

REPORTE DE CASO

Enfermedad Diseminada por *Mycobacterium avium* en Paciente Infectado por el VIH. A Propósito de un Caso y Revisión de la Literatura

Alicia Beteta López, M.D., Sonia Casallo Blanco, M.D.,
Lorena Vega Prado, M.D., M^a José Martín Barranco, M.D.

RESUMEN—Presentamos un caso de infección diseminada por *Mycobacterium avium* con afectación hepática en un paciente diagnosticado de SIDA quince años antes. Las infecciones por *Mycobacterium avium* complex (MAC) son una complicación frecuente en los pacientes infectados por el VIH, causando una importante morbi-mortalidad. Desde la llegada del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) frente al VIH, las tasas de infecciones producidas por MAC han disminuido significativamente; sin embargo, a pesar de que el TARGA ha alterado la frecuencia y el desenlace de estas infecciones, MAC sigue siendo una complicación importante en el SIDA. Se discute la microbiología de este microorganismo, así como se revisa la epidemiología, factores de riesgo, presentaciones clínicas, métodos diagnósticos y opciones terapéuticas actuales de las infecciones por MAC.

PALABRAS CLAVE—*Mycobacterium avium* complex, VIH, TARGA.

DISSEMINATED MYCOBACTERIUM AVIUM DISEASE IN A HIV-INFECTED PATIENT. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT—We report a case of disseminated *Mycobacterium avium* infection with hepatic involvement in a patient diagnosed with AIDS fifteen years ago. *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection is a common complication in HIV-infected patients, causing an important morbi-mortality. Since the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), the rate of MAC infection has declined substantially; however, although HAART has altered the frequency and outcome of these infections, MAC remains an important complication of AIDS. We discuss the microbiology of this organism and review the epidemiology, risk factors, clinical presentations, diagnostic methods and current therapeutic options on MAC infections.

KEY WORDS—*Mycobacterium avium* complex, HIV, HAART.

MEDICRIT 2009; 6(1):46-53

Medicrit © 2009. Derechos Reservados.

Dra. Alicia Beteta López y Dra. Lorena Vega Prado: Sección de Microbiología; — Sonia Casallo Blanco y Dra. M^a José Martín Barranco: Servicio de Medicina Interna. Hospital Ntra Sra del Prado. Toledo, España. *Correspondencia*: Dra. Alicia Beteta López. Hospital Nuestra Señora del Prado. Ctra Madrid km 114. 45600 Talavera de la Reina. Toledo, España. Teléfono: 925 80 36 00 ext. 86004. Correo electrónico: alicia.beteta@hotmail.com.
MEDICRIT 2009; 6(1):46-53 NLMID: 101253595 Incluida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA. Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIOMED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a: ediciones@medicrit.com

DESDE LA EPIDEMIA DEL SIDA, LA infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) se ha convertido en una complicación frecuente causante de una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH. A partir de la incorporación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) frente al VIH, las tasas de infecciones producidas por MAC han disminuido significativamente, al igual que la incidencia de otras infecciones oportunistas. Sin embargo, los pacientes con infección por VIH e inmunodepresión avanzada que no reciben o toleran el TARGA aún presentan un elevado riesgo de infección por MAC.¹

