

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**LA INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM AVIUM –
INTRACELLULARE ASOCIADA AL SIDA EN UN
HOSPITAL DEL ÁREA SUR DE MADRID: ESTUDIO
CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Ramón Costa Pérez - Herrero

Bajo la dirección del doctor

Ángel del Palacio Pérez - Medel

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2096-X

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**LA INFECCION POR MYCOBACTERIUM
AVIUM-INTRACELLULARE ASOCIADA AL
SIDA EN UN HOSPITAL DEL
AREA SUR DE MADRID.
ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO.**

TESIS DOCTORAL

J.RAMON COSTA PEREZ-HERRERO

Madrid, 2002

INDICE GENERAL.

I)	INTRODUCCION AL TRABAJO.....	1
1.-	LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL SINDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).....	1
1.1.	Introducción y conceptos generales.....	1
1.2.	Epidemiología.....	2
1.3.	Etiopatogenia.....	5
1.4.	Historia natural. Manifestaciones clínicas.....	8
1.5.	Clasificación de la Infección por VIH. Criterios de caso SIDA.....	11
1.6.	Diagnóstico de la Infección por VIH.....	13
1.7.	Pronóstico de la Infección por el VIH.....	16
1.8.	Tratamiento de la Infección por VIH.....	18
2.-	INFECCION POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS.....	23
2.1.	Introducción.....	23
2.2.	Microbiología y clasificación.....	24
2.3.	Clínica y tratamiento de la Infección diseminada.....	27
2.4.	Clínica y tratamiento de las infecciones localizadas. Enfermedad pulmonar y linfadenitis.....	30
2.5.	Infección de Tejidos Blandos, Osea y Articular. Miscelanea.....	31
3.-	INFECCION POR M.AVIUM.-INTRACELLULARE (MAI) ASOCIADA AL SIDA.....	33
3.1.	Introducción.....	33
3.2.	Epidemiología.....	34
3.3.	Etiopatogenia.....	37
3.4.	Manifestaciones clínicas.....	41
3.5.	Diagnóstico.....	46
3.6.	Pronóstico.....	49
3.7.	Tratamiento de la Infección Diseminada por MAI.....	50
3.8.	Profilaxis de la Infección Diseminada por MAI.....	57
II)	JUSTIFICACION DEL TRABAJO.....	61
III)	OBJETIVOS.....	64

IV) PACIENTES Y METODOS.....	67
1.- DISEÑO Y AMBITO DEL ESTUDIO.....	68
2.- SUJETOS DEL ESTUDIO.....	69
3.. ANALISIS ESTADISTICO.....	75
V) RESULTADOS.....	78
1.- CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.....	79
1.1. Frecuencia de la Infección por MAI.....	79
1.2. Variables Demográficas.....	79
1.3. Posible protección de la presencia de tuberculosis previa.....	81
2.- CARACTERISTICAS CLINICO-INMUNOLOGICAS.....	82
2.1. Características clínicas generales.....	82
2.2. Síntomas y signos.....	83
2.3. Parámetros hematológicos y bioquímicos al diagnóstico de infección por MAI.....	84
2.4. Estudios de imagen al diagnóstico de infección por MAI.....	85
2.5. Datos inmunológicos en los 6 meses previos al diagnóstico de infección por MAI.....	86
2.6. Datos Viroológicos.....	87
3.- DATOS DEL DIAGNOSTICO.....	88
3.1. Métodos diagnósticos y estudios diagnósticos realizados.....	88
3.2. Otras micobacterias identificadas.....	88
4.- TRATAMIENTO.....	89
4.1. Tratamientos Preventivos.....	89
4.2. Tratamiento Antirretroviral.....	90
4.3. Tratamiento anti-MAI empleado.....	91
4.4. Análisis de los factores relacionados con la respuesta.....	93
5.- EVOLUCION.....	93
5.1. Tiempo de seguimiento.....	93
5.2. Supervivencia de los pacientes.....	94
5.3. Análisis de los factores relacionados con la supervivencia.....	94
VI) TABLAS.....	96
VII) FIGURAS.....	124

VIII) DISCUSION.....	125
1.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS.....	128
2.- DATOS CLINICOS COMPLEMENTARIOS, INMUNOLOGICOS, Y VIROLOGICOS.....	134
3.- DATOS DIAGNOSTICOS.....	138
4.- DATOS TERAPEUTICOS.....	139
5.- EVOLUCION Y DATOS PRONOSTICOS.....	142
IX) CONCLUSIONES.....	146
X) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	150
XI) ABREVIATURAS.....	183

I. - INTRODUCCION AL TRABAJO.

1.- LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).

1.1.-INTRODUCCION Y CONCEPTOS GENERALES.

Desde que aparecieron los primeros casos de esta enfermedad en Estados Unidos en 1981 (1), definida luego como SIDA en 1982 (2), se han cumplido ya dos décadas y sus repercusiones sobrepasan el ámbito científico y sanitario, para extenderse al campo social, económico e incluso político. No en vano, la Cumbre Mundial de Ministros de Salud reunidos en Londres en 1988, consideró al SIDA un problema mundial de salud. Por ejemplo, en España, la infección por VIH fue, en 1991, la primera causa de muerte en varones de 25-34 años, por encima de los accidentes de tráfico (3).

Sin embargo, en todo el mundo desarrollado, el espectro de la enfermedad ha cambiado radicalmente en los últimos cinco años, fundamentalmente debido a los nuevos tratamientos antirretrovirales, que han condicionado una disminución en la morbilidad y mortalidad por el SIDA (4, 5).

Podría conceptuarse la infección por el VIH, como una enfermedad transmisible, que afecta a personas con determinados factores de riesgo, producida por un Retrovirus que destruye al Sistema Inmunológico del organismo y que clínicamente tiene un amplio espectro de manifestaciones, que se expresan desde la infección aguda inicial, cuando ésta es sintomática, pasando posteriormente por un largo periodo de latencia clínica asintomática, hasta desembocar en una serie de infecciones oportunistas

(IO) y/o neoplasias que constituyen la manifestación de la fase más avanzada de la enfermedad, esto es el SIDA.

La infección por el VIH es, por tanto, una enfermedad crónica, puede afectar a la población general y, el SIDA, constituye la etapa tardía y última del proceso.

En el momento actual, el VIH no puede erradicarse por completo con terapia antirretroviral, ni existe aún vacunación definitiva y eficaz, por lo que la prevención constituye la herramienta más valiosa de lucha contra esta epidemia. No obstante, el que la transmisión del VIH esté ligado, como se verá luego, a factores conductuales, supone una dificultad para su control definitivo.

1.2.-EPIDEMIOLOGIA.

Epidemiológicamente, es una enfermedad infecciosa, transmitida por vía sexual, (homo o heterosexual), parenteral y vertical (madre-hijo) de susceptibilidad universal y cuyo reservorio es la especie humana.

Aislado por primera vez el VIH en 1983 (6), su origen probable se sitúa a finales del primero tercio del siglo XX (7), en Africa, por la transmisión de dos virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) de primates a la población humana (8). Desde Africa Central, de donde se conocen casos de SIDA en los años cincuenta (9), se ha difundido a todo el mundo y aunque se propagó en el mundo desarrollado en la década de los 70, cuando aún no era conocido, el primer caso se describe en Estados Unidos en 1981 (1),

extendiéndose posteriormente en los cinco continentes, y constituyendo una Pandemia altamente letal (10).

Dicha Pandemia, que afecta de manera distinta a los cinco continentes, tiene características cambiantes, importantes condicionantes culturales y socioeconómicos y, atendiendo a su mecanismo de transmisión predominante en cuanto al número de personas afectadas en todo el mundo, puede decirse que es una enfermedad de transmisión sexual.

El Programa de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA estimaba que, a Diciembre del 2000, había un total de 36.1 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, habiendo muerto 21.8 millones desde el comienzo de la epidemia. Más de dos tercios de los infectados viven en el Africa subsahariana, siguiendole el Sur y Sudeste Asiático y posteriormente América Latina (11).

La característica actual más importante de la Pandemia es su heterogeneidad. Se produce una estabilización en los países desarrollados, con una disminución en la tasa de incidencia anual en los países de la UE en los últimos cinco años (12), aunque en ellos se afectan los grupos sociales más desfavorecidos, con un aumento en los países en vías de desarrollo. En los países industrializados y sobre todo por los nuevos tratamiento antiretrovirales, se ha producido, en los últimos cinco años, una disminución en la morbilidad y mortalidad (4), habiéndose producido, entre las mujeres, un aumento en el número de nuevos casos diagnosticados, sobre todo en el tercer mundo (13).

Los tres patrones geográficos de transmisión que la OMS describió en 1988 (14) han perdido nitidez en la actualidad, siendo el patrón II (transmisión heterosexual) el que ha adquirido mayor desarrollo en muchas zonas del mundo.

La epidemia de VIH/SIDA en España podría resumirse en tres etapas (14) y se expresa en la figura 1. Desde 1981 se han acumulado a 30 de Junio de 2001, un total de 61.028 casos de SIDA y el 53% de ellos ya han fallecido. De este total, el 65% corresponde a UDVP, el 13.7% a hombres homo/bisexuales, el 13% a relaciones heterosexuales de riesgo y el 1.4% a transmisión vertical. Se estima que el número de casos nuevos diagnosticados en 2000 es de 2.745, continuando la tendencia descendente iniciada en 1995, que hace que el número de casos nuevos haya disminuido un 61% desde entonces. La edad media al diagnóstico de los 2.326 casos notificados en 2000, ha ascendido a 37.6 años y el 77.6% son varones. Se confirma la tendencia descendente en transmisión vertical, UDVP y varones Hom/bisexuales, estos en menor medida, con el incremento del mecanismo heterosexual que supone el 22.1% en 2000 (15). La tuberculosis pulmonar y diseminada (34.1%), Neumonía por *Pneumocystis carinii* (21.3%) y Candidiasis Esofágica (14.7%), son las tres enfermedades indicativas de SIDA más frecuentes en el 2000. Las tasas de incidencia por millón en 2000, fueron más elevadas en Baleares (130.3), Madrid (97.3) y País Vasco (89.3). Dicha tasa ha sido la primera de la UE hasta 1998 (12).

Desde 1990 aproximadamente, las nuevas infecciones anuales de VIH comenzaron a descender, aunque debido fundamentalmente a los nuevos

tratamientos, el número de personas vivas infectadas ha quedado estabilizado entre 100.000 y 150.000 (Figura 2).

Algún estudio puntual realizado en España, en los últimos años, indica que los nuevos casos de infección VIH, observa un porcentaje no despreciable de personas mayores de 50 años (15%) e inmigrantes (16%), encontrándose una transmisión sexual en el 74% de los casos y llegándose al diagnóstico en fases avanzadas de la infección (16).

1.3. - ETIOPATOGENIA.

En 1983, se consiguió aislar un Lentivirus, género no oncogénico de los retrovirus, denominado posteriormente VIH, como agente responsable del SIDA en el hombre (6, 17-28). Se denominó VIH-1, responsable de la mayor parte de casos de infección VIH en el mundo, para diferenciarlo del otro tipo, identificado en 1986, el VIH-2 (19), confinado básicamente al Africa Occidental, con menor transmisibilidad y mayor latencia clínica (8). Debido a su variabilidad genética, el VIH-1 se clasifica en 3 grandes grupos: el M (Main, principal), el O (Outlier), y el N, identificado en Camerún. El grupo M ha sido dividido en 11 subtipos (A-K) con distribución geográfica distinta, siendo él O y el N de baja prevalencia, encontrándose mayoritariamente en Africa Central (8).

El VIH es una partícula esférica de unos 110 nm de diámetro, compuesta de dos partes, una envoltura, bicapa lipídica, procedente de la célula huésped y una zona interior. En la envoltura destacan dos glicoproteínas, la glicoproteína de superficie (gp 120) y la transmembrana (gp 41). En la zona

interior y formando una especie de cubierta, se encuentra la proteína denominada matriz (p17) y más hacia dentro está la capsida, formada por la proteína p24. En su interior está el material genético, compuesto por dos copias de RNA y las enzimas del virus retrotranscriptasa (RT), proteasa e integrasa. El genoma del VIH presenta los tres genes característicos de los Retrovirus, denominados gag (codifican proteínas del interior), pol (enzimas) y env (envoltura) y genes accesorios para proteínas reguladoras (20).

El VIH tiene un doble tropismo, por células tisulares de estirpe macrofágica y por linfocitos CD4+ (21). Posee una gran variabilidad genética y muestra distintos grados de crecimiento con el organismo.

El ciclo replicativo del VIH muestra siete etapas (20):

- 1) Entrada en la célula, merced a la existencia de receptores en la superficie celular, el principal y común a todas las cepas, denominado CD4+ y los "correceptores", CCR5 y CXCR4. El primero une las quimiocinas RANTES MIP-1 α y MIP-1 β . El segundo, SDF-1.
- 2) Síntesis del DNA proviral, gracias a la acción de la RT.
- 3) Integración con el genoma de la célula huésped.
- 4) Síntesis y procesamiento del RNA.
- 5) Traducción.
- 6) Ensamblaje y salida del virus de la célula y
- 7) Maduración.

La fisiopatología de la infección VIH es un proceso muy complejo con mecanismos patogénicos distintos, no bien comprendidos en su totalidad (21, 22).

La característica más importante de la infección VIH es la destrucción del sistema inmune, secundaria a la alteración sobre los linfocitos CD4+. Además, se originan una serie de manifestaciones neurológicas, posiblemente por infección por el VIH de células macrofágicas en el sistema nervioso central y aparición de ciertos tumores.

