

Diagnòstic i tractament de les principals infeccions oportunistes associades a la infecció per l'HIV

P. DOMINGO

INTRODUCCIÓ

Des de l'inici de l'epidèmia de la sida, les infeccions oportunistes han estat la principal causa de morbiditat i mortalitat en els pacients que es troben en fases avançades de la infecció per l'HIV (1). És per això, que una de les estratègies terapèutiques que més ha contribuït a disminuir les complicacions de la malaltia i allargar la supervivència d'aquests pacients ha estat el tractament i la profilaxi primària i secundària d'algunes de les principals infeccions oportunistes (2).

En els últims 4 a 5 anys, la utilització de pautes de tractament anti-retroviral de gran activitat ha modificat de forma substancial l'evolució de la infecció per l'HIV (3). Gràcies a aquests potents tractaments s'ha aconseguit una supressió prolongada de la replicació viral, fet que permet una recuperació, si més no parcial, del sistema immunitari (4). Un dels principals beneficis d'aquesta situació és la notable disminució de la incidència d'infeccions oportunistes, així com una dràstica reducció de la mortalitat i dels ingressos hospitalaris durant els últims anys en la població de pacients amb infecció per l'HIV (4, 5).

En països on s'estan utilitzant les pautes de tractament antiretroviral combinat que inclouen inhibidors de proteasa o inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa, s'ha observat una reducció en la incidència d'infeccions oportunistes del 50% al 80%, depenent de les zones i de la infecció oportunista de què es tracti (4, 5). El major declivi s'ha produït en les infeccions oportunistes produïdes per *Mycobacterium avium complex* o citomegalovirus (CMV) i una mica menys en altres com la pneumònia per *Pneumocystis carinii*. Aquestes diferències poden indicar que la recuperació immunològica no protegeix igualment enfront de totes les infeccions oportunistes, encara que també puguin influir-hi altres factors, com els diferents usos de profilaxi o els canvis diagnòstics o terapèutics.

Una gran proporció de les infeccions oportunistes que s'observen actualment apareixen en individus que no han estat diagnosticats encara d'infecció per l'HIV, en els que no accepten prendre tractament antiretroviral o en aquells que el tractament ha fracassat per mala adhesió, aparició de resistències o d'altres factors (6). D'aquests pacients, una considerable proporció no rep una adequada profilaxi per evitar l'aparició d'infeccions oportunistes.

Com més gran és la immunodepressió que pateixen els pacients infectats per l'HIV en fases avançades de la malaltia, major és la possibilitat de patir infeccions oportunistes (7). El recompte de limfòcits CD4 és el millor predictor de l'aparició d'infeccions oportunistes. Si bé el percentatge de CD4 és una dada més estable, en la pràctica es sol utilitzar el nombre absolut de CD4 per instaurar pautes de profilaxi i, més recentment, també per suspendre-les (7). Encara que els nivells de càrrega viral de l'HIV són un excel·lent marcador de progressió a sida (8), no s'ha establert adequadament la seva relació amb l'aparició d'infeccions oportunistes (9). Si bé algun estudi ha suggerit que la càrrega viral podia tenir un paper com a predictor independent de l'aparició d'infeccions oportunistes, diversos autors han observat que és fonamentalment el recompte de CD4 i no la càrrega viral –encara que sigui molt elevada– el que prediu millor l'aparició d'infeccions oportunistes, sobretot a curt termini (10).

És ben conegut que no totes les infeccions oportunistes apareixen davant del mateix grau d'immunodepressió. Així, mentre que infeccions

oportunistes com tuberculosi i candidiasi esofàgica poden aparèixer malgrat una immunitat relativament conservada ($CD4 >200/mm^3$), altres infeccions oportunistes com pneumònia per *P. carinii* i toxoplasmosi es presenten quan els CD4 són menors de $200/mm^3$ (el risc de toxoplasmosi augmenta si els CD4 són $<100/mm^3$) i altres com infeccions per *M. avium complex* o CMV només es presenten en pacients greument immunodeprimits ($CD4 <50/mm^3$) (11).

Les pautes de tractament antiretroviral de gran activitat permeten una recuperació, si més no parcial i sovint important, de la immunitat en una proporció substancial de pacients, fins i tot dels que prèviament presentaven una immunodepressió greu (12). Encara que el recompte de CD4 augmenti a vegades a les poques setmanes de tractament antiretroviral, és probable que es necessitin com a mínim de 3 a 6 mesos per recuperar la resposta específica enfront d'algunes infeccions, els clons de cèl·lules memòria de les quals, s'haguessin perdut com a conseqüència de la immunodepressió (13). En aquests casos, el temps necessari per a la recuperació de les cèl·lules *naïve* i la seva transformació en cèl·lules memòria després del contacte amb l'antigen fan que sigui prudent esperar alguns mesos per a la retirada de pautes de profilaxi.

La majoria d' infeccions oportunistes segueixen presentant les mateixes manifestacions clíniques que s'observaven abans de l'ús del tractament antiretroviral de gran activitat. Tanmateix, recentment s'han descrit quadres atípics en pacients que havien iniciat poques setmanes o mesos abans tractament antiretroviral de gran activitat.

PNEUMÒNIA PER *PNEUMOCYSTIS CARINII*

Actualment la pneumònia per *P. carinii* sol presentar-se en pacients que no prenen una profilaxi adequada o que desconeixen que estan infectats per l'HIV. En aquests pacients freqüentment és la forma de presentació. El risc d'un primer episodi de *P. carinii* quan el pacient no està en tractament antiretroviral i té un recompte de limfòcits CD4 $<200/mm^3$ al cap de

12 mesos és del 18% si el pacient és asimptomàtic i s'eleva al 44% si és simptomàtic (muguet, febre) (1).

Diagnòstic clínic

Quadre subagut (>7 dies) de tos no productiva, febrícula i dispnea progressiva. En la radiografia de tòrax sol observar-se un infiltrat intersticial o alveolointersticial difús.

