



**CONCLUSIONS.** HAART is the best strategy for the prevention of opportunistic infections in HIV-positive patients. Nevertheless, prophylaxis is still necessary in countries with limited economic resources, in highly immunodepressed patients until HAART achieves beneficial effects, in patients who refuse to take or who cannot take HAART, in those in whom HAART is not effective, and in the small group of infected patients with inadequate recovery of CD4+ T lymphocyte counts despite good inhibition of HIV replication.

**Key words:** HIV. Opportunistic infections. Prophylaxis. Withdrawal of prophylaxis.

## Introducción

Durante muchos años las principales intervenciones para mejorar y prolongar la vida de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron la profilaxis de las infecciones oportunistas y la asistencia por profesionales con experiencia en sida<sup>1,2</sup>. Aunque en los países desarrollados, la incidencia de estas infecciones se redujo de forma drástica coincidiendo con el uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)<sup>3,4</sup>, en los países con pocos recursos económicos, estas infecciones son todavía muy frecuentes y constituyen la principal causa de mortalidad asociada al VIH.

Sabemos desde hace algunos años que la inhibición de la replicación viral por el TARGA evita el deterioro inmunitario en los pacientes infectados por el VIH. Además, en aquéllos con enfermedad avanzada, estos tratamientos dan lugar, a partir de 3 a 6 meses, a un aumento paulatino de linfocitos T CD4+ *naïve* y de memoria que tienen capacidad de proliferar *in vitro* y de generar citoquinas en respuesta a patógenos oportunistas. Además, se recupera la respuesta retardada a antígenos y se normaliza progresivamente la activación inmunitaria inespecífica<sup>5,6</sup>.

Sin género de dudas, el TARGA es la mejor estrategia para prevenir las infecciones oportunistas en estos enfermos; lo que no equivale a decir que debemos olvidarnos de las profilaxis. En la práctica clínica, estas últimas continúan siendo necesarias en los países con pocos recursos económicos, en pacientes muy inmunodeprimidos hasta que el TARGA logra sus efectos, en los que no desean o no pueden tomar TARGA, en aquellos en los que éste fracasa y en el pequeño grupo de infectados que son incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos T CD4+ a pesar de una buena inhibición de la replicación viral. Es importante mencionar finalmente que la prevención de las infecciones oportunistas es un campo en donde todavía se lleva a cabo investigación clínica, especialmente en el de la retirada de las profilaxis secundarias.

Por todos los motivos antes expuestos, la Junta Directiva de GESIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA han considerado conveniente la actualización de sus recomendaciones sobre prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH<sup>7</sup>, incorporando las aportaciones de estos últimos años. Para la clasificación de la fuerza y de la calidad de las recomendaciones hemos seguido en esta ocasión el

**TABLA 1. Sistema para la clasificación de las recomendaciones de guías de práctica clínica utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América (USPHS)**

### Fuerza de la recomendación

- A *Ofrecer siempre.* Existen pruebas muy sólidas que avalan la eficacia y el beneficio clínico de la recomendación
- B *Ofrecer por lo general.* Las pruebas que avalan su eficacia: a) no son muy sólidas, o b) son sólidas pero el beneficio clínico de la recomendación es limitado
- C *Opcional.* a) No existen pruebas concluyentes que avalen la recomendación o que la refuten, o b) las pruebas que avalan su eficacia no compensan los posibles efectos adversos (toxicidad, interacciones medicamentosas), el precio o soluciones alternativas
- D *No ofrecer por lo general.* Existen pruebas, de moderada solidez, que muestran: a) falta de eficacia, o b) que existe el riesgo de efectos adversos
- E *No ofrecer nunca.* Existen pruebas sólidas que muestran que la recomendación es ineficaz o supone un riesgo para el paciente

### Calidad de las pruebas en las que se basa la recomendación

- I Al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado
- II Al menos un ensayo clínico bien diseñado pero no aleatorizado o un estudio de cohortes o un estudio de casos y controles (preferiblemente multicéntrico) o múltiples series de casos o bien resultados espectaculares en estudios no controlados
- III Opiniones de profesionales con gran experiencia clínica en la materia, estudios descriptivos o recomendaciones de comités de expertos

sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América (USPHS) (tabla 1)<sup>8</sup>.

## Profilaxis de las infecciones causadas por virus

### Citomegalovirus (tabla 2)

Antes de la introducción del TARGA desarrollaban enfermedad por citomegalovirus (CMV) aproximadamente el 45% de los pacientes coinfectados por el VIH y CMV. Además, en aquellos coinfectados que tenían una cifra de linfocitos T CD4+ < 100/ $\mu$ l, el 22% desarrollaba en el plazo de 2 años una retinitis por CMV; un problema grave e incapacitante cuyas frecuentes recaídas y complicaciones podían llegar a ocasionar pérdida de la visión<sup>9</sup>.

El TARGA redujo drásticamente la incidencia de esta enfermedad y cambió de forma espectacular su historia natural con prolongación de la supervivencia y disminución de las recaídas y complicaciones<sup>10,11</sup>. De hecho, en un gran ensayo clínico aleatorizado en donde se comparaban tres tratamientos anti-CMV, la frecuencia de nueva enfermedad por CMV fue menor en los pacientes que recibieron inhibidores de la proteasa (IP) independientemente del grupo terapéutico asignado<sup>12</sup>. Por todas estas razones, se puede concluir que el TARGA desempeña en la actualidad un papel de primer orden en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por CMV independientemente del antiviral que estén recibiendo los pacientes. Un efecto adverso que conviene tener presente en los pacientes con retinitis por CMV que inician TARGA es la vitritis por re-

TABLA 2. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por virus en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH

Patógeno	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<b>Profilaxis primaria</b>			
Citomegalovirus	CD4 $\leq$ 50/ $\mu$ l y serología positiva a CMV	TARGA con revisiones oftalmológicas periódicas –con o sin determinación de CMV en sangre por PCR– para detectar precozmente la enfermedad durante 3-4 meses (en caso de positividad valorar tratamiento anticipado)	Ganciclovir oral 1 g VO TID
Virus del herpes simple	No indicada		
Virus varicela-zóster	Pacientes susceptibles a VVZ que han tenido contacto con personas con varicela o zóster diseminado	Ig anti-VVZ dentro de las 96 h posteriores al contacto <sup>1</sup>	Aciclovir, 800 mg 5 veces al día VO durante 7 días
Virus de la hepatitis A	Pacientes sin IgG anti-VHA con linfocitos T CD4+ > 200/ $\mu$ l Pacientes sin IgG anti-VHA y hepatitis crónica por VHC, independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+	Vacuna para la hepatitis A, 2 dosis (0 y 6 o 12 meses)	
Virus de la hepatitis B	Personas HB <sub>s</sub> Ag y anti-HB <sub>c</sub> negativos, que no se hayan vacunado previamente	Vacuna para la hepatitis B, 4 dosis (0,1,2 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno	No
Virus de la gripe	A todos los pacientes anualmente	Vacuna antigripal	
<b>Profilaxis secundaria</b>			
Citomegalovirus	Pacientes con retinitis por CMV en remisión tras un ciclo de inducción	Valganciclovir VO 900 mg QD	Ganciclovir IV 5-6 mg/kg 5-7 días $\times$ semana Ganciclovir oral 1.000 mg TID 5-7 días $\times$ semana Implante de ganciclovir Ganciclovir IV 10 mg/kg 3 días $\times$ semana Cidofovir IV 5 mg/kg cada 2 semanas Fomivirsén 330 $\mu$ g intravítreo al mes
Virus del herpes simple	Recidivas frecuentes (más de 6 al año) o graves	Aciclovir, 400 mg VO TID o 800 mg VO BID Famciclovir, 500 mg VO BID Valaciclovir, 500 mg VO BID	En cepas resistentes a aciclovir: foscarnet IV o cidofovir IV

<sup>1</sup>En España: Varitect® ampollas de 5 o 20 ml y botella de infusión de 50 ml (Biotest Pharma, Alemania). Petición con formularios A2 y A3. Dosis: 0,2-1 ml por kg de peso en infusión lenta.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CMV: citomegalovirus; VVZ: virus de la varicela-zóster; VHA: virus de la hepatitis A; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran eficacia; Ig: inmunoglobulina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VO: vía oral; QD: una vez al día; BID: dos veces al día; TID: tres veces al día.

cuperación inmune que en ocasiones produce una pérdida importante de la visión<sup>13-15</sup>.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Los pacientes que pertenezcan a grupos de población con baja frecuencia de infección por CMV y en los que no se pueda presumir la seropositividad frente al virus deben ser estudiados serológicamente para el CMV, estos pacientes incluyen entre otros a los que nunca han consumido drogas por vía parenteral y a los varones que no han tenido relaciones homosexuales (B3). Los pacientes con serología negativa a CMV no deben recibir transfusiones de hemoderivados procedentes de pacientes con serología positiva a CMV (B3) y deben evitar los contactos sexuales sin preservativo (AII). El riesgo de adquisición de CMV puede disminuirse mediante buenas prácticas higiénicas como el lavado de manos. Dichas prácticas higiénicas son particularmente importantes en ambientes como guarderías donde el riesgo de contagiarse con CMV es mayor (B3)<sup>16</sup>.

### Profilaxis primaria

Se han publicado dos ensayos clínicos –prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo– de profilaxis primaria con ganciclovir por vía oral (VO) en pacientes coinfectados por el VIH y CMV. En el primero (con más de 700 pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+  $\leq$  50/ $\mu$ l o < 100/ $\mu$ l y antecedente de infección indicativa de sida) la incidencia acumulada de enfermedad visceral por CMV a los 12 meses fue del 14% en el grupo de ganciclovir y 26% en el grupo placebo y la incidencia acumulada de retinitis por CMV fue del 12 y 24%, respectivamente (riesgo relativo [RR] 0,49; p < 0,001); no se detectaron diferencias en mortalidad<sup>17</sup>. El segundo, con más de 900 pacientes, difería del anterior en dos puntos importantes. En primer lugar, el criterio de inclusión en el estudio respecto a la cifra basal de linfocitos T CD4+ era  $\leq$  100/ $\mu$ l. En segundo lugar, cuando el estudio estaba en marcha, tras conocerse los resultados del estudio anterior, se aceptó que todos los pacientes tuvieran acceso a ganciclovir. No se encontraron diferencias con respecto a incidencia de enfermedad por CMV y mortali-

dad hasta la fecha de modificación del estudio ni hasta el final de éste. Sin embargo, se detectaron más efectos adversos, sobre todo neutropenia, en el grupo de ganciclovir que en el grupo de placebo<sup>18</sup>.

