

Tratamiento 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

Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida

Redactores del documento: Daniel Podzamczar^a, José Ramón Arribas^b, José Mallolas^c, José María Peña^b, Federico Pulido^d.

Revisores del documento: Koldo Aguirrebengoa^e, Carlos Barros^f, Rosa Blazquez^g, José Ramón Costa^d, Fernando Dronza^h, Javier Enaⁱ, Antonio Guerrero^j, Félix Gutiérrez^j, Javier Juegaⁱ, Pablo Labarga^k, Jaime Locutura^l, José López Aldeguer^m, Santiago Morenoⁿ, Arturo Noguerado^ñ, Imma Ocaña^o, Belén Padilla^p, Elisa Pérez-Cecilia^q, M^{ra} Jesús Pérez Elías^b, Joaquín Portilla^r, Antonio Rivero^s, Victor Roca^a.

^aCiutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona; ^bHospital la Paz. Madrid; ^cHospital Clínic. Barcelona; ^dHospital 12 de Octubre. Madrid; ^eHospital de Cruces. Vizcaya; ^fHospital de Móstoles. Móstoles; ^gHospital General Universitario J. M. Morales Meseguer. Murcia; ^hHospital Ramón y Cajal. Madrid; ⁱHospital Marina Baixa. Alicante; ^jHospital Juan Canalejo. La Coruña; ^kHospital San Millán. Logroño; ^lHospital General Yagüe. Burgos; ^mHospital La Fe. Valencia. Plan Nacional sobre el sida; ⁿHospital Ramón y Cajal. Madrid. Plan Nacional sobre el sida; ^oHospital Canto Blanco. Madrid; ^pHospital Vall d'Hebrón. Barcelona; ^qHospital Gregorio Marañón. Madrid; ^rHospital Clínico San Carlos. Madrid; ^sHospital General de Alicante. Alicante; ^tHospital Reina Sofía. Córdoba

Introducción

Las infecciones oportunistas (IO) han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde el inicio de la epidemia de sida¹.

La instauración de pautas eficaces de profilaxis primaria y secundaria frente a las principales IO supuso el primer gran avance terapéutico para los enfermos infectados por VIH, permitiendo un significativo descenso de mortalidad ya antes de la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA)^{2,3}. En los últimos años, con la introducción del TARGA hemos asistido a un notable cambio en la evolución de la infección por VIH, con una drástica reducción de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas⁴. Sin embargo, continuamos observando casos de IO en varias situaciones: pacientes que no se sabían infectados por el VIH y que comienzan con una IO; enfermos que no reciben TARGA por mala tolerancia; fracaso del TARGA por falta de adherencia u otras. Por ello, el tratamiento de las IO sigue siendo un tema de actualidad en el manejo de pacientes infectados por el VIH.

En este artículo se establecen las recomendaciones actuales para el tratamiento del episodio agudo de IO así

como la actitud a tomar ante un cuadro de reconstitución inmune. El tratamiento de mantenimiento o profilaxis secundaria de las IO ha sido tema de un artículo reciente, por lo que no nos referiremos al mismo y remitimos a los lectores a dicha publicación⁵.

Tratamiento de las infecciones causadas por hongos (tablas 1 y 2)

Candidiasis

El TARGA ha tenido, al igual que en otras infecciones, un gran efecto sobre la incidencia y la prevalencia de la candidiasis orofaríngea (COF)⁶⁻⁸. En un estudio español⁸, la prevalencia de COF disminuyó de un 31% al inicio del seguimiento a un 1% tras 48 semanas de tratamiento con TARGA.

Candidiasis orofaríngea

Varios ensayos clínicos realizados antes de la era TARGA demostraron la superioridad del tratamiento sistémico (con fluconazol por vía oral) de la COF frente a las terapias tópicas (nistatina y clotrimazol), valorando tanto la tasa de respuesta clínica completa⁹, como la respuesta micológica¹⁰ y la frecuencia de recidivas¹¹.

En cuanto a los fármacos de acción sistémica administrados por vía oral, fluconazol⁹, e itraconazol en suspensión (no comercializado en España)^{11,12} son probablemente equivalentes, con tasas de respuesta clínica entre 90% y 100%. Ketoconazol e itraconazol en cápsulas son menos eficaces que fluconazol debido a una menor absorción¹³.

En pacientes sin afectación esofágica, con más de 50 linfocitos CD4/mm³ y con opciones de TARGA parece razonable, a pesar de los resultados de los ensayos clínicos pre-TARGA, el uso de fármacos tópicos¹⁴; con ello se logra una menor utilización de azoles, con el consiguiente ahorro económico y prevención de desarrollo de resistencias.

Correspondencia: Dr. D. Podzamczar.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat.
08907 Barcelona.
Correo electrónico: dpodzamczar@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 6-7-2001; aceptado el 6-7-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 376-392

TABLA 1. Tratamiento de la candidiasis mucosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Localización	Tratamiento
Orofaringea	
Sin afectación esofágica y >50 CD4/mm ³ y probable respuesta a TARGA	Nistatina suspensión 100.000 unidades/cc: 5 cc/6 hs x 7-14 días
Con afectación esofágica, COF extensa, <50 CD4/mm ³ o respuesta a TARGA improbable	Fluconazol 100 mg/ día x 7-14 días Solución de itraconazol 100 mg (10 ml) dos veces/día x 7-14 días (no disponible en España)
Tratamiento de elección	Ketoconazol 200 mg/día x 7-14 días Itraconazol cápsulas 100 mg/día x 7-14 días
Tratamiento alternativo	Fluconazol hasta 800 mg/día Anfotericina en solución Itraconazol en solución (no disponible en España)
Resistencia a azoles	
Esofágica	
Tratamiento de elección	Fluconazol 100 mg/día x 14-21 días Solución de itraconazol 100 mg (10 ml) dos veces/día y 14-21 días (no disponible en España)
Tratamiento alternativo	Ketoconazol 200 mg/día x 14-21 días Itraconazol cápsulas 100 mg/día x 14-21 días
Resistencia a azoles	Anfotericina B parenteral 0,5-1 mg/kg/d x 14-21 días Anfotericina B liposómica 1-3 mg/kg/d x 14-21 días
Vulvovaginal	
Tratamiento de elección	Clotrimazol óvulos 500 mg x 1 dosis Clotrimazol 1% crema 5 g/12 h x 3 días Clotrimazol 1% crema 5 g/día x 7 días Fluconazol 150 mg oral dosis única Otros: sertaconazol óvulos, fenticonazol óvulos

TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; COF: candidiasis orofaríngea.

TABLA 2. Tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Inducción	
Tratamiento de elección	Anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (dividido en 4 dosis) x 14-21 días
Tratamiento alternativo	Anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/día x 14-21 días Fluconazol 400-800 mg/día x 10-12 semanas Fluconazol 400-800 mg/día + 5 flucitosina 100-150 mg/kg/día (dividido en 4 dosis) x 6 semanas. Anfotericina B lipídica 3-6 mg/kg/día x 6-10 semanas Itraconazol 400 mg/día x 10-12 semanas
Consolidación	
Tratamiento de elección	Fluconazol 400 mg/día x 8 semanas
Tratamiento alternativo	Itraconazol cápsulas 400 mg/día x 8 semanas

En pacientes con COF extensa, COF asociada a candidiasis esofágica (CE), pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/mm³, o sin opciones de TARGA es conveniente el empleo de un azol sistémico, preferiblemente fluconazol o itraconazol en suspensión.

Resistencia a antifúngicos. La falta de correlación entre la concentración inhibitoria (CI) 50 ó 90 y la respuesta clínica al tratamiento de la COF explica el porqué la definición de COF resistente a azoles se establece en términos clínicos. Por COF resistente a azoles se entiende la persistencia de *Candida* spp. en muestras orales, o faríngeas procedentes de pacientes que han recibido dosis apropiadas de un tratamiento antifúngico durante 7-14 días. La incidencia de COF resistente a azoles en pacientes con infección por el VIH avanzada fue menor del 10%,

en un estudio prospectivo¹⁵ realizado en la época pre-TARGA.

El principal factor de riesgo para la aparición de resistencias fue el uso diario o a días alternos de fluconazol. La COF resistente a anfotericina ha sido notificada de manera anecdótica¹⁶.

Antes de establecer el diagnóstico de COF resistente a azoles es preciso descartar que la falta de respuesta se deba a una absorción inadecuada, mala adherencia o interacciones farmacocinéticas.

En pacientes sin mejoría clínica con clotrimazol, nistatina, ketoconazol, o itraconazol puede existir respuesta a fluconazol. Ante la falta de respuesta clínica a fluconazol (200 mg/día durante 2 semanas), se pueden administrar dosis mayores del fármaco (hasta 800 mg/día). Esta estrategia puede tener éxito en caso de problemas de

absorción o de interacciones farmacocinéticas desfavorables, aunque en pacientes que presenten cepas de *Candida* spp. resistentes a azoles, no suele ser eficaz.

En pacientes con COF leve/moderada resistente a altas dosis de fluconazol se pueden intentar las siguientes opciones:

1. Suspensión oral de anfotericina B. La dosis recomendada es de 500 mg /6 horas durante 14 días. Su eficacia es limitada; en un estudio reciente¹⁷ de pacientes con COF resistente a la terapia estándar con fluconazol (200 mg/día durante 14 días) se obtuvo una respuesta favorable en el 43% de los casos tratados con anfotericina durante 28 días.

2. Suspensión oral de itraconazol (200 mg/día); su eficacia es algo mayor, con respuesta clínica favorable en el 65% de los casos¹⁸, disminuyendo a largo plazo si no se realiza tratamiento de mantenimiento. En pacientes con COF extensa o con afectación esofágica, el fármaco de elección es la anfotericina B parenteral.

La mejor estrategia terapéutica para la COF resistente a azoles es, en el momento actual, lograr una adecuada reconstitución inmune con TARGA^{16,19}.

Candidiasis esofágica

En ensayos clínicos realizados antes del TARGA, fluconazol fue superior a ketoconazol²⁰, cápsulas de itraconazol²¹ y 5-flucitosina (5-FC)²² en el tratamiento de la CE. Tan eficaces como fluconazol fueron la combinación de cápsulas de itraconazol y 5-FC²³ y la suspensión de itraconazol²⁴.

En pacientes con enfermedad avanzada los azoles pueden no ser eficaces, debiéndose recurrir a la anfotericina B deoxicolato (ABd) o a sus formulaciones lipídicas.

La terapia supresiva crónica con fluconazol demostró su eficacia en la era pre-TARGA²⁵.

El tratamiento de elección para la CE es fluconazol oral o la suspensión de itraconazol.

En los casos más graves, o en pacientes muy inmunodeprimidos, puede ser preciso el empleo de anfotericina B parenteral. Para la enfermedad esofágica refractaria son válidos los mismos principios que para la COF resistente (incremento de dosis de fluconazol/anfotericina B parenteral).