Los mecanismos de inmunodepresión del VIH se basan en destrucción de los CD4+ por efecto citopático directo, estimándose en cerca de 10^8 linfocitos CD4+ diariamente (23) y otros mecanismos indirectos de destrucción de CD4+, mediante mecanismos inmunes y autoinmunes o por apoptosis. Existe también bloqueo de la activación y proliferación de CD4+.

Los pacientes con infección VIH presentan una respuesta inmune humoral y celular. Se produce una intensa respuesta de anticuerpos frente a casi todas las proteínas estructurales y reguladoras del virus, aunque la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante "in vivo" es escasa. Aparece también actividad celular citotóxica con linfocitos CD8+, sobre todo en la primoinfección y en la reconstrucción inmune tras tratamiento antirretroviral, respuesta CD4+ específica, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y actividad citotóxica natural (NK) frente al VIH.

A pesar de todo lo anterior, el VIH elabora una serie de mecanismos que le permite "escapar" del sistema inmune, fundamentalmente la posibilidad de entrar en fase de latencia cuando infecta sus células diana y la capacidad de generar una gran variabilidad genética. Además el VIH infecta in vivo células de estirpe mononuclear-fagocítica como microglia cerebral

(reservorio en el SNC), células de Langerhans y células dendríticas submucosas. La infección por VIH después del inoculo por vía sexual vaginal o rectal, es un proceso muy rápido (horas en células linfoides de la submucosa vaginal y 7 días en ganglios sistémicos), posiblemente antes que la respuesta inmune específica se desencadene. Un mejor conocimiento de la patogenia de la infección proporcionara algunas respuesta utilizables para un abordaje terapéutico con mayores probabilidades de éxito (22).

1.4.- HISTORIA NATURAL. MANIFESTACIONES CLINICAS.

La infección por el VIH es un proceso dinámico y evolutivo, comportándose como un proceso crónico en el cual la mayoría de las manifestaciones clínicas son expresión del deterioro del sistema inmune. La medición en plasma de los niveles de RNA-VIH en cop/ml es expresión de la replicación viral, mientras que la cifra plasmática de linfocitos CD4+ anuncia la intensidad del daño al sistema inmune, con una disminución anual promedio de 40-80 linfocitos CD4+/mm³ (24).

En la historia natural de la Infección pueden distinguirse tres fases:

1) Primoinfección:

Tras el contacto con el VIH se produce un "periodo ventana" de 4-12 semanas, no detectándose anticuerpos específicos frente al VIH, a pesar de existir una viremia muy elevada, pero sí actividad celular citotóxica como respuesta más precoz e importante. Este periodo es asintomático, en cerca de la mitad de los casos, o se manifiesta con un cuadro similar a la mononucleosis (25). Posteriormente se produce un control de la replicación

viral, como expresión del equilibrio entre la virulencia de la cepa infectante y la respuesta antiviral, siendo la carga viral basal tras la primoinfección, un dato de gran valor pronóstico para el futuro (26).

2) Fase intermedia o crónica de la infección.

En este periodo, de varios años de duración, en el que la persona infectada es portadora asintomática (periodo de "latencia clínica", aunque no virológica), los niveles plasmáticos de VIH alcanzan una meseta y permanecen relativamente constantes, expresando un equilibrio entre la tasa de producción y el aclaramiento viral. La tasa de replicación puede observarse por el nivel plasmático de RNA-VIH en cop/ml, correlacionándose bien con el nivel de RNA-VIH en ganglios linfáticos, el número de células infectadas, la tasa anual de pérdida de CD4+ y, finalmente, la tasa de progresión de la enfermedad (27). Estudios clásicos estimaron la mediana de progresión al estadio más avanzado, esto es el SIDA, desde la seroconversión, en 10 años (26).

3) Fase avanzada de la infección.

En cualquier caso, la incapacidad progresiva del sistema inmune, incapaz de erradicar el virus, permite una situación de desequilibrio expresada por elevación de la carga viral y caída de linfocitos CD4+. Esto permite llegar al periodo de enfermedad clínicamente aparente, con aparición de enfermedades infecciosas (I.O.) y determinadas neoplasias, que se describirían más adelante. La enfermedad neurológica (28) y, una neoplasia, el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA (29), no están ligados únicamente al déficit inmune. Algunos trastornos clínicos podrían deberse al propio VIH y

van desde la retinopatía por VIH hasta una forma de miocardiopatía, aunque otros, como las hemocitopenias, son multifactoriales (30).

Las I.O. son la primera causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA. Presentan una serie de características comunes (31), como que el riesgo de presentar la mayoría de dichas infecciones está incrementado cuando los linfocitos CD4+ son inferiores a $200/\text{mm}^3$, presentando algunas variaciones en las mismas tras la introducción generalizada de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la mayoría de los pacientes a partir de 1996, como son una disminución en su incidencia y el control de algunas I.O. sin tratamiento específico (32). Diversas sociedades médicas y grupos de expertos han recomendado terapia profiláctica y tratamiento específico para las distintas I.O. (33, 34).

Cuando el paciente llega a la etapa más avanzada y cumple criterios de SIDA la probabilidad de sobrevivir a los 3 años no era superior al 15-30% (35). En la actualidad y merced a los nuevos tratamientos, las expectativas han mejorado espectacularmente. En la era actual del TARGA, las manifestaciones clínicas predominantes son las complicaciones hepáticas de los pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y C, la presencia de ciertos tumores (linfomas asociados al SIDA, y cáncer de cervix), la toxicidad de los antirretrovirales (hepatotoxicidad y síndrome de lipodistrofia) y el denominado síndrome de reconstitución inmune (36, 37).

1.5. - CLASIFICACION DE LA INFECCION POR VIH. CRITERIOS DE CADA SIDA.

Aunque han existido otras clasificaciones anteriores (38, 39), en la actualidad se agrupan los pacientes con infección VIH según la clasificación de la infección por el VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años propuesta por los CDC en Enero de 1993 (40). En España entró en vigor en 1994. Se describe en la Tabla I.

TABLA I
CATEGORIAS CLINICAS

<u>CIFRA LINFOCITOS CD4+</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
1) >500 /mm ³ (>29%)	A ₁	B ₁	C ₁
2) 200-499/mm ³ (14-28%)	A ₂	B ₂	C ₂
3) <199/mm ³ (<14%)	A ₃	B ₃	C ₃

Las enfermedades relacionadas con la infección VIH ó que pueden verse complicadas por su presencia y que se incluyen en la categoría clínica B son las siguientes: Angiomatosis bacilar, candidiasis oral o vulvovaginal persistente, displasia cervical o carcinoma "in situ", fiebre y diarrea de más de un mes, leucoplasia velluda oral, herpes zoster, púrpura trombocitopenica idiopática, listeriosis, neuropatia periférica y enfermedad inflamatoria pélvica.

En la Tabla II se detallan las 26 situaciones clínicas diagnósticas de SIDA, cuando el paciente tiene una infección por VIH y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Se incluyen en la categoría clínicas de la Tabla I.

TABLA II

- 1) Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
- 2) Candidiasis esofágica.
- 3) Coccidioidomicosis diseminada.
- 4) Criptococosis extrapulmonar.
- 5) Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
- 6) Infección por citomegalovirus (CMV) (no hígado, bazo o ganglios).
- 7) Retinitis por CMV.
- 8) Encefalopatía por VIH.
- 9) Infección por VHS, con úlcera, bronquitis, esofagitis o neumonitis.
- 10) Histoplasmosis diseminada.
- 11) Isosporidiasis crónica de más de un mes.
- 12) Sarcoma de Kaposi.
- 13) Linfoma de Burkitt o equivalente.
- 14) Linfoma inmunoblástico o equivalente.
- 15) Linfoma cerebral primario.
- 16) Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar.
- 17) Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
- 18) Infección por otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
- 19) Neumonía por *P. carinii*.
- 20) Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- 21) Sepsis recurrente por *Salmonella typhi*.
- 22) Toxoplasmosis cerebral.
- 23) Wasting syndrome.
- 24) Carcinoma de cervix invasivo.*
- 25) Tuberculosis pulmonar.*
- 26) Neumonía bacteriana recurrente.*

* Categorías clínicas incorporadas en 1993.

Los pacientes de la clasificación de la infección por VIH incluidos en las categorías C₁, C₂, C₃, A₃ y B₃ se consideran afectados de SIDA. Estas dos últimas categorías (A₃ y B₃) sin embargo, no han sido aceptadas por la OMS para Europa como definitorias de caso SIDA.

1.6.- DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR VIH.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH se establece detectando el propio virus o alguno de sus componentes (Métodos directos) y también identificando los anticuerpos anti-VIH producidos durante la infección (Métodos Indirectos). Dichos métodos son en la actualidad muy sensibles y específicos y se resumen en la Tabla III.

TABLA III

A) METODOS INDIRECTOS (Detección de anticuerpos específicos).

A1) Pruebas de screening: EIA, Aglutinación, dot-blot.

A2) Pruebas de confirmación: WB, IFI, RIPA, LIA.

B) METODOS DIRECTOS

- Antigenemia P24.
- Cultivo viral
- Detección de Acidos Nucleicos: PCR y Carga Viral.

El método de screening más utilizado es el enzimoimmunoanálisis (EIA). Tiene una sensibilidad y especificidad superior al 99%, aunque puede presentar falsos positivos, en múltiparas, sujetos recientemente vacunados y en enfermedades autoinmunes. Los falsos negativos, aparecen muy al principio de la enfermedad o en fases muy avanzadas (41). Existen diversos tipos de EIA, de 1ª, 2ª y 3ª generación, según el antígeno utilizado. Los EIA de 4ª generación permite la detección simultánea de antígeno y anticuerpos, 8 días antes que los de 3ª generación (42).

Las pruebas de aglutinación (con látex, gelatina o hematies sensibilizados) y las de inmunoadherencia (dot-blot) son pruebas de detección rápida (43), existiendo la posibilidad de detectar anticuerpos anti-VIH en saliva u orina y un sistema para realizar la prueba en el domicilio del paciente (Home Acces) con buena sensibilidad y especificidad (44).

La prueba de confirmación más empleada es el Western Blot (WB), que permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos. Según la OMS la positividad en el WB, requiere la presencia de al menos dos bandas de la envoltura (mayor especificidad); la negatividad, resulta de la ausencia de bandas, y los patrones restantes se consideran indeterminados (45). Otras metodologías de confirmación, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA) o el inmunoanálisis de tipo lineal (LIA), se utilizan con menor frecuencia.

La seropositividad frente al VIH se define mediante la reactividad repetida de las pruebas de screening, más la positividad de algún test de confirmación (41).

La detección del antígeno P24, se realiza mediante una prueba de EIA en plasma y otros líquidos (suero, LCR, etc..). Puede reconocerse durante la primoinfección, en el "periodo de ventana", cuando otros marcadores serológicos son negativos, observándose positividad en sólo un 10-20% de los infectados asintomáticos y en más del 70% en los casos de SIDA.

El cultivo celular del VIH es el método más específico, aunque de sensibilidad variable, dependiendo de las distintas fases de la infección y de los distintos métodos empleados.

La detección del material genético del virus mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) descubre RNA de la particular viral y DNA en forma proviral. La PCR puede usarse para diagnóstico de infección por VIH en niños recién nacidos de madres seropositivas y en personas con patrón serológico indeterminado (46). Se han desarrollado técnicas que permiten cuantificar el nivel del virus presente en el plasma, suero o incluso tejidos, denominados de carga viral. En la actualidad se utilizan sobre todo tres métodos comerciales para medir la carga viral en plasma: HIVRNA PCR (Roche), branched chain DNA o b-DNA (Chiron) y NASBA (Organon Teknika). Las técnicas de tercera generación o ultrasensibles, permiten detectar desde 50-40 RNA-VIH cop/ml. (47). La carga viral es un predictor de evolución a SIDA, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+ (48). El uso clínico de la misma sirve para marcar el

inicio del tratamiento y la monitorización del mismo. El objetivo de la terapia consiste en disminuir la replicación lo más posible ("viremia indetectable") y el mayor tiempo posible, teniendo en cuenta, no obstante, que una carga indetectable no significa supresión completa de la replicación en el organismo (49).

En la actualidad se utilizan métodos directos para el diagnóstico precoz de la infección en niños recién nacidos. Puede utilizarse antígeno P24, cultivo viral, PCR y carga viral, que objetivarán una elevada viremia. La PCR es muy sensible, con una especificidad del 30-50% en las primeras semanas y del 95-100% tras el primer mes (46).

Como conclusión, puede decirse por tanto, que el diagnóstico de la infección por VIH se realiza por el laboratorio, mediante la demostración de la seropositividad al VIH, el hallazgo del antígeno P24, un cultivo positivo y el diagnóstico genético (PCR) o la carga viral.

1.7. - PRONOSTICO DE LA INFECCION POR EL VIH.

Como se ha descrito anteriormente, distintos estudios clásicos cifran en 10 años el tiempo que la mitad de los individuos tardan en progresar a SIDA desde la primoinfección. No obstante, el estudio prospectivo de diversas cohortes observa que entre un 5% y un 15% no presentan enfermedad clínica durante largo tiempo (más de 10 años, por lo general) e incluso sus niveles de CD4+ permanecían estables (50, 51). Se han denominado "Progresores lentos o no progresores". Así mismo, se ha descrito, por algunos grupos (52), una rápida progresión a SIDA en menos de 5 años.