CASO CLÍNICO

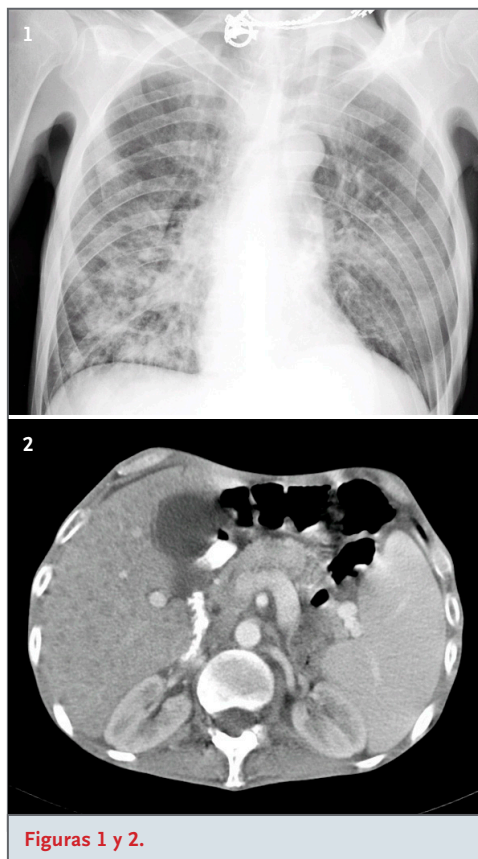
Presentamos el caso de un varón de 50 años que acudió a urgencias por marcado empeoramiento y deterioro físico en el último año. El paciente refería anorexia extrema, caquexia, imposibilidad para la deambulacion y bipedestacion, disnea y mínima expectoración. Como antecedentes personales destacaban: bebedor de 4 cervezas al día, ex ADVP desde hace 8 años, en tratamiento con metadona, traumatismo en ojo derecho con pérdida de visión, VIH positivo diagnosticado en prisión hacía 15 años sin recibir nunca tratamiento antirretroviral, y en los últimos cinco meses había presentado lesiones herpéticas en miembro inferior izquierdo.

En la exploración física presentaba: temperatura de 36.3 °C, tensión arterial 84/60 mmHg y un peso de 40 kg, mal estado general, palidez de piel y mucosas. En la auscultación pulmonar presentaba hipoventilación generalizada, siendo el resto de la exploración normal. En cuanto a las pruebas complementarias se realizó un hemograma donde se objetivaba pancitopenia: hemoglobina 8,4 g/dl, VCM 83 fl, leucocitos 3000/ μ l, linfocitos CD4 112/ μ l, plaquetas 68.000/ μ l. En la bioquímica destacaba: glucosa 45 mg/dl, albúmina 1,6 g/dl, bilirrubina 5,7 mg/dl, GOT 148 U/l, GPT 60 U/l, fosfatasa alcalina 249 U/l, GGT 449 U/l, LDH 712 U/l, PCR 31,3 mg/dl. En la radiografía de tórax destacaba un infiltrado intersticial bilateral con zonas alveolares en base derecha (Figura 1).

Dada la situación del paciente, síndrome

constitucional e infiltrados pulmonares se decide ingreso hospitalario, iniciándose tratamiento con levofloxacino y cotrimoxazol. Se realizó un TAC torácico objetivando enfisema centroacinar, bronquiectasias cilíndricas en lóbulo medio y llingula así como en ambos lóbulos inferiores, y áreas de condensación alveolar con broncograma aéreo en su interior en ambos segmentos posteriores de lóbulos inferiores. Además, se llevó a cabo un TAC abdominal presentando infiltración difusa del hígado por pequeñas lesiones hipodensas, signos de hipertensión portal, esplenomegalia y adenopatías retroperitoneales y paraórticas izquierdas (Figura 2). Por último, se realizaron un lavado broncoalveolar y una broncoscopia, y se extrajeron hemocultivos, enviándose dichas muestras al laboratorio de Microbiología para cultivo bacteriológico y de micobacterias. Las tinciones de Ziehl-Neelsen, los cultivos de las muestras respiratorias y los hemocultivos fueron positivos, aislándose BAAR.

Dados los hallazgos radiológicos y microbiológicos, se inició tratamiento antituberculostático.



Figuras 1 y 2.

co con isoniazida, rifampicina y pirazinamida, suspendiendo el levofloxacino.

Posteriormente, el paciente presenta empeoramiento progresivo, inquietud nocturna, insuficiencia respiratoria y empeoramiento radiológico, falleciendo al octavo día de iniciar el tratamiento antituberculostático.

Dos meses más tarde los BAAR aislados fueron identificados como *Mycobacterium avium* resistente a isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycinina, por el Laboratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud Carlos III.