Diagnòstic de laboratori

Es realitza en mostres respiratòries (esput induït, rentat broncoalveolar o biòpsia pulmonar). En casos de pneumocistosi disseminada es realitza en biòpsies d'altres òrgans. La visualització microscòpica es realitza amb tincions de plata-metenamina de Gomori, Giemsa, Diff-Quick, blau de toluidina, Gram-Wiegart, Papanicolau o calcofluor blanc, per immunofluorescència directa o indirecta amb anticossos monoclonals o per detecció de DNA mitjançant reacció en cadena de la polimerasa. La sensibilitat en l'esput induït és del 50% a 90% i en el rentat broncoalveolar del 80% a 90% amb les diferents tècniques. En pacients que prenen profilaxi amb pentamidina inhalada, la sensibilitat de les diverses tècniques està disminuïda (14).

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques en la pneumònia per *P. carinii* s'exposen a la Taula 1. Amb aquests règims s'aconsegueix la curació de més del 80% dels casos, inclosos els segons i tercers episodis (15).

TOXOPLASMOSI

La forma de presentació més freqüent és en forma d'encefalitis, però pot també causar pneumònia i afecció ocular. El diagnòstic de toxoplasmosi

TAULA 1.
Règims terapèutics en la pneumòmia per *P. carinii*.

Fàrmac	Durada	Comentaris
Primera elecció		
Cotrimoxazole (<i>Septirin</i> ® 100-800 mg sulfametoxazole, <i>Soltrim</i> ® 800 mg sulfametoxazole) 15-25 mg/kg/d en base a trimetoprim, en 3-4 preses, v.o. o i.v	21 d	Intolerància freqüent (25-50% de pacients); efectes gastrointestinals, exantema, supressió medul·lar, transaminitis
Malaltia greu		
Règims alternatius		
isotianat de pentamicina (<i>Pentacarinat</i> ®, 300 mg), 3-4 mg/kg/d en infusió i.v. lenta	21 d	Hipotensió, hiper i hipoglucèmia, fallada renal, supressió medul·lar, nàusees, vòmits, aturada cardíaca
Trimetrexat, 45 mg/m ² , i.v.+àcid folínic (<i>Lederfolin</i> ®, vial 350 mg) 80 mg/m ²	21 d	Supressió medul·lar, transaminitis, exantema, anafilàxia
Tractament adjuvant amb metilprednisolona (<i>Urbason</i> ®, 40 mg) 40 mg/12 h	5 d	Indicat si PO ₂ <70 mmHg
	descens en 14-21 d	
Malaltia moderada		
Clindamicina (<i>Dalacin</i> ®, 300 mg), 600 mg/6 h, i.v. o v.o.+primaquina (<i>Primaquine</i> ®, 150 mg) 15 mg/d v.o.	21 d	Diarrees, nàusees, vòmits, exantema, supressió medul·lar, metahemoglobinèmia, hemòlisi
Trimetoprim (<i>Tediprima</i> ®, 160 mg), 20 mg/kg/d, i.v. o v.o. (3-4 preses)+dapsona (<i>Sulfona</i> ®, 100 mg), 100 mg/d, v.o.	21 d	Exantema, nàusees, vòmits, metahemoglobinèmia, supressió medul·lar
Atovacuna (<i>Mepron</i> ®), suspensió 750 mg/12 h	21 d	Exantema, trasaminitis, neutropènia. S'ha de prendre amb aliments
Pentamicina aerosol (<i>Pentacarinat aerosol</i> ® 300 mg) 600 mg en 6 ml/d a passar en 20 minuts	21 d	Tos, broncospasme

cerebral en pacients amb sida sol establir-se basant-se amb les troballes clinicoradiològiques i amb la resposta al tractament, reservant-se la biòpsia cerebral per als casos en què no hi ha resposta al tractament durant 7 a 15 dies (1, 15).

Diagnòstic clínic

La forma de presentació més freqüent és en forma de massa cerebral i, per tant, el pacient presentarà signes neurològics focals d'evolució subaguda. En la TC cerebral es trobaran típicament lesions hipodenses múltiples que capten contrast en anell, de localització preferent en gànglis basals i a la unió corticosubcortical

Diagnòstic de laboratori

Estudi histopatològic de mostres de biòpsia cerebral, tinció amb immunoperoxidasa o aïllament per cultiu cel·lular. En LCR pot demostrar-se *Toxoplasma* per tinció de Wright-Giemsa. En sang o LCR pot aïllar-se per cultiu cel·lular, mentre que en LCR, sèrum o orina pot detectar-se antigen de *Toxoplasma*. En LCR pot detectar-se DNA del paràsit o producció intratecal d'anticossos específics. En cas de pneumònia pot visualitzar-se el paràsit per tinció de Giemsa o aïllar-se per cultiu cel·lular a partir de mostres respiratòries. Les tècniques serològiques no són d'utilitat ja que es tracta de la reactivació d'una infecció latent (14).

Tractament

El tractament de primera elecció és sulfadiazina (*Sulfadiazina*[®], 500 mg), 4-6 g/dia (4 preses) + pirimetamina (*Daraprim*[®], 25 mg), 50 mg/dia + àcid folínic (*Lederfolin*[®], 15 mg), 15 mg/dia, durant 6 a 8 setmanes.

El tractament de segona elecció és clindamicina (*Dalacin*[®], 300 mg), 600 mg/6 hores i.v. o v.o. + pirimetamina (*Daraprim*[®] 25 mg), 50 mg/dia + àcid folínic (*Lederfolin*[®], 15 mg), 15 mg/dia, durant 6 a 8 setmanes (15).

Com a alternatives poden també utilitzar-se claritromicina (*Klacid*[®], 500 mg), 500 mg/12 hores o azitromicina (*Zitromax*[®], 250 mg-1 g), 1200-

1500 mg/dia o atovacuona (*Mepron*[®]), 750 mg/12 hores + pirimetamina (*Daraprim*[®], 25 mg), 50 mg/dia + àcid folínic (*Lederfolin*[®], 15 mg), 15 mg/dia (15).

CRIPTOSPORIDIOSI I D'ALTRES PROTOZOOS

Diagnòstic clínic

Generalment *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia*, *Cyclospora*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* i *Blastomyces hominis* produeixen quadres d'enteritis o enterocolitis indistingible clínicament, i de forma molt menys freqüent afectació biliar o pulmonar (*Cryptosporidium*), i queratoconjuntivitis, hepatitis i infecció disseminada (*Microsporidia*).