Vulvovaginitis candidiásica

Los episodios iniciales se controlan fácilmente con tratamiento tópico, siendo en general eficaces los tratamientos cortos con clotrimazol tópico, miconazol o butaconazol (cremas u óvulos). Una dosis única de 150 mg de fluconazol es una alternativa simple y eficaz. La tasa de curaciones en los ensayos clínicos varía ente 72% y 98%²⁶.

Criptococosis

Meningitis criptocócica

El abordaje terapéutico de la meningitis criptocócica (MC) asociada al sida consta de una primera fase de inducción, una segunda de consolidación, ambas dirigidas a controlar la infección meníngea aguda, y una tercera de mantenimiento crónico orientada a evitar las recidivas.

Tratamiento de inducción. En dos ensayos clínicos^{26,27} la combinación de ABd y 5-FC fue la pauta más eficaz en la fase de inducción. Añadir 5-FC aumenta significativa-

mente la probabilidad de esterilizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) a las dos semanas de inicio del tratamiento y disminuye la posibilidad de recaídas en la fase de mantenimiento^{27,28}. A la dosis de 100 mg/kg/día la tasa de efectos secundarios de 5-FC es moderada, y no mayor que en los pacientes tratados sólo con ABd.

Dosis de ABd durante la fase de inducción: en el ensayo de van der Horst et al, usando dosis de ABd de 0,7 mg/kg/día²⁷ la mortalidad global fue de tan sólo un 10%, y la tasa de esterilización del LCR de un 50%. Estas cifras son mejores que las de ensayos anteriores (con dosis de 0,4 mg/kg/día), en los que la mortalidad llegó a ser de un 30% y la tasa de esterilización rara vez superior al 20%²⁹. Dado que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad atribuible al uso de 5-FC es posible que el uso de dosis superiores de ABd (0,7 frente a 0,4 mg/kg/día) motivara el aumento de la supervivencia y de la tasa de esterilización del LCR. La posibilidad de que dosis mayores de ABd sean aún más eficaces se ve respaldada por la nula mortalidad en un estudio³⁰ en el que la dosis empleada fue de 1 mg/kg/día.

Alternativas para el paciente intolerante a ABd. 1. Tratamiento con azoles en solitario: en tres ensayos clínicos³¹⁻³³ la utilización de fluconazol o itraconazol como fármaco único de la MC llevó a tasas de fracaso del 40% al 57%. El tratamiento con fluconazol debería reservarse en todo caso para pacientes con MC leve, con buenos factores pronósticos (antígeno criptocócico en LCR<1: 1.024, no deterioro de nivel de conciencia), y en los que la administración de ABd estuviera contraindicada. No se ha dilucidado aún si el uso de dosis mayores de fluconazol (800-1.200 mg/día) pudiera ser más eficaz. Los datos de estudios preliminares³⁴ con un número limitado de pacientes parecen avalar esta hipótesis. Itraconazol no es una alternativa válida por su pobre penetración en LCR.

2. Fluconazol (400 a 2.000 mg/día) más 5-FC (150 mg/kg/día): esta combinación se ve avalada por los resultados de dos ensayos clínicos^{35,36}, con éxito terapéutico en el 65% a 87% de los casos.

3. Anfotericina liposomal: no se ha demostrado mayor eficacia que con el uso de ABd³⁷. Sin embargo sí debe considerarse su empleo en el paciente con toxicidad debida a ABd, especialmente nefrotoxicidad.

Hipertensión intracraneal. La hipertensión intracraneal (HTIC) (presión de apertura > 200 mmH₂O con el paciente en decúbito lateral) no controlada confiere un pronóstico muy grave a la MC asociada al sida. En un ensayo clínico reciente³⁸ los pacientes con presión de apertura < 250 mmH₂O tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los enfermos con presiones por encima de este límite. Se han propuesto varias formas de disminuir la HTIC asociada a la MC: punciones lumbares repetidas, inserción de un drenaje permanente, implantación de una derivación ventrículo-peritoneal y fármacos³⁹.

La estrategia a seguir ante un caso de HTIC es:

1. Realizar tomografía axial computarizada (TAC) previa a cualquier maniobra evacuadora, para descartar lesiones ocupantes de espacio.

2. Pacientes cuya presión de apertura es normal: nueva punción lumbar tras dos semanas de tratamiento.

3. Pacientes con presión >250 mmH₂O en la punción lumbar: evacuación de LCR en cantidad suficiente para reducir la presión en un 50%. Posteriormente se practicarán punciones diarias que permitan mantener presiones normales. Cuando la presión sea normal durante varios días se puede suspender el procedimiento.

4. Presión inicial excepcionalmente elevada (>400 mmH₂O) o persistencia de presiones aumentadas tras punciones repetidas: drenaje permanente.

5. Fracaso de los procedimientos anteriores: derivación ventrículo-peritoneal.

Los resultados del tratamiento esteroideo son controvertidos y no se recomienda su uso. Otros fármacos (acetazolamida, manitol) tampoco han mostrado beneficios claros.

Tratamiento de consolidación. En un ensayo clínico aleatorizado²⁷ los pacientes tratados con fluconazol tuvieron casi el doble de posibilidades de esterilizar el LCR que los que recibieron itraconazol.

En resumen, el tratamiento de la MC consistirá en:

1. Tratamiento de inducción: la primera elección será ABd (0,7-1 mg/kg/día por vía intravenosa) combinado con 5-FC (25 mg/kg/6 h oral), durante 2-3 semanas. La ABd a la misma dosis, sin 5-FC, es una alternativa válida en caso de no poder administrar 5-FC. Se puede considerar el tratamiento con fluconazol (400 mg diarios durante 10 semanas, pasando luego a régimen de mantenimiento) en casos de pronóstico inicialmente favorable (no deterioro mental; antígeno criptocócico <1:1.024; <20 células/mm³ en LCR), la combinación de fluconazol (400 mg/día) y 5-FC durante 10 semanas, pasando luego a régimen supresivo puede ser otra alternativa, aunque se debe tener en cuenta su toxicidad.

2. Tratamiento de consolidación: fluconazol oral a dosis de 400 mg diarios durante 8 semanas, o hasta que los cultivos de LCR sean negativos. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B deben reservarse para pacientes con MC e insuficiencia renal.

Criptococosis pulmonar

No existen ensayos clínicos controlados que estudien el tratamiento de la criptococosis pulmonar asociada a la infección por VIH. No es pues posible realizar recomendaciones formales al respecto.

En enfermedad leve-moderada puede usarse fluconazol (200-400 mg/día). En casos graves debe usarse ABd hasta lograr el control sintomático, pudiendo continuarse el tratamiento con fluconazol oral. Se desconoce cuál debe ser la duración del tratamiento en los pacientes que responden al TARGA.

Aspergilosis

La aspergilosis pulmonar invasora y la aspergilosis del sistema nervioso central (SNC) son complicaciones propias de pacientes infectados por el VIH extremadamente inmunodeprimidos. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico era de sólo 2 a 4 meses en la era pre-TARGA. Actualmente estas dos complicaciones son excepcionales en pacientes que han presentado respuesta inmunológica al TARGA. El tratamiento antifúngico recomendado es ABd (1-1,5 mg/kg/día) o anfotericina liposomal (3-5

mg/kg/día) en pacientes intolerantes (circunstancia muy frecuente con dosis altas de ABd). En los enfermos que responden al tratamiento debe continuarse tratamiento indefinido con itraconazol (400 mg/día).

Tratamiento de las infecciones causadas por virus (tabla 3)

Herpes simple

El tratamiento antivírico precoz disminuye la morbimortalidad asociada a la infección herpética, y debe adecuarse a las características de la infección (primoinfección o recurrencia), intensidad, y localización de las lesiones así como situación general e inmunológica del paciente^{40,41}.

Infección mucocutánea

El tratamiento antivírico del herpes oro-labial o genital disminuye los síntomas locales, acelera la curación de las lesiones, disminuye la excreción de virus, previene la aparición de nuevas lesiones y disminuye el riesgo de progresión o diseminación de las lesiones ya existentes. Las pautas más habituales suelen utilizar aciclovir, si bien famciclovir o valaciclovir posiblemente son igualmente eficaces, aunque se dispone de menos experiencia⁴².

Episodios recurrentes

Para que el tratamiento sea eficaz en la recurrencia del herpes genital, debe ser iniciado en el período prodrómico o en el primer día tras la aparición de las lesiones. La terapia supresiva prolongada con aciclovir reduce la frecuencia de las recurrencias de herpes genital en más del 75% de los pacientes. Es un tratamiento eficaz y seguro, no se asocia a la aparición de resistencias en pacientes inmunocompetentes y reduce pero no suprime la excreción vírica en los asintomáticos. La eficacia en el tratamiento de las recurrencias se ha comprobado en períodos de hasta 6 años para aciclovir y de 1 año para famciclovir y valaciclovir. Aunque no existen recomendaciones específicas para los pacientes infectados por VIH, se considera que los esquemas deben ser similares a los aplicados a los enfermos inmunocompetentes, posiblemente con dosis mayores y durante un tiempo más prolongado^{43,44}.

Enfermedad gastrointestinal

La esofagitis y la proctitis herpética responden al aciclovir sistémico. Lo más habitual es iniciar el tratamiento por vía intravenosa y después pasar a vía oral. Si los episodios son recurrentes puede intentarse el tratamiento supresor continuado.

Encefalitis

El tratamiento de la encefalitis herpética debe iniciarse tan rápido como sea posible para mejorar el pronóstico, por lo que en muchas ocasiones el tratamiento con aciclovir por vía intravenosa se inicia de forma empírica.