DISCUSIÓN

Las micobacterias ambientales se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y pueden aislarse en el agua, la tierra, los animales, plantas e incluso alimentos. El reservorio principal de estos microorganismos es el agua. El mecanismo de transmisión más aceptado es la aerosolización de microorganismos desde su reservorio medioambiental, o incluso a través de la vía digestiva, siendo la transmisión persona-persona muy rara.²⁻⁴

Actualmente se acepta que el SIDA ha producido un notable aumento de la incidencia de enfermedades producidas por micobacterias ambientales, tanto en su número como en las especies de micobacterias implicadas. Sin embargo, la enfermedad por MAC es la micobacteriosis sistémica más común en pacientes con SIDA.^{5,6}

La enfermedad diseminada por MAC aparece en fases muy avanzadas de la infección por el VIH, concentrándose de forma casi exclusiva en el grupo de pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <50 células/ μl .¹ Esta enfermedad no ha tenido en España la misma relevancia que en otros países occidentales. Sirva como ejemplo los datos de EEUU donde se encontró, en la época previa al TARGA, que la incidencia de enfermedad por MAC era del 20% por año en los pacientes con SIDA y que casi el 40% la acabarían presentando, en ausencia de profilaxis específica. En España la incidencia acumulada, según los datos del Registro Nacional de SIDA, no ha superado el 10%, y en dos estudios prospectivos de la era TARGA, la incidencia ha sido inferior a 1 caso por 100 pacientes/año.

Respecto a los factores de riesgo, el progresivo deterioro de la inmunidad celular producido por el VIH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la infección diseminada por MAC, llegándose a establecer una relación inversa entre el número de linfocitos CD4 y el riesgo de padecer la enfermedad.¹ Algunos estudios más recientes establecen que el nivel de RNA del VIH en plasma también predice el riesgo de enfermedad por MAC, independientemente del recuento de células CD4. Así, se comprobó que las tasas de MAC en los pacientes con menos de 75 células CD4/ μl aumentaron tres veces en los pacientes con más de 100.000 copias de RNA de VIH/ μl de plasma, en comparación con los pacientes con menos de 100.000 copias/ μl .⁷

Otros factores de riesgo identificados son exposición ocupacional a tierra y suciedad, bañarse en piscinas cubiertas, historia de broncoscopia previa, así como consumo de queso curado, mariscos y pescado crudo o parcialmente cocinado.⁸⁻¹⁰

La patogenia de la infección por MAC aún no está aclarada. Muchos autores postulan que la enfermedad diseminada se produce, generalmente, por progresión de la infección primaria. Parece ser que MAC se adquiere tras una exposición ambiental ubicua, siendo ésta difícil de prevenir; además, la razón por la que los pacientes con SIDA desarrollan más infecciones por MAC que por otras micobacterias no tuberculosas está así mismo en relación con la patogenia de la forma diseminada de este microorganismo.^{11,12}

Como ya hemos mencionado, la puerta de entrada de estos microorganismos es el tracto digestivo y respiratorio. Sin embargo, diversos trabajos ponen de manifiesto que en el caso de pacientes con SIDA parece ser más frecuente la vía intestinal que la respiratoria;¹³⁻¹⁵ incluso, la infección diseminada por MAC en estos pacientes a menudo es precedida por una colonización del tracto gastrointestinal.^{13,16,17}

Las posibles manifestaciones clínicas de la infección por MAC son:

Infección diseminada

Se considera infección diseminada cuando el paciente presenta, en el contexto de un cuadro clínico compatible, cultivos positivos en sangre, médula ósea, hígado o bazo, o en dos o más órganos.

El principal factor predictor es el recuento de linfocitos CD4, apareciendo la mayoría de los casos por debajo de 50 CD4/ μ l. Otros factores también asociados son el tiempo desde el diagnóstico de SIDA, una hemoglobina <8 g/dl y presencia de infecciones oportunistas previas.^{1,23}

Desde el punto de vista clínico, la infección diseminada causada por MAC en pacientes con SIDA frecuentemente da lugar a un cuadro de evolución subaguda o crónica caracterizado por fiebre alta intermitente, escalofríos, sudoración nocturna, astenia, pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal, diarrea y malabsorción intestinal.¹⁸ Entre los datos de laboratorio destaca una anemia grave, en muchas ocasiones acompañada de neutropenia y trombocitopenia, así como una marcada elevación de las fosfatasa alcalinas y de los reactantes de fase aguda.¹⁴ Así mismo, es frecuente la aparición de infiltrados radiológicos pulmonares y linfadenopatías generalizadas.²¹