Diagnòstic de laboratori

Cryptosporidium parvum

Examen directe de femta després d'utilitzar tècniques de concentració (MIF, mertiolat-iode-formol, formol-èter), flotació de Shearer o tincions àcid-alcohol resistents (Kinyoun, Ziehl-Neelsen modificat), auramina i safranina-blava de metilè o immunofluorescència indirecta o amb anticossos monoclonals de mostres fecals (14).

Isospora belli

Examen directe de femta després d'utilitzar tècniques de concentració i tincions de Kinyoun o altres àcid-alcohol resistents (14).

Microsporidia

Microscòpia electrònica i tinció tricròmica modificada de Weber i tincions de Giemsa, blau de toluïdina i hematoxilina-eosina. Amb aquestes tincions poden visualitzar-se amb microscòpia òptica (14).

Cyclospora cayetanensis

Examen directe de femta després d'utilitzar tècniques de concentració, tincions àcid-alcohol resistents i examen en fresc amb llum ultravioleta (14).

Altres protozoos

G. lamblia, *Entamoeba histolytica*, *B. hominis*: examen directe en fresc o amb tècniques de concentració, tinció d'hematoxilina fèrrica, detecció d'antigen de *G. lamblia* (ELISA, IFI), serologia per a *G. lamblia* i *E. histolytica* i tècniques de PCR o ELISA per diferenciar entamoebes (14).

Tractament

Les diverses opcions terapèutiques per a protozoos entèrics s'exposen a la Taula 2 (1, 15, 16).

LEISHMANIASI

Diagnòstic clínic

La leishmaniasi sol presentar-se en pacients immunodeprimits en la seva forma visceral (kala-azar), que cursa amb hepatosplenomegàlia i anèmia, encara que excepcionalment s'han descrit localitzacions poc freqüents (tracte gastrointestinal, pulmonar).

Diagnòstic de laboratori

Sol fer-se en aspirat medul·lar o en mostres de biòpsia de medul·la òssia, hepàtica, esplènica i sang perifèrica (*buffy coat*). El paràsit pot visualitzar-se microscòpicament mitjançant tinció de Giemsa o cultivar-se en medi de NNN (Novy-McNeal-Nicolle), *Drosophila* de Schneider o RPMI 1640. La serologia mitjançant IFI és una tècnica poc sensible. L'exploració d'elecció per al diagnòstic de leishmaniasi és l'aspirat medul·lar (14).

TAULA 2.

Tractament de les enteritis per protozoos en pacients amb sida.

Protozoo	Primera elecció	Alternatives	Comentaris
<i>Cryptosporidium</i>	Paromomicina (<i>Humatin</i> ®, 250 mg), 500 mg/6 h, v.o. Tractament antiretroviral de gran activitat	Azitromicina (<i>Zitromax</i> ®, 250 mg-1g), 900-1200 mg/d Anàleg de la somatostatina (octreòid, <i>Sandos-tatin</i> ®, 1 mg/5 ml), 100-500 µg/8 h, s.c.	La seva incidència ha disminuït amb el tractament antiretroviral de gran activitat i també hi ha una millora del quadre amb el tractament antiretroviral.
<i>I. belli</i>	Cotrimoxazole (<i>Septirin</i> ®, 100-800 mg sulfametoxazole), 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazole, 3-4 vegades/d, v.o., 10 d	Metronidazole (<i>Flagyl</i> ®, 250-500 mg), 750 mg/d, v.o., 10 d Furazolidina, 100 mg/6 h, v.o., 10 d Pirimetamina (<i>Daraprim</i> ®, 25 mg), 75 mg/d, v.o. 10 d	
<i>Microsporidia</i>	Albendazole (<i>Eskazole</i> ®, 400 mg), 400 mg/12 h, v.o., 4-8 setmanes Tractament antiretroviral de gran activitat		
<i>Cyclospora</i>	Cotrimoxazole (<i>Septirin</i> ®, 100-800 mg sulfametoxazole), 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazole, 3-4 vegades/d, v.o., 10 d		
<i>G. lamblia</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. nana</i> , <i>B. hominis</i>	Metronidazole (<i>Flagyl</i> ®, 250-500 mg), 250 mg/8 h, v.o. o i.v., 7-15 d	Furazolidina Tinidazole (<i>Triclam</i> ®, 500 mg) Quinaquina	Les recaigudes són freqüents

Tractament

El tractament de primera elecció és l'antimoni pentavalent (*Glucantime*[®], 1,5 g) 20 mg/kg/dia, i.m., durant 3-4 setmanes. Com a alternatives poden administrar-se amfotericina B (*Abelcet*[®], 5 mg/ml o *Ambisome*[®], 50 mg) 0,5 mg/kg (dosi total 1-1,5 g), pentamidina (*Pentacarina*[®], 300 mg), 3-4 mg/kg/dia i.v., durant 3 a 4 setmanes, al-lopurinol (*Zyloric*[®], 100 a 300 mg), 20 mg/kg/dia v.o. o espiramicina (*Dicorvir*[®], 500 mg), 1 g/6 a 8 hores v.o. La resposta inicial sol ser favorable, però les recidives són molt freqüents i és necessari establir profilaxi secundària. La toxicitat dels tractaments per a la leishmaniasi és elevada i, per tant, és convenient monitorar els enzims pancreàtics i vigilar la toxicitat cardíaca i renal (17).

INFECCIONS FÚNGIQUES

Gènere *Candida*

La manifestació mucocutània més freqüent en pacients amb infecció per l'HIV és la candidiasi orofaríngia. La vulvovaginitis candidiàsica passa amb més freqüència i gravetat en dones amb infecció per l'HIV. El diagnòstic de la candidiasi orofaríngia i vulvovaginal és fonamentalment clínic, mentre que la candidiasi esofàgica o pulmonar requereixen evidència d'invasió histològica.

Diagnòstic de laboratori

Examen en fresc o amb KOH de mostres sospitoses, tinció de plata-metenamina de Gomori, Giemsa, Gram o PAS. Si existeix la sospita de candidiasi sistèmica, es procedeix a la detecció d'antigen en sèrum, orina, LCR i d'altres líquids. El cultiu i identificació és imprescindible per determinar l'espècie i efectuar estudis de sensibilitat *in vitro* (18).

Tractament

Les diverses opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 3 (15, 19).

TAULA 3.