Tratamiento del herpes simple resistente

En la mayoría de los casos la resistencia se debe a un déficit de timidin-kinasa. El tratamiento de elección en esta situación es foscarnet. Es interesante señalar que las

TABLA 3. Tratamiento de infecciones producidas por virus en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

	Primera opción	Alternativas
Herpes simple		
Moderado	Aciclovir 200 mg 5 veces al día o 400 mg vo c/ 8 h o famciclovir 250 mg vo c/ 8 h o valaciclovir 1 g vo c/ 12 h. Todos 7-10 días	
Grave o refractario	Aciclovir 800 mg vo 5 veces al día o 5 -10 mg/kg iv c/ 8 h, al menos 7 días, o valaciclovir 1 g vo c/12 h	Foscarnet 40 mg/kg iv c/8 h o 60 mg/kg c/12 h durante 2-3 semanas Cidofovir 5 mg/kg cada 2 semanas Tópico: crema de cidofovir 3% o de foscarnet al 1%.
Recurrente	Aciclovir 400 mg vo c/ 8 h o c/ 12 h, o famciclovir 125 mg vo c/ 12 h o valaciclovir 500 mg vo c/ 12 h. Todos dados durante 5 días	
Visceral	Aciclovir 30 mg/kg iv al día al menos 14-21 días	Foscarnet 40 mg/kg iv c/8 h 2-3 semanas
Herpes zoster		
Metamérico	Aciclovir 800 mg vo 5 veces al día o famciclovir 500 mg vo c/ 8 h o Valaciclovir 1 g vo c/ 8 h, durante 7-10 días	Aciclovir 30 mg/kg/día iv Foscarnet 40 mg/kg iv c/ 8 h o 60 mg/kg iv c/ 12 h
Diseminado, con afectación oftálmica o visceral	Aciclovir 30 mg/kg/d iv 7-14 días	Foscarnet 40 mg/kg iv c/ 8 h o 60 mg/kg c/ 12 h
Cepas resistentes a aciclovir	Foscarnet 40 mg/kg iv c/ 8 h o 60 mg/kg c/ 12 h	Cidofovir iv
Citomegalovirus		
Retinitis		
Episodio agudo	Ganciclovir 5 mg/kg iv c/12 h durante 14-21 días, o foscarnet 60 mg/kg iv c/ 8 h o 90 mg/kg iv c/ 12 h durante 14-12 días	Cidofovir 5 mg/kg iv cada semana durante 2 semanas Implante intraocular de ganciclovir más ganciclovir oral 1,5 g c/ 8 h vo, con alimentos Inyecciones intraoculares de Foscarnet 1,2,-2,4 mg en 0,1 ml o de ganciclovir 2.000 µg en 0,05-0,1 ml Fomivirsen 330 mg intravítreo días 1 y 15 (no disponible en España)
Recidiva o progresión	Inducción con el mismo fármaco: ganciclovir 10 mg/kg/día o foscarnet 120 mg/kg/día, o cambiar al fármaco alternativo y usar las dosis del "episodio agudo"	Tratamiento combinado de ganciclovir más foscarnet a dosis de "tratamiento de mantenimiento" ⁵ Implantes de ganciclovir (si no se usaron previamente) Cidofovir 5 mg/kg iv cada semana durante 2 semanas Fomivirsen 330 mg intravítreo días 1 y 15 Cidofovir 5 mg/kg iv cada semana durante 2 semanas
Enfermedad extraocular		
Gastrointestinal	Ganciclovir 5 mg/kg iv c/ 12 h durante 3-6 semanas Foscarnet 60 mg/kg c/8 h o 90 mg/kg c/ 12 h iv durante 3-6 semanas	Ganciclovir más foscarnet
Enfermedad neurológica	Ganciclovir 5 mg/ kg iv c/ 12 h durante 3-6 semanas Foscarnet 60 mg/kg c/ 8 h o 90 mg/kg c/ 12 h iv durante 3-6 semanas Ganciclovir más foscarnet	
Neumonitis	Ganciclovir 5 mg/kg iv c/12 h durante más de 3 semanas Foscarnet 60 mg/kg c/ 8 h o 90 mg/kg c/ 12 h iv durante más de 3 semanas	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)		
	Tratamiento antirretrovírico de gran eficacia (TARGA)	TARGA + cidofovir 5 mg/kg iv cada semana durante 2 semanas y seguir con 5 mg/kg iv cada 2 semanas

vo: por vía oral; iv: por vía intravenosa; c/: cada.

infecciones por herpes simple tras un tratamiento con foscarnet pueden ser aciclovir-sensibles. La resistencia a foscarnet también ha sido comunicada en pacientes tratados durante períodos prolongados; en este caso añadir aciclovir al tratamiento puede ser beneficioso. Cidofovir podría ser otra alternativa para el tratamiento de las infecciones herpéticas resistentes a aciclovir^{43,44}.

Herpes zoster

Los fármacos empleados en el tratamiento del herpes zoster en los pacientes infectados por el VIH son los mismos que los que se usan en la población general. El aciclovir constituye la base de la terapia, y pueden utilizarse también famciclovir, valaciclovir y foscarnet. El tratamiento va dirigido a prevenir la diseminación de la infección (sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y mayores de 50 años), disminuir el dolor agudo, evitar la aparición de neuralgia postherpética y la sobreinfección bacteriana. La mayor eficacia de los fármacos antivíricos se consigue cuando se administran en las primeras 72 horas tras la aparición de las lesiones cutáneas. En los enfermos con infección por el VIH pueden continuar apareciendo lesiones durante más de 1 semana y la afectación de la rama oftálmica del trigémino reviste especial gravedad. Por ello, en estos casos, está justificado su empleo incluso después de las citadas 72 horas⁴⁴⁻⁴⁸.

Citomegalovirus

Al igual que sucede con la mayoría de IO, la incidencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) en los pacientes infectados por el VIH ha disminuido enormemente en los últimos años gracias a la introducción del TARGA. En la actualidad, se puede afirmar que en enfermos infectados por el VIH estables y en TARGA con buena evolución virológica e inmunológica el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV prácticamente ha desaparecido.

En pacientes con retinitis por CMV suele haber una respuesta inicial favorable del 80%-90% al tratamiento con ganciclovir o foscarnet. Cidofovir es el tercer fármaco eficaz para tratar la retinitis por CMV⁴⁹⁻⁵⁴; hay menos experiencia con él aunque parece presentar una eficacia similar a ganciclovir y foscarnet, tiene el inconveniente de su nefrotoxicidad y la ventaja de una administración más cómoda (una inyección semanal en la fase aguda y cada 15 días en el mantenimiento).

Los mismos fármacos se usan para tratar otras manifestaciones de enfermedad por CMV: colitis, esofagitis, colangitis, neumonitis, o afectación del SNC^{51,53}.

Se han descrito cepas de CMV resistentes al ganciclovir hasta en el 38% de los pacientes que reciben el fármaco durante más de 3 meses y excretan virus. En dichos casos el foscarnet o el cidofovir pueden ser de utilidad⁵³.

La presencia de viremia por CMV determinada mediante antigenemia pp65 o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV tiene un elevado valor predictivo de enfermedad y de mortalidad en pacientes con sida y $CD4+ < 100/mm^3$. Algunos autores han propuesto el tratamiento anticipado con ganciclovir en este grupo de pacientes para evitar el desarrollo de enfermedad y disminuir la mortalidad^{51,53,55,56}.

Otras opciones de tratamiento consisten en combinar ganciclovir más foscarnet, o ganciclovir oral más un implante intraocular de ganciclovir. Algunas alternati-

vas con las que hay poca experiencia o están en fase experimental son: lobucavir, adefovir, ganciclovir por vía oral (valganciclovir), 1263GW, oligonucleótidos complementarios al ARN mensajero como ISIS 2922 (formivirsen) y anticuerpos monoclonales anti-CMV.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)

Ninguno de los tratamientos evaluados en los ensayos clínicos controlados ha mostrado eficacia significativa para alterar el curso, por lo general rápidamente progresivo y fatal, de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La introducción del TARGA en 1996 ha producido una disminución importante en la incidencia y un cambio positivo en la historia natural de los casos de LMP ya diagnosticados. Se ha comprobado el impacto positivo del TARGA sobre la evolución de la enfermedad. Además de un aumento significativo de la supervivencia se consigue una mejoría del déficit neurológico y de las anomalías detectadas en los estudios de neuroimagen, así como un aclaramiento del virus JC del LCR⁵⁷⁻⁶⁰.

Se ha propuesto la utilización de cidofovir como tratamiento activo frente al virus JC en pacientes con LMP. Cidofovir es un inhibidor potente de la replicación de poliovirus y puede atravesar la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones terapéuticas en el LCR. En algunos estudios observacionales la adición de cidofovir al TARGA se ha asociado con un control más eficaz de la replicación del virus JC y con una mejoría neurológica y de la supervivencia de los pacientes con LMP. Sin embargo, no existen hasta ahora estudios controlados que muestren su eficacia como tratamiento de primera línea para la LMP y habitualmente se utiliza como tratamiento complementario del TARGA. Se han comunicado casos de empeoramiento de la LMP tras la introducción del TARGA, y ello estaría en relación con un fenómeno de reconstitución inmunológica. En estos casos, el tratamiento con esteroides y cidofovir además del TARGA ayudaría a reducir las secuelas neurológicas secundarias a la LMP^{61,62}.

Fármacos antiherpéticos

Aciclovir. Es un análogo de la guanósina que necesita ser trifosforilado para poder ejercer su función antivírica. La primera fosforilación es llevada a cabo por la timidinkinasa de origen vírico y las otras dos por kinasas celulares. El aciclovir trifosfato resultante es un inhibidor selectivo del ADN polimerasa del virus del herpes simple. La biodisponibilidad de aciclovir oral es baja (15%-30%), su vida media plasmática es de 2-3 horas y se elimina por vía renal. Es un fármaco seguro, si bien se han descrito efectos adversos en forma de náuseas, vómitos, cefalea e insuficiencia renal reversible^{40,41}.

Valaciclovir. Es un profármaco de aciclovir con una excelente absorción intestinal. Tras la ingestión de valaciclovir oral se produce una rápida pérdida de la cadena lateral de L-valina y una conversión completa a aciclovir. Debido a su mejor biodisponibilidad los niveles plasmáticos de aciclovir son de tres a cinco veces superiores con valaciclovir que con aciclovir⁴¹.

Famciclovir. Es el diacetiléster de penciclovir, un fármaco con actividad antivírica frente a virus del grupo

herpes. Se absorbe bien tras su administración oral y se convierte rápidamente en penciclovir que a su vez precisa trifosforilarse en el interior de la célula infectada para dar lugar al metabolito activo de forma similar a lo que sucede con aciclovir. Tiene una vida media intracelular larga (9,1 horas) y se elimina por vía renal^{41,46,47}.

Foscarnet. Se utiliza en los casos en que aparecen lesiones herpéticas resistentes al tratamiento con los fármacos anteriores. Actúa inhibiendo la transcriptasa inversa y la ADN polimerasa sin necesidad de ser previamente fosforilado. El principal efecto secundario que limita la dosis es la elevación de los niveles de creatinina por necrosis tubular hasta en el 45% de los pacientes, si bien suele ser reversible al retirar el fármaco. Otros efectos adversos son la hiper o hipocalcemia, hiperfosfatemia, anemia y ulceraciones en el pene^{41,43,49}.

Ganciclovir. Es un análogo de la guanosina que se transforma en fármaco antivírico tras la trifosforilación intracelular. La concentración máxima que se alcanza en el plasma es de 6 µg/ml (24 µM). La CI₅₀ para las cepas de CMV humano estudiadas se halla entre 0,4 y 11 µM. Los principales efectos secundarios que se presentan con el tratamiento con ganciclovir son de tipo hematológico. La neutropenia (40%) y la trombocitopenia (14%) son las que se observan con mayor frecuencia y, en ocasiones, obligan a suspender su administración. La utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) o de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), permite reducir de forma clara la aparición de neutropenia por ganciclovir, administrarlo a dosis plenas y junto con otros fármacos mielotóxicos^{41,51,53}.