La profilaxis primaria con ganciclovir VO para la enfermedad por CMV no se recomienda debido a los resultados contradictorios respecto a su eficacia, el nulo impacto en la supervivencia, la posibilidad de desarrollo de resistencias, la toxicidad del fármaco y su coste (CI). La mejor estrategia preventiva es la administración de TARGA para restaurar el sistema inmunológico (AI).

Es muy importante tener presente que en los pacientes que inician TARGA con linfocitos T CD4+ < 50/μl existe un período de riesgo de 3 a 4 meses durante los cuales pueden sufrir retinitis por CMV (y otras infecciones oportunistas), incluso con cifras de linfocitos T CD4+ > 100/μl. En estos casos es aconsejable realizar estudios de antigenemia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV dado que la probabilidad de desarrollar R-CMV es del 38% para los pacientes con una prueba positiva frente a 2% para los pacientes con una prueba negativa ( $p < 0,001$ ) (CII)<sup>10</sup>. Los pacientes con una prueba positiva deben ser revisados mediante fundoscopia cada 2 o 4 semanas durante los primeros 3 meses para detectar precozmente la enfermedad (CIII). En estos casos puede que tenga sentido administrar tratamiento anticipado anti-CMV, una intervención que se está evaluando actualmente mediante un ensayo clínico aleatorizado (estudio ACTG A5030). En este estudio se aspira a incluir a 750 pacientes infectados por el VIH con serología positiva para CMV y con cifra de linfocitos T CD4+ < 100/μl a pesar del TARGA. Todos serán revisados cada 2 meses mediante PCR del ADN del CMV y cada 6 meses con una exploración oftalmológica. Aquellos en los que se detecte viremia de CMV serán aleatorizados para recibir valganciclovir o placebo. Actualmente se han incluido más de la mitad de los pacientes previstos y tendremos que esperar unos años para conocer los resultados del estudio.

### **Profilaxis secundaria**

La estrategia terapéutica de la retinitis por CMV está bien delineada desde hace años; consta de una fase de inducción que pretende controlar la infección seguida de una fase de mantenimiento para evitar o retrasar las recaídas<sup>9,19</sup>. Para esta segunda indicación disponemos de fármacos que se pueden administrar por vía intravenosa (IV) como ganciclovir, foscarnet y cidofovir; fármacos que nunca han sido comparados entre sí y que tienen un perfil toxicológico diferente. Por VO se dispone de ganciclovir y de valganciclovir que es el éster de valina del ganciclovir. La biodisponibilidad del ganciclovir VO es muy pobre, lo que le resta eficacia con respecto al ganciclovir IV y obliga a los pacientes a tomar un gran número de comprimidos<sup>20</sup>. El valganciclovir, sin embargo, se metaboliza por enzimas del tubo digestivo y se transforma prácticamente en un 100% en ganciclovir<sup>21</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado y abierto llevado a cabo con 160 pacientes con sida y retinitis por CMV recién diagnosticada se ha comprobado que el valganciclovir VO es tan eficaz como el ganciclovir IV como tratamiento de inducción y resulta muy cómodo y eficaz para la fase de mantenimiento<sup>12</sup>. Por vía tópica se dispone del implante de ganciclovir (sin rival para el tratamiento de la retinitis por CMV) aunque antes del TARGA necesitaba el uso concomitante de ganciclovir VO para evitar tanto la

enfermedad del ojo vecino como la extraocular<sup>22</sup>. En un estudio reciente que comparó el implante de ganciclovir con o sin ganciclovir VO y ganciclovir IV se comprobó que en el subgrupo de pacientes tratados con TARGA, la incidencia de recaídas o de nueva enfermedad fue baja y de la misma magnitud en todos los grupos<sup>23</sup>. Por vía tópica también puede administrarse el fomivirsén, un oligonucleótido antisentido que inhibe la replicación del CMV y que se administra por inyección intravítrea. En la fase de mantenimiento la dosis es de 330 μg al mes. Los efectos adversos son aumentos de la presión e inflamación ocular transitorios o reversibles con tratamiento esteroideo tópico; en la actualidad está indicado para el tratamiento de las recidivas<sup>24</sup>.

En vista de las numerosas opciones para la profilaxis secundaria de la retinitis por CMV lo recomendable es elegir el fármaco que mejor se adapte al paciente<sup>25</sup> aunque dada su demostrada eficacia y su comodidad, podría considerarse al valganciclovir VO como fármaco de elección (AI). De forma general, no debería utilizarse tratamiento de mantenimiento exclusivo con ganciclovir VO, de forma prolongada, en pacientes que no pueden recibir TARGA o en los que no se espera una mejoría inmunológica (DIII).

### **Retirada de la profilaxis secundaria**

Varios estudios con reducido número de pacientes han mostrado la posibilidad de retirar la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes que se recuperan con el TARGA<sup>26,27</sup>. En los últimos años se han publicado cuatro estudios de retirada de la profilaxis secundaria anti-CMV. En el primero se incluyeron 14 pacientes y no se detectaron recaídas tras una mediana de seguimiento de 16,4 meses<sup>28</sup>. En el segundo estudio, 3 de 22 pacientes que suspendieron la profilaxis secundaria sufrieron una recidiva de la retinitis por CMV<sup>29</sup>. En los 3 casos, los pacientes habían experimentado fracaso al TARGA y tenían una cifra de linfocitos T CD4+ < 50/μl en el momento de la recaída. El tercer estudio fue multinacional e incluyó a 48 pacientes de los que dos sufrieron una recaída de la enfermedad por CMV: retinitis en un caso y neuropatía periférica en el segundo. Sorprendentemente, las cifras de linfocitos T CD4+ en el momento de la recaída fueron de 352/μl y de 106/μl, respectivamente<sup>30</sup>. Finalmente, en un cuarto estudio multicéntrico español, se retiró la profilaxis secundaria a 36 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 90 semanas, no se observó reactivación o progresión de la retinitis en los 35 que tuvieron una buena respuesta al TARGA. Sin embargo, en un paciente se documentó recaída de la retinitis a las 44 semanas de haber suspendido la profilaxis y en el contexto de fracaso inmunológico. En el momento de la recaída la cifra de linfocitos T CD4+ era de 62/μl<sup>31</sup>.

Tomados en conjunto, los resultados de estos cuatro estudios avalan la seguridad de la interrupción de la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes con sida y retinitis por CMV inactiva que experimentan un incremento en la cifra de linfocitos T CD4+ con el TARGA. Sin embargo, se desconoce cuál es la cifra de linfocitos T CD4+ a partir de la cual resulta seguro suspender la profilaxis. Si se combinan los datos de los cuatro estudios (79 pacientes) se puede observar que la mediana de linfocitos T CD4+ en el momento de la retirada de la profilaxis fue de 269/μl con un rango intercuartílico de 167-360/μl. Más de dos tercios de los pacientes tenían linfocitos T CD4+ > 200/μl, menos de un tercio tenía linfocitos T CD4+ entre 100 y 200/μl y tan sólo

3 pacientes tenían linfocitos T CD4+ < 100/μl. Todo lo anterior permite concluir que la retirada de la profilaxis secundaria es una opción razonable y segura en pacientes con retinitis por CMV inactiva y que tienen una buena respuesta al TARGA caracterizada por una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200/μl durante al menos 6 meses (BII). En algunos casos puede considerarse la retirada de la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes que presentan una cifra de linfocitos T CD4+ entre 100 y 200/μl dado que la mayoría de los pacientes que recayeron en los estudios mencionados tenían CD < 100/μl (CIII). Tras la retirada de la profilaxis secundaria, los pacientes pueden ser monitorizados con determinaciones periódicas de la cifra de linfocitos T CD4+ (BIII). En aquellos que experimenten fracaso inmunológico, se debe optar o bien por revisiones oftalmológicas frecuentes o por reanudación de la profilaxis secundaria, dependiendo del riesgo que tengan de sufrir una pérdida irrecuperable de la visión (BIII) (tabla 3).

**Otros virus** (tabla 2)

Los pacientes infectados por el VIH padecen con frecuencia infección mucocutánea y digestiva por virus del herpes simple (VHS) pero no se recomienda profilaxis primaria frente a este virus (DIII). Las recaídas responden bien al tratamiento, por lo que tampoco se aconseja instaurar tratamiento supresor exceptuando al herpes genital con recaídas frecuentes (≥ 6 recidivas al año) y/o graves (AI). Para el este fin se recomienda lo siguiente: para pacientes infectados por el VIH: aciclovir (400-800 mg dos a tres veces al día) o famciclovir (500 mg dos veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día)<sup>32</sup>. En infecciones por cepas de VHS resistente a aciclovir debe usarse foscarnet IV o cidofovir IV o tópico (AII). Dado que la frecuencia de recaídas se reduce con el tiempo en muchos pacientes, se recomienda de forma periódica (p. ej., cada año) valorar la retirada del tratamiento supresor (BII)<sup>32</sup>.

