el momento actual no existen criterios para recomendar una retirada de profilaxis, dada la falta de estudios con un número suficiente de pacientes que apoyen la seguridad de dicha retirada.

Leishmaniasis

A pesar de que la leishmaniasis visceral es una de las parasitosis más frecuentes en nuestro medio en los pacientes con el VIH existen muy pocos datos que permitan hacer ninguna recomendación respecto a la retirada de profilaxis secundarias, no estando indicada la instauración de profilaxis primaria⁸.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Morman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among pa-

tients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.

2. Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999; 130: 570-577.
3. Fouadine NA, Weverling GJ, Van Gool MTL, Ross MT, de Wolf F, Koopmans PP et al. Improvement of chronic diarrhea in patients with advanced HIV infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998; 12: 35-41.
4. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351: 228-230.
5. Pakker NG, Notermans DW, De Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite redistribution and proliferation. *Nature Med* 1998; 4: 208-214.
6. Pontesilli C, Kerkhof-Corde S, Pakker NG, Notermans DW, Roos MT, Danner SA et al. Functional lymphocyte reconstitution and HIV-1 specific T cell responses during highly active antiretroviral therapy. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [resumen 31134]. Ginebra, 1998.
7. US Public Health Service and Infectious Disease Society of America. USPH/IDSA Guidelines for the prevention of Opportunistic Infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 1999; 48: 1-59, 61-66.
8. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000; 18: 457-468.
9. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against Opportunistic Infections in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1416-1429.
10. López JC, Peña JM, Miró JM, Podzamcer D. Discontinuation of PCP Prophylaxis is safe in HIV-infected patients with immunological recovery with TARGA. Preliminary results of an open, randomised and multicentric clinical trial (GESIDA 04/98). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999. LB7.
11. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, González-Lahoz J, d'Arminio Monforte A et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet* 1999; 353: 1293-1298.
12. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer HJ, Kirk O, Miller V. It is safe to discontinue secondary prophylaxis for PCP in HIV-infected patients treated with TARGA: results from eight prospective European cohorts [resumen LB5]. 7th conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 30 de enero al 2 de febrero de 2000. .
13. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1 infected patients at risk toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000; 355: 2217-2218.
14. Miró JM, López JC, Podzamcer D. Discontinuation of toxoplasmic encephalitis prophylaxis is safe in HIV-1 and *T. gondii* co-infected patients after immunological recovery with TARGA: final results of the GESIDA 04/98-B study. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 17-20 de septiembre de 2000.
15. Spector SA, McKiley GF, Lalezari JP, Sano T, Andruszk R, Folllansbee S et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1491-1497.
16. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Martín-Belda P, Tural C, Pinilla J et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-ADIS Study Group. *AIDS* 1999; 13: 1497-1502.
17. Tural C, Romero J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S et al. Long-lasting remission of CMV retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177: 1080-1083.
18. Witcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy

- in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. JAMA 1999; 282: 1633-1667.
- 19. Berenguer J, González J, Pulido F, Casado JL, Padilla B, Rubio R et al. Retirada de la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes con sida y retinitis por CMV con buena respuesta al tratamiento antirretroviral potente. En: IX Congreso de la SEIMC. Santiago de Compostela, 2000.
 - 20. Casado JL, Arrizabalaga J, Mallolas J, GESIDA EM 07/98. A 2-year multicenter study of CMV retinitis in AIDS patients receiving protease inhibitor therapy [resumen 266]. 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco.
 - 21. El-Sadr WM, Burman W, Grant L, Matts JP, Hafner R, Crane L et al. Discontinuation of prophylaxis against *Mycobacterium avium complex* disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2000; 342: 1085-1092.
 - 22. Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B. Discontinuing or withholding Primary Prophylaxis against *M. avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy: the Swiss HIV Cohort Experience [resumen 246]. AIDS 2000 jul 7; 14 (10): 1409-1412.
 - 23. Martínez E, Miró JM, González J, Mallolas J, Gatell JM. Withdrawal of *Mycobacterium avium complex* suppressive therapy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: 147-148.
 - 24. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 383-386.
 - 25. Alberg JA, Price RW, Heeren DM, Pearce RB, Bredt B. Discontinuation of antifungal therapy for cryptococcosis after immunologic response to antiretroviral therapy [resumen 250]. 7th CROI; San Francisco, 30 de enero a 2 de febrero de 2000.
 - 26. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to HAART. AIDS 2000; 14: 2615-2617.

de estudios existentes.