Cidofovir. Es un análogo de nucleótido con una gran actividad frente al CMV demostrada *in vitro* e *in vivo*. Su biodisponibilidad por vía oral es muy limitada y requiere también la vía parenteral. Sin embargo, tiene un prolongado efecto anti-CMV *in vivo* que permite espaciar su administración en intervalos de tiempo prolongados (cada 1 ó 2 semanas). La nefrotoxicidad es su efecto adverso más importante. Se trata de un efecto tóxico sobre el túbulo renal que se presenta en forma de proteinuria y puede desembocar en insuficiencia renal o acidosis tubular renal proximal. La administración de probenecid, que bloquea la secreción activa de cidofovir en el túbulo renal, junto con una correcta hidratación previa, pueden disminuir este riesgo^{41,57,61,62}

Tratamiento de las infecciones causadas por micobacterias (tabla 4)

Tuberculosis

El VIH y *Mycobacterium tuberculosis* son dos patógenos intracelulares con una gran interacción tanto desde una perspectiva epidemiológica como desde el punto de vista clínico y celular⁶³. La tuberculosis (TBC) es la enfermedad que con mayor frecuencia se asocia al sida en nuestro país; según los datos acumulados del Plan Nacional del Sida en el 40% de los casos la TBC es la enfermedad definitiva inicial. En la década de los 90 la incidencia media anual de TBC en España fue de casi 40 casos por 100.000 habitantes, cifra muy superior a la tasa media de la Unión Europea⁶⁴. El porcentaje de infección concomitante por VIH de estos nuevos casos es sustancial. En un corte transversal realizado en hospitales generales de Madrid se demostró en el 32% de los pacientes con TBC confir-

TABLA 4. Interacciones entre rifamicinas y fármacos antirretrovíricos

Antirretrovírico	Uso con rifabutina	Uso con rifampicina	Comentarios
Inhibidores de proteasa			
Ritonavir (RTV)	Evitar	Sí	Dosis habitual de RF
Indinavir (IDV)	Sí	Contraindicado	RF ↓ 92% niveles IDV Reducir RB a 150 mg/día Aumentar IDV 1.200 mg/8 h
Nelfinavir (NFV)	Sí	Contraindicado	RF ↓ 82% nivel NFV Dosis RB 150 mg/día ¿Aumentar NFV 1.000 mg /8 h?
Lopinavir (LPV)	Sí	Evitar	RF ↓ 75% nivel LPV Dosis de RB 150 mg/2-3 días
Amprenavir (APV)	Sí	Evitar	RF ↓ 82% nivel APV Dosis RB 150 mg/día
Saquinavir _{HCG O SCG} + Ritonavir (RTV)	Sí	Sí	Dosis habitual RF Reducir RB a 150 mg/3 días
Inhibidores no nucleósidos			
Efavirenz (EFV)	Sí	Sí	Dosis habitual RF + EFV 800 mg/día. Aumentar RB a 450 mg/día
Nevirapina (NVP)	Sí	Evitar	Dosis habitual RB RF ↓ 37% NVP

RB: rifabutina; RF: rifampicina.

mada microbiológicamente⁶⁵. En un amplio estudio realizado en más de 10.000 casos de TBC en otras comunidades autónomas y en el que se incluyeron también casos diagnosticados extrahospitalariamente, se encontró un porcentaje medio del 17,7%; oscilando el abanico entre el 7% en Ceuta y el 27% en Andalucía, aunque en más de la mitad de los casos no se realizó la serología del VIH⁶⁴.

El tratamiento de la TBC en los coinfectados por el VIH no difiere en esencia de las normas aplicables a la población general. Se utilizan las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias⁶⁶. Los principios del tratamiento antituberculoso en los pacientes con infección por VIH han sido ya certeramente formulados en un documento previo de GESIDA⁶⁷, por lo que nos centraremos en las novedades en cinco aspectos: indicación del tratamiento, número de fármacos, método de administración, duración de la terapia e interacciones medicamentosas.

Indicación de tratamiento

Dada la elevada frecuencia de coinfección VIH/TBC, en los pacientes infectados por el VIH se considera indicado iniciar tratamiento antituberculoso no solamente cuando se ha confirmado por baciloscopia o cultivo el diagnóstico de TBC, sino que debe iniciarse de forma empírica cuando en cualquier muestra se identifique la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes o en ciertos contextos clínicos sugestivos como, por ejemplo, ante un síndrome febril prolongado en el que se hayan descartado otras causas⁶⁸.

Número de fármacos

La decisión de comenzar el tratamiento con tres o cuatro fármacos se basa en las tasas locales de resistencia primaria a isoniacida (INH). Si esta tasa fuera superior al 4% se deberá añadir etambutol (o estreptomina) a la pauta triple hasta disponer de los resultados de sensibilidad⁶³. Las tasas publicadas de resistencia primaria a INH en diferentes series españolas de la década de los 90 oscilan entre 0,9% y 7,3% y en las que se incluyen cepas procedentes de pacientes coinfectados por VIH los niveles de resistencia primaria son algo mayores pero en general sin diferencias muy significativas⁶⁹. A pesar de este abanico, la mayoría de las series muestran tasas inferiores al 4% en los pacientes VIH, por lo que la pauta inicial con solamente tres fármacos podría ser suficiente. Sin embargo se recomienda no bajar la guardia en este sentido y continuar realizando estudios periódicos de sensibilidades.

Método de administración

La seropositividad para el VIH no es por sí misma un factor relevante para esta decisión, pudiendo optarse por la autoadministración con control clínico mensual o por el tratamiento directamente observado (TDO). Sin embargo, en aquellos casos en los que se estime probable el abandono terapéutico se debe recomendar TDO⁷⁰. La disponibilidad en nuestro país de preparados comerciales que incluyen varios fármacos es una buena ayuda para facilitar el cumplimiento.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento antituberculoso en estos pacientes sigue siendo un motivo de controversia. En los

enfermos con cepas sensibles y sin coinfección por VIH, 6 meses se ha considerado suficiente, dado el bajo porcentaje de recaídas⁶³. En el documento previo de GESIDA se recomendaba mantener el tratamiento con INH y rifampicina (RF) durante 9 meses o hasta por lo menos 6 meses tras la negativización de los cultivos⁶⁷. A pesar de que no existen datos definitivos, las dudas sobre este punto, la importancia de la TBC como problema de salud pública y la sugerencia de algunos estudios⁷¹ sobre una posible mayor recaída en pacientes tratados 6 meses, obligan a ser prudentes, y por ello hasta que no se disponga de nuevos datos optamos por mantener la recomendación previa de 9 meses.

En pacientes seleccionados con una situación inmunitaria aceptable ($CD4 > 200/mm^3$), buena respuesta a TARGA, certeza de cumplimiento estricto y negativización de los cultivos desde al menos 4 meses antes, podría acortarse el tratamiento a 6 meses.

En el caso de no poder administrarse INH o RF la duración es incierta, probablemente se deba continuar durante 12-18 meses⁶³.

En resumen, en los pacientes coinfectados por el VIH se recomienda instaurar el tratamiento antituberculoso ante la sospecha clínica, sin esperar confirmación microbiológica. Se utilizará la combinación de RF + INH + pirazinamida (PZ), preferiblemente en preparados que contengan mezcla de fármacos. Si las tasas locales de resistencia a INH superan el 4% se añadirá etambutol. La indicación de TDO se individualizará y la duración recomendada del tratamiento es de 9 meses.

Interacciones con fármacos antirretrovíricos

El tratamiento de la tuberculosis en los infectados por el VIH presenta una singular complicación, la derivada de las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas y dos familias de antirretrovíricos: los inhibidores de proteasas (IP) y los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). El problema es farmacocinético y radica específicamente en la capacidad de inducción o inhibición que poseen los tres citados grupos de fármacos sobre la familia de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos. La complejidad aumenta, pues además todos ellos son a su vez sustratos del CYP450, por lo que la interacción es bidireccional⁷².

Los tres fármacos de la familia de las rifamicinas son inductores de la subfamilia CYP3A. La potencia inductora es máxima para la RF, intermedia para la rifapentina y menor para la rifabutina. Tanto los IP como los ITINAN son metabolizados por esta vía, por los que sus niveles séricos disminuyen al administrarse de forma concomitante con las rifamicinas, con el consiguiente riesgo de mantener valores subterapéuticos y por tanto de fracaso del TARGA. Por otro lado, al ser la rifamicinas también metabolizadas por esta vía, sus niveles pueden alcanzar niveles tóxicos si se asocian con IP, que son inhibidores del CYP450, o por el contrario caer a niveles inadecuadamente bajos si se asocian con ITINAN inductores del CYP450. La otra familia de antirretrovíricos, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no son metabolizados por la vía del CYP450 por lo que pueden usarse con rifamicinas sin ajuste de dosis.

La interacción de IP o ITINAN con RF se ha considerado de tanta magnitud como para que se haya recomendado contraindicar su asociación⁶³, siendo las opciones restantes sustituirla por rifabutina, tratar la TBC sin rifamicinas o la infección del VIH con pautas de tres ITIAN. La rifabutina ha demostrado eficacia en el tratamiento de la tuberculosis en la población general y existen al menos dos series en que se demuestra su eficacia en pacientes infectados por el VIH^{73,74}. Sin embargo su coste es más elevado, no es tan fácilmente asequible como la RF ni está disponible en preparados de combinación y además es probablemente más tóxica. Afortunadamente datos más recientes⁷⁵ indican que la RF puede asociarse al TARGA, sin ajuste de dosis, en las siguientes situaciones (tabla 4):

1. En pacientes con pautas triples que incluyan el ITINAN efavirenz junto a dos ITIAN. Aunque la información está basada en un limitado número de experiencias los resultados son alentadores⁷⁶. Dado que los niveles de efavirenz (expresados en área bajo la curva) se reducen entre un 22%-30%, se ha propuesto aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg/día⁷⁶.

2. En pacientes cuyo TARGA incluye dos ITIAN y combinación de dosis bajas de ritonavir junto a saquinavir (sea en forma de saquinavir_{HCG} [cápsulas duras] o de saquinavir_{SCG} [cápsulas blandas]). En estos casos el descenso de los niveles de saquinavir inducido por la RF queda contrarrestado por la elevación causada por ritonavir.

3. En pacientes con pautas triples de dos ITIAN y como único IP ritonavir a dosis plenas. Con esta combinación se ha obtenido una buena respuesta de ambas enfermedades y unos datos farmacocinéticos adecuados: sin embargo, en un tercio de los casos se presentó intolerancia digestiva importante debida al uso de ritonavir en forma de solución oral⁷⁷. Dado que la RF disminuye marcadamente los niveles séricos de delavirdina, amprenavir, nelfinavir, indinavir y lopinavir, sigue vigente la recomendación de no asociarlos (tabla 4).

Si se opta por utilizar rifabutina, en general, se hace necesario ajustar su dosis. Cuando se combina con IP habrá que disminuir su dosis tal como se detalla en la tabla 4. Por el contrario, cuando se combine con efavirenz se debe incrementar la dosis a 450 mg^{63,75,78}. En cualquiera de los casos se recomienda un control especialmente estrecho y cuidadoso tanto de la respuesta de la tuberculosis como la infección por VIH.