Tractament de les infeccions fúngiques més freqüents.

Infecció	Fàrmac	Durada	Efectes adversos	Comentaris
			Candidiasi	
Candidiasi oral	Nistatina (<i>Mycostatin</i> ®, 100-500 MU) suspensió oral, miconazole gel oral (<i>Daktarin</i> ®, 20 mg/ml), amfotericina oral	Variable		Pot precisar tractament sistèmic
Esofagitis	Fluconazole (<i>Diflucan</i> ®, 50-200 mg), 200-400 mg/d		Nàusees, trasaminitis	En pacients molt immunodeprimits, la recaiguda és la regla i pot precisar-se tractament de manteniment
	Ketoconazole (<i>Parlungo</i> ®, 200-400 mg), 400-600 mg/d		Nàusees, hepatitis, trombopènia, exantema	
	Itraconazole (<i>Sporanox</i> ®, 100 mg), 200-400 mg/d	7-14 d	Nàusees, trasaminitis	
	Amfotericina (<i>Abelcet</i> ®, 5 mg/ml o <i>Ambisome</i> ®, 50 mg), 0,3-0,5 mg/kg/d (dosi total 150-300 mg)		Nàusees, vòmits, exantema, supressió medullar, fallada renal, hipocalcèmia	
			Criptococosi	
Meningitis	Amfotericina B (<i>Abelcet</i> ®, 5 mg/ml o <i>Ambisome</i> ®, 50 mg), 0,7 mg/kg/d, i.v. + flucitosina (<i>Ancotil</i> ®, 500 mg), 25 mg/kg/6 h, v.o. continuar amb fluconazole (<i>Diflucan</i> ®, 50-200 mg), 400 mg/d, v.o. 8 setmanes o itraconazole (<i>Sporanox</i> ®, 100 mg), 200 mg/12 h, v.o.	2 setmanes	Nàusees, vòmits, exantema, supressió medullar, fallada renal, hipocalcèmia	La recidiva és la regla i es precisa tractament de manteniment. Les preparacions liposomals d'amfotericina redueixen el risc de nefrotoxicitat

Gènere *Cryptococcus*

Diagnòstic clínic

La meningoencefalitis subaguda és la forma de presentació més freqüent, encara que dos terços dels pacients tenen disseminació extrameningítica. Des d'un punt de vista clínic, el quadre és indistingible d'altres meningoencefalitis subagudes causades per d'altres gèrmens.

Diagnòstic de laboratori

Visualització mitjançant tècniques de contrast negatiu com la tinta xinesa (sensibilitat al voltant del 30%) o coloracions específiques com la del mucicarmí de Mayer. La detecció d'antígens capsulars mitjançant partícules de làtex sensibilitzades té una alta sensibilitat (>90%) i serveix de control terapèutic. El cultiu és positiu a les 24 a 72 hores (18).

Tractament

Les diverses opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 3 (15, 19).

INFECCIONS VÍRIQUES

Virus de l'herpes simple

El diagnòstic d'aquesta infecció es realitza sempre basant-nos en criteris clínics, però en alguns casos la presentació atípica o la gravetat del quadre fan aconsellable la seva confirmació mitjançant proves de laboratori.

Diagnòstic de laboratori

Mitjançant tincions convencionals (Papanicolau, Tzanck) o immunofluorescència (directa o indirecta) amb anticossos monoclonals que permet, a més, la tipificació de l'HIV. El cultiu en línies cel·lulars és el mètode més sensible

i el 80% dels positius es detecten en les primeres 72 hores. Els mètodes d'amplificació d'àcids nucleics no són indicats, excepte en les infeccions de l'SNC. Les proves serològiques no tenen utilitat diagnòstica (20).

Tractament

Les diverses opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 4 (15).

Virus varicel·la zòster

Diagnòstic clínic

No sol oferir problemes tant en la seva presentació varicel·lar com en el cas de l'herpes zòster. L'aparició de lesions en tots els estadis evolutius (des de vesícules a crostes) en el primer cas, i l'aparició de vesícules sobre fons eritematós de distribució dermatòmica no solen oferir dubtes diagnòstics.

Diagnòstic de laboratori

Examen directe d'exsudats, raspats i frotis amb tinció mitjançant IFI. El cultiu viral és molt poc útil per la labilitat del virus. L'amplificació d'àcids nucleics mitjançant PCR és molt útil per al diagnòstic de les infeccions de l'SNC, però no està justificada la seva utilització en el diagnòstic de les lesions mucocutànies (20).

Tractament

Les diverses opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 4 (15).

Virus JC

El diagnòstic de presumpció de la leucoencefalopatia multifocal progressiva és un diagnòstic clinicoradiològic.

TAULA 4.
Tractament de les infeccions víriques més freqüents en pacients amb sida.

Virus	Tractament d'elecció	Durada	Alternatives	Comentaris
Herpes simple	Aciclovir (Zovirax [®] , 200-800 mg), 200 mg 5 vegades/d, v.o. o 10 mg/kg/8 h (vial 250 mg), i.v.	5-7 d	Famciclovir (Famvir [®] , 250 mg), 250 mg/12 h Valaciclovir (Valtrex [®] , 500 mg), 500 mg/12 h	En casos greus aciclovir 15 mg/kg d, i.v. Foscarnet en herpes resistents
Herpes zòster	Aciclovir (Zovirax [®] , 200-800 mg), 800, mg v.o., 5 vegades/d	5-7 d	Famciclovir (Famvir [®] , 250 mg), 250 mg/8 h v.o. o 750 mg en una sola presa	Foscarnet (Foscavir [®] , vial 6 g) en herpes resistents
Citomegalovirus	Ganciclovir (Cymevene [®] , vial 500 mg), 5 mg/kg/12 h, i.v.	14-21 d	Foscarnet (Foscavir [®] , vial 6 g), 60 mg/kg/8 h, i.v. o 90 mg/kg/12 h, i.v. cidofovir, 5 mg/kg/setmana (+probenecid)	Neutropènia i anèmia amb ganciclovir (pot precisar G-CSF) Nefrotoxicitat, hipomagnesèmia, hiperlipèmia i hipocalcèmia i hipofosfatèmia, hipokalièmia, nàusees, vòmits, ulceració genital amb foscarnet Nefrotoxicitat amb cidofovir
Papava virus JC	Tractament antiretroviral de gran activitat amb inhibidors de proteasa		Cidofovir (en estudi)	

Diagnòstic clínic

El pacient sol presentar dèficits neurològics focals acompanyats o no de dèficits visuals i convulsions. En la ressonància magnètica nuclear cerebral solen observar-se lesions hipointenses en les seqüències T2 i hiperintenses en les seqüències T1, de localització subcortical amb predilecció per afectar els lòbuls parietals.