En la infección diseminada se aísla MAC de diversos órganos, siendo los principales sangre, médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos. Sin embargo, prácticamente cualquier órgano puede estar afectado, habiéndose encontrado en ojos, SNC, piel, lengua, corazón, pulmones, estómago, tiroides, paratiroides, suprarrenales, riñón, páncreas, próstata, testículos, músculo, huesos y articulaciones.^{13,15,22,23} Respecto al tracto gastrointestinal, también se ha descrito la afectación esofágica, colónica, duodenal, ileal y rectal.¹⁸ La presencia de bacteriemia, con la micobacteria presente casi exclusivamente en los monocitos circulantes, ocurre en más del 85% de los pacientes.^{15,18,20}

Infección localizada

Si bien la infección diseminada por MAC en pacientes con SIDA suele presentarse con una inmunodepresión muy grave (CD4 <50/ μ l) y en forma de infección diseminada, en ciertos pacientes, algunos con recuentos CD4 mayores, puede aparecer afectación más localizada.²³

La forma pulmonar exclusiva es poco frecuente, y la presentación clínica puede ser muy variada, incluyendo infiltrados intersticiales difusos, condensación alveolar, lesiones nodulares, enfermedad endobronquial y adenopatías mediastínicas.²⁴

Normalmente, la afectación del tracto gas-

trointestinal suele ocurrir en el contexto de una enfermedad diseminada; sin embargo, se han descrito infecciones localizadas en el esófago, duodeno, intestino delgado e intestino grueso. El duodeno es la porción del intestino que se afecta con más frecuencia, y a partir de él, la infección suele diseminarse en unos meses.¹⁹

De igual forma, la afectación hepática suele aparecer en el curso de la enfermedad diseminada, siendo muy reducido el número de casos en los que se presenta como una infección aislada.²⁵ En el tejido hepático el principal hallazgo morfológico son los granulomas mal formados, observándose en la mayoría de ellos bacilos ácido-alcohol resistentes en la tinción.^{23,25}

La afectación del SNC es poco frecuente, y puede presentarse con signos meníngeos, crisis comiciales y foco neurológico.²⁶

La afectación ganglionar con linfadenitis periférica también se ha descrito en pacientes con VIH y sin evidencias de enfermedad diseminada.²⁷

Otros tipos de afectación local descritos han sido: artritis y osteomielitis, piomiositis, abscesos, sinusitis, afectación ocular, derrame pericárdico y miocardiopatía congestiva, afectación suprarrenal y peritonitis en paciente sometido a diálisis peritoneal.²³

Respecto al diagnóstico de la infección por MAC, éste se establece por el aislamiento del microorganismo normalmente en muestras de sangre, bien mediante métodos de lisis-centrifugación o sistemas radiométricos (Bactec 13A). La rentabilidad diagnóstica del hemocultivo es muy elevada (90-95%) debido al carácter continuo de la bacteriemia que habitualmente desarrollan estos pacientes y a su enorme magnitud. También se puede aislar MAC a partir de otros sitios estériles (líquidos biológicos, ganglios, biopsias), o a partir de dos o más muestras procedentes de sitios no estériles (esputo, broncoaspirado) en presencia de un cuadro clínico compatible. El tiempo medio de crecimiento es de 7-14 días.^{5,21}

Respecto a los medios de cultivo para micobacterias existen medios sólidos, bifásicos y líquidos. Entre los medios de cultivo sólidos existen aquellos que llevan huevo, como el medio de Löwestein-Jensen, que permite una mayor recuperación de micobacterias, y aquellos que no llevan huevo, como el agar Middlebrook 7H10 y

7H11, que permite una detección más rápida del crecimiento micobacteriano y mejor observación de la morfología de las colonias. En estos medios, el crecimiento de *M. avium* puede mejorarse añadiendo piruvato o glicerol.

El medio de cultivo bifásico más conocido es el sistema Septi-Check, que es una botella con el medio líquido enriquecido 7H9 de Middlebrook y suplementos antibióticos y de enriquecimiento, al que se le añade en la parte superior de la botella distintos medios sólidos.