No se debe vacunar con el virus de la varicela-zóster (VVZ) a personas infectadas por el VIH, pero sí a las que conviven con ellos en caso de que sean susceptibles al VVZ

(aquellos sin anticuerpos específicos IgG) (BIII). Los pacientes con infección por el VIH susceptibles al VVZ deben evitar los contactos con personas con varicela o zóster (AII). Para la profilaxis postexposición en sujetos susceptibles se recomienda administrar gammaglobulina específica dentro de las 96 h siguientes al contacto (AIII). Otra opción más barata y logísticamente más sencilla es la administración de aciclovir oral (CIII), aunque la eficacia de esta medida sólo se ha probado en niños inmunocompetentes tras exposición domiciliaria<sup>16,33,34</sup>.

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) para todos los pacientes infectados por el VIH que no tengan anticuerpos IgG anti-VHA y que presenten una cifra de linfocitos T CD4+ > 200/μl (AIII)<sup>35</sup>. Esta práctica es especialmente recomendable en pacientes con hepatopatía crónica por VHC dado que existe riesgo de hepatitis fulminante y muerte en la superinfección por VHA<sup>36</sup>.

También se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) a todos los pacientes infectados por el VIH que sean negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HB<sub>s</sub>Ag) y antihepatitis B del *core* (anti-HB<sub>c</sub>) total y que no se hayan vacunado previamente (AIII). La pauta estándar de vacunación frente al VHB son tres inyecciones (0, 1 y 6 meses) con 20 μg de antígeno. Sin embargo, la respuesta inmunogénica con la pauta estándar de administración de la vacuna de VHB está disminuida en los pacientes infectados por el VIH y guarda relación con la cifra de linfocitos T CD4+. Dado que la respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes inmunodeprimidos puede incrementarse hasta el 90% con mayores dosis de antígeno y/o aumentando el número de inyecciones, algunos organismos como GESIDA y el Plan Nacional sobre el Sida recomiendan para este tipo de pacientes la vacunación con cuatro inyecciones (0, 1, 2 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40 μg en vez de 20 μg) (BIII)<sup>35</sup>.

Se sabe poco acerca de la frecuencia y consecuencias de la coinfección por el VIH y virus de la gripe. En algunos estudios retrospectivos se ha encontrado que la gripe tiene

**TABLA 3. Criterios de retirada y reanudación de las profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH que reciben TARGA**

Patógeno	Criterios para suspender la profilaxis		Criterios para reanudar la profilaxis
	Primaria	Secundaria	
Citomegalovirus	No aplicable	Retinitis CMV inactiva ≥ 6 meses CD4 > 200/μl ≥ 6 meses CV < 5.000 copias/μl Antigenemia (o PCR) para CMV negativa	CD4 < 100/μl
<i>Mycobacterium avium</i>	No aplicable	CD4 > 100/μl ≥ 6 meses CV < 5.000 copias/μl	CD4 < 100/μl
<i>Cryptococcus neoformans</i>	No aplicable	Ausencia de síntomas y CD4 > 100/μl ≥ 3 meses y CV < 5000 copias/μl	CD4 < 100 Antígeno criptocócico negativo que revierte a positivo
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV < 5.000 copias/μl	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV < 5.000 copias/μl	CD4 < 200/μl
<i>Toxoplasma gondii</i>	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV < 5.000 copias/μl	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV < 5.000 copias/μl	CD4 < 200/μl
<i>Leishmania infantum</i>	No aplicable	Ausencia de recaídas > 6 meses, y CD4 > 200-350/μl > 3 meses, y CV < 5.000 copias/μl	CD4 < 200/μl

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; CMV: citomegalovirus.

mayor morbimortalidad en pacientes infectados por el VIH que entre la población general. Sin embargo, existen pruebas que nos indican que los ingresos hospitalarios por gripe han disminuido de forma significativa a partir de la introducción del TARGA, alcanzando tasas similares a las de otros grupos de población considerados de "alto riesgo"<sup>37</sup>. Por estas razones y puesto que la vacunación antigripal puede producir un título de anticuerpos protectores en pacientes infectados por el VIH, se recomienda que todos ellos (incluso las mujeres embarazadas) reciban la vacuna con carácter anual (AIII)<sup>16,38</sup>.

El TARGA es la única intervención que puede prevenir la leucoencefalopatía multifocal progresiva y que puede interrumpir el ciclo lítico del virus JC. Según datos recientes, un tercio de los pacientes con sida y leucoencefalopatía multifocal progresiva que reciben TARGA sobreviven y, de ellos, aproximadamente la mitad experimentan algún grado de mejoría en la función neurológica. La mortalidad es mayor en aquellos con cifra de linfocitos T CD4+ < 100/μl<sup>39</sup>.

## Profilaxis de las infecciones por bacterias y micobacterias

### *Mycobacterium tuberculosis* (tabla 4)

La infección por el VIH es el factor de riesgo más importante para la progresión de tuberculosis latente a tubercu-

losis activa y además favorece la progresión a enfermedad tuberculosa tras la infección de reciente adquisición<sup>40,41</sup>. Por este motivo, la notificación de casos de tuberculosis aumentó de manera significativa en los países con gran prevalencia de infección por el VIH. Afortunadamente, en diferentes países se ha constatado una disminución de casos de coinfección por el VIH y tuberculosis tras la introducción del TARGA<sup>42</sup>.

### **Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

Las personas infectadas por el VIH deben ser informadas sobre cómo se transmite la tuberculosis, del riesgo que tienen de desarrollarla y del significado de la prueba de Mantoux. En la medida de lo posible deben evitar trabajar en ambientes de alto riesgo como cárceles, albergues para indigentes y unidades de hospitalización con enfermos con tuberculosis activa (BIII). También deben conocer la conveniencia de consultar a su médico cuando tengan síntomas indicativos de tuberculosis o tras haber tenido contacto con una persona con tuberculosis pulmonar activa (BIII).

### **Profilaxis primaria**

**Evaluación del riesgo de desarrollo de tuberculosis.** Tras la primera visita es obligado realizar la prueba de Mantoux (AI). Hace años también se recomendaban las pruebas de anergia cutánea; sin embargo, estudios recientes han mostrado su escasa consistencia y fiabilidad

TABLA 4. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por bacterias y micobacterias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH

Patógeno	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>1</sup>	Mantoux positivo (≥ 5 mm) Contacto con personas con tuberculosis activa Anergia cutánea en algunas circunstancias <sup>2</sup>	Isoniazida, 300 mg QD durante 9 a 12 meses <sup>3,4</sup> Isoniazida, 300 mg QD, y rifampicina, 600 mg QD durante 3 meses <sup>3,5</sup>	Isoniazida, 900 mg DDS durante 9 a 12 meses <sup>3,7</sup> Rifampicina, 600 mg QD durante 4 meses <sup>5</sup> Rifampicina, 600 mg QD y pirazinamida 20 mg/kg QD durante 2 meses <sup>4,6</sup>
<i>Mycobacterium avium</i> complex	Profilaxis primaria  Profilaxis secundaria Todos los pacientes con infección diseminada por <i>Mycobacterium avium</i> complex	No indicada  Claritromicina, 500 mg BID, y etambutol, 15 mg/kg QD	Claritromicina, 500 mg BID Azitromicina, 1.200 mg UDS Claritromicina 500 mg BID y rifabutina 300 mg QD Azitromicina 500 mg QD y etambutol 15 mg/kg QD Rifabutina 300 mg QD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos los adultos	Vacuna neumocócica <sup>8</sup>	No hay
<i>Haemophilus influenzae</i>	No indicada en adultos	-	-
Otras bacterias ( <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Bartonella</i> )	No indicada	-	-

<sup>1</sup>En caso de tuberculosis resistente a isoniazida utilizar las pautas cortas de rifampicina y pirazinamida o de rifampicina sola. Si se sospecha infección por cepa multirresistente escoger la profilaxis en función de la sensibilidad de la cepa. Si el antibiograma no se conoce administrar pirazinamida y etambutol o una fluoroquinolona.

<sup>2</sup>Antecedente de prueba de Mantoux positiva, historia de contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa no tratada e historia de estancia prolongada en centro penitenciario sin haber recibido profilaxis adecuada.

<sup>3</sup>Los pacientes infectados por el VIH deben recibir piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) junto con la isoniazida para evitar la neuropatía periférica por interferencia con el metabolismo de esta vitamina.

<sup>4</sup>A la hora de decidir la pauta de quimioprofilaxis debe considerarse que existen preparados comerciales de isoniazida sola (2 comprimidos día) y de la combinación de isoniazida y rifampicina (2 comprimidos día). No existen preparados comerciales de rifampicina y pirazinamida lo que obliga a los pacientes a tomar entre 5 y 7 comprimidos al día según su peso.

<sup>5</sup>La rifampicina puede sustituirse por rifabutina cuando el paciente debe recibir indinavir, nelfinavir o amprenavir. En estos casos la dosis de rifabutina debe ser 150 mg QD o 300 mg 2 o 3 días por semana. También se debe aumentar la dosis de los IP: indinavir a 1.000 mg TID y nelfinavir 1.000 mg TID.

<sup>6</sup>La administración de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente se ha asociado con una elevada toxicidad, incluyendo muerte, en personas sin infección por VIH. Estos datos deben ser considerados a la hora de decidirse por una pauta de prevención de la tuberculosis en personas infectadas por VIH.

<sup>7</sup>Todas las pautas intermitentes requieren la supervisión de la administración.

<sup>8</sup>Ofrecer revacunación a los 5 años, o antes, si la primera vacuna se administró con una cifra de linfocitos CD4+ < 200/μl. No se ha demostrado efecto negativo significativo de la vacunación sobre la evolución de la carga viral.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; QD: una vez al día. BID: dos veces al día. DDS: dos días a la semana. UDS: un día a la semana.

así como la falta de beneficio de la quimioprofilaxis en los pacientes anérgicos, especialmente si pueden recibir TARGA<sup>43-46</sup>. Por estos motivos no se recomienda actualmente realizar estas pruebas para tomar decisiones sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente<sup>47</sup> (DII). Se ha sugerido que la reconstitución inmune mediada por el TARGA podría positivizar la prueba de Mantoux u otras pruebas cutáneas en pacientes previamente anérgicos<sup>47</sup>. Sin embargo, en un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron pacientes infectados por el VIH con menos de 50 linfocitos CD4+/μl y anergia cutánea, se observó reversión de la anergia en algo más de un tercio de los pacientes que incrementaron su cifra de linfocitos CD4+ tras tratamiento prolongado con TARGA sin que se observará en ningún caso respuesta a la tuberculina<sup>48</sup>. No existe por lo tanto fundamento para repetir la prueba de Mantoux como medida de reconstitución inmune tras el TARGA. La prueba sí debe repetirse para evaluar el riesgo de conversión en personas que viven en zonas con alto riesgo de transmisión de tuberculosis activa (BIII).