Diagnòstic de laboratori

L'opció diagnòstica més real la constitueixen els mètodes d'amplificació del DNA, que poden aplicar-se sobre material de biòpsia o necròpsia o sobre l'LCR que constitueix un material més accessible. La seva sensibilitat és d'un 60% a 70% i el seu valor predictiu positiu del 100%. La serologia, l'examen directe i el cultiu no són útils des del punt de vista diagnòstic (20).

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 4 (15).

Citomegalovirus

Diagnòstic clínic

La presentació clínica de la infecció per CMV en pacients amb infecció per l'HIV sovint resulta inespecífica, amb la notable excepció de la retinitis en què, depenent de la zona afectada, la pèrdua de visió pot ser un element d'alerta diagnòstica. En la major part de la resta de casos, el clínic s'enfrontarà sovint amb el dilema de distingir la simple infecció activa asimptomàtica d'aquelles en què el quadre clínic es pot atribuir a la pròpia infecció viral.

Diagnòstic de laboratori

La detecció directa del virus o dels seus antígens mitjançant tècniques citològiques i histològiques es correlaciona amb l'afectació d'un òrgan

determinat, encara que la seva sensibilitat sol ser baixa. La sensibilitat pot augmentar si s'utilitzen tècniques immunohistoquímiques. La prova de l'antigenèmia pp65 de CMV detecta aquest antigen en els leucòcits de sang perifèrica i és una tècnica ràpida, senzilla i fiable. El cultiu és la tècnica de referència però la seva sensibilitat pot ser insuficient en alguns tipus de mostres (biòpsies, LCR), ja que si bé és adequada en sang, no ho és en orina i mostres respiratòries. Una variant del cultiu és la tècnica de centrifugació-cultiu (*shell vial*), que utilitza anticossos monoclonals per detectar antigens primerecs. És sensible, amb una especificitat del 100% i ràpida (<24 hores). La quantificació directa del genoma del CMV en sang sense amplificació prèvia és reproduïble, fiable i vàlida com a mesura de la càrrega viral (20).

La distinció entre infecció i malaltia per CMV no resulta fàcil, atès que l'aïllament o detecció en mostres perifèriques (orina, saliva, mostres del tracte respiratori superior) té una significació molt baixa, mentre que en el rentat broncoalveolar només té un valor limitat. La detecció en biòpsies té valor predictiu positiu, però no tant negatiu, i la interpretació d'un resultat quantitatiu en sang com a element predictor de la malaltia resulta controvertida (15, 21).

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 4 (15).

INFECCIONS BACTERIANES

***Mycobacterium tuberculosis* i micobacteris no tuberculosos**

Diagnòstic clínic

La infecció per *M. tuberculosis* es presenta en els pacients amb infecció per l'HIV en la seva forma pulmonar i amb gran freqüència amb formes

extrapulmonars que inclouen afectació ganglionar, meníngia, òssia, hepàtica i d'altres. El diagnòstic de sospita de la forma pulmonar i de la forma ganglionar és clinicoradiològic, mentre que d'altres formes de tuberculosi es presenten amb un quadre clínic molt més inespecífic. Les micobacteriosis per micobacteris no tuberculosos es presenten fonamentalment com a infeccions disseminades (com és el cas de *M. avium-intracellulare* i *Mycobacterium genavense*, fonamentalment) o amb afectació pulmonar predominant (*Mycobacterium kansasii*, *Xenopii*, *Gordone*). No existeixen signes clínics específics per a aquests micobacteris.

Diagnòstic microbiològic

La selecció de mostres per estudi microbiològic dependrà de la clínica del pacient. L'estudi de mostres respiratòries és fonamental per al diagnòstic de *M. tuberculosis*, però la seva utilització, igual que la femta, per al diagnòstic de *M. avium-intracellulare* és controvertit, ja que pot tractar-se d'una contaminació. La sospita d'infecció disseminada requereix el cultiu de mostres estèrils, la millor és la sang (un únic hemocultiu té una sensibilitat del 90% a 95%) (22). La medul·la òssia és la mostra de més rendiment diagnòstic després de la sang. Les mostres biòpsiques de ganglis limfàtics, melsa i fetge poden ser també d'utilitat diagnòstica. Les tècniques microscòpiques posen en evidència la característica àcid-alcohol resistent dels micobacteris mitjançant tincions com la de Ziehl-Neelsen o la fluorescent amb auramina-rodamina. La seva sensibilitat és menor a la del cultiu però té una elevada especificitat (22). La recuperació òptima dels micobacteris precisa de la combinació d'un medi sòlid (Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10 i 7H11) i un líquid. Entre els últims la introducció del sistema radiomètric Bactec millora la recuperació de micobacteris i disminueix de forma consistent el seu temps de detecció. La identificació dels micobacteris sol realitzar-se mitjançant sondes d'àcids nucleics, que permeten identificar de manera ràpida (2 hores) i específica, el complex *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. avium* i *M. kansasii* (22). Les tècniques d'amplificació genòmica poden utilitzar-se de manera

directa en les mostres per a estudi, però la seva amplificació pràctica sistemàtica no es recomana de forma universal. Es recomana la realització de proves de sensibilitat en els aïllaments inicials de tots els pacients (22).

Tractament

S'esquematitza a la Taula 5 (23, 24). En situacions d'alta prevalença de resistència a la isoniazida (>4%), de tractament tuberculós previ i d'exposició coneguda a un cas de tuberculosi resistent a isoniazida, es recomana l'addició d'un quart fàrmac fins a disposar de l'antibiograma. Si no s'inclou isoniazida o rifampicina, el tractament ha de prolongar-se 18 mesos. Les rifamicines acceleren el metabolisme dels inhibidors de la proteasa i dels inhibidors de la transcriptasa inversa no nucleòsids, podent donar com a resultat nivells subterapèutics d'aquests en sang (23). A la vegada, aquests inhibidors retarden el metabolisme de les rifamicines incrementant els seus nivells sanguinis. La rifabutina és un inductor menys potent del citocrom P450 que la rifampicina, mantenint una activitat similar a aquesta enfront de *M. tuberculosis*.