Serían los "progresores rápidos". De cualquier manera, existen amplias variaciones individuales y la progresión puede ser más rápida, si la primoinfección fue sintomática (53) o si tras la misma, los niveles de linfocitos CD4+ fueron más bajos o la viremia más alta (54).

Diversos cofactores ambientales, como coinfecciones por otros agentes, tóxicos o agentes físicos, así como factores dependientes del propio huésped o del virus, pueden influenciar la rapidez de la progresión de la infección por VIH. Tras numerosas comunicaciones al respecto, puede concluirse que sólo algunos factores pueden modificar el curso natural de la enfermedad. Determinados HLA del huésped (55), una mayor edad (26) o el perfil de quimoquinas (56) y receptores celulares (57), pueden facilitar la infección. Algunos estudios encuentran una mayor progresión en el caso de coinfección por virus de la hepatitis C (58). La exposición a un mayor inóculo vírico (59) o determinadas características de la cepa viral infectante, también pueden determinar una rapidez evolutiva mayor. No está claro, sin embargo, si características de la cepa viral, como fenotipo (inductora o no de sincitios), resistencia a antivirales y cinética de replicación son causa o consecuencia de una progresión clínica más rápida.

Los mejores predictores de laboratorio que anuncian la progresión de la enfermedad, son los niveles plasmáticos de carga viral y de linfocitos CD4+ (60) y desde hace varios años marcan la orientación terapéutica individualizadamente.

Una mayor carga viral, sobre todo superiores a 30.000-100.000 RNA-VIH cop/ml, constituye el mejor y más precoz marcador pronóstico de progresión (26).

La supervivencia actuarial de los pacientes con SIDA no solía superar el 15-30% a los 3 años del diagnóstico. La introducción entre otros factores, de nuevos fármacos y, sobre todo, la utilización generalizada de la triple terapia antirretroviral desde 1996, ha conseguido reducir la carga viral a niveles "indetectables" en más del 50-80% de los pacientes, manteniendo esta respuesta en periodos superiores a los 2-3 años (61).

1.8.- TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH.

El enfoque terapéutico de la infección por VIH, para que sea global, incluye medidas preventivas (62), la atención a los aspectos sociales de la enfermedad y el apoyo psicológico (63) y el tratamiento farmacológico. En este último apartado diferenciaríamos la administración de vacunas, aún en fase experimental, el correcto abordaje de las I.O., realizando profilaxis y tratamiento precoz (33, 34), la administración de fármacos inmunomoduladores (64) y la terapia antirretroviral, que trataremos a continuación.

Los objetivos de la terapia antirretroviral son, y muy fundamentalmente, suprimir al máximo y por el mayor tiempo posible la carga viral, restaurar y/o preservar la función inmune, mejorar la calidad de vida y finalmente, por tanto reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con la infección por VIH. Los métodos para conseguir estos objetivos, consisten en conseguir

una máxima adherencia (65), utilización escalonada de las drogas, preservar opciones futuras de tratamiento y utilizar los test de resistencias, cuando esté indicado.

La situación clínica del paciente, el grado de inmunodeficiencia existente, determinado por los niveles en sangre periférica de linfocitos CD4+ y el riesgo de progresión de la enfermedad basado en los niveles de carga viral plasmática y el conteo de linfocitos CD4+ (48), son los parámetros en los que se basará el clínico para monitorizar el tratamiento. No obstante, la carga viral, con RNA-VIH cop/ml, es el parámetro esencial, al expresar la replicación viral, que determina las decisiones en cuanto a iniciar y sobre todo, cambiar la terapia antiviral. El objetivo de conseguir niveles "indetectables", es decir, por debajo de 50 cop/ml, se asocia con la más completa y perdurable inhibición de la replicación viral (66). Otros predictores de éxito son bajas viremias y altos niveles de CD4+ en situación basal (65), descenso rápido de la viremia y estricta adherencia al régimen terapéutico (67).

Es controvertido el momento de iniciar tratamiento antirretroviral en la infección crónica por VIH. Existen beneficios y riesgos relacionados tanto con un comienzo precoz de la terapia, como con un comienzo más tardío. En la actualidad la actitud es más conservadora y considera prioritariamente los riesgos de la terapia precoz, como la influencia de un tratamiento largo en la calidad de vida, la presencia de los efectos secundarios de los fármacos y la limitación de opciones futuras de tratamiento. Distintas Sociedades Médicas y Comités de Expertos han elaborado sus recomendaciones y, en el momento actual, el Departamento de Salud y

Servicios Humanos de los Estados Unidos recomiendan iniciar tratamientos, en todos los pacientes sintomáticos y en los asintomáticos con linfocitos CD4+ menores de 350/mm³ o con cargas virales superiores a 55.000 RNA - VIH cop/ml (por RT - PCR o DNA) (68). La eficacia virológica debe evaluarse midiendo la carga viral plasmática y el criterio debe ser intentar conseguir una disminución de la misma superior a 1 log₁₀ , a las 8 semanas y una carga indetectable (menor de 50 cop/ml) a los 4-6 meses desde la iniciación. El fallo de la terapia puede deberse a una mala adherencia, una potencia insuficiente de los fármacos, a la consecución de niveles subóptimos de los agentes antirretrovirales, a resistencia antiviral o a otros factores mal conocidos. En el contexto de los ensayos clínicos, el 70-90% de los pacientes, al año de comenzar la terapia, han conseguido la máxima inhibición de la replicación viral, lo que supone, sin embargo, alrededor de un 50% en la práctica clínica y dependiendo de los niveles de carga y linfocitos CD4+ pre-tratamiento, la potencia de la combinación, los niveles de fármacos en plasma y el grado de adherencia (65).

Se dispone en la actualidad de tres familias de fármacos antirretrovirales (Tabla IV), consiguiéndose el máximo grado de supresión de la viremia, sólo con regímenes que incluyan, al menos tres fármacos en combinación, ofreciendo las mismas distintas ventajas y desventajas (Tabla V). Nuevos fármacos, como inhibidores de la fusión y de la integrasa, están en fase de estudio aún (69).

Cuando, a pesar de una adherencia optima, existe fallo de la terapia, el régimen debe ser cambiado, debiendo evaluarse la historia farmacológica antirretroviral del paciente y, en los casos indicados, realizando

previamente un estudio de resistencias (70). Son criterios de cambio de la terapia antirretroviral, además del no cumplimiento de los criterios tras el inicio del tratamiento, la repetida detección del virus en plasma después de una supresión inicial a niveles indetectables, un aumento en la carga viral superior a $0.5 \log_{10}$ (3 veces) y un descenso persistente en la cifra de linfocito CD4+ superior a un 30%. Según algunos autores (68), puede ser indicación de cambio en la actualidad, estar haciendo doble terapia a pesar de carga indetectable y puede no serlo, sin embargo, la aparición de un nuevo evento definitorio de SIDA, en presencia de buen efecto antirretroviral. Existen diversas opciones para cambiar una terapia antirretroviral, debiendo tenerse en cuenta que puede sustituirse por otro fármaco mejor tolerado, cuando la causa es la toxicidad de uno de los agentes. Cuando se sospecha fracaso por resistencia, deben substituirse al menos dos fármacos y es mejor cambiar el régimen completo. Pueden, no obstante, substituirse solo los fármacos comprometidos si se dispone de un estudio de resistencias. Deben evitarse cambios entre fármacos con alto nivel de resistencia cruzada como entre IRTNAN, de Indinavir a Ritonavir o viceversa, o de AZT-3TC y ABC. Durante la evolución del paciente en tratamiento antirretroviral, pueden aparecer respuestas discordantes entre los niveles de carga viral y los linfocitos CD4+ plasmáticos (71), aunque en estos casos, la tendencia de la carga viral sea más informativa al respecto (68). Así mismo, pueden plantearse dos situaciones en las cuales puede suspenderse el tratamiento. La primera, se realiza en pacientes controlados, con intenciones de investigación clínica (72); la segunda son paciente multitratados y en fallo terapéutico, en los que pueden beneficiarse de unas "vacaciones terapéuticas", pues algunos pueden alcanzar de nuevo viremia indetectable a los 6 meses de reiniciada una

nueva combinación terapéutica de rescate, aunque con el riesgo que comporta un descenso de linfocitos CD4+ al suspender el TARGA (73). Existen actualizadas revisiones sobre la terapia antirretroviral en la Infección Aguda por VIH, en la mujer embarazada, y en cuanto a medidas preventivas para el paciente con infección por VIH (68).

2. - INFECCION POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS.

2.1. -INTRODUCCION.

Las micobacterias son bacilos de forma alargada o cóncava identificados tradicionalmente, por ser acidorresistentes y demostrada su relación genética por su homología de secuencias del RNA ribosómico (74). Desde el descubrimiento por Koch, en 1882, del báculo tuberculoso y antes de finales del siglo XIX, distintas variedades saprofitas de micobacterias fueron descritas. Sin embargo, hasta mediados del siglo XX, no se considera a las micobacterias, distintas al báculo tuberculoso, importantes patógenos para el hombre (75).

Las micobacterias pueden claramente clasificarse en tres grupos : el complejo mycobacterium tuberculosis (M.Tuberculosis, M. Bovis y M. Africanum), el mycobacterium leprae y, un tercer grupo, que puede recibir distintos nombres, como báculos pseudotuberculosos, micobacterias atípicas y otros, aunque la mayoría de los autores aceptan como más apropiado el término de micobacterias no tuberculosas (MNT) (74, 76).

Hasta hace relativamente poco tiempo la importancia clínica de las MNT era escaso. Un estudio en nuestro país demuestra solo un 0.64% sobre el total de micobacterias aisladas entre 1975 y 1983 (77). La influencia, sin embargo, que la pandemia de infección VIH/SIDA ha tenido en todo el mundo, ha supuesto para las micobacterias una situación de representatividad clínica de la que anteriormente carecían.

2.2. -MICROBIOLOGIA Y CLASIFICACION.

Las MNT, que en general crecen lentamente, precisan de medios especiales de cultivo para mostrarse como bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR). Su aislamiento en hemocultivos puede hacerse mediante el método de lisis-centrifugación y siembra en medio sólido o por cultivo en medio líquido como el sistema radiométrico Bactec. Posteriormente, las sondas moleculares permitirán una identificación rápida de la especie micobacteriana (74).

Las MNT son patógenos humanos, de localización ubicua en el medio ambiente, variabilidad geográfica, y cuyo aislamiento en una localización no estéril, habitualmente esputo, heces, o piel, no constituye una prueba irrefutable de enfermedad. Afectan habitualmente a personas con factores predisponentes, sobre todo en sus formas diseminadas, aunque, a veces, pueden comprometer a población sana.

Se han propuesto varias clasificaciones para las micobacterias, destacando la basada en su patogenicidad y velocidad de crecimiento (76), capacidad de seroaglutinación (78) y características de pigmentación De Runyon (79). Se exponen en las Tablas VI, VII y VIII respectivamente.

TABLA VI

CLASIFICACION DE LAS MICOBACTERIAS

<i>PATOGENAS</i>	<i>NO PATOGENAS</i>
<p>Complejo tuberculosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • M.Tuberculosis • M.Bovis • M.Africanum <p>A) <u>M.Leprae</u></p> <p>B) <u>Patogenas de crecimiento lento</u></p> <p>M M. Avium complex (M. Avium- A Intracellulare) I M. Scrofulaceum S</p> <ul style="list-style-type: none"> • M.Kansasii • M.Ulcerans • M.Marinum • M.Xenopi • M.Szulgai • M.Simiae <p>C) <u>Patogenas de crecimiento rápido</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • M.Fortuitum • M.Chelonei 	<p>A) <u>Crecimiento lento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • M.Gordonae • M.Gastri • M.Terrae Complex • M.Flavescens <p>B) <u>Crecimiento rápido</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • M.Smegmatis • M.Vaccae • M.Parafortuitum complex.

TABLA VIII

CLASIFICACION DE RUNYON DE LAS MICOBACTERIAS.

GRUPO I.)

MICOBACTERIAS FOTOCROMOGENAS DE CRECIMIENTO LENTO.

- M.Kansasii
- M.Asiaticum
- M.Marinum

GRUPO II)

MICOBACTERIAS ESCOTOCROMOGENAS DE CRECIMIENTO LENTO.

- M.Lactis
- M.Scrofulaceum
- M.Flavescens
- M. Szulgai
- M.Xenopi
- M.Simiae

GRUPO III)

MICOBACTERIAS NO CROMOGENAS DE CRECIMIENTO LENTO.

- M.Tuberculosis
- M.Bovis
- M.Africanum
- M.Avium
- M.Intracellulare
- M.Terrae

GRUPO IV)

MICOBACTERIAS FOTOCROMOGENAS DE CRECIMIENTO RAPIDO.

- M.Thamnopheos
- M.Engbaecki
- M.Aurum
- M.Gadum
- M.Gilvum
- M.Alcapucense
- M.Phlei
- M.Vaccaae
- M.Smegmatis

GRUPO V)

MICOBACTERIAS NO CROMOGENAS DE CRECIMIENTO RAPIDO.

- M.Fortuitum
- M.Chelonei

TABLA VII
CLASIFICACION POR SEROTIPOS.