Dada la complejidad de las posibles interacciones, la combinación de cualquiera de las dos rifamicinas con pautas de TARGA que incluyan a la vez IP e ITINAN está totalmente desaconsejada⁷⁵.

En los pacientes con infección por VIH que desarrollan TBC la prioridad es tratar esta última. Dadas las citadas interacciones con el TARGA se han propuesto varias estrategias diferentes, que van desde tratar sólo la TBC (en aquellos casos en que los recuentos de linfocitos CD4 permiten diferir el TARGA), combinar ambos tratamientos con las precauciones y limitaciones mencionadas, o bien TARGA sin restricciones pero sin utilizar rifamicinas para la TBC⁶³. Todas estas opciones tienen cabida en la clínica diaria y siempre habrá un paciente específico para cada una de ellas. Sin embargo, el escenario clínico más frecuente es el de diagnóstico simultáneo de TBC e infección por VIH con recuentos bajos de linfocitos CD4.

En experiencia de los autores el inicio simultáneo de ambos tratamientos no es la mejor opción en la práctica. El elevado número de pastillas al día dificulta la adherencia, facilita la intolerancia digestiva y complica notablemente la identificación, ante la aparición de toxicidad, del fármaco específicamente responsable, plantea además problemas de toxicidades aditivas, especialmente hepáticas, y puede favorecer la aparición de reacciones paradójicas al tratamiento antituberculoso (ver más adelante). Posponer, si es posible, 4-8 semanas el inicio del tratamiento antirretrovírico minimiza estos problemas, ya que es un tiempo más que razonable para evaluar la tolerancia y adherencia al tratamiento antituberculoso, establecer una relación médico-paciente de mutua confianza, ajustar la dosis de metadona (si procede) y disminuir el riesgo de reacciones paradójicas. En aquellos casos con un recuento de linfocitos CD4 > 350/mm³ se puede considerar posponer el inicio del tratamiento antirretrovírico hasta que se finalice el tratamiento de la TBC; por el contrario, en pacientes con grave inmunosupresión se puede adelantar el inicio del tratamiento antirretrovírico.

En resumen, en el caso más frecuente de diagnóstico simultáneo de ambos procesos se recomienda comenzar por el tratamiento antituberculoso buscando el mejor control posible de la TBC. Al simplificar a RF+INH si el recuento de linfocitos CD4 es superior a 350 células/mm³, se puede seguir posponiendo el TARGA y completar el tratamiento de la TBC. En caso contrario se recomienda iniciar en este momento el TARGA con dos ITIAN usando como tercer fármaco efavirenz a dosis de 800 mg/día o si se prefiere IP, la asociación de ritonavir 400 mg/12 horas + saquinavir_{HCG} o _{SCG} 400 mg/12 horas. En casos de inmunosupresión profunda se puede adelantar el inicio del TARGA. No olvidar los ajustes de dosis de metadona, tanto en la primera como en la segunda fase.

Infección por *Mycobacterium avium* complex

La enfermedad diseminada por *M. avium* complex (MAC) aparece en fases muy avanzadas de la infección por el VIH, concentrándose de forma casi exclusiva en el grupo de pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <50 células/mm³. Esta enfermedad no ha tenido en España la misma relevancia que en otros países occidentales. Sirva como ejemplo los datos de EE.UU. donde se encontró, en la época previa al TARGA, que la incidencia de enfermedad por MAC era del 20% por año en los pacientes con sida y que casi el 40% la acabarían presentando, en ausencia de profilaxis específica⁷⁹. En España la incidencia acumulada, según los datos del Registro Nacional de Sida, no ha superado el 10% y en dos estudios prospectivos de la era TARGA, la incidencia ha sido inferior a 1 caso por 100 pacientes-año (Serrano y Moreno, comunicación personal).

Al igual que sucede con la TBC, la enfermedad diseminada por MAC debe tratarse con combinación de fármacos, pues la monoterapia induce en pocas semanas la aparición de resistencias. Estas micobacterias presentan además resistencia intrínseca a varios antituberculosos habituales como son INH, PZ y, frecuentemente, estreptomycinina.

Las pautas que se recomendaron inicialmente eran combinaciones de cuatro o cinco fármacos e incluían algu-

nos, como la clofazimina, con una toxicidad sustancial. La introducción de los macrólidos de segunda generación (claritromicina y azitromicina) ha revolucionado la terapéutica del MAC, convirtiéndose en la piedra angular del tratamiento actual.

Dos ensayos clínicos han permitido perfilar la combinación más efectiva. En el ACTG 223 se compararon tres pautas: claritromicina (500 mg/12 h) + etambutol (15 mg/kg/día) frente a claritromicina + rifabutin (450 mg/día) frente a claritromicina + etambutol + rifabutin⁸⁰. Los pacientes asignados a pauta triple evolucionaron mejor desde el punto de vista clínico y microbiológico, mostrando además mayor supervivencia. En otro trabajo se analiza específicamente el papel de la rifabutin (300 mg/día) al compararla frente a placebo en combinación con claritromicina (500 mg/12 h) + etambutol (1.200 mg).

Se concluye que la rifabutin no mejora la eficacia microbiológica del tratamiento doble a corto plazo, aunque su uso se asoció a una menor incidencia de resistencias a macrólidos⁸¹.

Todos estos aspectos positivos de la triple combinación se ven contrarrestados por el problema de la interacción arriba citada entre rifabutin y fármacos antirretrovíricos. Dado que en estos pacientes, por su situación inmunológica, se requiere iniciar el TARGA con premura o, peor aún, rescatar un TARGA en fracaso, las interacciones con rifabutin pueden ser un escollo insalvable. En estos casos la pauta doble es la opción más realista.

La clofazimina no debe usarse en la actualidad dado que, junto a su poca eficacia, en algún estudio se ha demostrado aumento de mortalidad⁸². La azitromicina tiene la ventaja frente a claritromicina de poderse administrar en una sola dosis diaria, pero la experiencia con ella es más limitada. Sin embargo, podría ser preferible en aquellos casos en los que la interacción farmacocinética de la claritromicina con antirretrovíricos alcanza relevancia clínica. Los IP aumentan los niveles de claritromicina por inhibición de su metabolismo, por lo que se debe vigilar la posible toxicidad, sin embargo no es necesario ajustar dosis si la función renal es normal. Por el contrario, efavirenz disminuye un 39% los niveles de claritromicina por lo que en este caso la azitromicina ha sido recomendada⁷⁸.

Por lo tanto, en los pacientes con sida e infección por MAC se recomienda claritromicina (500 mg/12 h) + etambutol (15 mg/kg/día) ± rifabutin (300 mg/día).

La dosis de rifabutin se debe ajustar si se utiliza concomitantemente TARGA con IP o efavirenz. Es importante recordar las interacciones claritromicina/efavirenz.

Tratamiento de las infecciones causadas por parásitos (tabla 5)

Las infecciones parasitarias, especialmente las causadas por diferentes protozoos (*Pneumocystis carinii* [incluido en este apartado aunque desde hace un tiempo se le clasifica como un hongo], *Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani*, *Cryptosporidium parvum*, *Isoospora belli*, *Microsporidia* spp.) han sido muy frecuentes en pacientes infectados por el VIH en fases de inmunosupresión, antes de la introducción del TARGA.

Pneumocystis carinii

Es causante fundamentalmente de neumonía, si bien en casos raros, tradicionalmente descritos en pacientes en profilaxis con pentamidina inhalada, pueden desarrollarse formas diseminadas con afectación multiorgánica.

En casos de neumonía grave ($pO_2 < 70$ mmHg) el tratamiento de elección es el cotrimoxazol (COT) por vía intravenosa (iv) a dosis de 15-20 mg/kg/día de trimetoprima más 75-100 mg/kg/día de sulfametoxazol, durante 21 días⁸³. Está indicado además el tratamiento adyuvante con corticoides por mejorar la función respiratoria, reducir el riesgo de intubación y disminuir la mortalidad. Las dosis recomendadas son: metilprednisolona 40 mg/12 h, días 1-5; 40 mg/d, días 6-10; y 20 mg/d días 11-21⁸⁴. No parece que los corticoides aumenten el riesgo de TBC y otras IO graves⁸⁵.

En pacientes que no toleran COT (30%-40% en algunas series) se puede tratar con pentamidina iv 3-4 mg/kg/día. Aunque algunos estudios previos mostraban similar eficacia de COT y pentamidina, en un trabajo más reciente se observó menor fallo terapéutico, mejoría más rápida de la oxigenación y menor frecuencia de recaídas en los pacientes que recibían COT^{83,86,87}. Además, si bien COT causa efectos adversos con cierta frecuencia, éstos suelen ser menos graves que los provocados por pentamidina iv^{83,86-88}. En casos de alergia no grave al COT se puede intentar una pauta de desensibilización⁸⁹. Otras alternativas son clindamicina iv 600 mg cada 6-8 h más primaquina 30 mg/día vía oral (vo), y trimetrexate 45 mg/m²/día administrado con infusión iv durante 60-90 minutos, junto con ácido fólico 20 mg/m²/6 h iv o vo, para disminuir el riesgo de toxicidad medular. En la neumonía por *P. carinii* leve-moderada existen varias opciones terapéuticas para pacientes que no toleran el COT vo⁹⁰ (nuevamente el fármaco de primera elección): pentamidina inhalada (a dosis de 600 mg/día con un nebulizador tipo Respigard II o Ultraneb 99)⁹¹, atovaquona (750 mg/12 h vo)^{92,93}, dapsona-trimetoprima (100 mg/d +20 mg/kg/d, vo)⁹⁴ y clindamicina-primaquina (600 mg/8 h + 30 mg/d, vo)⁹⁵. La decisión de utilizar unas u otras dependerá de la experiencia de cada hospital, posibilidades técnicas (pentamidina inhalada), valoración del coste (pentamidina, atovaquona), etc.

Toxoplasma gondii

T. gondii causa en pacientes infectados por el VIH infección del SNC, menos frecuentemente afectación ocular y raramente infección diseminada.

La encefalitis toxoplásmica (ET) es la infección del SNC más frecuente en pacientes infectados por el VIH. Ante un paciente en riesgo de ET (CD4 < 100 células/μl y serología positiva frente a *T. gondii*) que presenta clínica neurológica y lesiones focales compatibles en la TAC o resonancia magnética nuclear (RMN) craneal, se recomienda iniciar tratamiento empírico anti-toxoplasma⁹⁶. La biopsia cerebral se reserva para aquellos casos que no responden al tratamiento después de 7-14 días o inicialmente en los que se sospecha otra etiología, fundamentalmente linfoma cerebral: serología negativa frente a *T. gondii*, profilaxis primaria correcta, lesión única en la RMN⁹⁶.