Salmonella spp.

Diagnòstic clínic

Bacterièmia i sepsi, enterocolitis. Infreqüentment metàstasis òssies.

Diagnòstic microbiològic

Hemocultiu, coprocultiu (no distingeix entre portador i pacient). El diagnòstic serològic enfront de salmonel·les tifoparatífiques tenen poca utilitat per la seva baixa especificitat.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

TAULA 5. Tractament de les infeccions per micobacteris en pacients amb sida.

Micobacteri	Tractament d'elecció	Alternatives	Comentaris
<i>M. tuberculosis</i>	isoniazida (Cemidor [®] , 50-150 mg), 5 mg/kg/d, v.o. (màxim 300 mg/d) 6-9 mesos + rifampicina (Rifalidin [®] , 300-600 mg), 10 mg/kg/d v.o. (màxim 600 mg/d) o rifabutina (Ansatisipin [®] , 150 mg), 150 mg/d, 6-9 mesos + pirazinamida (Pirazinamida [®] , 250 mg), 30 mg/kg/d, v.o., 2 mesos ± etambutol (Myambutol [®] , 400 mg), 15-25 mg/kg/d, v.o.	Pot realitzar-se pauta d'INH+RIF+PZA els 2 primers mesos i seguir tractament directament observat, 2-3 d a la setmana amb INH (Cemidor [®] , 50-150 mg), 15 mg/ kg (màxim 900 mg) +rifampicina (Rifalidin [®] , 300-600 mg), 10 mg/kg (màxim, 600 mg) o rifabutina (Ansatisipin [®] , 150 mg), 5 mg/kg, v.o. (màxim 300 mg), amb una durada total de 6-9 mesos.	TBC en pacients amb TARV: INH+RFB+PZA+ETB 2 mesos i seguir amb INH+RBT 7 mesos més. Tractament antiretroviral concomitant: IDV, NFV, APV, NVP o EFV. TBC en pacients sense TARV: RIF+INH+PZA +ETB 2 mesos i després substituir RIF per RBT fins a 6-9 mesos. Dosis de fàrmacs antiretrovirals usats concomitantment amb RFB: RFB 150 mg/d, IDV: 1000-1200 mg/8 h, NFV: 750-1000 mg/8 h, APV: 1200 mg/12 h, Saquinavir soft gel (Fortovase): 1200 mg/8 hores. NVP: les mateixes dosis de RBT, EFV augmentar dosi a 450 mg/d. Està contraindicat l'ús de RBT amb ritonavir (Novir [®]), saquinavir hard gel (Invirase [®]) i delavirdina (Rescriptor [®]). Uvèitís amb la utilització de RBT.
<i>M. avium-intracellulare</i>	Clarithromicina (Klacid [®] , 250-500 mg), 500 mg/12 h, v.o.+ etambutol (Myambutol [®] , 400 mg), 15 mg/ kg/d, v.o.+ rifabutina (Ansatisipin [®] , 150 mg), 300 mg/d (150 mg/d amb IP).		
<i>M. kansasii</i>	Rifampicina (Rifalidin [®] , 300-600 mg), 10 mg/kg/d+isoniazida (Cemidor [®] , 50-150 mg), 5 mg/kg/d+etambutol (Myambutol [®] , 400 mg), 25 mg/kg/d, 18 mesos, amb o sense estreptomicina (Estreptomicina Cepa [®] 1 g), 1 g/d i.m., 2 d/setmana, els 3 primers mesos.	Fluoroquinolones, sulfametoxazole (Gantanol [®] , 500 mg), etionamida (Trecator-sc [®] , 250 mg), cicloserina (Seromycin [®] , 125-500 mg) i amikacina (Biclin [®] , 125-500 mg).	No es recomana l'administració concomitant de claritromicina i EFV.

IP: inhibidor de proteasa, INH: isoniazida, RIF: rifampicina, PZA: pirazinamina, TBC: tuberculosi, TARV: tractament antiretroviral, RBT: rifabutina, IDV: indinavir (Crixivan[®]), NFV: nefelnavir (Viracept[®]) APV: amprenavir (Agenerase[®]), NVP: nevirapina (Viramune[®]), EFV: efavirenz (Sustiva[®]).

*Rifater conté 50 mg d'isoniazida, 300 mg de pirazinamida i 120 mg de rifampicina. Rifinat[®] conté 150 mg de isoniazida i 300 g de rifampicina.

TAULA 6.

Tractament de les infeccions bacterianes més freqüents en pacients amb infecció per l'HIV.