Por último, los medios de cultivo líquidos son medios muy enriquecidos que recuperan un mayor número de micobacterias y de forma más rápida que los medios sólidos. Además, permiten ser utilizados en pruebas de sensibilidad. Por el contrario, presentan la desventaja de no poder visualizar la morfología de las colonias ni valorar los posibles cultivos mixtos. Existen una serie de sistemas comerciales de detección automática o semiautomática que logran un elevado rendimiento. Estos sistemas son: el sistema BACTEC 460TB, con ácido palmítico marcado con ¹⁴C realizando una lectura automatizada por radiactividad; sistema ESP Culture System II, de lectura automática y no radiométrico; sistema MB/BacT ALERT 3D, automático y colorimétrico; y, sistema BACTEC MGIT 960 (Micobacterial Growth Tube), automático, detectando consumo de O₂ mediante fluorescencia.^{28,29}

La identificación tradicional de las micobacterias se basa en una serie de características: velocidad de crecimiento, temperatura de crecimiento, morfología de las colonias, pigmentación y pruebas bioquímicas. Sin embargo, el lento crecimiento de la mayoría de estos microorganismos y los problemas técnicos demoran la identificación definitiva. Debido a la importante constitución lipídica de las micobacterias, el análisis cromatográfico cualitativo de la pared de estos microorganismos proporciona una excelente vía de identificación micobacteriana. Por último, la identificación genotípica parece ser la mejor alternativa para una precisa y rápida identificación de las especies micobacterianas. Para ello, actualmente se pueden realizar: sondas de ácidos nucleicos, amplificación de secuencias específicas de DNA seguido de un análisis postamplificación bien mediante PCR-RFLP (hsp65), secuenciación (ADN) de la subunidad ribosomal 16S, hibridación en fase sólida,

o amplificación y detección a tiempo real.^{28,29}

Respecto a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, existen algunas recomendaciones que son diferentes según las especies de micobacterias ambientales implicadas. Para MAC resulta un tema controvertido cuándo y cómo deben realizarse estas pruebas de sensibilidad.⁵

La mayoría de los aislamientos de este complejo presentan una resistencia intrínseca a isoniácida y pirazinamida, y grados variables de resistencia a rifampicina, estreptomycin, etambutol y aminoglucósidos. Por esta razón, no se recomiendan las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos habituales para MAC, así como tampoco se deben realizar en tratamientos iniciales con claritromicina o rifabutina; su única indicación sería en muestras de pacientes que han recibido tratamiento previo o profilaxis con un macrólido.³⁰ El CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) recomienda únicamente analizar la sensibilidad de MAC a los macrólidos, y propone la claritromicina como patrón para el resto de fármacos de esta familia.^{5,28}

Antes del SIDA, los primeros tratamientos para la infección por MAC eran los mismos que los utilizados para la tuberculosis, pero los repetidos fracasos llevaron a utilizar pautas agresivas que incorporaban de 4 a 6 fármacos y que en algunas series lograban respuestas favorables en el 60% a 80% de los casos.³¹

En pacientes con SIDA e infección diseminada por MAC se han ensayado diversos esquemas terapéuticos, tanto combinados como en monoterapia. Dichos regímenes han incluido diferentes fármacos, tales como rifabutina, etambutol, clofacimina, claritromicina, azitromicina, amikacina, levofloxacino y ciprofloxacino, entre otros.²¹ Hoy día, descartada la monoterapia por la rápida selección de mutantes resistentes, los nuevos macrólidos son la piedra angular del tratamiento de la infección por MAC, pero deben administrarse junto con otros fármacos para evitar el desarrollo de resistencias.^{32,33} Distintos ensayos clínicos realizados en pacientes con SIDA han demostrado la eficacia clínica y microbiológica de la claritromicina, tanto en monoterapia como asociada a otros fármacos.^{33,34} Además, al comparar la actividad de claritromicina frente a azitromicina en el tratamiento de la enfermedad diseminada por MAC, se pone de manifiesto la mayor actividad de la primera fren-

te a la segunda, aunque la azitromicina también es claramente efectiva.^{35,36}

La rifabutin, derivado semisintético de la rifamicina S, también se ha convertido en una de las piezas básicas del tratamiento de la enfermedad diseminada por MAC.³⁷