El tratamiento de elección de la ET es la asociación de sulfadiazina (1g/6 h) y pirimetamina (50 mg/día, con una

TABLA 5. Tratamiento de infecciones por parásitos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Microorganismo	Enfermedad	Tratamiento		Alternativas
		Primera elección	Segunda elección	
<i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía. Raramente en otras localizaciones o formas diseminadas	Formas graves: cotrimoxazol, 15-20 mg/d de trimetoprima y 75-100 mg/kg/d de sulfametoxazol iv o vo, 21 días (repartido en 3-4 tomas) Añadir: prednisona, 40 mg/12 h vo o iv, si PO ₂ <70 mmHg Formas leves-moderadas: Cotrimoxazol mismas dosis vo	Pentamidina (isotianato) 3-4 mg/kg/día iv, 21 días	Clindamicina, 600 mg vo o iv 6-8 h, + primaquina 30 mg/día vo Trimetrexate
<i>Toxoplasma gondii</i>	Lesiones focales en SNC, coriorretinitis. Raramente en otras localizaciones (pulmonar, peritoneal, etc.)	Sulfadiacina, 4-6 g/día (en 4 tomas), + pirimetamina, 50 mg día, + ácido fólico, 10 mg por día, 6-8 semanas	Clindamicina, 600 mg/6 h iv o vo, + pirimetamina, 50 mg/día, + ácido fólico 10 mg por día 6-8 semanas	Claritromicina, 1 g/12 h, o azitromicina, 1.200-1.500 mg/día, o atovacuona, 750 mg/8 h, + pirimetamina, 50 mg/día, + ácido fólico, 10 mg/día
<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar. En ocasiones localizaciones raras (piel, estómago, etc.)	Antimonio pentavalente, 20 mg/kg/día im, 3-4 semanas	Anfotericina B, 0,5 mg/kg (dosis total, 1-1,5 g) Anfotericina complejo lipídico 3 mg/kg/d 5-10 días Anfotericina B liposomal	Pentamidina, 3-4 mg/kg/día iv, 3-4 semanas Alopurinol, 20 mg/kg/día vo
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Enteritis, menos frecuente en otras localizaciones (vía biliar o pulmonar)	TARGA		Paromomicina 2 g/± azitromicina 600 mg/d Análogo de somatostatina (octreótide) 100-500 µg cada 8 h sc vo, 10 días (+ ácido fólico)
<i>Isospora belli</i>	Enteritis. Excepcionalmente, localización extraintestinal (ganglios retroperitoneales)	Cotrimoxazol, 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, 3-4 veces/día vo 10 días	Metronidazol, 750 mg/día, vo, 10 días Furazolidona, 100 mg/6 h vo 10 días	
<i>Microsporidia</i> (<i>Enterocytozoon bienewisi</i> , <i>E. cuniculi</i>)	Enteritis. Raramente, queratoconjuntivitis, hepatitis y formas diseminadas	TARGA Albendazol, 400 mg/ 12 h vo, 4-8 semanas		
<i>Cyclospora</i> spp.	Enteritis	Cotrimoxazol (160 mg/800 mg) 4 veces/día vo, 10 días	Cotrimoxazol 160/800 mg/ 12 h 1 semana	
<i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba coli</i> , <i>Endolimax nana</i> y <i>Blastocystis hominis</i>	Enteritis, enterocolitis	Metronidazol 250 mg/ 8 h, vo, o iv, 5-7 días	Albendazol 400 mg/, 5 días	Furazolidona, tinidazol Quinacrina

SNC: sistema nervioso central; TARGA: tratamiento antirretrovirico de gran actividad; vo: por vía oral; iv: por vía intravenosa; im: por vía intramuscular; sc: por vía subcutánea.

dosis de ataque de 200 mg según algunos autores) durante 6-8 semanas⁹⁶⁻⁹⁸. Se deben añadir 10 mg diarios de ácido fólico para evitar la toxicidad hematológica de la pirimetamina, y se recomienda la ingestión de abundante agua para evitar la cristalización tubular de la sulfadiazina.

En casos seleccionados de rápida respuesta al tratamiento y desaparición de las imágenes en TAC/RMN se podría acortar el tratamiento de la fase aguda a 3-4 semanas, pasando a tratamiento de mantenimiento.

En pacientes con hipertensión intracraneal grave y riesgo de enclavamiento cerebral se deben administrar corticoides (dexametasona 16 mg de entrada, seguidos de 4 mg/6 h). En caso de crisis comicial se añadirán fármacos anticomiciales, teniendo en cuenta las interacciones de casi todos ellos (salvo ácido valproico) con los IP y los ITINAN⁹⁶.

Para pacientes que no toleran la sulfadiazina, por reacciones de hipersensibilidad u otros efectos adversos, la alternativa es la asociación de clindamicina (600 mg/6 h)

y pirimetamina (también añadiendo ácido folínico)⁹⁶⁻⁹⁸. La eficacia de esta pauta es similar, aunque en la fase de mantenimiento se ha mostrado inferior a sulfadiacina-pirimetamina⁹⁸. Otras alternativas para pacientes que no toleran la clindamicina, aunque sin que exista una gran experiencia al respecto, son los macrólidos claritromicina (1g/ 12 h) o azitromicina (1.200-1.500 mg/día) asociados si es posible a pirimetamina⁹⁹⁻¹⁰⁰. Atovacuona es un fármaco antiparasitario con el que también se han tratado casos de ET^{101,102}. La dosis utilizada es 750 mg tres veces al día, la eficacia parece correlacionarse bien con los niveles en plasma y presenta sinergia con pirimetamina. Existen algunas experiencias con COT iv que como se sabe es el fármaco de elección para la profilaxis primaria de esta infección oportunista¹⁰³. También podría ser útil para el tratamiento de los casos raros de aparición simultánea de una neumonía por *P. carinii* y una encefalitis por *T. gondii*.

Protozoos causantes de infección intestinal:
***Cryptosporidium parvum*, *Isoospora belli*,**
Microsporidia* spp., *Cyclospora* spp., *Giardia
***lamblia* y otros**

A pesar de que la clínica de las infecciones causadas por algunos de estos patógenos suele ser muy similar (diarrea crónica, con adelgazamiento progresivo) el tratamiento y evolución son diferentes.

La respuesta de *I. belli* es en general buena e incluso espectacular, siendo COT el antibiótico de elección (una tableta "forte" [160/800 mg] cada 6-8 h durante 10 días, seguida de dos veces al día durante 3 semanas)^{104,105}. Una pauta menos intensiva de COT también se ha mostrado eficaz¹⁰⁶. Se ha propuesto como alternativa pirimetamina 75 mg/d más ácido folínico 10 mg/día, durante 2 semanas, y ciprofoxacina 500 mg/12 h durante 7 días, aunque es menos eficaz que COT¹⁰⁶. Existe alguna experiencia favorable con diclazuril 300 mg/12 h, albendazol más ornidazol y nitazoxanida.

Con *Microsporidia* spp. se han observado respuestas clínicas y parasitológicas favorables con albendazol, incluso en formas extraintestinales de la enfermedad¹⁰⁷. Otros fármacos con posible actividad son COT, pirimetamina y primaquina. Se ha sugerido que talidomida, que actuaría como inhibidor del factor de necrosis tumoral, podría ser eficaz en las infecciones por *E. bienensei*¹⁰⁸.

En cambio, en el caso de *Cryptosporidium* spp., la respuesta al tratamiento "específico" ha sido siempre desalentadora. Si bien se han comunicado en ocasiones mejorías con paromomicina (1 g/12 h)¹⁰⁹ sola o asociada a azitromicina (600 mg/día) durante 4 semanas, seguido de paromomicina sola¹¹⁰, en el único estudio controlado, paromomicina no fue más eficaz que el placebo. También es cierto que se trataba de un estudio relativamente pequeño, con un número de pacientes (35 en total) menor del calculado inicialmente¹¹¹. A veces los pacientes mejoran con tratamiento sintomático (octreotide, loperamida, reposición hidroelectrolítica)¹¹². En la actualidad el único tratamiento eficaz frente a este patógeno es el TARGA¹¹³. Las infecciones por *Cyclospora* spp. se han descrito en los últimos años en viajeros y personas infectadas por el VIH. COT es el tratamiento de elección, habiéndose recomendado varias pautas como se observa en la tabla 5¹¹⁴.

Finalmente, *Giardia lamblia*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* y *Blastocystis hominis* también pueden causar cuadros diarreicos en pacientes infectados por el VIH, aunque su presencia en heces no siempre implica un papel patógeno. Suelen responder al tratamiento con metronidazol aunque las recidivas son frecuentes. Albendazol sería la alternativa a usar, y otras opciones serían furazolidona, tinidazol y quinacrina.

Leishmania donovani

La leishmaniasis visceral es una enfermedad oportunista que aparece con cierta frecuencia en áreas endémicas y sus manifestaciones clínicas son similares a las de los pacientes no infectados por el VIH, sin bien algunos enfermos pueden desarrollar localizaciones atípicas (lengua, tubo digestivo, etc.)¹¹⁵.

Hasta ahora los antimoniales (glucantime®) se han considerado el tratamiento de elección. Anfotericina B se mostró igualmente eficaz en un estudio español¹¹⁶, pero su administración es mucho más incómoda. Otras opciones son pentamidina iv y más recientemente las anfotericinas liposomales (tratamiento mucho más costoso)^{115,117}. La respuesta al tratamiento inicial es favorable en la mayoría de casos, si bien las recaídas son frecuentes y pueden dar lugar a fracasos terapéuticos por aparición de resistencias¹¹⁵. Otro reciente estudio multicéntrico español que incluyó 57 pacientes, comparó glucantime® (20 mg/kg/d, 28 días) con anfotericina complejo lipídico a dosis de 3 mg/kg/d durante 5 o 10 días¹¹⁸. No hubo diferencias en la eficacia (análisis por intención de tratar), pero la tolerancia fue peor en el grupo de glucantime®: 8 de 19 frente a ningún paciente suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Existe alguna pequeña experiencia con una pauta de tres dosis de 5 mg/kg (días 1, 5 y 10, seguida de una dosis mensual) de anfotericina liposomal¹¹⁹. También se ha ensayado alopurinol (20 mg/m² en tres dosis), interferón gamma, ketoconazol (400-600 mg/d) o itraconazol. Atovacuona ha mostrado actividad *in vitro* y en un modelo experimental asociado a antimoniales.