Bacteri	Tractament d'elecció	Alternatives
<i>Salmonella</i> spp.	Ciprofloxacina (Baycip [®] , 250-750 mg), 200 mg/12 h, i.v. o 750 mg/12 h, v.o., 2 setmanes	Ampicil·lina (Britaperin [®]), 12 g/d i.v. o 1 g/6 h, v.o., 2 setmanes Cotrimoxazole (Septirin [®] Soltrim [®]) 320-640 mg/d de timetoprim i 1600-3200 mg/d de sulfametoxazole i.v. o v.o.
<i>Shigella</i> spp.	Ciprofloxacina (Baycip [®] , 250-750 mg), 750 mg/12 h, v.o., 2 setmanes	Ceftriaxona (Rocefalin [®]), 1 g i.m., 2 setmanes Ceftriaxona (Rocefalin [®]), 1 g/d i.v. o i.m., 2 setmanes Cotrimoxazole (Septirin [®]) Ampicil·lina (Britaperin [®])
<i>Campylobacter</i> spp.	Eritromicina (Pantomicina [®] , 500 mg o vial 1 g), 2 g/d i.v. o v.o., 5-7 d	Ciprofloxacina (Baycip [®]), 200 mg/12 h, i.v. o 750/12 h, v.o., 7-15 d Azitromicina (Zitromax [®]) Tetraciclina Clidamicina (Dalacin [®]) Ampicil·lina (Britaperin [®])
<i>C. difficile</i>	Metronidazole (Flagyl [®] , 250-500 mg), 250 mg/6 h o 500 mg/8 h, v.o., 10-14 d	Vancomicina (Diatracin [®]), 125 mg/6 h, v.o., 10-14 d
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona (Rocefalin [®] , 250 mg-1 g), 1-2 g/d i.m. o i.v. Penicil·lina G sòdica (Penileve [®] , 0,6-10 MU), 6-12 MU/d, i.v. o penicil·lina procaina (Farmaproina [®] , 0,6-1,2 MU), 1,2 MU/12 h i.m. o amoxicil·lina (Clamoxyl [®] , 250-750 mg), 1 g/8 h, v.o., 10 d	Eritromicina (Pantomicina [®]) Vancomicina (Diatracin [®])
<i>S. aureus</i>	Cloxacil·lina (Orberin [®] , 500 mg, vial 500 mg o 1 g), 2 g/4 h, i.v., 2 setm. Endocarditis esquerra: cloxacil·lina (Orberin [®]) 4 setmanes+gentamicina (Gevramycir [®] , 20-240 mg) 4 mg/kg/d, dosi única diària, 2 setmanes Endocarditis tricuspide: cloxacil·lina, 2 g/4 h i.v., 2 setmanes ± gentamicina 4 mg/kg, dosi única diària, els 3 primers dies o cloxacil·lina + gentamicina (les mateixes dosis), ambdues 2 setmanes	Vancomicina (Diatracin [®]), 1 g/12 h i.v. (màxim 2 g/d), 2 setmanes Endocarditis: vancomicina (Diatracin [®]) 4 setmanes+gentamicina (Gevramycir [®]) 4 mg/kg/d, dosi única diària, 2 setmanes Ciprofloxacina (Baycip [®])+rifampicina (Rifalidin [®])

<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima (Fortam [®] , 500 mg-1, 2 g), 1-2 g/8 h i.v. ± amikacina (Biclin [®] , 125-500 mg), 15 mg/kg/d (en dues dosis) i.v.	Ciprofloxacina (Baycip [®]), 200 mg/12 h i.v. o 750 mg/12 h, v.o.
<i>N. asteroides</i>	Sulfadiacina (Sulfadiazina [®] , 500 mg), 4-6 g/d, alguns mesos Cotrimoxazole (Septin [®] , Soltrim [®]) 20 mg/kg/d de trimetoprim i 100 mg/kg/d de sulfametoxazole, v.o., alguns mesos Imipenem (Tienam [®] , 500 mg)/cefalosporina de 3 ^a generació + cotrimoxazole (Septin [®] , Soltrim [®] alguns mesos	Ampicil·lina (Britapen [®]) Amikacina (Biclin [®]) Eritromicina (Pantomicina [®]) Clindamicina (Klacid [®]) Minociclina (Minocin [®])
<i>R. equi</i>	Vancomicina (Diatracin [®] , 500 mg, 1 g), 1 g/12 h i.v. + eritromicina (Pantomicina [®]), 500 mg/6 h ± rifampicina (Rifalidri [®]), 600 mg/d v.o. amb eritromicina rifampicina durant alguns mesos	Ciprofloxacina (Baycip [®]) Eritromicina (Pantomicina [®]) Drenatge quirúrgic en alguns casos
<i>T. pallidum</i>	Lues primària i secundària: penicil·lina G benzatina (Benzetacil [®] , 0,6-1,2-2,4 MU), 2,4 MU, i.m. dosi única Lues latent: penicil·lina G benzatina (Benzetacil [®]), 7,2 MU (2,4 MU/setmana, 3 setmanes, i.m.) Neurolues: penicil·lina G sòdica (Penilevel [®]), 12-24 MU/d, i.v. (2-4 MU/4 h) 14 d o penicil·lina G procaina (Farmaproina [®]), 2,4 MU im + probenecid, 500 mg/d, 14 d Qualsevol de les dues pautes seguida per penicil·lina G benzatidina (Benzetacil [®]), 2,4 MU, i.m. Eritromicina (Pantomicina [®]) 2 g d v.o. o i.v. o doxiciclina (Vibracina [®] , 100 mg), 100 mg/12 h, durant 4-6 setmanes	Lues primària i secundària (sense neurolues): ceftriaxona (Rocefa·lin [®]), 1 g/24-48 h, i.m., 5-10 dosis en lues precoç Al·lèrgia a penicil·lina: doxiciclina (Vibracina [®]) 100 mg/12 h v.o., 3 setm. Lues latent: amoxicil·lina (Clamoxyl [®]), 2 g v.o. + probenecid 500 mg/8 h, 14 d Neurolues: ceftriaxona (Rocefa·lin [®]) 1 g/d, i.m. 14 d doxiciclina (Vibracina [®]), 200 mg/12 h, v.o. 3 setmanes
<i>Bartonella</i> spp. (<i>henselae</i> i <i>quintana</i>)	Eritromicina (Pantomicina [®]), 2 g/d v.o. o i.v. Doxiciclina (Vibracina [®]), 100 mg/12 h, 4-6 setmanes	Rifampicina (Rifalidri [®]) – Azitromicina (Zitromax [®]) – Claritromicina (Klacid [®]) – Ciprofloxacina (Baycip [®])
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicil·lina (Britapen [®] , 500 mg-1 g; vial 500 mg), 200 mg/kg/d, i.v. + gentamicina (Gevramycin [®]) 1 mg/kg/ 8 h o 4 mg/kg/d, dosi única diària 2-4 setmanes. Si encefalitis o endocarditis 6 setmanes	Cotrimoxazole (Septin [®] , Soltrim [®]) 20 mg/kg/d, v.o. de trimetoprim Penicil·lina (Penilevel [®]) (dosis elevades) Vancomicina (Diatracin [®])

***Shigella* spp.**

Diagnòstic clínic

Enterocolitis, proctitis.

Diagnòstic microbiològic

Coprocultiu.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

***Campylobacter* spp.**

Diagnòstic clínic

Gastroenteritis, bacterièmia, periodontitis (*C. rectus*).

Diagnòstic microbiològic

Cultius en medis selectius (sang i femta). Serologia de poca utilitat.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Clostridium difficile

Diagnòstic clínic

L'espectre clínic va des de portador asimptomàtic a colitis per antibiòtics, colitis pseudomembranosa (soques toxigèniques) i colitis fulminant amb megacòlon tòxic.