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de esta infección son clofazimina, aminoglucósidos y quinolonas. La utilidad de la clofazimina ha sido estudiada por algunos autores³⁸ en distintos ensayos clínicos, y no parece aportar ningún beneficio microbiológico y podría aumentar la mortalidad, por lo que actualmente no se recomienda para el tratamiento de la enfermedad por MAC.³⁹ La actividad de los aminoglucósidos frente a MAC se ha evaluado en monoterapia y asociados a otros fármacos, no encontrándose ningún beneficio clínico ni microbiológico en la adición de estos antimicrobianos al régimen terapéutico.⁴⁰ Por último, se ha demostrado que las quinolonas también son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia por MAC de pacientes infectados con el VIH;⁴¹ incluso, las quinolonas de cuarta generación como el moxifloxacino podrían presentar actividad frente a cepas de MAC resistentes a claritromicina.^{42,43}

Actualmente, las recomendaciones de tratamiento para la enfermedad diseminada por MAC son: claritromicina (500 mg/12h) más etambutol (15 mg/kg/día) con o sin rifabutin (450 mg/día), o bien azitromicina (500-600 mg/día) más etambutol (15 mg/kg/día). A pesar de la escasez de datos clínicos, algunos expertos recomiendan para casos graves de enfermedad diseminada por MAC la adición de un fármaco más a la terapia anterior, como ciprofloxacino (500-750 mg/día), moxifloxacino (400 mg/día), rifabutin (300 mg/día) o amikacina (10-15 mg/kg/día).³² Incluso, existen evidencias anecdóticas que apoyan el uso de linezolid y mefloquine en casos refractarios de enfermedad diseminada por MAC.⁴⁴

La duración del tratamiento debe ser de al menos 12 meses, siempre y cuando la cifra de linfocitos CD4 aumente por encima de 100 células/ μ l al instaurar el TARGA. En caso contrario,

este régimen terapéutico debe prolongarse indefinidamente.³⁹

Todos estos aspectos positivos de la triple combinación se ven contrarrestados por el problema de la interacción de la rifabutin y los fármacos antirretrovirales. Debido a que en este tipo de pacientes, y dada su situación inmunológica, se requiere iniciar TARGA con premura o, en algunos casos, rescatar un TARGA en fracaso, las interacciones con rifabutin pueden ser un escollo insalvable.

Los inhibidores de protones (IP) aumentan los niveles de claritromicina por inhibición de su metabolismo, por lo que se debe vigilar una posible toxicidad, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis si la función renal es normal. Por el contrario, efavirenz disminuye en un 39% los niveles de claritromicina, por lo que en este caso se recomienda el uso de azitromicina.

La profilaxis para la infección diseminada por MAC se lleva a cabo con claritromicina (500 mg/2 veces al día) o bien azitromicina (1.200 mg/semana), y se recomienda en todos aquellos pacientes infectados por el VIH con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/ μ l.³⁹ 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. En situaciones especiales, por ejemplo en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ persistentemente inferiores a 50/ μ l y sin posibilidad de recibir TARGA, puede contemplarse la profilaxis primaria con alguna de las pautas arriba mencionadas.⁴⁵

La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en pacientes que logran mantener con TARGA cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/ μ l y una carga viral indetectable durante periodos superiores a 3-6 meses. Antes del TARGA se recomendaba mantener la profilaxis secundaria de por vida. En la actualidad puede contemplarse su retirada en pacientes que mantienen cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/ μ l durante más de 6 meses.⁴⁵

REFERENCIAS

1. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992;165:1082-5.
2. O'Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Ches Med* 1989;10:407-18.
3. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, et al. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo.
4. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. *Actas dermosifiliogr* 2004;95:331-57.