Tratamiento del síndrome de reconstitución inmune (tabla 6)

Los pacientes con inmunodeficiencia intensa en los que se inicia un TARGA tienen un riesgo elevado de presentar IO durante las semanas siguientes. Se han invocado dos posibles causas para este fenómeno. Por un lado, algunas de esas IO no serían más que el reflejo de la inmunodeficiencia subyacente, sin relación alguna con el inicio del TARGA. Esta posibilidad se apoya en el hecho de que la mejora de la respuesta inmunológica que se produce habitualmente con el tratamiento antirretrovírico no es inmediata, y el incremento inicial de linfocitos CD4 se debe a la recirculación de linfocitos memoria que estaban atrapados en compartimientos tisulares¹²⁰ y no a una auténtica recuperación inmunológica. Aunque esta explicación es plausible, hoy sabemos que la recuperación de la respuesta inmunológica frente a algunas infecciones puede ser más rápida de lo inicialmente pensado, y en algunos casos bastaría con 2 semanas¹²¹. Además, el agrupamiento de nuevas IO tras el inicio del tratamiento

TABLA 6. Posibles abordajes terapéuticos del síndrome de reconstitución inmune

Tratamiento antirretrovírico	Mantener siempre que sea posible
Tratamiento etiológico	Antivíricos (CMV, herpes zoster), antimicobacterianos (MAI, TBC)
Tratamiento antiinflamatorio	Corticoides sistémicos o tópicos (vitritis) Antiinflamatorios no esteroideos
Otros	Cirugía (linfadenitis por MAI)

CMV: citomegalovirus; MAI: *Mycobacterium avium* complex; TBC: tuberculosis.

apunta hacia una relación entre estos dos eventos. A favor de esta relación causal está la observación de que muchas de estas infecciones se producen cuando el recuento de linfocitos CD4 es más alto de lo acostumbrado y con formas clínicas diferenciadas, en las que lo predominante es el cuadro de respuesta inflamatoria. Según esta hipótesis, la recuperación inmunológica derivada del tratamiento propiciaría la intensificación de la respuesta inflamatoria, responsable a su vez de que una infección latente origine manifestaciones clínicas, o de que una IO que está siendo tratada presente un empeoramiento paradójico.

Aunque no existe una definición consensuada para definir el síndrome de reconstitución inmune (también denominado como "respuesta paradójica"), por lo general se incluyen dentro de él la aparición de nuevas enfermedades oportunistas o el empeoramiento de una enfermedad oportunista correctamente tratada que ocurre durante las primeras 12-16 semanas tras el inicio de un tratamiento antirretrovírico eficaz (con una adecuada respuesta virológica y/o inmunológica).

El síndrome de reconstitución inmune se ha descrito más frecuentemente con las infecciones por virus herpes (CMV)^{122,123} o zoster¹²⁴ y micobacterias (MAC)^{125,126} o TBC^{127,128}, pero también con otras infecciones, como la LMP¹²⁹, la toxoplasmosis, la hepatitis crónica B o C^{130,131}, e incluso con tumores como el sarcoma de Kaposi¹³².

Manifestaciones clínicas

En el caso concreto de la infección por *M. avium*, la enfermedad diseminada, clásicamente descrita en pacientes con sida, ha dejado paso a un cuadro de linfadenitis focal (cervical, torácica o abdominal) con gran respuesta inflamatoria, fiebre y leucocitosis. Estas manifestaciones, que se producen en las primeras 4-12 semanas tras el inicio del tratamiento antirretrovírico en pacientes muy inmunodeprimidos (CD4+ <50-100/mm³), son más parecidas a las descritas en pacientes inmunocompetentes¹²⁶.

También se ha descrito un empeoramiento paradójico de la TBC al iniciar tratamiento antirretrovírico^{127,128}. Aunque este fenómeno ya era conocido en pacientes sin infección por VIH, el empleo de tratamiento antirretrovírico simultáneo al de la TBC incrementa su frecuencia (de un 2% a un 36%)¹²⁷.

Respecto a la retinitis por CMV, se pueden producir dos fenómenos diferentes. Por un lado se ha observado el incremento de nuevos diagnósticos de retinitis en las semanas posteriores al inicio del TARGA en pacientes muy inmunodeprimidos¹²². Se interpreta como la aparición de manifestaciones clínicas de una retinitis subclínica acelerada por la presencia de un incremento en la capacidad de respuesta inflamatoria. Por otro lado, se ha des-

crito el desarrollo de "vitritis" en pacientes ya diagnosticados de retinitis por CMV. Karavellas et al la describen en el 63% de 30 pacientes con retinitis por CMV inactiva que empiezan TARGA y presentan mejoría inmunológica (CD4+ > 60/mm³)¹²³. El cuadro de vitritis, a diferencia del anterior, no se relaciona con reactivación del CMV¹³³.

La incidencia de herpes zoster también se incrementa tras la introducción del tratamiento antivírico potente. Martínez et al han comunicado un 7% de incidencia de esta complicación, nueve veces mayor que la incidencia descrita antes del tratamiento¹²⁴. En este estudio, el riesgo de presentar un episodio de zoster se relaciona con la mejoría en la respuesta de los linfocitos CD8+.

La LMP también puede empeorar al iniciar el TARGA, habiéndose descrito la existencia de inflamación perivascular como sustrato patológico en algunos de estos casos¹²⁹.

En pacientes con hepatitis crónica (tanto por virus B como C) se ha señalado la reagudización de la hepatitis tras el inicio del TARGA¹³⁰. Aunque la posible toxicidad directa de los antirretrovíricos sobre el hígado es responsable de muchos de estos casos, algunos datos apoyan la existencia de un síndrome de inmunorreconstitución en otros. Se ha documentado que algunos pacientes con serología negativa frente a virus de la hepatitis C (VHC) pero con viremia detectable desarrollan anticuerpos anti-VHC como manifestación de la recuperación de respuesta inmune frente a este virus¹³⁰. También se ha comunicado un incremento de inflamación en biopsias hepáticas en estos casos¹³¹.

Manejo del síndrome de reconstitución inmune

No existe en la actualidad ningún estudio controlado que permita hacer recomendaciones sobre la mejor forma de manejar estas situaciones, por lo que todos los comentarios siguientes se basan en la experiencia y opinión de los autores:

1. Intentar prevenirlo: cuando se inicia un tratamiento antirretrovírico potente en un paciente con un bajo recuento de linfocitos CD4 (menor de 100 células/mm³) es conveniente descartar la existencia de una infección oportunista activa. En este contexto, una revisión previa del fondo de ojo podría poner de manifiesto una retinitis incipiente por CMV. Si el paciente presenta síntomas o signos sugerentes de alguna enfermedad oportunista, puede ser preferible esperar a realizar el diagnóstico y demorar el inicio del TARGA hasta que se haya instaurado un tratamiento adecuado de dicha enfermedad. No hay datos que apoyen la instauración de un "tratamiento preventivo" (antimicrobiano ni antiinflamatorio) con objeto de evitar el desarrollo de una de estas complicaciones, pero el paciente debería mantener los tratamientos profilácticos que estuvieran indicados en el momento

de iniciar el TARGA hasta que se evidencie una recuperación inmunológica adecuada y mantenida durante al menos 3 meses.

2. Diagnosticar el síndrome de reconstitución inmune: no siempre es fácil diferenciarlo de una enfermedad oportunista por fracaso del tratamiento, o de una reacción adversa de la medicación. La existencia de una respuesta al TARGA adecuada (viroológica y/o inmunológica), la presencia de manifestaciones atípicas, o la relación temporal favorecen el diagnóstico de síndrome de reconstitución inmune, pero no excluyen otra posibilidad. Una dificultad diagnóstica añadida radica en el hecho de que con frecuencia no es posible aislar al patógeno implicado.

3. Tratamiento antirretrovírico: si se excluye razonablemente que el cuadro se deba a toxicidad farmacológica, el tratamiento antirretrovírico deberá mantenerse, puesto que no se trata de un fracaso del tratamiento. En la mayoría de los casos se producirá una mejoría sin necesidad de suspender el TARGA¹²¹.

4. Tratamiento etiológico: aunque en estos casos la mayor parte de la sintomatología suele deberse más a la reacción inflamatoria que a la propia infección, y pese a que en algunos casos basta con la respuesta inmunológica para controlar la infección, es recomendable instaurar el tratamiento etiológico adecuado para la enfermedad subyacente. Una vez controlado el cuadro las recidivas son excepcionales, por lo que no suele ser necesario mantener una profilaxis secundaria salvo que el recuento de linfocitos CD4 permanezca bajo.

5. Tratamiento antiinflamatorio: en los casos con manifestaciones inflamatorias intensas, como las linfadenitis por micobacterias o las vitritis por CMV, se han utilizado corticoides y/o antiinflamatorios no esteroideos con aparente buena respuesta. La información disponible se basa en la descripción de casos aislados o pequeñas series no controladas, por lo que no es posible evaluar su utilidad.

6. Otras consideraciones: la linfadenitis focal por *M. avium* tiende a tener una evolución tórpida a pesar del tratamiento antibacteriano y antiinflamatorio, y acaba fistulizándose. En estos casos, el drenaje quirúrgico puede acelerar la recuperación.

Bibliografía

- 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: 1.425-1.431.
- Clifford Lane H, Laughon B, Fallon J, Kovacs JA, Davey RT, Polis MA, Masur H. Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *HIV Conference Ann Intern Med* 1994; 120: 945-955.
- Ferrer E, Podzamczar D. The management of opportunistic infections in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2000; 2: 252-262.
- Palella F Jr, Delany K, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- Recomendaciones del Grupo de Estudio del 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 Clín* 2000; 18: 457-468.
- Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1.291-1.294.
- Hoegl L, Thoma-Greber E, Rocken M, Korting HC. HIV protease inhibitors influence the prevalence of oral candidosis in HIV-infected patients: a 2-year study. *Mycoses* 1998; 41: 321-325.
- Arribas JR, Hernández-Albujar S, González-García JJ, Pena J M, González A, Canedo T, et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS* 2000; 14: 979-985.
- Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, Gallant J E, Tunkel A, Johnson C, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1.204-1.207.
- Pons V, Greenspan C, Debrun M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. *Ther Multicentre Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1.311-1.316.
- Graybill JR, Vázquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998; 104: 33-39.
- Phillips P, De Beule K, Frechette G, Tchamouff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1.368-1.373.
- De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; 1: 746-748.
- Powderly WG, Gallant JE, Ghannoum MA, Mayer KH, Navarro EE, Perfect JR. Oropharyngeal candidiasis in patients with HIV: suggested guidelines for therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 1.619-1.623.
- Fichtenbaum CJ, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 556-565.
- Berman S, Ho M. Highly resistant esophageal candidiasis in patients with AIDS. *Int Conf AIDS* 1993; Abstract 369.
- Fichtenbaum CJ, Zackin R, Rajcic N, Powderly WG, Wheat LJ, Zingman BS. Amphoterin B oral suspension for fluconazole-refractory oral candidiasis in persons with HIV infection. *Adult AIDS Clinical Trials Group Study Team 295. AIDS* 2000; 14: 845-852.
- Phillips P, Zencov J, Mahmood W, Montaner JS, Craib K, Clarke AM. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS* 1996; 10: 1.369-1.376.
- Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am J Med* 1998; 105: 7-11.
- Laine L, Dretler R, Conteas C, Tuazon C, Squires K, Islam M, et al. A prospective, randomized, double-blind trial of fluconazole vs. ketoconazole for candida esophagitis in AIDS. *Int Conf AIDS* 1991; abstract no 248.
- Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 613-617.
- Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs. flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy* 1995; 27: 377-383.
- Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study. *The Candida Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. Chest* 1996; 110: 1.507-1.514.
- Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176: 227-232.
- Agresti MG, de Bernardis F, Mondello F, Bellocchio R, Carosis GP, Caputo RM, et al. Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients. An open, multicenter study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 17-22.
- Kutzer E, Oittner R, Leodolter S, Brammer KW. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis: report of a double-blind multicenter trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 29: 305-313.
- Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 1997; 337: 15-21.

28. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon Cu, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 291-296.
29. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 83-89.
30. de Lalla F, Pellizzer G, Vaglia A, Manfrin V, Franzetti M, Fabris P, et al. Amphotericin B as primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 263-266.
31. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 183-187.
32. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, Eeftink Schattenkerk JK, van Boxtel CJ, van Ketel RJ, et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992; 6: 185-190.
33. Berry AJ, Rinaldi MG, Graybill JR. Use of high-dose fluconazole as salvage therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 690-692.
34. Haubrich RH, Haghigat D, Bozzette SA, Tilles J, McCutchan JA. High-dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection. The California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis* 1994; 170: 238-242.
35. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghigat D, Leal MA, Forthal D, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 741-745.
36. Milefchik E, Leal M, Haubrich R, Bozzette S, Tilles J, Leedom J, et al. A phase II dose escalation trial of high dose fluconazole with and without flucytosine for AIDS associated cryptococcal meningitis. 4th Conf Retroviruses Opportunistic Infect 1997; abstract no. 655.
37. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997; 11: 1.463-1.471.
38. Grabill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group an AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 47-54.
39. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
40. Whitley RJ, Gnann Jr JW. Acyclovir: A decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-789.
41. Balfour HH. Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.255-1.268.
42. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(1): 21-28.
43. Safrin S, Kemmerly S, Plotkin B, Smith T, Weissbach N, De Veranez D, et al. Foscarnet-resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 169(1): 193-196.
44. Balfour HH, Benson C, Braun J, Cassens B, Erice A, Friedman-Kien A, et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(3): 254-260.
45. Snoeck R, Andrei G, de Clerq E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections; a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57: 187-206.
46. Vere Hodge RA. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of Famciclovir including its conversion to penciclovir. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 5: 67-84.
47. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpes virus infection. *Drugs* 1995; 50: 396-415.
48. Cirelli R, Herne K, McCrary M, Lee P, Tyring SK. Famciclovir: Review of clinical efficacy and safety. *Antiviral Res* 1996; 29: 141-151.
49. Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs* 1991; 41: 104-129.
50. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.063-1.070.
51. Martin DF. Treatment of Cytomegalovirus (CMV) in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV Clinical Management. Vol 4. 1999 Medscape, Inc. <http://www.medscape.com>.
52. Mallolas J, Gatell JM, Buira E, Miró JM, Adán A, Morales M, et al. CMV retinitis in AIDS patients: A thrice weekly maintenance therapy. Yokohama: X International Conference on AIDS, 1994; abstract PB0587.
53. Ives DV. Cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS* 1997; 11: 1.791-1.797.
54. Lalezari JP, Holland GN, Kramer F, McKinley GF, Kemper CA, Ives DV, et al. Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 339-344.
55. Rose DN, Sacks HS. Cost-effectiveness of cytomegalovirus (CMV) disease prevention in patients with AIDS: oral ganciclovir and CMV polymerase chain reaction testing. *AIDS* 1997; 11: 883-887.
56. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest* 1998; 101: 497-502.
57. Miralles P, Berenguer J, García de Viedma D, Padilla B, Cosin J, López Bernaldo de Quiros JC, et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 2.467-2.472.
58. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12(Suppl): 157-163.
59. Cinque P, Casari S, Bertli D. Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV, and highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 848-849.
60. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1.152-1.154.
61. De Wit S, Snoeck R, Rossi C, Dachy B, O'Doherty E, Naesens L, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with cidofovir in an AIDS patients. *AIDS* 1996; 10(Suppl 2): S45.
62. De Luca A, Giancoli MI, Ammassari A, Griseti S, Cingolani A, Paglia MG, et al. Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2000; 14: F117-F121.
63. CDC. Prevention and Treatment of Tuberculosis among patients infected with HIV: Principles of therapy and revised Recommendations. *MMWR* 1998; 47 (No, RR-20): 1-58.
64. Grupo de trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 530-537.
65. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (Octubre 1993-Abril 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 1-6.
66. Schluger NW, Harkin TJ, Rom WN. Principles of therapy of tuberculosis in the modern era. En: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Co, 1996; 751-762.
67. Pulido F, Iribarren JA, Kindelán JM, Moreno S. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes con VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1988; 16 (Supl 1): 20-28.
68. Barbado FJ, Peña JM. Fiebre de origen desconocido e infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 615-616.
69. Albete A, Pérez P y Grupo de Microbiólogos de Castilla y León. Resistencias primarias de *Mycobacterium tuberculosis* en diez hospitales de la Comunidad de Castilla y León. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 132-135.
70. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 749-757.
71. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A Review of Efficacy Studies of 6-Month Short-Course Therapy for Tuberculosis among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Differences in Study Outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 623-632.
72. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-430.
73. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 435-445.
74. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 779-783.
75. CDC. Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors on nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185-189.
76. López-Cortés LF, Ruiz R, Viciana P, Alarcón A, León E, Sarasa M, et al. Pharmacokinetic interactions between rifampin and efavirenz in patients with tuberculosis and HIV infection. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois: Abstract 32.

77. Moreno S, Podzameczer D, Blázquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and anti-retroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1.185-1.187.
78. DHHS. Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 5, 2001. En: <http://www.hivatis.com>.
79. Pulido F, Rubio R. Infección por *Mycobacterium avium* complex. En: Soriano V, González J, eds. Manual de SIDA. (3ª ed) 1999; 346-356.
80. Benson CA, Cohn C, Willins P, Henry D, Bishai WR, Dupe BM, et al. ACTG 223: An open prospective, randomized, study comparing efficacy and safety of claritromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patients with AIDS. 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago: 1999; Abstract 249.
81. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Zarowny DP, Singer J, Wallace W, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of claritromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1.080-1.085.
82. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol and claritromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335: 337-383.
83. Klein NC, Duncanson FP, Lenox Th, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992; 6: 301-306.
84. The National Institutes of Health–University of California. Expert panel for corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.500-1.504.
85. Martos A, Podzameczer D, Martínez-Lacasa J, Rufi G, Santin M, Gudiol F. Steroids do not enhance the risk of developing tuberculosis or other AIDS-related disease in HIV-infected patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 1995; 9: 1.037-1.041.
86. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Lure JM, Blumenfeld W, Hadley WK. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 37-44.
87. Montgomery AB, Feigl DW, Sattler F, Mason GR, Catanzaro A, Edison R, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.068-1.074.
88. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A five-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factor in human immunodeficiency virus-infected patients who were receiving pentamidine therapy for PCP. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 854-859.
89. Caumes E, Gueronprez G, Leconte C, Katlama C, Braicaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infect with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997; 133: 465-469.
90. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate PCP in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996; 124: 792-802.
91. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 195-202.
92. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.521-1.527.
93. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 174-180.
94. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990; 32: 776-782.
95. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fass RJ, Finkelstein D, Akil B, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 905-913.
96. Ribera E, López-Aldeguer J, Pérez-Eliás MJ, Podzameczer D. Toxoplasmosis cerebral. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (Supl. 1): 45-51.
97. Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis (TE) in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin (PC) to pyrimethamine plus sulfonamides (PS). *Ann Intern Med* 1992; 116: 33-43.
98. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin versus pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268-275.
99. Derouin F, Almadany R, Chau F, Rouviex B, Pocardalo JJ. Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 997-1.001.
100. Araujo FG, Prokocimer P, Lin T, Remington JS. Activity of clarithromycin alone or in combination with other drugs for treatment of murine toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2.454-2.457.
101. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340: 637-638.
102. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 422-429.
103. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 125-130.
104. Pape JW, Verdier RI, Johnson Jr WD. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.044-1.047.
105. Dionisio D, Sterrantino G, Meli M, Leoncini F, Orsi A, Nicoletti P. Treatment of isosporiasis with combined albendazole and ornidazole in patients with AIDS. *AIDS* 1996; 10: 1.301-1.302.
106. Verdier R-I, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 885-888.
107. Dore GJ, Marriott DJ, Hig MC, Harkness JL, Field AS. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in nine patients infected with the human immunodeficiency virus: response to therapy with albendazole. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 70-76.
108. Sharpstone D, Rowbottom A, Francis N, Tovey G, Ellis D, Barret M, et al. Thalidomide a novel therapy for microsporidiosis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1.832-1.829.
109. White AC, Chappel CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1994; 170: 419-424.
110. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CI, White AC. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998; 178: 900-903.
111. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, Carey JT, Jan Geiseler P, Soave R, et al. Paramomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1.084-1.092.
112. Romeu J, Miro JM, Sirera G, Mallolas J, Arnal J, Valls ME, et al. Efficacy of octreotide in the management of chronic diarrhoea in AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1.495.
113. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 256-261.
114. Pape JW, Verdier RI, Boney M, Boney J, Johnson WD Jr. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment and prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 654-657.
115. Alvar J, Canavate 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.
116. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 1999; 13(9): 1.063-1.069.
117. Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, et al. Short-Course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin Infect Dis* 1996; 22: 938-943.
118. Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías E, Sirera G, Torres-Cisneros J, Ribera E, et al. Amphotericin B lipid complex vs meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a multicenter, open label, blinded, randomization, parallel controlled clinical trial. 8th CROI, Chicago, 4-8 febrero 2001 (abstract 33).
119. Canora Lebrato J, Troncoso García E, Escobar T, Hernández Quero J. Tratamiento de la coinfección VIH-leishmaniasis visceral con un nuevo régimen de anfotericina B liposomal (AMB-L). *Med Clin* 2001; 116: 395.
120. Autran B, Carcelaint G, Li TS, Gorochov G, Blanc C, Renaud M, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immuno Lett* 1999; 66: 207-211.
121. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-454.

122. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 1.443-1.445.
123. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonal JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 697-700.
124. Martínez E, Gatell J, Moran Y, Aznar E, Buirra E, Guelar A, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1.510-1.513.
125. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 252-255.
126. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 122-128.
127. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161.
128. Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, Hollender ES, Ramsinghani R, Ashkin D. Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 43-49.
129. Miralles P, Berengeuer J, Lacruz C, López JC, Cosin J, Padilla B, et al. Paradoxical Worsening of AIDS-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Following HAART. En: Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago: 4-8 February 2001 (abstract 598).
130. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2.289-2.293.
131. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 116-117.
132. Weir A, Wansbrough-Jones M. Mucosal Kaposi's sarcoma following protease inhibitor therapy in an HIV-infected patient. *AIDS* 1997; 11: 1.895-1.896.
133. Boyraz-Ikiz HD, Witmer JP, Frissen PH. Cytomegalovirus (re)activation plays no role in the ocular vitritis observed after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 867.