M.AVIUM COMPLEX	TIPOS:
• Tipo "Avium"	1, 2, 3
• Tipo "Intracellulare"	4 - 28
• Tipo scrofulaceum"	41 - 44
M.GORDONAE	1 - 7
M.MARINUM	1, 2
M.FORTUITUM	1, 2
M.CHELONEI	Homogeneo
M.SZULGAI	Homogeneo
M.KANSASII	Homogeneo

2.3.- CLINICA Y TRATAMIENTO DE LA INFECCION DISEMINADA.

Las MNT son muy abundantes en distintas localizaciones del medio ambiente y en animales. Los pájaros pueden infectarse por *M.genovense* (74).

La gran mayoría de las infecciones diseminadas de las MNT aparecen en huéspedes inmunodeprimidos, en la actualidad, en pacientes con SIDA y, también, en receptores de trasplantes, enfermos oncohematológicos e inmunodeficiencia congénita. Excepcionalmente, pueden verse casos de diseminación en inmunocompetentes con afectación pulmonar extensa (74). Un trabajo de la era pre-SIDA, presentando 78 casos, observa que alrededor del 50% de los casos presentan enfermedades hematológicas o inmunodepresión por drogas u otras enfermedades y tienen alta mortalidad

(76). La gran mayoría de las infecciones diseminadas en la actualidad se deben al complejo *M. Avium* (MAC; *M. Avium* complex) que incluía al *M. Avium* y *M. Intracellulare* (denominados MAI) y en épocas anteriores también al *M. Scrofulaceum* (por lo que se llamaba MAIS). Tras la introducción en el diagnóstico de las sondas moleculares, se ha podido observar que la gran mayoría de las infecciones diseminadas por MAC o MAI en el SIDA, se deben a *M. Avium* y se describirán más adelante.

Otras MNT implicadas en los casos diseminados pueden deberse a *M. Genavense* (13% de una serie suiza de 200 casos), *M. Xenopi* y *M. Simiae* entre otros. En pacientes con SIDA, puede observarse *M. Kansasii* y *M. Haemophilum* (74).

Cuando las infecciones diseminadas producen síntomas, destaca la fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Puede aparecer hepatoesplenomegalia, adenopatias y bicitopenia. Cuando se investiga mediante hemocultivos mensuales prospectivamente la presencia de MNT, se observa que la bacteriemia por MNT puede observarse sin apenas síntomas.

El tratamiento de la infección por MAI en el SIDA se relatará en otra parte y el de las MNT distintas al MAI está poco sistematizado, al no existir gran experiencia. En general es parecido al tratamiento de la infección diseminada por MAI, aunque *M. Kansasii* puede necesitar rifampicina e isoniacida y *M. Genavense* parece ser sensible a claritromicina y rifabutina.

2.4. -CLINICA Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

LOCALIZADAS. ENFERMEDAD PULMONAR Y LINFADENITIS.

La enfermedad pulmonar crónica por MNT puede parecerse clínicamente a la tuberculosis pulmonar y sus dos agentes más frecuentes son MAI y *M. Kansasii*. *M. Xenopi*, *M. Szulgai* y *M. Malmoense*, entre otros, se han señalado raramente (74, 76). La enfermedad no es transmitida habitualmente persona a persona y se adquiere desde fuentes naturales del medio ambiente. Aunque la patogenia no está aclarada por completo, es más probable que represente una infección primaria tras la inhalación de un núcleo de gotitas infectadas aerosolizadas (76). Aparece, fundamentalmente, en personas con enfermedades pulmonares preexistentes (enfermedad obstructiva crónica o tuberculosis previa, por ejemplo) y enfermedades malignas, SIDA o terapia inmunosupresora, aunque un número no despreciable puede afectar a personas sin condiciones predisponentes, particularmente mujeres en edad avanzada (80). Tos crónica, febrícula, hemoptisis y alteraciones radiológicas similares a las de la tuberculosis pulmonar, pueden ser manifestaciones de la afectación pulmonar por MNT. El examen histológico y los test cutáneos no ayudan a diferenciar definitivamente ambas enfermedades y la Microbiología juega el papel más importante en el diagnóstico. A diferencia de lo que ocurre con *M. Tuberculosis*, el aislamiento de una MNT en el esputo no denota por si mismo la existencia de enfermedad, aunque el aislamiento de determinadas especies, como *M. Kansasii*, deben tomarse con más precaución (74, 75).

Las normas de la American Thoracic Society para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT, expresan que debe haber prueba de

enfermedad (alteración radiológica) de causa no determinada y con aislamiento repetido de múltiples colonias de una misma cepa de MNT, en ausencia de otros patógenos (74). En los casos en los que esté indicado tratamiento, este puede hacerse mediante resección quirúrgica, si la enfermedad está localizada, o quimioterapia antimicrobiana. En ocasiones, se combinan ambos, empezando por el tratamiento farmacológico intentando negativizar previamente el cultivo. El tratamiento antiinfeccioso para el MAI se expondrá más adelante y *M. Kansasii* puede tratarse con rifampicina, isoniazida y etambutol, a las dosis habituales, durante 12-24 meses (74).

La linfadenitis micobacteriana, por MNT es la causa más frecuente de adenitis localizada en niños entre 1 y 12 años (76). Las 3 MNT más frecuentemente encontradas son MAI, *M. Scrofulaceum* y *M. Kansasii* y su llegada a los ganglios cervicales se establece desde la boca o cuello, aunque la puerta de entrada no siempre es evidente. La manifestación clínica habitual es la presencia de una adenopatía, habitualmente unilateral e indolora, en la parte alta del cuello, que progresa a la fistulización. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con adenitis piógena o tuberculosa, mononucleosis infecciosa, parotiditis, linfoma y tumor metastásico, entre otras. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica, sin tratamiento quimioterápico.

2.5.-INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS, OSEA Y ARTICULAR. MISCELANEA.

En la enfermedad cutánea producida por MNT, destaca el denominado granuloma de las piscinas y acuarios, producido por *M. Marinum*

habitualmente y la úlcera de Buruli, en áreas tropicales, siendo su agente responsable el *M. Ulcerans*. MAI pueden también causar manifestaciones cutáneas en forma de nódulos, úlceras y abscesos, en pacientes con SIDA. La biopsia y cultivo es la forma de llegar al diagnóstico de todas estas enfermedades, aunque *M. Ulcerans* es difícil de cultivar (74). En casos infrecuentes, las micobacterias invaden tejidos profundos, por inoculación directa, por diseminación contigua o desde el torrente sanguíneo y pueden producir afectación de tendones, articulaciones y huesos. *M. Szulgai* produce a veces bursitis del olécranon (74). En estas localizaciones, pueden, a veces, encontrarse *M. Ulcerans* y MAI. Tras traumatismos o por presencia de cuerpos extraños o como complicación post-quirúrgica, se observan queratitis y úlcera corneal, habiéndose descrito la presencia en estos casos de *M. Fortuitum-Chelonei* (76). Aunque *M. Smegmatis* es un contaminante habitual del área genital, un estudio tradicional descartó la presencia de este agente en la orina (81).

3.- INFECCION POR M.AVIUM - INTRACELLULARE (MAI) ASOCIADA AL SIDA.

3.1.-INTRODUCCION.

M. Avium complex (MAC) o M. Avium-Intracellulare (MAI) es un grupo de MNT, con posibilidades patógenas para el ser humano (76), pertenecientes al grupo de Micobacterias no cromógenas de crecimiento lento (Grupo III de la clasificación de Runyon) (79). Incluyen el M. Avium, M. Intracellulares y otras cepas denominadas Mycobacterium especies X (82).

La infección diseminada por MAI era una entidad infrecuente antes de la epidemia de SIDA. Afectaba a personas con algún tipo de inmunodepresión y las formas localizadas de afectación pulmonar por ejemplo, requería de enfermedades pulmonares preexistentes (76), aunque muy excepcionalmente podía afectar a personas sanas (80).

Desde la aparición de la pandemia de SIDA, el número de casos de infección diseminada por MAI se ha visto incrementado de forma importante, desde la descripción de los primeros casos (83-85), hasta la actualidad, aunque con una incidencia geográfica distinta. Así mismo, se han descrito formas localizadas de infección por MAI en pacientes con infección VIH (86).

La infección diseminada por MAI es una de las enfermedades del espectro de I.O. que afecta a los pacientes con infección VIH y supone una de las categorías clínicas definitorias de caso SIDA desde 1986 (87). La enfermedad aparece en las fases avanzadas de la infección VIH,

habitualmente cuando los linfocitos CD4+ son inferiores a 50-100 /mm³ (88, 89), produce importante morbilidad y acorta la supervivencia de los pacientes con SIDA (90). Por todo ello, se han buscado opciones terapéuticas de la infección diseminada que, aunque la posibilidad de erradicar al microorganismo por completo sea escasa, consigan mejorar la calidad de vida y mejorar la supervivencia global (91). Algunos trabajos además, han demostrado la posibilidad de retardar la aparición de la enfermedad administrando fármacos como profilaxis primaria en los pacientes en fase avanzada de la infección VIH (92). Como se describirá más adelante, el advenimiento del TARGA ha supuesto, como con otras I.O., una disminución en la incidencia de la infección diseminada por MAI en los pacientes con infección VIH en la actualidad (32).

3.2.-EPIDEMIOLOGIA.

A diferencia de *M. Tuberculosis* cuyo reservorio es la especie humana y se transmite de persona a persona, MAI tiene un origen ambiental y no se propaga de esta forma, por lo que las medidas de aislamiento no son necesarias en esta enfermedad (91).

MAI es extraordinariamente ubicuo en la naturaleza, pudiendo encontrarse en animales y aislarse de los sedimentos, polvo, suelo, plantas y aguas. Es causa de enfermedad en aves y cerdos y se excreta en las heces de los pájaros, pudiendo persistir en el suelo por largos periodos de tiempo (93). Sin embargo, el papel definitivo en la transmisión de todas estas fuentes ambientales está aún por definir por completo, pareciendo tener más importancia el agua y el suelo.

MAI puede proliferar a temperaturas de hasta 50° y, presenta una cierta resistencia al cloro, por lo que se encuentra con frecuencia en los suministros de agua de las casas y hospitales (94). En un estudio, se encontró un aislamiento global de MAI en todos los suministros de agua de un 35% en EEUU, y Finlandia, y un 10% en países africanos. Así mismo, se encontró en los suministros de agua de hospital en EEUU y Finlandia, pero no en los de Zaire y Kenia (95). Estos hallazgos podrían, en parte, explicar la diferente incidencia de enfermedad en países desarrollados y en vías de desarrollo, como luego veremos.

Aunque los aislados ambientales de MAC difieren fenotípicamente de los que causan enfermedad en el hombre, un estudio, sin embargo, implica al agua potable de hospitales como fuente potencial de infección por MAI, en los pacientes con SIDA, que frecuentaban los mismos (96). Esto ha hecho que algunos autores recomienden que los pacientes con SIDA en fase avanzada, pueden beneficiarse de ingerir agua sólo en forma embotellada.

Aunque no son totalmente conocidas las vías de transmisión de MAI, la entrada por vía digestiva y por el tracto respiratorio, parecen ser las más importantes. Un estudio indica que casi el 75% de los pacientes con SIDA presentan cultivos en sangre positivos para MAI, después de aislar los organismos de fuentes respiratorias o en las heces (97). El tracto respiratorio recogería la inhalación de aerosoles de agua natural.

Al hablar de la frecuencia de la enfermedad en pacientes con SIDA, algunos autores señalan en hasta un 45-60% el porcentaje de pacientes con SIDA en los que se demuestra en la necropsia una infección diseminada por MAI

(98). Este alto porcentaje de pacientes afectados, de las series iniciales, en las autopsias, reflejaba más bien el estadio final de la infección VIH, en las cuales el paciente fallecía con una infección por MAI, más que a causa de la misma (99).

Mediante un test de hipersensibilidad cutánea con un derivado de *M. Avium* (serotipo 2), se ha observado un porcentaje de positividad (tasas de infección latente por MAI) en sanos comparable, entre países desarrollados y en vías de desarrollo (100).

Sin embargo, una característica epidemiológica predominante de la infección por MAI en el SIDA, es la diferente incidencia de la infección en distintas áreas geográficas (101). Según los CDC, la incidencia acumulativa de infección diseminada por MAI en EEUU, a 31 de Diciembre de 1990, era de un 7.6%.

Se ha observado que las tasas son más altas en países desarrollados que en países en vías de desarrollo, donde, curiosamente, las tasas de infección diseminada por *M. Tuberculosis* en pacientes con infección VIH son mayores. Estas tasas oscilan entre el 10.5 y 21.6% en EEUU y Finlandia con respecto al 2.4% y 2.6% en Trinidad y Kenia.

Una posible explicación a este hecho, entre otras, es la existencia de algún grado de inmunidad cruzada entre *M. Tuberculosis* y MAI, por lo que en áreas donde la incidencia de la tuberculosis es alta, la infección por MAI es menos frecuente y algunos estudios (102, 103), aunque no todos (104),

sugieren que padecer una tuberculosis previamente podría conferir protección cruzada frente al MAI.

La frecuencia de la infección diseminada por MAI en España es intermedia entre los países desarrollados, como EEUU y los países africanos. La tasa de incidencia anual, como enfermedad indicativa de SIDA, entre los años 1994 y 2000, osciló entre 2.1% en 1996 y 1.2% en 1998 y 1999 (15).