Existen dos grupos de pacientes que, sin género de dudas, deben recibir tratamiento para la infección tuberculosa latente: los que tienen una prueba de Mantoux positiva ( $\geq 5$  mm) (AI) y los que han tenido contacto estrecho con una persona bacilífera (BII). El riesgo de tuberculosis entre los pacientes anérgicos varía mucho de unos estudios a otros, por lo que no pueden darse recomendaciones universales<sup>49-51</sup>. La profilaxis está indicada en los pacientes anérgicos con mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis* como son los que han tenido previamente una prueba de Mantoux positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada (CIII). Antes de iniciar la quimioprofilaxis es importante descartar tuberculosis activa mediante evaluación clínica y radiografía de tórax; ante la menor sospecha de enfermedad tuberculosa deben realizarse además estudios microbiológicos.

**Fármacos y pautas.** Para la quimioprofilaxis antituberculosa en estos enfermos han demostrado eficacia la isoniazida a diario o 2 días por semana durante 6-12 meses<sup>52-55</sup>, rifampicina con pirazinamida durante 2 o 3 meses a diario<sup>56</sup> o a días alternos<sup>57</sup> e isoniazida con rifampicina durante 3 meses<sup>44</sup> (AI). En las directrices más recientes de la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention se recomiendan pautas con isoniazida durante 9 meses y se desaconsejan las pautas de 6 o 12 meses<sup>58</sup>. Además se recomienda la supervisión directa de la quimioprofilaxis cuando se administre a días alternos, especialmente en las pautas cortas, y también cuando se utilicen pautas de 6 meses de isoniazida en personas muy inmunodeprimidas. No existen datos que hagan pensar que la administración de isoniazida durante más de 12 meses o de por vida confiera ventajas adicionales por lo que se desaconsejan estas estrategias (EIII).

Es importante señalar que tras la descripción de cuadros de hepatotoxicidad grave, en algunos casos mortales, con las pautas de rifampicina y pirazinamida, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha recogido información de cohortes de pacientes en Estados Unidos que habían recibido profilaxis con estas pautas y encontró una frecuencia anormalmente alta de ingresos hospitalarios y

muerte debida a toxicidad hepática atribuibles a dichos fármacos. Sobre la base de estos hallazgos, tanto la American Thoracic Society como los CDC y la IDSA recomiendan no utilizar esta pauta de profilaxis<sup>59</sup>. Sin embargo, en los dos grandes ensayos clínicos que estudiaron las pautas de rifampicina y pirazinamida en pacientes infectados por el VIH no se observaron diferencias en efectos adversos ni en mortalidad global entre los grupos asignados a rifampicina y pirazinamida y los asignados a isoniazida<sup>56,57</sup>. Por dicho motivo, estas pautas podrían utilizarse en pacientes infectados por el VIH en situaciones en las que existan claras ventajas prácticas para el paciente o para los programas de control de la tuberculosis siempre cuando se lleve a cabo un seguimiento estrecho clínico y analítico del paciente (DI).

En caso de infección por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida puede utilizarse rifampicina sola durante 4 meses. También podría contemplarse una pauta corta de rifampicina y pirazinamida pero a la luz de lo comentado anteriormente resulta prudente evitar esta pauta cuando se pueda utilizar algún otro régimen eficaz<sup>60</sup>.

**Interacciones con fármacos antirretrovirales.** La isoniazida puede administrarse con cualquier combinación de antirretrovirales. La rifampicina no debe administrarse simultáneamente con algunos IP (indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir) ni con algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (delavirdina). Pueden administrarse con rifampicina todos los análogos de nucleósidos (ITIAN), ritonavir como único IP<sup>61</sup> y los ITINN nevirapina y efavirenz<sup>62,63</sup> y quizá también la combinación de dos IP<sup>64</sup>. La rifabutina se recomienda como alternativa a la rifampicina en pacientes que reciben fármacos antirretrovirales que interactúan con esta última; aunque conviene dejar claro que no existen estudios clínicos que avalen esta recomendación. Cuando se combine con indinavir, nelfinavir o amprenavir, la rifabutina puede administrarse a diario, pero a mitad de dosis o bien a dosis completas pero 2 o 3 días por semana. En estos casos también habrá que aumentar la dosis de los IP<sup>65</sup>. La rifabutina en combinación con ritonavir o con lopinavir/ritonavir debe administrarse a mitad de dosis y 2 o 3 días por semana.

La rifampicina aumenta el metabolismo hepático de la metadona y suele precipitar síntomas de abstinencia en personas en programa de deshabituación con este opiáceo. Es importante informar al paciente sobre este efecto e incrementar la dosis de metadona hasta donde sea necesario.

**Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).** Esta vacuna está contraindicada en personas infectadas por el VIH por lo controvertido de su eficacia y por el riesgo de enfermedad diseminada por BCG<sup>66</sup> (EIII).

#### **Profilaxis secundaria**

No se recomienda profilaxis secundaria en pacientes con tuberculosis documentada (EIII).

#### **Complejo *Mycobacterium avium* (tabla 4)**

#### **Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

El complejo *M. avium* (MAC) es un microorganismo ubicuo en el ambiente (incluyendo el agua y los alimentos) y

no se conocen medidas eficaces para prevenir su adquisición.

**Profilaxis primaria**

La administración de claritromicina (500 mg/12 h) o azitromicina (1.200 mg, 1 vez por semana) previene la infección diseminada por MAC<sup>67,68</sup> (AI). Sin embargo, esta estrategia no se recomienda en nuestro medio dada la baja incidencia de esta infección oportunista incluso antes de la introducción del TARGA (DIII). En un estudio de cohortes llevado a cabo en España en la era del TARGA que incluyó a 200 pacientes con cifras de linfocitos CD4+ menores de 50/ $\mu$ l la incidencia de infección diseminada por MAC fue de 2 casos por 100 pacientes-año. En situaciones especiales, por ejemplo en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ persistentemente inferiores a 50/ $\mu$ l y sin posibilidad de recibir TARGA, puede contemplarse la profilaxis primaria con alguna de las pautas arriba mencionadas. La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en pacientes que logran mantener cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/ $\mu$ l durante períodos superiores a 3-6 meses<sup>69</sup> (AI).

**Profilaxis secundaria**

Los pacientes con infección diseminada por MAC deben recibir tratamiento con claritromicina (o azitromicina como alternativa) y etambutol mientras persistan con inmunosupresión grave (AI).

**Retirada de las profilaxis**

Antes del TARGA se recomendaba mantener el tratamiento de mantenimiento de por vida; sin embargo, se van acumulando datos que avalan su retirada en pacientes que mantienen cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/ $\mu$ l durante más de 6 meses (BII) (tabla 3)<sup>70-73</sup>.

**Otras bacterias** (tabla 4)

**Streptococcus pneumoniae**

Existe controversia respecto a la recomendación de administrar la vacuna neumocócica a persona infectadas por el VIH. Algunos estudios observacionales han mostrado cierto grado de protección con la vacuna. Sin embargo, en

un estudio aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en África, no se encontró ningún efecto beneficioso con la vacuna y se pudo observar una asociación entre la vacunación y un mayor riesgo de enfermedad neumocócica<sup>74</sup>. En un estudio reciente donde se revisan los estudios llevados a cabo hasta la fecha, se concluye que la vacuna neumocócica no muestra beneficio y se desaconseja su uso sistemático<sup>75</sup> (CI). En caso de utilizarla, se recomienda la administración de la vacuna neumocócica en personas con una cifra de linfocitos CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l o incluso en personas con recuentos inferiores, aunque la respuesta puede ser todavía más incierta. Es probable que sea necesaria la revacunación cada 5 años, pero no existen datos que apoyen esta recomendación.

**Haemophilus influenzae**

Los niños infectados por el VIH deben recibir vacuna frente a *H. influenzae* según el calendario de vacunación habitual (AI). Esta vacuna no está indicada, ni contraindicada, en adultos.

**Miscelánea**

No se recomienda actualmente ninguna forma de profilaxis primaria ni secundaria de las infecciones por *Salmonella no-typhi*, *Campylobacter* spp. o *Bartonella* spp. (EIII).

**Profilaxis de las infecciones causadas por hongos**

**Candida** (tabla 5)

**Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

La candidiasis orofaríngea es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con infección por el VIH. *Candida albicans* (*C. albicans*), el principal patógeno en esta micosis, es un comensal del tracto digestivo en humanos por lo que no cabe plantearse medidas para evitar su adquisición.

**Profilaxis primaria**

No se recomienda profilaxis primaria para esta micosis (DII).

**TABLA 5. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por hongos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH**

Patógeno	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<b>Profilaxis primaria</b>			
<i>Candida</i>	No indicada	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	No indicada	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	CD4 < 100/ $\mu$ l en regiones endémicas	Itraconazol, 200 mg QD	No hay
<b>Profilaxis secundaria</b>			
<i>Candida</i>	Recidivas frecuentes de candidiasis oral o esofágica en pacientes con fracaso al TARGA	Fluconazol, 100 a 200 mg QD	Itraconazol en solución 100 mg BID Anfotericina B, IV en caso de resistencia a azoles
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococosis documentada	Fluconazol, 200 mg QD	Anfotericina B, 1 mg/kg UDS
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis documentada	Itraconazol, 200 mg BID	No hay
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicosis documentada	Fluconazol, 400 mg QD	Anfotericina B, 1 mg/kg UDS, o itraconazol, 200 mg QD
<i>Penicillium marneffeii</i>	Peniciliosis documentada	Itraconazol, 200 mg QD	No hay

Para siglas véase la tabla 2.