Diagnòstic microbiològic

Coprocultiu, detecció de toxines mitjançant enzimoimmunoanàlisi.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Streptococcus pneumoniae

Diagnòstic clínic

Pneumònia, sepsi amb o sense metàstasi, meningitis, otitis, sinusitis, bronquitis.

Diagnòstic microbiològic

Hemocultiu, cultiu de líquids estèrils, exsudats, esput, rentat brocoalveolar. Detecció d'antígens (coaglutinació, làtex, contraimmunolectroforesi).

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Haemophilus influenzae

Diagnòstic clínic

Otitis, sinusitis, bronquitis, pneumònia.

Diagnòstic microbiològic

Cultius en medis amb hemina i CO₂. Detecció d'antígens (coaglutinació, làtex, contraimmunolectroforesi).

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Staphylococcus aureus

Diagnòstic clínic

Infeccions de la pell i parts toves, pneumònia, sepsi amb o sense metàstasi (osteïtis, artritis, endocarditis, abscessos). Malalties per toxines (síndrome de la pell escaldada, síndrome del "shock" tòxic, gastroenteritis).

Diagnòstic microbiològic

Cultius.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Pseudomonas aeruginosa

Diagnòstic clínic

Otitis externa i otitis externa maligna, foliculitis, traqueobronquitis, infeccions nosocomials (urinària, pulmonar, bacterièmia, meningitis i sepsi amb o sense metàstasi).

Diagnòstic microbiològic

Cultiu.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Nocardia asteroides

Diagnòstic clínic

Afecció pulmonar d'evolució subaguda (pneumònia, abscess, empiema), infeccions de ferides cutànies, abscessos cerebrals.

Diagnòstic microbiològic

Cultiu. Hemocultiu en medi bifàsic o pel mètode de lisi-centrifugació.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Rhodococcus equi

Diagnòstic clínic

Pneumònia necrosant crònica, metàstasis extrapulmonars (abscessos cerebrals, subcutànies), infecció cutània i de ferides, bacterièmia, infeccions de catèter.

Diagnòstic microbiològic

Cultiu.

Tractament

El tractament s'esquematitza a la Taula 6 (1, 15).

Treponema pallidum

Diagnòstic clínic

Lesió cutània (xancre) amb adenopaties regionals (sífilis primària). En cas de sífilis secundària, disseminació sistèmica amb febre, exantema, lesions en mucoses, poliadenopaties, faringitis, afecció multiorgànica (SNC, fetge, ronyons, articulacions i ossos). En cas de sífilis terciària, afecció de l'SNC i/o de l'aorta, i formació de granulomes (gomes) en ossos, teixits tous o en qualsevol altre òrgan.

Diagnòstic microbiològic

Examen amb microscopi de camp obscur o immunofluorescència directa de mostres de lesions (sífilis primària). Serologia (sífilis secundària i terciària).

Tractament

El tractament s'esquematitza a la Taula 6 (1, 15).

***Bartonella* spp. (*henselae* i *quintana*)**

Diagnòstic clínic

Agiomatosi bacil·lar.

Diagnòstic microbiològic

Hemocultiu pel mètode de lisi-centrifugació i incubació prolongada. Serologia i proves de reacció en cadena de la polimerasa. Identificació de bacils mitjançant tincions de plata (Whartin-Starry) o immunofluorescència directa.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

Listeria monocytogenes

Diagnòstic clínic

Meningitis, rombencefalitis, bacterièmia, abscessos cerebrals, endocarditis, hepatitis i colecistitis.

Diagnòstic microbiològic

Cultius.

Tractament

Les diferents opcions terapèutiques s'esquematitzen a la Taula 6 (1, 15).

BIBLIOGRAFIA

1. Clifford, D., Lane, H., Laughon, B.E. i cols. *Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections*. Ann Intern Med 1994; 120: 945-955.
2. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1999; 48.
3. Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C. i cols. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
4. Giorgi, J., Majchrowicz, M.A., Johnson, T.D., Hultin, P., Matud, J., Detels, R. *Immunologic effects of combined protease inhibitor and reverse transcriptase inhibitor therapy in previously treated chronic HIV-1 infection*. AIDS 1998; 12: 1833-1844.
5. Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T.L. i cols. *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1*. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998; 352: 1725-1730.

6. Fätkenheuer, G., Theisen, A., Rockstroh, G. i cols. *Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients.* AIDS 1997; 11: F113-F116.
7. Kaplan, J.E., Masur, H., Holmes, K.K. i cols. i el USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: An overview.* Clin Infect Dis 1995; 21(Suppl. 1): S12-S31.
8. Mellors, J.W., Rinaldo, C.R., Gupta, P., White, M., Todd, J.A., Kingsley, L.A. *Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma.* Science 1996; 272: 1167-1169.
9. Lyles, R.H., Chu, C., Mellors, J.W. i cols. *Prognostic value of plasma HIV RNA in the natural history of Pneumocystis carinii pneumonia, cytomegalovirus and Mycobacterium avium complex.* AIDS 1999; 13: 341-349.
10. Crow, S.M., Carlin, J.B., Stewart, K.L., Lucas, C.R., Holy, J.F. *Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons.* J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4: 770-776.
11. Miró, J.M., Buira, E., Mallolas, J. i cols. *Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por VIH.* Med Clin (Barc) 1994; 102: 566-570.
12. Connors, M., Kovacs, J.A., Krevat, S. i cols. *HIV infection induces changes in CD4+ cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies.* Nat Med 1997; 3: 533-540.
13. Gorochov, G., Neumann, A.U., Kereveur, A. i cols. *Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy.* Nat Med 1998; 4: 215-221.
14. García, L.S., Bruckner, D.A. *Diagnostic Medical Parasitology.* 3a ed. ASM Press, Washington 1997.
15. Weller, I.V.D., Williams, I.G. *Treatment of infections.* BMJ 2001; 322: 1350-1354.
16. Carr, A., Marriott, D., Field, A., Vasak, E., Cooper, D.A. *Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy.* Lancet 1998; 351: 256-261.
17. Alvar, J., Canavate, C., Gutiérrez-Solar, B. i cols. *Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years.* Clin Microbiol Rev 1997; 10: 298-319.