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en 10 hospitales de diferentes comunidades autónomas, encontró una incidencia global acumulada entre 1986 y 1996 de un 5.4%. En dicho estudio se encontró un aumento de la incidencia con el paso del tiempo, pasando de un 3% en el periodo 1986-1991, a un 12.8% en 1996 (105). Una mejora de los medios diagnósticos y una mayor supervivencia de los pacientes con SIDA, entre otros, pueden explicar estos fenómenos. Al igual que con otras I.O., la aparición del TARGA ha supuesto una disminución en la incidencia de esta enfermedad en todo el mundo. Un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en nuestro país, con más de 200 pacientes, con menos de 50 linfocitos CD4+/mm³, obteniendo hemocultivos seriados cada 6 meses, sólo encontró 2 pacientes en 12 meses. La incidencia, por tanto, ha sido inferior a 1 caso por 100 pacientes y año, por lo que se observa que la posibilidad de diagnosticar infección por MAI en la actualidad, en España, es muy baja (106).

3.3. - ETIOPATOGENIA.

M. Avium Complex (MAC) o M.avium-Intracellulare (MAI) es la causa más frecuente de infección diseminada por MNT objetivada en pacientes con

SIDA, en más del 95% de los casos. A gran distancia, le sigue *M.Kansasii* y otros (107).

De los 28 tipos, por seroaglutinación, conocidos de MAI, los serotipos 1 a 6, 8 a 11 y 21 son *M. Avium*; los tipos 7, 12 a 20 y 25 son *M. Intracellulare* y los tipos 22 a 24 y 26 a 28, no están aún bien clasificados (108). Utilizando sondas moleculares de DNA puede actualmente diferenciarse, rápidamente, *M.Avium* y *M. Intracellulare*.

La mayoría de los aislados de MAI de pacientes con SIDA en EEUU son, en un 98% de los casos, *M.Avium*, en concreto los serotipos 1, 4 y 8, mientras que los aislados de pulmones de pacientes sin SIDA son, con mayor frecuencia, *M.Intracellulare* o especies "X" (107, 109). Los distintos serotipos tienen, además, una cierta predilección geográfica, habiendose comunicado como, en un grupo de pacientes en Suecia, el más común fue el serotipo 6 (93). En nuestro medio, una comunicación sobre 33 pacientes con infección diseminada por MAI, observa *M.Avium* en el 100% de los casos (110). Es frecuente observar también que, la bacteriemia por MAI puede ser policlonal, objetivándose 2 ó más serotipos (111). La patogenia no está perfectamente establecida. Sin embargo, las evidencias actuales apoyan la hipótesis de que, tras una infección primaria reciente de adquisición ambiental, puede, a través del tracto gastrointestinal o respiratorio, posteriormente producir una infección diseminada.

Distintas evidencias apoyan la idea de que es más frecuente la adquisición de MAI de forma primaria, más que desde la reactivación de un foco latente de infección. Pueden ser pruebas para ello, la ausencia de anticuerpos a

MAI en los pacientes con infección VIH y enfermedad diseminada (112), la incidencia de infección diseminada en pacientes con SIDA, que es mayor que la incidencia de infección por MAI en la población general, medida por test cutáneos (113) y la colonización por MAI del tracto respiratorio o gastrointestinal, precediendo a la infección diseminada (97).

Precisamente, numerosos datos existentes apoyan la idea de que, tanto el tracto respiratorio como gastrointestinal, pueden servir como puerta de entrada en el organismo y ser fuente de una diseminación posterior (93).

Una vez que MAI llega a ambos lugares, puede, en algunos casos, establecer una infección localizada. Como se discutirá más adelante la diseminación por MAI requiere huéspedes susceptibles. En personas con sus defensas casi intactas, la infección es contenida y permanecerá latente por meses o años. En los pacientes con moderada disminución de su sistema inmune celular ($CD4+$ entre $100-250/mm^3$), los organismos pueden proliferar escasamente y condicionar infecciones localizadas de los pulmones, ganglios linfáticos o más raramente, piel. En pacientes con grave deterioro de su sistema inmune, la micobacteriemia es persistente, y la infección se disemina extensamente (93).

La aplicación del término "virulencia" al MAI es relativo, pues casi nunca produce infección diseminada en el huésped inmunocompetente. Se han descrito tres tipos de colonias en el MAI. Las colonias de tipo liso, transparente y plano (SmT) se observan predominantemente en los pacientes con SIDA y parecen ser más virulentas y más resistentes a los antimicrobianos (114).

El examen patológico muestra, microscópicamente, unos tejidos llenos de histiocitos dilatados que contienen bacilos ácido-resistentes. La reacción inflamatoria es escasa, con infiltración celular mínima, apareciendo cuando existen, unos granulomas pobremente formados, aunque unos pocos pacientes pueden tener una respuesta granulomatosa clásica (115). Se han descrito una serie de defectos inmunológicos asociados con la diseminación. En los pacientes con SIDA, MAI se observa predominantemente en situación intracelular, dentro de células de estirpe monocito-macrofago, habiéndose objetivado deficiente destrucción de los MAI fagocitados. Existen respuestas aberrantes de varias citoquinas, incluyendo niveles disminuidos de TNF- α , importante para impedir la replicación intracelular de MAI, de α -interferon y de interleucina-12 (IL-12) (116, 117).

Este permisivo ambiente inmunológico, condiciona una tremenda expansión de MAI en el organismo, que hace que pueda aislarse de múltiples órganos como el bazo, ganglios linfáticos, hígado, médula ósea, pulmón, glándulas suprarrenales, colon y riñón.

De todos los factores de riesgo para presentar una infección diseminada por MAI, el más importante es padecer una inmunodeficiencia avanzada (88, 101). Un estudio prospectivo de 67 adultos con linfocitos CD4+ inferiores a 200/mm³, mostró una tasa anual de bacteriemia por MAI de 23.4% cada año (118). Todos los que tuvieron cultivos sanguíneos positivos, presentaban unos CD4+ inferiores a 50/mm³. El segundo factor de riesgo es haber presentado anteriormente una enfermedad definitiva de caso SIDA (88). El análisis de los pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 100/mm³ del MACS, demostró que los que habían recibido terapia antiviral y profilaxis

para neumonia por *P. Carinii*, con una consecuente prolongación de su supervivencia, tenían, probablemente por este motivo, mayor riesgo de presentar una infección por MAI, constituyendo por tanto, el tercer factor de riesgo (119).

Algún estudio identifica como otros factores de riesgo, el baño en piscinas cubiertas, historia de broncoscopia previa, consumo de mariscos o pescado crudo o parcialmente cocinado y el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (*G-CSF*) (101).

Finalmente, no parece influir definitivamente en la frecuencia de infección diseminada por MAI, la edad, el sexo, la raza, el mecanismo de transmisión de la infección VIH, ni la enfermedad inicial definitoria de caso SIDA (107).

3.4. - MANIFESTACIONES CLINICAS.

Clásicamente, la infección por MAI es una infección oportunista "Tardia" y en los pacientes con SIDA suele presentarse como una enfermedad diseminada, en pacientes con inmunosupresión avanzada (habitualmente con linfocitos CD4+ inferiores a $50-75/\text{mm}^3$) y que pueden haber padecido otras complicaciones definitorias de SIDA.

En un estudio retrospectivo en un hospital de New York, que recoge todos los pacientes con SIDA vistos hasta Marzo de 1985, encuentran 67 casos de infección por MAC. De los 50 pacientes diagnosticados antes del fallecimiento, en el 96% de ellos, la media desde el diagnostico previo de

SIDA hasta la infección por MAC fue de 9.3 meses. En sólo 2 de estos pacientes, el MAC fue la manifestación inicial de SIDA (120).

El aislamiento de MAI en muestras respiratorias o en las heces, puede encontrarse en la enfermedad diseminada, o representan solo una colonización, sin auténtica infección localizada o proceso sistémico. La distinción entre ambas situaciones, teniendo en cuenta otros datos, puede ayudar a tomar una decisión ante un paciente individual, respecto a la iniciación del tratamiento (93).

El aislamiento de MAI en el esputo o las heces de pacientes sintomáticos con linfocitos CD4+ inferiores a $50/\text{mm}^3$, deben alertar al clínico sobre la posibilidad de micobacteriemia ulterior. Incluso algunos autores, defienden que, algunos de estos pacientes, tienen enfermedad invasiva, con bacteriemia no detectable por los métodos actuales (121). Describiremos a continuación la infección ganglionar, pulmonar, gastrointestinal y la forma diseminada.

A) LINFADENITIS.

Las linfadenitis periférica por MAI puede ocasionalmente presentarse en pacientes con infección VIH, sin otra evidencia de infección diseminada. Los pacientes con infección VIH y fiebre prolongada con cultivos sanguíneos negativos para micobacterias, pueden demostrar, en una gammagrafía con galio, ganglios accesibles para estudio. Mientras que los pacientes con contajes de CD4+ inferiores a $100/\text{mm}^3$, pueden albergar MAI o M.Tuberculosis en sus ganglios, un estudio sugiere que, si los CD4+ son superiores a $100/\text{mm}^3$, es más probable encontrar M.Tuberculosis (122).

Algunos casos con cultivo negativo, pueden estar causados por especies recientemente descritas de MNT, como *M. Haemophilum* y *M. Genavense*, que sólo crecen bajo ciertas condiciones de cultivo o requieren incubación muy prolongada (123).

B) INFECCION PULMONAR.

Puede observarse, en pacientes con infección VIH colonización de las secreciones, respiratorias y, ocasionalmente, pueden presentar infección pulmonar sin evidencia de diseminación, presentando estos pacientes contajes de CD4+ más elevados (93). La enfermedad pulmonar por MAI es generalmente leve, siendo clínica y radiológicamente indistinguible de una neumonía bacteriana o por otras micobacterias. Con más frecuencia aparecen con expectoración, fiebre, disnea, sudoración, así como patrón intersticial difuso o infiltrados alveolares en un 20%. El aislamiento de MAI de un único esputo o muestra de lavado broncoalveolar (BAL) debe tomarse con precaución, habiéndose descrito anteriormente los criterios para asumir un diagnóstico de infección pulmonar por MAI (74).

C) ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL.

Aunque algunos pacientes son excretores asintomáticos de MAI, los que presentan evidencia histológica de afectación gastrointestinal, tienen invariablemente infección diseminada (93). En una serie de 35 varones con afectación gastrointestinal por MAI, presentaban un cultivo positivo en sangre y médula ósea, en un 85% y 89% respectivamente (124). El Scanner abdominal muestra con frecuencia adenopatías mesentéricas y retroperitoneales y los estudios baritados del intestino, muestra

alteraciones intestinales inespecíficas, pudiendo ser indistinguibles del linfoma.

D) INFECCION DISEMINADA.

El síndrome clínico es el resultado de la extensión por vía hemática de MAI, virtualmente a todos los órganos.

Los síntomas, signos, anormalidades de laboratorio y estudios de imagen son inespecíficos, pero su conjunto en un paciente con inmunosupresión avanzada deben hacer sospechar el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes presentan fiebre recurrente, astenia, sudoración nocturna, y pérdida de peso (93, 99, 115, 120). Puede observarse diarrea, dolor abdominal e ictericia. La infección diseminada por MAI es causa importante de síndrome febril prolongado, sin claros datos de focalidad, en el paciente con infección VIH, sobre todo en fase avanzada.

La exploración física puede revelar hepatoesplenomegalia, siendo infrecuentes las adenopatías periféricas que, en un estudio, aparecían en menos del 9% de los casos (122). Las anormalidades de laboratorio muestran anemia, como dato más común, pudiendo también encontrarse leucopenia, trombocitopenia (125), elevación de la fosfatasa alcalina e hipoalbuminemia, en algunos pacientes.

Un estudio demuestra adenopatías intraabdominales en el Scanner abdominal, en un 83% de los pacientes con infección diseminada (126).

Diversos trabajos buscan el valor de los datos clínicos. Un estudio prospectivo durante 4 meses, demuestra que los pacientes con infección por MAI, presentaban una asociación estadísticamente significativa de linfocitos CD4+ inferiores a 50/mm³, fiebre, anemia, pérdida de peso, diarrea, y aumento de la fosfatasa alcalina (89).

En conclusión, aunque se afectan con más frecuencia los órganos del sistema reticuloendotelial y el tracto gastrointestinal, cualquier órgano puede verse afectado incluyendo piel, hueso y articulaciones, ojos (endoftalmitis), cerebro (127), pericardio (128), tiroides, adrenales y testículos (93).

La utilización del TARGA a finales de 1996 supuso, entre otros aspectos una importante disminución en la incidencia de I.O. (32). Sin embargo, en pacientes que partían de un bajo recuento de linfocitos CD4+, se ha podido observar la aparición o el empeoramiento paradójico de dichas I.O., así como que, algunas de las mismas, presentan manifestaciones clínicas diferentes a las clásicas. Estos fenómenos se debe al denominado, entre otros sinónimos, síndrome de reconstitución inmune (129). Este síndrome asociado a la infección por M. Avium fue uno de los primeros en describirse y no se manifiesta como una enfermedad diseminada, sino con un cuadro de linfadenitis focal, más parecido al descrito en los pacientes inmunocompetentes. Se observa una gran respuesta inflamatoria con tendencia a la fistulización, fiebre, leucocitosis y menos síntomas sistémicos (130). En este contexto, se han descrito también manifestaciones "atípicas" de la infección por MAI en el periodo de recuperación inmunológica, como masas granulomatosas, nódulos cutáneos, enfermedad de Addison, reacción leucemoide y Pericarditis (131).

3.5. - DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de confirmación de la enfermedad precisa el aislamiento e identificación de la micobacteria en alguna muestra clínica.