### **Profilaxis secundaria**

La candidiasis oral responde muy bien a los antifúngicos sistémicos pero en situaciones de inmunodepresión avanzada cerca del 80% de los pacientes sufren recaídas en los primeros 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Diferentes estudios han mostrado que el fluconazol o itraconazol en solución reducen las recaídas; sin embargo, no se recomienda su uso sistemático, puesto que éstas revisten poca gravedad, pueden diagnosticarse fácilmente y responden bien al tratamiento (DII). Además, la profilaxis secundaria con fluconazol puede favorecer las infecciones por cepas de *Candida* resistentes a los azoles. El TARGA es actualmente la mejor estrategia para evitar la candidiasis orofaríngea<sup>76</sup> (AII). Tampoco se recomienda profilaxis secundaria para la candidiasis esofágica por motivos idénticos a los anteriormente expuestos (DII). Cuando el TARGA fracasa y el paciente presenta recaídas frecuentes se puede contemplar la profilaxis secundaria con dosis diarias de fluconazol (100 a 200 mg) pues no se ha demostrado que las dosis semanales sean tan eficaces en la candidiasis esofágica<sup>77</sup> (CIII). Algunos pacientes acaban desarrollando candidiasis resistente a azoles y requieren tratamiento supresor crónico con anfotericina B (CIII).

### ***Cryptococcus neoformans* (tabla 5)**

#### **Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

La criptococosis es la micosis más grave en pacientes infectados por el VIH. No se conocen medidas efectivas para evitarla pese a que se sabe que en la mayoría de los casos el hongo penetra en el organismo por vía respiratoria.

### **Profilaxis primaria**

Se han publicado muchos trabajos (series retrospectivas, estudios de casos y controles y ensayos clínicos aleatorizados) que han demostrado la reducción del riesgo de criptococosis con dosis diarias e incluso semanales de 100 a 200 mg de fluconazol. Pese a ello, tampoco se recomienda la profilaxis primaria para esta micosis por su relativa baja incidencia en países desarrollados, porque no se ha demostrado que mejore la supervivencia de los pacientes<sup>77,78</sup>, por su coste y por la posibilidad de que favorezca el desarrollo de micosis resistentes (DI).

### **Profilaxis secundaria**

Antes de la introducción del TARGA, las recaídas de criptococosis asociada al sida eran muy frecuentes tras finalizar el tratamiento de inducción y distintos estudios demostraron la eficacia de la profilaxis secundaria para prevenirlas. En estudios recientes, se ha observado que en los pacientes que se recuperan inmunológicamente con el TARGA disminuye el riesgo de recidiva de criptococosis<sup>79,80</sup>. En cualquier caso, todos los pacientes deben realizar profilaxis secundaria tras el tratamiento de la fase aguda de la criptococosis. La pauta de elección es fluconazol (200 mg/día) que reduce la frecuencia de recaídas al 2-4% (AI)<sup>81</sup>. Las alternativas son anfotericina B, 1 mg/kg a la semana, con un porcentaje de recaídas del 17%<sup>81</sup> e itraconazol, 200 mg/día, con un 23% de recaídas<sup>82</sup>.

### **Retirada de las profilaxis**

Existe un ensayo clínico<sup>83</sup> y un estudio de cohortes<sup>84</sup> que nos indican que la retirada de la profilaxis puede llevarse

a cabo con seguridad en pacientes que están asintomáticos y que tienen una cifra de linfocitos T CD4+ superiores a 100/ $\mu$ l durante al menos 3 meses y una carga viral plasmática de VIH inferior a 5.000 copias/ $\mu$ l, sin que sea necesario que el antígeno criptocócico sea negativo (BII). Tras la retirada de la profilaxis secundaria los pacientes deben ser revisados periódicamente clínica y analíticamente. Es prudente reanudar las profilaxis en caso de que se documente un descenso en la cifra de linfocitos T CD4+ o cuando un antígeno criptocócico negativo revierta a positivo (BIII).

### **Otros hongos (tabla 5)**

#### ***Histoplasma capsulatum***

Es la micosis regional más frecuente en pacientes con sida. En zonas endémicas, la histoplasmosis se puede prevenir evitando actividades de riesgo como las visitas a cuevas, la exposición al polvo ambiental, el talado de árboles, la limpieza de gallineros y el derribo o desescombro de edificios (CIII). La profilaxis primaria sólo está indicada en pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ menor de 100/ $\mu$ l y con alto riesgo por exposición ocupacional o que vivan en zonas hiperendémicas (CI)<sup>85</sup>. En España podría plantearse en inmigrantes infectados por VIH originarios de países endémicos. Para la profilaxis secundaria se recomienda itraconazol a dosis de 200 mg/12 h (AII)<sup>86</sup>. Para la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes que se recuperan inmunológicamente con el TARGA se aplican los mismos criterios que con la criptococosis (CIII).

#### ***Penicillium marneffe***

La peniciliosis es una micosis endémica en el sudeste asiático que responde bien al tratamiento con anfotericina B o itraconazol. No se conoce bien el reservorio del hongo ni la puerta de entrada de la infección, por lo que no pueden recomendarse medidas para evitar el contagio. En zonas endémicas, la profilaxis primaria con itraconazol reduce la incidencia de peniciliosis en pacientes con infección por el VIH e inmunosupresión grave (especialmente con linfocitos T CD4+ < 100/ $\mu$ l), pero no se ha demostrado que esta intervención prolongue la supervivencia de los pacientes<sup>87</sup> (CII). Las recaídas tras el tratamiento son muy frecuentes, pero un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo ha demostrado la eficacia de la profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/día<sup>88</sup> (AI). No se conoce bien el impacto del TARGA sobre las recaídas de esta infección oportunista.

#### **Miscelánea**

Para la coccidioidomicosis se recomienda profilaxis secundaria con fluconazol 400 mg/día o itraconazol 200 mg dos veces al día (AII)<sup>89</sup>. No existen estudios acerca de la profilaxis secundaria para la aspergilosis, la blastomicosis ni la paracoccidioidomicosis<sup>16</sup>.

## **Profilaxis de las infecciones por parásitos**

La mayoría de las enfermedades parasitarias en pacientes infectados por el VIH se deben a reactivaciones de infecciones latentes en situaciones de inmunodepresión profunda y su incidencia refleja la prevalencia de los distintos

parásitos en la población general<sup>90</sup>. Algunas de estas reactivaciones se pueden prevenir con quimioprofilaxis.

***Pneumocystis jiroveci* (antes *Pneumocystis carinii*)** (tabla 6)

*Pneumocystis jiroveci* es un hongo, pero se incluye en este apartado porque su profilaxis y tratamiento se lleva a cabo con fármacos antiparasitarios y no con antifúngicos. La taxonomía del organismo ha cambiado. Actualmente se reserva el nombre de *P. jiroveci* para la especie que infecta a los seres humanos y se denomina *Pneumocystis carinii* (*P. carinii*) a la especie que infecta a los roedores<sup>91</sup>. A pesar del cambio de nomenclatura, el acrónimo PCP se puede mantener, puesto que también es la

abreviatura de “*Pneumocystis pneumonia*”. La neumonía por *P. jiroveci* puede aparecer cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 200/ $\mu$ l<sup>92</sup>. Ha sido la enfermedad marcadora de sida más frecuente y la primera en la que se demostró la eficacia de la quimioprofilaxis. Aunque su incidencia ha disminuido con el TARGA<sup>3,93,94</sup>, sigue siendo la forma más común de manifestarse el sida en pacientes que no se saben infectados por el VIH. En los países que carecen de TARGA sigue teniendo una prevalencia muy elevada<sup>95</sup>.

**Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

Tradicionalmente se ha asumido que *P. jiroveci* penetra al organismo por vía respiratoria durante la infancia, pro-

**TABLA 6. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por parásitos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH**

Patógeno	Indicación	Primera opción	Alternativas
<b>Profilaxis primaria</b>			
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	CD4 < 200/ $\mu$ l Candidiasis oral FOD > 20 días Enfermedad que defina sida <sup>1</sup>	TMP-SMZ*, 1 comp. Forte TDS <sup>2,3</sup>	TMP-SMZ, 1 comp. “Forte”, QD TMP-SMZ, 1 comp. Normal <sup>4</sup> QD Aerosol de pentamidina (300 mg) cada 28 días Dapsona (50 mg/BID o 100 QD) Dapsona (100 mg DDS) + pirimetamina (50 mg DDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (50 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (200 mg UDS) + pirimetamina (75 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Atovaquona 1.500 mg QD
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ac-anti Toxoplasma + y CD4 < 100/ $\mu$ l	TMP-SMZ, 1 comp. Forte TDS	TMP-SMZ, 1 comp. Forte, QD <sup>5</sup> TMP-SMZ, 1 comp. normal QD Dapsona (100 mg DDS) + pirimetamina (50 mg DDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (25 mg DDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (100 mg UDS) + pirimetamina (25 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Pirimetamina (50 mg TDS) + ácido fólico (15 mg TDS) Atovaquona (1.500 mg QD) con/sin pirimetamina 25 mg QD + ácido fólico (15 mg QD)
<b>Profilaxis secundaria</b>			
<i>P. jiroveci</i>	Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	TMP-SMZ, 1 comp. Forte TDS TMP-SMZ, 1 comp. Forte, QD	Dapsona (50 mg BID o 100 mg QD) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (50 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Pentamidina (300 mg/28 día) Atovaquona 1.500 mg QD Sulfadoxina-pirimetamina 1 comp. UDS
<i>T. gondii</i>	Toxoplasmosis cerebral	Sulfadiazina (1 g BID) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadiazina (2 g TDS) + pirimetamina (50 mg TDS) + ácido fólico (15 mg TDS)	Clindamicina (300 mg/6 h) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Clindamicina (600 mg/8 h) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadoxina-pirimetamina 1 comp. DDS
<i>Leishmania infantum</i>	Leishmaniasis visceral	Anfotericina B complejo lipídico, 3 mg/kg/día cada 21 días	Antimonio pentavalente 850 mg mensual Pentamidina IV (300 mg cada 3-4 semanas)
<i>Isospora belli</i>	Diarrea crónica	TMP-SMZ, 1 comp. normal QD TMP-SMZ, 1 comp. Forte QD	

<sup>1</sup>Excepto en casos de tuberculosis y cifra de CD4 superior a 350/ $\mu$ l.