5. Medina Cruz MV, Sauret Valet J, Caminero Luna JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)* 1999;113:621-30.
6. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LEM. The *Mycobacterium avium* Complex. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:266-310.
7. Williams PL, Currier JS, Swindells S. Joint effects of HIV-1 RNA levels and CD4 lymphocyte cells on the risk of specific opportunistic infections. *AIDS* 1999;13:1035-44.
8. von Reyn CF, Arbeit RD, Tosteson AN, et al. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. International MAC Study Group. *AIDS* 1996;10:1025-32.
9. Horsburgh CR Jr, Chin DP, Yajko DM, et al. Environmental risk factors for acquisition of *Mycobacterium avium* complex in persons with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994;170:362-7.
10. Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* Complex. *Am J Epidemiol* 2006;164:32-40.
11. Horsburgh CR Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4-7.
12. Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1332-8.
13. Klatt EC, Jensen DF, Meyer PR. Pathology of *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987;18:709-14.
14. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991;164:994-8.
15. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *Chest* 1988;93:926-32.
16. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al. *Mycobacterium avium* complex (MAC) in the respiratory or gastrointestinal tract precedes MAC bacteremia. *Front Mycobacteriol* 1992;15.
17. Damsker B, Bottone EJ. *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with acquired immunodeficiency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis. *J Infect Dis* 1985;151:179-81.
18. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. *Mycobacterium* disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989;149:2201-5.
19. Gray JR, Rabeneck L. Atypical mycobacterial infection of the gastrointestinal tract in AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1521-4.
20. Wong B, Edwards FF, Kiehn TE, Whimbey et al. Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:35-40.
21. Úriz J, Repáraz J, Castiello J, Sola J. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. *An Sist Sanit Navar* 2007;30(Suppl 2):131-42.
22. Hawkins CC, Gold JW, Whimbey E, Kiehn et al. *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:184-8.
23. von Wichmann MA, Arrizabalaga J. Presentación clínica y pronóstico de las infecciones por complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA. En: Podzamczar D, Moreno S, eds. Infecciones por complejo *Mycobacterium avium*, 1ª ed. Barcelona: Prous SA, 1997;41-54.
24. Hocqueloux L, Lesprit P, Herrmann JL, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease without dissemination in HIV-infected patients. *Chest* 1998;113:542-8.
25. Scheneiderman DJ, Arenson DM, Cello JP, et al. Hepatic disease in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Hepatology* 1987;7:925-30.
26. Flor A, Capdevila JA, Martín N, et al. Nontuberculous mycobacterial meningitis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996;23:1266-73.
27. Perlman DC, D'Amico R, Salomon N. Mycobacterial infections of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:233-41.
28. Alcaide F, Esteban J, González J, et al. En: Cercenado E, Cantón R, eds. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
29. Alcaide F. Diagnóstico microbiológico actual del complejo *Mycobacterium avium*. En: Podzamczar D, Moreno S, eds. Infecciones por complejo *Mycobacterium avium*. 1ª ed. Barcelona: Prous SA, 1997; p.17-40.
30. Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium avium* strains to seven antituberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32: 1131-6.
31. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1759-67.
32. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:557-565.
33. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med* 1994;121:905-11.
34. Dautzenberg B, Saint Marc T, Meyohas MC, et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1993;153: 368-72.
35. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 1998;27:1278-85.
36. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1245-52.
37. Sullam PM. Rifabutin therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl. 1):S37-42.
38. Fournier S, Burguiere AM, Flahault A, et al. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for *Mycobacterium avium* complex septicemia in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:16-22.
39. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV infected persons 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-8): 1-52.
40. Parenti DM, Williams PL, Hafner R, et al. A phase II/III trial of antimicrobial therapy with or without amikacin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in HIV-infected individuals. AIDS Clinical Trials Group Protocol 135 Study Team. *AIDS* 1998;12:2439-46.
41. Jacobson MA, Yajko D, Northfelt D, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rifampin, ethambutol, and ciprofloxacin for AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis* 1993;168:112-9.
42. Bermudez LE, Inderlied CB, Kolonoski P, et al. Activity of moxifloxacin by itself and in combination with ethambutol, rifabutin and azithromycin in vitro and in vivo against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:217-22.
43. Bermudez LE, Kolonoski P, Petrofsky M, et al. Mefloquine, moxifloxacin, and ethambutol are a triple-drug alternative to macrolide-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* disease.

J Infect Dis 2003;187:1977-80.

44. Nannini EC, Keating M, Binstock P, et al. Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and

mefloquine. J Infect 2002;44:201-3.

45. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio

del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:437-64.

Medicrit © 2009. Derechos Reservados.