Desde los trabajos más clásicos se diferencia el concepto de infección y colonización. Hawkins CC et al., distingue tres grupos de pacientes. Los que presentan infección, aquellos con colonización y un grupo indeterminado. En la infección por MAI, se encuentra un cultivo positivo en la sangre o en un tejido obtenido por biopsia o autopsia. En los pacientes con colonización, se obtienen cultivos positivos de secreciones respiratorias, orina o heces y cultivos e histología negativos en los estudios necropsicos (120). Por todo ello, hay que tener en cuenta que el aislamiento en muestras respiratorias, heces u orina puede deberse exclusivamente a colonización y deberá tomarse en consideración la presencia de otros datos ó, para considerar la existencia de enfermedad diseminada, precisarse el aislamiento en otro medio. La monitorización rutinaria, para evidenciar MAI, en heces y muestras respiratorias, se ha mostrado insensible, como para justificar su uso habitual en la clínica (132).

Para Lowell S Young, el diagnóstico de infección diseminada se establece con el aislamiento de MAI en sangre, médula ósea, hígado o con la presencia de tinciones positivas en médula ósea. La presencia de granulomas en médula ósea, incluso con tinciones específicas negativas, sugiere seriamente el diagnóstico (99). Si un paciente tiene infiltrado pulmonar y se aísla MAI del tracto respiratorio, la enfermedad puede estar localizada en los pulmones y,

si se descarta otras infecciones u otra patología, el tratamiento debe considerarse en este caso (99). En resumen, el diagnóstico de infección diseminada por MAI actualmente requiere la obtención por cultivo del microorganismo de fluidos o tejidos corporales habitualmente estériles, como la sangre, médula ósea, hígado ó L.C.R. (93). El aislamiento de MAI en sangre es el medio donde con más frecuencia se obtiene el microorganismo, en la infección diseminada, en los pacientes con SIDA. Establece el diagnóstico en el 86 al 98% de los casos confirmados con necropsia (93, 120). Tinciones específicas o demostración de granulomas de muestras de biopsias de médula ósea, hígado o ganglio linfático, pueden ayudar en el diagnóstico, semanas antes que los cultivos en sangre demuestren positividad (133). Un estudio en nuestro medio, señala como muestras más rentables para el diagnóstico, a la médula ósea y a la sangre (134).

Existen, al menos, tres métodos de aislamiento de micobacterias, a veces usados en combinación: el método de lisis-centrifugación utilizado por DuPont Isolator y siembra en medio sólido, el método de cultivo radiométrico BACTEC usando medio líquido y el sistema Septi-Chek (93). Tras la lisis de los leucocitos de sangre periférica y subsiguiente liberación de las micobacterias intracelulares, se siembra en un medio sólido (por ejemplo, Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H11 agar) ó en un medio líquido (cultivo radiométrico). La superioridad del BACTEC es inequívoca. Un estudio evaluando 3612 cultivos de muestras de distintos lugares, objetiva que el sistema BACTEC detecta el 92% de los aislamientos, por sólo el 59% de los métodos convencionales. La media de crecimiento fue de 7.1 días con BACTEC, por 28.3 días en los medios sólidos convencionales (135, 93).

La cuantificación de la micobacteriemia, utilizando el sistema de lisis-centrifugación, permite obtener el nivel de micobacterias circulantes. Lo habitual es encontrar $10^1 - 10^3$ unidades formadoras de colonias (CFU) de MAI/ML en la mayoría de los pacientes. La sensibilidad y el tiempo requerido para el crecimiento depende de la concentración de microorganismos de la muestra utilizando el método BACTEC. El cultivo es positivo, en menos de 7 días, si existen más de 400 CFU/ml; mientras que si se tardan más de 12 días, los niveles son más bajos (menos de 9 CFU/ml) (93).

Los métodos de detección directa son aún imprescindibles para la identificación de las micobacterias, a pesar del acortamiento que se ha conseguido en el crecimiento de las mismas, con los nuevos métodos de cultivo (27 días de tiempo medio para Lowenstein-Jensen, 23 días con Septi-Check, y 15 días con BACTEC (136).

Las tinciones acidorresistentes del sedimento de los cultivos en sangre de micobacterias, son de baja sensibilidad, con un porcentaje entre un 4% y 44%, según los estudios de los cultivos donde posteriormente crecerá MAI (93). Sin embargo, MAI puede encontrarse en médula ósea en pacientes con cultivos sanguíneos negativos. Un estudio demuestra una sensibilidad del 72%, con una especificidad del 94% en las tinciones de aspirados y biopsias de médula ósea, con el método fluorescente de tinción de auramina-rodamina, según la modificación de Truant (137).

El uso de sondas de DNA puede identificar distintas especies de micobacterias en un tiempo de unas dos horas desde que se ha producido el

crecimiento de la micobacteria, en un medio radiométrico o en un medio sólido (138). El método más extensamente utilizado es el Gen-Probe y la versión actual de sondas de hibridación de DNA (Gen-Probe, San Diego), introducido en 1992, ha mejorado la sensibilidad y especificidad en la identificación de las micobacterias aisladas en cultivos (139).

El uso de métodos genéticos para la detección directa de MAI en muestras clínicas, está bajo investigación, con importantes avances ultimamente. El uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar DNA de MAI en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con SIDA, con bacteriemia, tiene buenas expectativas. Su uso puede ser de especial utilidad en las infecciones micobacterianas mixtas (93).

3.6. - PRONOSTICO.

La infección por MAI tiene mal pronóstico y su presencia produce importante morbilidad y acorta la supervivencia de los pacientes con SIDA, por lo que se mejoraron las opciones terapéuticas y profilácticas. Como se describirá más adelante, el tratamiento óptimo de la infección diseminada por MAI, mejora la supervivencia y la calidad de vida.

La supervivencia media de pacientes con SIDA e infección diseminada por MAI es de 4.1 meses, por 11.1 meses, si no tenían infección diseminada por MAI (115). Diversos estudios de la era anterior al TARGA, estudian también la supervivencia y el impacto del tratamiento. Un trabajo de Horsburgh et al., observa una mediana de supervivencia de 3.6 meses, que

mejora en los pacientes que recibían tratamiento anti-micobacteriano (5.6 meses) o terapia antirretroviral (7.1 meses) (140).

Otro estudio de Chin DP et al, realiza un seguimiento prospectivo sobre 367 pacientes con CD4+ inferiores a 50/mm³. Encuentran un riesgo de desarrollar micobacteriemia en un 32% a los 6 meses y un 51% al año. La mediana de supervivencia para los pacientes tratados para MAI fue de 8.7 meses, por 4.6 meses para los no tratados (141).

Distintos estudios han demostrado que los factores asociados de forma independiente con una mejor supervivencia de los pacientes, son el tratamiento anti-micobacteriano, sobre todo si se usa claritromicina, uso concomitante de tratamiento antirretroviral y la profilaxis para la neumonía por *P.carinii* (140-142). La anemia y el desarrollo de otras enfermedades diagnósticas de SIDA, fueron predictores de mal pronóstico (141). En un estudio, hasta un 23% de los pacientes con infección diseminada por MAI, fallecieron antes que la terapia específica pudiera iniciarse (141). Todo lo anterior realza la importancia de la terapia anti-micobacteriana más óptima y la necesidad de una profilaxis.

3.7. -TRATAMIENTO DE LA INFECCION DISEMINADA POR MAI.

Dado que los resultados iniciales fueron desalentadores (120), hasta la década de los 90 se discutía la conveniencia de tratar a estos pacientes (90). Publicaciones posteriores utilizando mayor número de fármacos (hasta 5) y por periodos de tiempo más prolongados, comunicaron mejoría sintomática y descensos de la micobacteriemia, por lo que se comenzó a

indicar tratamiento en la enfermedad diseminada (99, 143, 144). Estudios posteriores de tipo retrospectivo, objetivaron incluso una mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados, con respecto a los no tratados (media de 9.5 meses vs 5.6 meses, en un estudio) (145), junto con otros comentados anteriormente en el apartado del "Pronóstico" (140, 141). Al igual que sucede con la tuberculosis, la infección diseminada por MAI debe tratarse con una combinación de fármacos, pues la monoterapia podría inducir la aparición de resistencias. Estas micobacterias presentan resistencia intrínseca a varios antituberculosos habituales como la isoniacida, pirazinamida y, frecuentemente, estreptomina (146). Cuando se estudian los distintos fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad, puede decirse que, en general y salvo para la claritromicina (147), no existe una clara correlación entre los estudios de sensibilidad "in vitro" (Tabla IX) y la clínica.

TABLA IX
UMBRALES DE INTERPRETACION DE CMI PARA
ALGUNOS FARMACOS. (148).

FARMACO	CONCENTRACION DEL FARMACO EN mg/ml	
	SENSIBLE	RESISTENTE
Amikacina	< 2,0	> 8,0
Estreptomina	< 2,0	> 8,0
Ciprofloxacina	< 1,0	> 4,0
Clofazimina	< 0,12	> 0,5
Cicloserina	< 4,0	> 16,0
Etrambutol	< 2,0	> 8,0
Etionamida	< 1,0	> 4,0
Rifampicina	< 0,5	> 8,0
Rifabutina	< 0,12	> 2,0
Clarithromicina	< 0,2	> 32

Tomado de Heifets L (148)

Según las recomendaciones de la National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine de Colorado (EEUU), una cepa de MAI es sensible a un fármaco cuando la CMI (Concentración mínima inhibitoria) es

equivalente a la CMI de *M. Tuberculosis* sensible. Actualmente no se recomienda hacer test de sensibilidad, ya que la resistencia primaria de MAI a estos agentes es actualmente inusual, salvo para claritromicina y azitromicina, si estos fármacos se han utilizado previamente en terapia profiláctica o si se sospecha resistencia a los mismos (93). Tampoco es necesaria la monitorización de las concentraciones séricas de estos fármacos, pues distintos estudios han demostrado que las bajas concentraciones séricas, no se asocian siempre con fallo de la terapia. Puede esto reflejar la mayor importancia de las concentraciones intracelulares, más que las plasmáticas (93).

Durante la primera década del SIDA y hasta los 90, se recomendaron combinaciones de cuatro o cinco fármacos. Aunque existían distintas pautas propuestas (90, 144), una de ellas recomendaba rifampicina, etambutol, clofazimina y ciprofloxacina, todos por vía oral, considerándose la inclusión de amikacina, si no había respuesta en 4-6 semanas o aparecía intolerancia (115).

La introducción de los nuevos macrólidos (claritromicina y azitromicina) a partir de la década de los 90, supuso un auténtico avance y se han convertido en la piedra angular del tratamiento actual (146). Presentan buena actividad "in vitro" frente a MAI y alcanzan concentraciones intracelulares altas, hecho de singular interés por la localización intracelular de las micobacterias.

A continuación comentaremos los ensayos clínicos más importantes, que han permitido delinear la pauta terapéutica más conveniente, con bases de sólida evidencia científica.

Un estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego, comparando 3 dosis (500 mg BID, 1000 mg BID o 2000 mg BID) de claritromicina sola durante 12 semanas, demostró esterilización de los hemocultivos y mejoría clínica, aunque al final o durante el seguimiento el 46% de las cepas se hacían resistentes y esto se correlacionaba con recaída clínica y microbiológica (149).

El Canadian HIV Trials Network en un ensayo controlado aleatorizado y abierto, compara un régimen de 3 fármacos, con claritromicina, etambutol y rifabutina, con uno de 4 fármacos a base de rifampicina, etambutol, ciprofloxacina y clofazimina. La pauta de 3 fármacos que contenía claritromicina, negativizaba los hemocultivos con mayor frecuencia y antes, además de obtener una supervivencia más prolongada (8.6 meses vs 5.2 meses), que la de 4 fármacos. Hubo que reducir la dosis de clofazimina a 300 mg/día, por aparición de uveítis, con un 25%, con dosis más altas (150).

El estudio Europeo CURAVIUM, observa la superioridad de claritromicina, etambutol y rifabutina, sobre claritromicina y clofazimina, al demostrar menos recidivas y mejor supervivencia, en la pauta de 3 fármacos (151).

La publicación de los resultados finales del Abbott Study M93-069, demuestra que, la adición de clofazimina, a un régimen de claritromicina y

etambutol, no contribuye a la respuesta y se asocia con una mayor mortalidad (152).

Analizando los resultados de los 3 últimos ensayos, parece que puede decirse que el papel de la clofazimina en la terapia inicial no es apropiado y que la combinación de claritromicina y etambutol, con o sin rifabutina, parece ser la mejor opción de tratamiento.

Tres ensayos publicados en 1999 permitieron perfilar la combinación más efectiva.

El ACTG 223, compara tres pautas. Claritromicina, etambutol y rifabutina, frente a Claritromicina y etambutol y frente a Claritromicina y rifabutina (450 mg/día). Los pacientes con la pauta triple demostraron mayor supervivencia (153). Otro ensayo estudia especialmente el papel de la rifabutina, comparada con placebo, al combinarla con claritromicina y etambutol. La rifabutina se utilizó a dosis de 300 mg/día y su adición no mejoró la eficacia microbiológica del tratamiento doble, aunque su uso se acompañó de menor resistencia a macrólidos (154). Finalmente, un pequeño estudio comparativo, demuestra la superioridad microbiológica de la claritromicina sobre la azitromicina (600 mg/día), ambos en combinación con etambutol, consiguiéndose con el primer fármaco una negativización de los hemocultivos, al 4º mes, en 85.7% de los pacientes, por un 37.5%, con el segundo (155). Podría sugerirse, por tanto, que la claritromicina es el macrólido de 1ª línea.