<sup>2</sup>El comprimido “Forte” de TMP-SMZ contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ.

<sup>3</sup>Los primeros estudios se llevaron a cabo con TMP-SMZ 1 comprimido “Forte” al día pero posteriormente se ha demostrado que la tolerancia es mejor y la eficacia similar con tres comprimidos “Forte” a la semana o con un comprimido “normal” todos los días.

<sup>4</sup>El comprimido normal de TMP-SMZ contiene 80 mg de TMP y 400 mg de SMZ.

<sup>5</sup>Se aconseja un comprimido Forte al día en pacientes con inmunodepresión grave, en los que reciben simultáneamente fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de TMP-SMZ (p. ej., rifampicina) y en los que tienen un título muy alto de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*.

FOD: fiebre de origen desconocido; TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol; QD: una vez al día; BID: dos veces al día; UDS: 1 día a la semana; DDS: 2 días a la semana; TDS: 3 días a la semana; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

duciendo una infección latente que puede reactivarse en situaciones de inmunodepresión grave<sup>96</sup>. Recientemente se han comunicado datos que sugieren que la infección puede transmitirse de pacientes con neumonía por *P. jiroveci* a personas susceptibles. Sin embargo, la transmisión entre enfermos debe ser muy baja si es que llega a ocurrir<sup>97,98</sup>. Por ello no se puede recomendar que los pacientes en situación de riesgo eviten el contacto estrecho con otros con neumonía por *P. jiroveci* (CIII).

### **Profilaxis primaria**

Debe iniciarse cuando la cifra de linfocitos T CD4+ sea inferior a 200/ $\mu$ l y siempre que exista alguna enfermedad definitoria de sida, candidiasis oral o fiebre inexplicada de más de 20 días de duración (AI). Puede considerarse la profilaxis cuando el porcentaje de linfocitos T CD4+ sea inferior al 14% o cuando la cifra de linfocitos T CD4+ esté entre 200-250/ml y no se pueda controlar al paciente cada 3 meses<sup>99</sup> (BII). La combinación de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) se considera el fármaco de elección por su eficacia, comodidad y relación coste/beneficio (AI). Los primeros estudios se llevaron a cabo con dosis diarias de TMP-SMZ de 160/800 mg (1 comprimido Forte)<sup>1</sup>, pero posteriormente se ha demostrado que la tolerancia es mejor y la eficacia similar con tres comprimidos "Forte" a la semana (AI) o con un comprimido "normal" (80/400) todos los días (AI)<sup>100,101</sup>. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad debe intentarse la desensibilización antes prescribir un fármaco alternativo<sup>16</sup>. La pentamidina en aerosol se considera el fármaco de segunda elección; este aerosol debe administrarse con un equipo especial (Respigard® II o Fisoneb®) (BI)<sup>102</sup>. Esta profilaxis es menos eficaz que el TMP-SMZ oral y no protege frente a formas extrapulmonares u otras infecciones como toxoplasmosis<sup>103</sup>. Entre sus inconvenientes destacan el broncospasmo y el sabor metálico. Además puede ocasionar problemas en el entorno sanitario como irritabilidad de la vía aérea y riesgo de diseminación de tuberculosis por lo que el aerosol se debe de administrar en un local aislado y bien ventilado. Son alternativas válidas, pero menos estudiadas, la dapsona (BI), dapsona/pirimetamina (BI) y atovaquona (BI)<sup>101,104,105</sup> que pueden requerir la administración de más de un fármaco dificultando por tanto el cumplimiento de la profilaxis o el TARGA.

### **Profilaxis secundaria**

Tras una neumonía por *P. jiroveci* se debe administrar profilaxis secundaria para prevenir recidivas (AI). El TMP-SMZ (1 comprimido "Forte" a diario o 3 días por semana) es más eficaz que la pentamidina en aerosol para prevenir recidivas locales y/o extrapulmonares<sup>106</sup> (AI).

### **Retirada de las profilaxis**

La profilaxis primaria se puede retirar en aquellos enfermos con TARGA durante más de 6 meses que tengan buen control de la carga viral (indetectable o < 5.000 copias/ $\mu$ l) y una cifra de linfocitos T CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l durante al menos 3 meses<sup>107-110</sup> (AI). Esos mismos criterios son válidos para la suspensión de la profilaxis secundaria<sup>107,108,111-113</sup> (AI). La retirada de las profilaxis reduce la toxicidad farmacológica, simplifica el tratamiento y puede facilitar el cumplimiento del TARGA porque se reduce el número de pastillas. Se han descrito algunos ca-

sos de recidiva de la enfermedad tras la retirada de la profilaxis. En general, estos pacientes tenían edad avanzada, habían desarrollado la neumonía por *P. jiroveci* con cifras de linfocitos T CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l, tenían otro tipo de inmunosupresión (p. ej., linfoma) o habían abandonado el TARGA.

### **Reinicio de la profilaxis**

Aunque no hay datos al respecto, se aconseja reanudar la profilaxis si la cifra de linfocitos T CD4+ desciende de 200/ $\mu$ l o el paciente presenta un episodio de neumonía por *P. jiroveci* (CIII).

### **Toxoplasma gondii** (tabla 6)

La toxoplasmosis cerebral es la encefalitis más común en el sida y ocurre en pacientes cuya cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 100/ $\mu$ l. Esta infección puede complicar el curso de un 10-20% de los enfermos infectados por el VIH con serología positiva para *T. gondii*<sup>114</sup> aunque su incidencia ha descendido por el uso de TMP-SMZ y TARGA.

### **Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

*T. gondii* se adquiere por el consumo de carne, huevos, verduras y hortalizas contaminados y por exposición a heces de gato<sup>115</sup>. Los pacientes con serología negativa deben comer la carne bien hecha (el interior no debe estar rosado). Aquellos pacientes que no quieran renunciar a la carne poco hecha, pueden congelarla previamente a una temperatura inferior a -20 °C. También deben lavar bien la fruta y la verdura para evitar la infección (BIII). Se aconseja el lavado de manos tras haber tocado carne cruda, verduras o tierra (jardinería) (BIII). Si se tiene un gato como animal de compañía, se le debe alimentar con dietas comerciales y la carne que consuma también debe estar bien hecha. Además, se deben limpiar sus excretas a diario con guantes (BIII).

### **Profilaxis primaria**

Debe iniciarse el tratamiento profiláctico en enfermos con serología positiva (anticuerpos IgG antitoxoplasma) y cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/ $\mu$ l (AII), aunque algunos autores recomiendan iniciarla con linfocitos T CD4+ menores de 200/ $\mu$ l<sup>101,116</sup> (BII). Los primeros trabajos de profilaxis fueron estudios observacionales retrospectivos de enfermos con profilaxis para *P. jiroveci* con TMP-SMZ. La toxoplasmosis se puede prevenir con un comprimido diario normal de TMP-SMZ (80/400) o un comprimido fuerte (160/800) 3 días por semana<sup>116</sup> (AII). Sin embargo, se aconseja un comprimido "forte" al día en pacientes con inmunodepresión grave, en los que reciben simultáneamente fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de TMP-SMZ (p. ej., rifampicina) y en los que tienen un título muy alto de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*<sup>117-119</sup> (BII). En enfermos que no toleran el TMP-SMZ se puede administrar dapsona en combinación con pirimetamina y ácido folínico (BI), atovaquona (sola o en combinación con pirimetamina y ácido folínico) (CIII) o pirimetamina (CI)<sup>101,116,120,121</sup>.

### **Profilaxis secundaria**

Si no se administra tratamiento de mantenimiento, la toxoplasmosis cerebral recidiva en el 60-100% de los casos entre los 6 a 12 meses tras finalizar el tratamiento de

inducción<sup>122</sup>. De las pautas aceptadas para profilaxis secundaria, la más eficaz es la combinación de pirimetamina con sulfadiazina, que puede administrarse a diario o a días alternos<sup>123,124</sup> (AI). En caso de que no se pueda administrar sulfadiazina, ésta se puede cambiar por clindamicina<sup>123</sup> (BI). Si hay intolerancia a ambos fármacos, existe muy poca experiencia con otras alternativas. En estos enfermos se recomienda mantener el tratamiento con el fármaco que se ha usado en la fase aguda: pirimetamina sola o asociada a atovaquona, azitromicina, minociclina o doxicilina, 5-fluorouracilo y clindamicina, y minociclina o doxicilina con sulfadiazina. Igualmente existe muy poca experiencia con dapsona y pirimetamina o con cotrimoxazol<sup>123,125-142</sup> (CII). También se ha utilizado claritromicina (1 g/12 h) en lugar de azitromicina, pero no se recomienda dado que la claritromicina a esas dosis se asociara a un exceso de mortalidad en un estudio de profilaxis frente al MAC<sup>143</sup>.

### **Retirada de las profilaxis**

Aunque no existen muchos estudios, se considera que la profilaxis primaria puede suspenderse cuando se cumplen los requisitos de retirada de la profilaxis primaria para *P. jiroveci*: TARGA durante al menos 6 meses, una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200  $\mu$ l y la carga viral controlada<sup>144-147</sup> (AI). No existen datos suficientes en la literatura médica que avalen totalmente la retirada de la profilaxis secundaria frente a este patógeno. Sin embargo, a la luz de los estudios existentes puede deducirse podría suspenderse cuando se cumplan los mismos criterios de retirada de la profilaxis primaria<sup>73,111,144,148-151</sup> (CIII) (tabla 3).