Algunos autores llaman la atención sobre las importantes interacciones que, en la actual era del TARGA, tendría la utilización de la rifabutina, si es empleada en unión con los antirretrovirales, sobre todo con ritonavir (146). Apoyados en las evidencias aportadas anteriormente y de acuerdo, asimismo, con las recomendaciones realizadas el año 2001 (146) por GESIDA/PNS, creemos que el tratamiento de elección de la infección diseminada por MAI debe ser claritromicina (500 mg/12 hr) y etambutol (15 mg/kg/día), con o sin rifabutina (300 mg/día), aunque la asociación de ésta última es poco práctica. Hay que recordar que si se utiliza concomitantemente TARGA con efavirenz, este fármaco disminuye los niveles de claritromicina en un 39%, por lo que podría utilizarse azitromicina en una sola dosis diaria (156). La Tabla X describe los fármacos utilizados en la infección por MAI.

TABLA X

FARMACOS PARA LAS INFECCIONES POR MAI.

<i>FARMACO</i>	<i>DOSIS ADULTOS</i>	<i>E.SECUNDARIOS MAS FRECUENTES</i>
Claritromicina	500 mg BID	Gastrointestinales, Hipertransaminasemia
Azitromicina	500 mg QD	Gastrointestinales, Hipertransaminasemia
Etambutol	15 mg/kg QD	Gastrointestinales, Neuritis óptica, Exantema
Rifabutina	150-300 mg QD	Gastrointestinales, Citopenias, Hipertransaminasemia e Ictericia
Clofazimina	100-200 mg QD	Hiperpigmentación, Diarrea, Uveitis, Neuropatía
Ciprofloxacino	500-750 mg BID	Gastrointestinales
Ofloxacino	200-400 mg BID	Gastrointestinales
Amikacina	7.5-15 mg/kg QD	Nefro y Ototoxicidad

3.8.- PROFILAXIS DE LA INFECCION DISEMINADA POR MAI.

La alta incidencia de infección diseminada por MAI en EEUU y otros países, con su impacto sobre la morbilidad y mortalidad en los pacientes con SIDA,

estimuló la búsqueda de un tratamiento preventivo, que disminuyera la frecuencia de la enfermedad en los pacientes en riesgo de padecerla.

Varios ensayos clínicos demostraron eficacia para disminuir la incidencia de la enfermedad, algunos de los más importantes pasamos a discutir a continuación.

La rifabutina, en un estudio aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, fue el primer fármaco que disminuyó en un 50% la incidencia de infección por MAI, sin afectar a la supervivencia. La dosis utilizada fue de 300 mg/día (157).

Un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, con claritromicina (500 mg BID) demuestra una menor incidencia de infección por MAI (6% vs 16%) y además, por primera vez, una menor mortalidad, en los pacientes que tomaron el fármaco (158). Un estudio similar con azitromicina (1.200 mg a la semana) frente a placebo, demostró una reducción significativa de bacteriemia por MAI (10.6% vs 24.8%) y además, una reducción en la incidencia de infecciones bacterianas (159).

Un estudio del California Collaborative Treatment Groups (CCTG) comparaba, de forma aleatoria y a doble ciego, azitromicina (1200 mg/semana), con rifabutina (300 mg/día), y con la combinación de ambos. La incidencia de MAI fue más baja con la combinación y con azitromicina, con respecto a rifabutina, sin cambios en la mortalidad. La toxicidad fue más alta en los pacientes que tomaron las drogas en combinación (160).

El ACTG/196/CPCRA 009, en un estudio con mayor seguimiento que el anterior, aleatorizado y doble ciego, comparaba claritromicina con rifabutina y la combinación de ambos. Se desarrolló MAI, en un 9% de los tratados con claritromicina, significativamente menor que los del grupo de rifabutina (15%). La adición de rifabutina, disminuyó ligeramente la incidencia (7%), pero aumentó la toxicidad y no mejoró la aparición de resistencias a claritromicina (161).

En conclusión, estos ensayos evidencian la superioridad de los macrolidos sobre la rifabutina. La combinación de claritromicina y rifabutina, no mejora claramente la eficacia y adiciona coste y toxicidad. Y aunque la combinación de azitromicina y rifabutina, mejora la eficacia, con respecto a azitromicina sólo, incrementa costes, toxicidad y no mejora la supervivencia (157, 162).

Por todo lo anterior, se recomienda en pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a $50/\text{mm}^3$ (Profilaxis primaria), la utilización de claritromicina (500 mg BID) o azitromicina (1.200 mg, una vez por semana). Si no se toleraran, podría utilizarse, como alternativa, rifabutina (300 mg QD) (162), debiendo antes descartarse una tuberculosis activa. Hay que considerar siempre las potenciales interacciones de estos fármacos, con los fármacos antirretrovirales. La prevención de la recurrencia de una enfermedad diseminada que ha sido tratada (profilaxis secundaria), incluye la administración de los agentes antimicobacterianos de por vida, habitualmente, un macrolido (claritromicina o azitromicina), en combinación con etambutol, con o sin rifabutina (162).

En el momento actual y como consecuencia del TARGA, cuando los linfocitos CD4+ se eleven a más de 100 células /mm³, de forma sostenida (más allá de 3-6 meses) y la carga viral permanezca indetectable, puede discontinuarse la profilaxis (163). Sin embargo, en España no se recomiendan las pautas de profilaxis primaria, fundamentalmente debido a la baja incidencia de esta enfermedad en nuestro medio (106) y, de hecho, no ha sido nunca una práctica generalizada. En situaciones especiales, como pacientes con recuentos de CD4+ persistentemente por debajo de 50/mm³ y sin posibilidad de recibir TARGA, podría contemplarse la profilaxis primaria (164).

II. - JUSTIFICACION DEL TRABAJO.

La infección diseminada por MAI era un proceso infrecuente antes de la pandemia de SIDA (76, 77).

Desde entonces su presencia se ha visto incrementada de manera considerable, desde la descripción de los primeros casos (83-85), hasta la época inmediatamente anterior al empleo del TARGA (101). Su prevalencia e incidencia es distinta, según el área geográfica a considerar (101) y probablemente también el momento estudiado.

En EEUU no es infrecuente y, algún estudio retrospectivo en la era pre-TARGA, muestra, por ejemplo, que la enfermedad fue diagnosticada en un 18% de los pacientes con SIDA, durante el curso de la enfermedad (120).

En España, su prevalencia e incidencia parece ser mas baja (15, 105) a pesar de ser MAI un complejo microbiológico ubicuo. Las razones para esta variación de la frecuencia de infección por MAI, según el área geográfica (por ejemplo, entre África y Norteamérica), no son bien conocidas. Algunos han sugerido que, en áreas con importante prevalencia de tuberculosis, puede este hecho suponer una cierta protección para infección por MAI en pacientes con infección VIH (102).

La infección por MAI aparece en la fase más avanzada de la infección por el VIH (88) y representa importante morbilidad y mortalidad en pacientes con SIDA (90). Además, sus manifestaciones clínicas son habitualmente distintas, de las que aparecen en la población sin infección VIH (99) en la que la forma diseminada es más infrecuente (165). Por todo lo anterior, la búsqueda de las mejores opciones terapéuticas (146) ha conseguido mejorar

la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes (91, 150, 151, 153). Parece apropiado también, intentar retardar o evitar la aparición de la enfermedad en los pacientes en la fase avanzada de la infección VIH (162), aunque desde, aproximadamente, el año 1997, el uso del TARGA ha supuesto una disminución de la incidencia de infección por MAI, como lo demuestran estudios en EEUU (166) y también en España (106), de tal forma que, en la actualidad, la posibilidad de diagnosticar una infección por MAI, en pacientes bajo tratamiento con TARGA, constituye una rareza; únicamente, en pacientes muy inmunodeprimidos previamente, que comienzan a utilizar TARGA, puede aparecer un cuadro de infección por MAI, asociado al denominado síndrome de reconstitución inmune (129) y que presenta unas características especiales (130).

Por todo ello, me propongo estudiar la incidencia y otras características epidemiológicas de los pacientes con infección por MAI asociado al SIDA en nuestro medio, un Hospital Universitario del área sur de Madrid, mayoritariamente en la era pre-TARGA, así como sus características clínicas e inmunológicas, la respuesta terapéutica, la evolución de dichos pacientes y los factores relacionados con la respuesta y la supervivencia.

III. - OBJETIVOS.

Son, por tanto, **OBJETIVOS** de este trabajo:

1.- CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.

- Incidencia de pacientes con infección por MAI en el periodo de observación (frecuencia de la enfermedad).
- Variables demográficas de los pacientes con SIDA e infección por MAI y de la población general de pacientes con SIDA, diagnosticados en el Hospital y comparación de ambos grupos.
- Estudio comparativo de la frecuencia de la enfermedad en tres periodos distintos, dentro del periodo de observación global.
- Frecuencia de la infección por MAI como enfermedad definitoria de caso SIDA.
- Valorar si la existencia previa de una infección o enfermedad tuberculosa, supone una protección para la enfermedad por MAI en personas con infección VIH.

2.- CARACTERISTICAS CLINICO-INMUNOLOGICAS.

- 1º dato clínico relacionado con el diagnóstico y tiempo desde la primera manifestación clínica y el diagnóstico.
- Tiempo transcurrido desde diagnóstico de SIDA y diagnóstico de infección por MAI.
- Asociación con otras enfermedades relacionadas con el SIDA y existencia previa de enfermedad por M.Tuberculosis.
- Patrón clínico de afectación.
- Descripción y frecuencia de los principales síntomas y signos.

- Descripción y frecuencia de las principales anomalías de laboratorio (parámetros hematológicos y bioquímicos) y de los estudios de imagen realizados.
- Características del estudio inmunológico.
- Características del estudio virológico.

3.- DATOS DEL DIAGNOSTICO.

- Método diagnóstico y estudios diagnósticos realizados
- Otras micobacterias identificadas.

4.- TRATAMIENTO.

- Descripción de los tratamientos preventivos y antirretrovirales previos y tratamiento anti-MAI empleado, con su respuesta y toxicidad observada.
- Análisis de los factores relacionados con la respuesta.

5.- EVOLUCION.

- Tiempo de seguimiento.
- Mortalidad.
- Supervivencia a los 6 meses y al año.
- Análisis de los factores relacionados con la supervivencia.

IV. - PACIENTES Y METODOS.

1. - DISEÑO Y AMBITO DEL ESTUDIO.

Se trata de un trabajo descriptivo y observacional retrospectivo en el que se estudian retrospectivamente 70 pacientes diagnosticados de infección por MAI asociada al SIDA, en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y en la Unidad de Infección VIH, perteneciente al Servicio de Medicina Interna de dicho Hospital.

El Hospital 12 de Octubre, esta integrado en la red asistencial pública del Insalud, se localiza en la zona sur de la C.A. de Madrid, y recoge a los pacientes provenientes mayoritariamente del Area 11 de Salud, con una población residente, según el censo de 1991, de 680.883 habitantes (167). Dicha Area 11, se caracteriza por estar densamente poblada, tener un importante y creciente grupo poblacional superior a los 65 años, bajo nivel educativo y la mayor tasa de incidencia anual de SIDA, en 1999, de la C.A. de Madrid (168, 169).

El periodo de estudio es de 15 años y está comprendido entre Enero de 1984 y Diciembre de 1998, ambos inclusive.

Se realizará un subestudio analítico observacional tipo caso-control, para valorar la posible protección de la tuberculosis frente a la enfermedad por MAI, en personas con infección por VIH. El periodo de dicho subestudio comprende desde 1987 a 1996, ambos inclusive.

2. - SUJETOS DEL ESTUDIO.

Se seleccionaron los pacientes que, en el periodo del estudio, tenían infección por MAI, utilizando los registros del Laboratorio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre y que además cumplían criterios de Infección VIH/SIDA.

Se obtuvo la información revisando retrospectivamente la Historia Clínica de cada uno de los pacientes con infección VIH/SIDA e infección por MAI, que se encontraba depositada en el Archivo monográfico de la Unidad VIH del "Hospital 12 de Octubre".

En todos los pacientes, la infección VIH fue diagnosticada por la positividad de un test de EIA o ELISA y confirmada por Western-Blot (41). El diagnóstico de caso SIDA, se estableció según criterios de los CDC de 1987, revisados posteriormente por la misma entidad en 1993 y válidos para nuestro país a partir de 1994 (40).

Se consideró que presentaban una infección diseminada por MAI, cuando se aislaba en cultivo, dicho complejo microbiológico, en lugares normalmente estériles como la sangre, hígado o médula ósea. El crecimiento de MAI en muestras respiratorias o digestivas, en ausencia de su hallazgo en los lugares anteriormente mencionados, sugiere colonización o afectación focal, más que infección diseminada (93, 99, 120).

El aislamiento del microorganismo se realizó mediante el cultivo de las muestras en el medio Lowenstein-Jensen o en sistemas radiométricos

(BACTEC[®]). En el año 1988 se introduce en el laboratorio de Micobacterias el Sistema BACTEC 460 (Bector-Dickinson) radiométrico y se diseña un vial (13 A) especialmente preparado para sangre o médula osea y que admite 5 ml de muestra. Previamente no se aceptaba la muestra de sangre como apropiada para recuperar micobacterias. Excepcionalmente, se centrifuga la sangre o la médula osea y se sembraba en los medios habitualmente inoculando 0,2 ml de sedimento.