### **Leishmania spp.** (tabla 6)

La leishmaniasis visceral es una de las parasitosis asociadas al VIH más frecuentes en España y otros países mediterráneos. Se presenta en individuos muy inmunodeprimidos y su prevalencia varía en función de la presencia de *Leishmania infantum* (agente causal) en los reservorios (en nuestro medio, cánidos). Existen algunas pruebas de que el TARGA ha modificado la incidencia de la leishmaniasis visceral<sup>152-154</sup> y ha reducido sus recidivas en pacientes infectados por el VIH<sup>152,155</sup>. Sin embargo, pueden ocurrir recidivas en pacientes que permanecen con una cifra baja de linfocitos T CD4+ a pesar del TARGA<sup>155</sup>.

### **Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

Es probable que la leishmaniasis pueda transmitirse de persona a persona por el intercambio de jeringuillas<sup>154,156</sup>, lo que constituye un argumento más para desaconsejar esa práctica (CIII). Por otra parte, en áreas donde los reservorios caninos presenten una elevada prevalencia de infección debería evitarse al perro como animal de compañía (CIII).

### **Profilaxis primaria**

No se ha establecido ninguna profilaxis primaria para esta infección.

### **Profilaxis secundaria**

En la época anterior al TARGA la incidencia acumulada de recaídas tras un primer episodio de leishmaniasis visceral tratado correctamente era del 60% a los 6 meses y 90% a los 12 meses<sup>156,157</sup>. El valor de la profilaxis secundaria en pacientes infectados por el VIH ha sido probado

en un estudio español, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que comparó la eficacia de anfotericina B complejo lipídico (3 mg/kg/día, cada 21 días) con otro grupo control. El análisis por intención de tratamiento a los 12 meses de seguimiento mostró que el 50% de los pacientes que recibieron profilaxis estaba libre de recidivas frente al 22% del grupo control<sup>158</sup> (BI). En un estudio retrospectivo no aleatorizado se encontró que la profilaxis secundaria con una dosis mensual de 850 mg de antimonio pentavalente (Glucantime) reducía la frecuencia de recidivas de leishmaniasis visceral en comparación con controles históricos y con un grupo tratado con alopurinol<sup>157</sup>, hallazgos que no se han confirmado en estudios prospectivos. La miltefosina es un fármaco de administración oral de reciente introducción tan eficaz como la anfotericina B para tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes no infectados por el VIH<sup>159</sup>; sin embargo, existe muy poca experiencia con este fármaco para el tratamiento de la leishmaniasis en pacientes infectados por el VIH, tanto para la fase aguda como para el mantenimiento.

### **Retirada de la profilaxis**

No se puede dar una clara recomendación para la retirada de la profilaxis secundaria frente a este patógeno, pero podría considerarse su aplicación en pacientes que logran permanecer al menos 6 meses sin recaídas y que tienen una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200/ $\mu$ l y preferiblemente 350/ $\mu$ l<sup>160</sup> (BII) (tabla 3).

### **Otros parásitos** (tabla 6)

#### **Cryptosporidium spp.**

Es un protozoo intracelular que produce diarrea en animales y humanos. De las especies conocidas, *C. parvum* y otras especies (*C. muris*, *C. maleagridis*) infectan al ser humano<sup>161</sup>. El parásito se adquiere por vía digestiva al ingerir agua o alimentos contaminados y por contacto con animales o humanos infectados. Produce una diarrea crónica refractaria al tratamiento en pacientes infectados por el VIH con linfocitos T CD4+ inferiores a 100/ $\mu$ l. Su frecuencia varía entre el 10-15% en occidente y hasta el 50% en países en vías de desarrollo<sup>162,163</sup>. Una proporción menor de enfermos presentan afectación biliar. Para prevenir la criptosporidiasis debe informarse al paciente sobre la ubicuidad del parásito, sobre todo en alimentos que se consumen crudos (verduras, ostras, etc.), agua y excretas. Además, se debe evitar el contacto con enfermos infectados o, en su defecto, extremar las medidas higiénicas<sup>16</sup> (BIII). No existe quimioprofilaxis eficaz para esta infección; sin embargo, se ha sugerido que la profilaxis para MAC con rifabutinina o claritromicina podría reducir su incidencia, aunque los datos no son concluyentes<sup>164,165</sup>.

#### **Microsporidiosis**

La *microsporidiosis* es la causa más común de diarrea crónica en enfermos con inmunodepresión grave sin patógeno demostrable por métodos convencionales<sup>166</sup>. La vía de transmisión no está aclarada y su prevalencia no se conoce bien, dado lo difícil del diagnóstico. En nuestro medio se ha encontrado en el 22% de los enfermos con sida y diarrea crónica<sup>167</sup>. La mayoría de episodios están causados por *Enterocytozoon bieneusi* y menos frecuentemente por *Encephalitozoon intestinalis* que, a su vez, puede producir

infecciones sistémicas. No existe quimioprofilaxis para esta infección. El tratamiento prolongado con albendazol puede controlar la sintomatología.

### ***Isospora belli***

Era un agente causante de diarrea crónica durante los primeros años de la epidemia de sida, pero en la actualidad ha desaparecido prácticamente por la profilaxis con TMP-SMZ<sup>168,169</sup>. Tras una isosporidiasis se debe instaurar profilaxis secundaria con TMP-SMZ (CIII).

### **Agradecimientos**

Queremos agradecer a Luis Guerra su colaboración en la anterior edición de este documento y a Daniel Podzamczar los comentarios que ha efectuado a este documento durante el tiempo que ha estado en la página web de GESIDA.

El Dr. José M. Miró recibió una beca de investigación del "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)" (Barcelona).

### **Bibliografía**

1. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988;259:1185-9.
2. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996;334:701-6.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
4. Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: Results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999;130:570-7.
5. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.
6. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, Schmidt DK, Bredt BM, Jacobson MA, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med* 1998;4:953-6.
7. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, Moreno S. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:457-68.
8. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32:851-4.
9. Jacobson MA. Cytomegalovirus retinitis: New developments in prophylaxis and therapy. *AIDS Clin Rev* 1997;249-69.
10. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Marti-Belda P, Tural C, Pinilla J, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *Aids* 1999;13:1497-502.
11. Walsh JC, Jones CD, Barnes EA, Gazzard BG, Mitchell SM. Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *Aids* 1998;12:613-8.
12. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Woltz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
13. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000;283:653-7.
14. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:292-300.
15. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald 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.
16. Centers for Disease Control and Prevention. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. En: [www.hivatis.org](http://www.hivatis.org); 2001; p. 1-65.

17. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1491-7.
18. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids* 1998;12:269-77.
19. Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:105-14.
20. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumacker C, Follansbee SE, Spector SA, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:615-20.
21. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-50; discussion 1151-2.
22. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:83-90.
23. Martin DF, Kuppermann BD, Woltz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1063-70.
24. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999;57:375-80.
25. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, Holland GN, Jabs DA, Dieterich DT, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Arch Intern Med* 1998;158:957-69.
26. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;177:1080-3.
27. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 1998;105:1259-64.
28. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999;282:1633-7.
29. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;177:1182-7.
30. Jouan M, Saves M, Tubiana R, Carcelain G, Cassoux N, Aubron-Olivier C, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001;15:23-31.
31. Berenguer J, González J, Pulido F, Padilla B, Casado JL, Rubio R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis in patients with cytomegalovirus retinitis who have responded to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:394-7.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1-78.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-6):1-5.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(RR-11):1-36.
35. González-García J, Guerra L, Amela C, Del Amo J, Bruguera M, Castilla J, et al. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. [www.gesidaseimc.com](http://www.gesidaseimc.com). En: Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH; 2002.
36. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
37. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:304-7.
38. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-3):1-31.
39. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Drona F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multi-

- focal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:1047-52.
40. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
  41. Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR Jr, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326: 231-5.
  42. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
  43. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: Revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-15):1-10.
  44. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
  45. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337: 315-20.
  46. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F, et al. Ensayo clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:287-92.
  47. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-20):1-58.
  48. Moreno S, Menasalvas A, Usan L. Reversion of cutaneous anergy and the tuberculin skin test after initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients with CD4 count < 50/μl. Abstract 1825. En: 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999; San Francisco; 1999.
  49. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-9.
  50. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-8.
  51. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *Aids* 1993;7:1345-9.
  52. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342(8866):268-72.
  53. Moreno S, Miralles P, Diaz MD, Baraia J, Padilla B, Berenguer J, et al. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997;157:1729-34.
  54. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: Results of a randomized controlled trial. *Aids* 1997;11:875-82.
  55. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *Aids* 1998;12:2447-57.
  56. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: An international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283: 1445-50.
  57. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351(9105): 786-92.
  58. American Thoracic Society y Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
  59. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
  60. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-5.
  61. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: Safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *Aids* 2001;15:1185-7.
  62. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *Aids* 2003;17:637-8.
  63. Pedral-Sampaio D, Alves C, Netto E, Brites C, Freire JO, Badaro R. Efficacy of Efavirenz 600 mg Dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. Abstract 784. En: 10<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2003; Boston; 2003.
  64. Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999;29:1586.
  65. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49: 185-9.
  66. Weltman AC, Rose DN. The safety of Bacille Calmette-Guerin vaccination in HIV infection and AIDS. *Aids* 1993;7:149-57.
  67. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996;335: 392-8.
  68. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:384-91.
  69. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000;342:1085-92.
  70. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;178:1446-9.
  71. Martínez E, Miró JM, González J, Mallolas J, Gatell JM. Withdrawal of *Mycobacterium avium* complex suppressive therapy in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13:147-8.
  72. Shafran SD, Gill MJ, Lalonde RG, Walmsley S-L, Toma E, Conway B, et al. Successful Discontinuation of MAC Therapy Following Effective HAART. Abstract 547. En: 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001; Chicago, IL; 2001.
  73. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:239-50.
  74. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Wataera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: Double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355(9221):2106-11.
  75. Pierce AB, Hoy JF. Is the recommendation for pneumococcal vaccination of HIV patients evidence based? *J Clin Virol* 2001;22:255-61.
  76. Arribas JR, Hernández-Albuja S, González-García JJ, Pena JM, González A, Canedo T, et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *Aids* 2000;14:979-85.
  77. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, Van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:700-5.
  78. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS [see comments]. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1369-75.
  79. Alberg JA, Price RW, Heeren DM, Pearce RB, Bredt B. Discontinuation of antifungal therapy for cryptococcosis after immunological response to antiretroviral therapy. En: 7<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2000; San Francisco; 2000.
  80. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal

- meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14:2615-7.
81. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:793-8.
  82. 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;28: 291-6.
  83. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchoisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: A prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;36: 1329-31.
  84. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martínez E, López Bernaldo de Quirós JC, Cinque P, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in AIDS patients after HAART: An international, observational study. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:565-71.
  85. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:1049-56.
  86. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Intern Med* 1993;118:610-6.
  87. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;34:277-84.
  88. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1739-43.
  89. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, non-meningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 2000;133:676-86.
  90. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994;102: 566-70.
  91. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891-6.
  92. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990;322:161-5.
  93. Bacellar H, Muñoz A, Hoover DR, Phair JP, Besley DR, Kingsley LA, et al. Incidence of clinical AIDS conditions in a cohort of homosexual men with CD4+ cell counts < 100/mm<sup>3</sup>. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1994;170:1284-7.
  94. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000; 342:1416-29.
  95. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;36:70-8.
  96. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: Evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978;61:35-41.
  97. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura IN, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: Implications for transmission [In Process Citation]. *Emerg Infect Dis* 2000;6:265-72.
  98. Manloff ES, Francioli P, Taffe P, Van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: A molecular epidemiology study. *Emerg Infect Dis* 2003;9:132-4.
  99. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: Reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998;178:1126-32.
  100. Podzamczar D, Santin M, Jiménez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Aids* 1993;7:501-6.
  101. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999;29: 775-83.
  102. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, Opravil M, Furrer HJ, Ruttimann S, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1991;324:1079-83.
  103. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, Nielsen TL, Van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992;327: 1836-41.
  104. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:341-7.
  105. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miró JM, Vernet E, Valls ME, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *Aids* 1993;7:59-64.
  106. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992;327:1842-8.
  107. López Bernaldo de Quirós JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001;344:159-67.
  108. Koletar SL, Heald AE, Finkelstein D, Hafner R, Currier JS, McCutchan JA, et al. A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to > 200 x 106/l. *Aids* 2001;15:1509-15.
  109. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
  110. García Vázquez E, De Gorgolas Hernández M, García Delgado R, Fernández Guerrero ML. Suspensión de profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado eficaz. Estudio de 85 casos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:89-90.
  111. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14: 383-6.
  112. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001;344:168-74.
  113. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, Borghi V, Monforte A, Govoni A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: A randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis* 2003;36:645-51.
  114. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-22.
  115. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases (5th edition). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2858-88.
  116. Lepout C, Chene G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: A double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis* 1996;173:91-7.
  117. Ribera E, Fernández-Sola A, Juste C, Rovira A, Romero FJ, Armadans-Gil L, et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:1461-6.
  118. Derouin F, Lepout C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chene G, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *Aids* 1996;10:1521-7.

119. Miró JM, García F, Cruceta A, Soriano A, Pujol M, Zamora L, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus dapsone plus pyrimethamine as primary prophylaxis of CNS toxoplasmosis and *P. carinii* pneumonia in HIV-infected patients. En: 6<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg (Germany). October 11-15, 1997; Abstract #647.
120. Torres RA, Barr M, Thorn M, Gregory G, Kiely S, Chanin E, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993;95:573-83.
121. Clotet B, Romeu J, Sirera G. Cerebral toxoplasmosis and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1992;117:169.
122. Pedrol E, González-Clemente JM, Gatell JM, Mallolas J, Miró JM, Graus F, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: Efficacy of an intermittent maintenance therapy. Aids 1990;4:511-7.
123. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:268-75.
124. Podzamczar D, Miró JM, Ferrer E, Gatell JM, Ramón JM, Ribera E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:89-95.
125. 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;11:125-30.
126. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. Clin Infect Dis 2002;34:1243-50.
127. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. Lancet 1992;340(8820):637-8.
128. 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. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. Clin Infect Dis 1997;24:422-9.
129. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. Aids 1996;10:1107-12.
130. Saba J, Morlat P, Raffi F, Hazebrucq V, Joly V, Leport C, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:853-6.
131. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. Aids 2001;15:583-9.
132. Wiselka MJ, Read R, Finch RG. Response to oral and intravenous azithromycin in a patient with toxoplasma encephalitis and AIDS. J Infect 1996;33:227-9.
133. Fernández-Martín J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute Toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2049-52.
134. Dhiver C, Milandre C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Gastaut JL, Gastaut JA. 5-Fluoro-uracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis. Aids 1993;7:143-4.
135. Ward DJ. Dapsone/pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis (B133-PoB 3277). En: VIII International Conference on AIDS; 1992; Amsterdam; 1992.
136. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouveix B, Pocardo JJ. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:252-5.
137. Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:276-7.
138. Pope-Pegram L, Gathe J, Bohn B, Piot D, Stool E. Treatment of presumed central nervous system toxoplasmosis with doxycycline. En: VII International Conference on AIDS; 1991; Florencia; 1991.
139. Bockman KW, Gathe J, Stool E, Frazier R, Najjar A, Piot D. Utility of tetracycline derivatives in treatment of CNS toxoplasmosis (abstract no. PO-B10-1427). En: International Conference on AIDS; 1993; Berlin; 1993.
140. Rouquet RM, Carre P, Massip P, Estival M, Leophonte P. Acute respiratory distress due to *Toxoplasma gondii* in one AIDS patient. Recovery with an association pyrimethamine-doxycyclin (abstract no. PubB 7486). En: VIII International Conference on AIDS; 1992; Amsterdam; 1992.
141. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. Scand J Infect Dis 1993;25:157-60.
142. Morris JT, Kelly JW. Effective treatment of cerebral toxoplasmosis with doxycycline. Am J Med 1992;93:107-8.
143. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Hodges JS, Chesnut J, Child CC, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: Excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Clin Infect Dis 1999;29:125-33.
144. Miró JM, López JC, Podzamczar D, Peña JM, Alberdi JC, Claramonte X, et al. Discontinuation of toxoplasmic encephalitis prophylaxis is safe in HIV-1 and *T. gondii* co-infected patients after immunological recovery with HAART: Preliminary results of the GESIDA 04/89-B study. En: 7<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2000; Abstract #230.
145. Jubault V, Pacanowski J, Rabian C, Viard JP. Interruption of prophylaxis for major opportunistic infections in HIV-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy. Ann Med Interne (Paris) 2000;151:163-8.
146. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2000;355(9222):2217-8.
147. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, d'Arminio Monforte A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: The changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.
148. Guex AC, Radziwill AJ, Bucher HC. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000;30:602-3.
149. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? Aids 1999;13:1647-51.
150. Zeller V, Truffot C, Agher R, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 2002;34:662-7.
151. Miró JM, López JC, Podzamczar D, Peña JM, Alberdi JC, Claramonte X, et al. Discontinuation of toxoplasmic encephalitis (TE) maintenance therapy (MT) is safe in HIV-1 infected patients after immunological reconstitution with HAART. Long term follow-up of patients included in the GESIDA 04/98-B study (Abstract MoOrB1007). En: XIV International AIDS Conference; 2002; Barcelona; 2002.
152. Tortajada C, Pérez-Cuevas B, Moreno A, Martínez E, Mallolas J, García F, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;30:364-6.
153. López-Vélez R, Casado JL, Pintado V. Decline of a visceral leishmaniasis epidemic in HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Clin Microbiol Infect 2001;7:394-5.
154. Pintado V, López-Vélez R. HIV-associated visceral leishmaniasis. Clin Microbiol Infect 2001;7:291-300.
155. Casado JL, López-Vélez R, Pintado V, Quereda C, Antela A, Moreno S. Relapsing visceral leishmaniasis in HIV-infected patients undergoing successful protease inhibitor therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:202-5.
156. 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.
157. Ribera E, Ocana I, De Otero J, Cortés E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Med 1996;100:496-501.
158. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M. Amphotericin B lipid complex versus no-treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 2003. En prensa.
159. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002;347:1739-46.
160. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, López JC, Padilla B. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. Aids 2000;14:2946-8.
161. Upton SJ, Current WL. The species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting mammals. J Parasitol 1985;71:625-9.
162. Petersen C. Cryptosporidiosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992;15:903-9.
163. Lopez-Velez R, Tarazona R, Garcia Camacho A, Gómez-Mampaso E, Guerrero A, Moreira V, et al. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:677-81.

164. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Loveless MO, Ward DJ, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA* 1998;279:384-6.
165. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, Benson C, Griffiths JK. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *Aids* 2000;14:2889-93.
166. Canning EU, Hollister WS. *Enterocytozoon bieneusi* (Microspora): Prevalence and pathogenicity in AIDS patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:181-6.
167. Moreno Camacho A, Moreno Martínez A, Valls ME, Bordas JM, Piqué JM, Bombi JA, et al. Enteropatía crónica de etiología desconocida en pacientes con sida. Análisis de 40 casos. *Med Clin (Barc)* 1997;109:452-6.
168. Felez MA, Miró JM, Mallolas J, Valls ME, Moreno A, Gatell JM, et al. Enteritis por *Isospora belli* en pacientes con SIDA. Descripción de nueve casos. *Med Clin (Barc)* 1990;95:84-8.
169. Moreno A, Gatell JM, Mensa J, Valls ME, Vila J, Claramonte X, et al. Incidencia de enteropatógenos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994;102:205-8.