En el año 1998 y después de probar un año en paralelo con el método radiométrico, se cambia a una tecnología no radiométrica, el Bact-Alert (BioMerieux). Dispone también de un vial especial para muestras de sangre y médula ósea. Las micobacterias cultivadas fueron identificadas por procedimientos convencionales (170) y aplicando sondas de hibridación de DNA (Genprobe San Diego, CA, EEUU) para *M. Avium*, *M. Intracellulare* y *M. Tuberculosis* (171).

Para el subestudio con el fin de valorar la posible protección de la tuberculosis, frente a la enfermedad por MAI, en personas con infección por VIH, se seleccionaron, en el periodo de 1987 a 1996, determinados pacientes que cumplieron las características de "casos" y "controles". Los "casos" fueron aquellos pacientes con infección VIH que, en el periodo del subestudio, tuvieron infección documentada por MAI. Los "controles" fueron los pacientes con infección VIH, sin enfermedad por MAI, al final del periodo del estudio, cuyo diagnóstico de SIDA se realizaba dentro de un mes del de los "casos" y con un recuento de linfocitos CD4+ alrededor de un 20% del recuento de los "casos". La procedencia de los pacientes y los

medios diagnosticados de enfermedad por MAI e infección por VIH, son los que se han descrito previamente.

La información obtenida de cada paciente o PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CADA PACIENTE, incluía:

1) Datos generales y epidemiológicos.

- Fecha de diagnóstico de infección por VIH, SIDA e infección por MAI.
- Edad
- Sexo
- Categoría de transmisión de infección por VIH.

2) Datos clínicos.

- Tiempo desde diagnóstico de SIDA y diagnóstico de infección por MAI.
- 1º síntoma o signo relacionado con la infección por MAI
- Tiempo desde primera manifestación o consulta al diagnóstico.
- Presencia de otras enfermedades asociadas con el SIDA: Previa a la infección por MAI (>3 meses antes), concomitantes (alrededor, en 3 meses, de la infección por MAI) y posteriores (>3 meses desde la infección por MAI).
- Patrón clínico de afectación: Ganglionar, Pulmonar, Intestinal, Diseminado, otros y desconocido. Todo ello teniendo en cuenta los síntomas, pruebas complementarias y diagnóstico microbiológico y/o histológico.

- Presencia o no de: fiebre, astenia, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal, tos, expectoración, disnea, sudoración, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatias periféricas, ictericia y lesiones cutáneas.

3) ***Datos hematológicos, y bioquímicos al diagnóstico de infección por MAI.***

- Hemoglobina en gr/dl
- Hematocritos en %
- Leucocitos totales en células /mm³ y formula
- Plaquetas, en células/mm³
- VSG en mm a la 1ª hr
- Albúmina en gr/dl
- Creatinina en mg/dl
- Gamma-Glutamil-Transpeptidasa (GGT) en UI/L
- Fosfatasa alcalina normalizada (en número de veces su valor normal)
- Bilirrubina total en mg/dl
- Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) en UI/L
- Transaminasa glutámico pirúvica (GPT) en UI/L
- Lactato-deshidrogenasa (LDH) en UI/L

4) ***Estudios de Imagen al diagnóstico de infección por MAI.***

- Radiografía de tórax, observando si es normal, o si, por el contrario, hay infiltrados, patrón intersticial, cavidades, adenopatias hiliomediastínicas o derrame.
- Ecografía abdominal, indicando si es normal, o si, por el contrario, hay hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatias, abscesos, dilatación de la vía biliar u otras alteraciones.

- Scanner abdominal, relatando si es normal, o si, en su caso, hay hepatomegalia, esplenomegalia, dilatación vía biliar, adenopatias mesentéricas y/o retroperitoneales, abscesos u otras alteraciones.
- Tránsito intestinal, indicando si es normal o anormal
- Enema opaco, indicando si es normal o anormal.

5) *Datos inmunológicos en los 6 meses previos al diagnóstico de infección por MAI.*

- Linfocitos totales en células por mm³
- Valor absoluto de linfocitos CD4+ en células por mm³
- Valor absoluto de linfocitos CD8+ en células por mm³
- IgG, IgA e IgM en mg/dl
- β-microglobulina en mg/L
- Intradermorreacción de Mantoux (positivo >5 mm).

6) *Datos virológicos en los 6 meses previos al diagnóstico de infección por MAI.*

- Antígeno P24 (Ag P24) por técnica cualitativa
- "Carga viral" en RNA-VIH cop/ml

7) *Datos de diagnóstico.*

- Cultivo de Médula Osea (MO)
- Cultivo en sangre
- Cultivo de hígado
- Cultivo de ganglios linfáticos
- Cultivo de esputo

- Cultivo de lavado broncoalveolar (BAL)
- Estudios histológicos compatibles
- Otras micobacterias identificadas

8) Tratamiento.

- Tratamientos preventivos; tipos de fármacos y tiempo hasta el diagnóstico de infección por MAI.
 - Tratamiento antirretroviral; Tipos de fármacos y de terapia (mono, biterapia o triple terapia) y tiempo hasta el diagnóstico de infección por MAI.
 - Tratamiento anti-MAI empleado:
 - Si realizaron o no tratamiento
 - En los que realizaron tratamiento, tipo y número de fármacos anti-MAI, dosis y tiempo
 - Definición de respuesta terapéutica a los 2 meses de tratamiento
- a) Respuesta clínica: desaparición completa de los síntomas (fiebre, astenia y pérdida de peso)
- b) Mejoría clínica; desaparición de, al menos, dos de estos síntomas.
- c) No respuesta clínica.
- ❖ Anotar respuesta microbiológica
 - ❖ Toxicidad observada al tratamiento a distintos niveles
 - ❖ Causas de retirada del tratamiento
- a) No respuesta a los 2 meses
- b) Toxicidad
- c) Abandono

9) *Evolución*

- Tiempo de seguimiento desde diagnóstico de infección por MAI, en meses
- Estado del paciente al finalizar el periodo de estudio (31-12-99): muerto, vivo o perdido para el seguimiento.

3) ANALISIS ESTADISTICO.

Como medidas de tendencia central se utiliza la *media*, con su IC al 95% salvo para aquellas variables que muestran una distribución que no se ajusta a la curva normal, de acuerdo con el test de Kolmogorov-Smirnov, en las que se usa la *mediana* y la AIQ (172).

Los valores normales de fosfatasa alcalina variaron, durante el periodo de estudio, en el laboratorio de Bioquímica de nuestro Centro. El límite superior de lo normal fue de 115 UI/L, hasta 1994, y, aproximadamente, desde 1995, este valor fue de 295 UI/L. Por todo ello, en nuestro estudio se da el dato de *Fosfatasa Alcalina normalizada*, que representa el cociente entre el valor de la fosfatasa alcalina de la muestra y el límite superior de la normalidad en el laboratorio de referencia en el momento de la extracción.

Las diferencias entre grupos se analizan, según las características de las variables y de los grupos, mediante los test de la *t* de Student, de la *U* de Mann Whitney, exacto de Fisher o de la *ji al cuadrado* (173, 174).

Para el análisis de los factores relacionados con la respuesta al tratamiento anti-MAI, se utilizan *modelos de regresión logística univariantes*. La comparación de la probabilidad de continuar libre de la infección por MAI, en función del tiempo desde el inicio de tratamiento antirretroviral con uno o dos fármacos, se realiza mediante el *test de Mantel-Cox (Log-rank)* (175-177). Estas curvas se representan gráficamente según las *curvas de Kaplan-Meyer*.

Para el estudio de la supervivencia global, tras el diagnóstico de infección por MAI, se utiliza el *Método de Kaplan-Meyer* (178). La significación pronóstica de cada factor por separado se realiza ajustando a un *modelo univariante de Cox*. Los riesgos relativos de muerte se calculan mediante la utilización de los *modelos de Cox*, ajustándose en el *análisis multivariante* para aquellos factores que se asocian con la supervivencia en el modelo univariante con una $p < 0.2$

En el Subestudio Caso-Control para evaluar el papel protector de la Tuberculosis con respecto a la enfermedad por MAI, fueron estimado los odds ratios, usando un modelo de regresión logística multivariante, ajustado por la edad, sexo, recuento de CD4+ y mecanismo de transmisión para la infección VIH.

Se considera estadísticamente significativo a todo valor de p inferior a 0.05.

Los cálculos estadísticos univariantes y multivariantes se realizan utilizando el *programa SPSS90*. Los "*Hazard ratio*" con sus correspondientes IC del

95%, se calculan mediante la fórmula: Hazard Ratio = $E^{\beta \pm 1.96 \times EE}$, siendo β el coeficiente de regresión calculado en el programa SPSS y EE el error estándar de dicho coeficiente.

V. - RESULTADOS.

1. - CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.

Durante el periodo de observación, entre Enero de 1984 y Diciembre de 1998, se diagnosticaron 70 pacientes con infección por MAI, dentro de la población de pacientes con infección VIH del Hospital 12 de Octubre y la Unidad VIH de dicho centro.

Se obtuvo la fecha del diagnóstico de la infección VIH, de dichos pacientes, en 57 de ellos (81.4%), con una media de antigüedad de diagnóstico de la infección VIH, en los mismos, de 40 meses (IC 95% 31,7%-48,2%).

1.1. Frecuencia de la Infección por MAI.

Durante dicho periodo de observación, cumplieron criterios de caso SIDA, según la definición aceptada universalmente (38-40), en nuestro Centro, 1756 pacientes, por lo que la incidencia (riesgo de incidencia) de infección por MAI, durante dicho periodo de 15 años, es de 3.99% (IC 95% 3.14%-5,04%).

1.2 . Variables demográficas.

De los 70 pacientes con infección por MAI, 49 eran varones (70%) y 21 mujeres (30%), con una mediana de edad al diagnóstico de 29 años (AIQ: 26-33) (Fig. 1). Los pacientes pertenecían a las siguientes categorías de transmisión de la infección por VIH: UDVP eran 46 (65,7%), homosexuales/bisexuales 9 (12,9%), heterosexuales 14 (20%) y en 1 paciente (1,4%) su mecanismo de transmisión era desconocido (Fig. 2).

Las variables demográficas de los pacientes diagnosticados de SIDA, pero sin infección por MAI, durante dicho periodo y su comparación con los 70 pacientes con infección por MAI, se expresan en la Tabla I. No se encontraron diferencias, salvo que, en los pacientes con infección por MAI, fue significativamente más frecuente, la categoría de transmisión heterosexual, en relación con los pacientes con SIDA, pero sin infección por MAI (20% vs 9,6%; $p=0.032$).

El resto de las características, incluyendo sexo, edad y resto de mecanismos de transmisión, fueron muy similares.

Con el fin de detectar una posible diferencia en la frecuencia de la enfermedad, el periodo de observación global, de 15 años, se dividió en 3 periodos iguales, de 5 años cada uno, observando la incidencia de la infección por MAI (riesgo de incidencia) en cada periodo y la comparación entre ellos (Tabla II y III). Al no haberse diagnosticado ningún caso de infección por MAI durante el primer periodo (1984-1988), se hace evidente la diferencia con respecto a los otros dos periodos, en los que se diagnosticaron todos los pacientes, 36 casos durante el 2º periodo (1989-1993) y 34 en el 3º (1994-1998), aunque no así entre ellos, ni tampoco hubo diferencias en la comparación global.

Dado que el tratamiento con TARGA ha supuesto una disminución en la incidencia de infección por MAI (32, 106, 166) y que la utilización de dicho tratamiento en España, aunque no de una manera uniforme en todos los hospitales, se comenzó a utilizar durante el año 1997, se intentó observar si durante el periodo 1997-1998, época teórica de posible utilización de la

TARGA, la frecuencia de infección por MAI, disminuyó en nuestro Centro. Durante este periodo (1997-1998) solo se diagnosticaron 3 casos de infección por MAI de los cuales, 2 realizaban biterapia antirretroviral (AZT+ddc y AZT+ddI) y el otro no hacia tratamiento. Se resume en la Tabla IV la frecuencia de la enfermedad, incluyendo lo que podríamos llamar este periodo en la época del TARGA o 4º periodo y, la comparación entre la incidencia de la infección en dicho periodo y el periodo inmediatamente anterior (1994-1996), observándose una diferencia claramente significativa (Tabla V).

La infección por MAI fue enfermedad definitoria de caso SIDA en 22 casos (31,4%), lo que quiere decir que, en casi 1/3 de los casos, dicha infección hizo que los pacientes fueran diagnosticados de SIDA.

En 42 casos (58,3%), los pacientes habían presentado una enfermedad diagnóstica de caso SIDA, antes de la infección por MAI, desconociéndose los antecedentes de 6 pacientes (Tabla VI). Es decir, que en algo más de la mitad de los casos, los pacientes con infección por MAI, habían sido diagnosticados previamente de SIDA (Fig. 3).

1.3. Posible protección de la presencia de tuberculosis previa.

Se realizó un subestudio caso- control para valorar la posible protección de la tuberculosis (infección o enfermedad) frente a la enfermedad por MAI. La Tabla VIa describe las características basales de los "casos" (con infección por MAI) y los "controles" (sin infección por MAI) que fueron similares.

Los "casos" (6; 8,8%) tuvieron enfermedad tuberculosa previa, menos frecuentemente que los "controles" (16; 26,4%) (OR 0,27; IC 95%, 0,1-0,7; p=0,013). No hubo diferencias significativas con la infección tuberculosa, entre los "casos" (9; 13%) y los "controles" (10; 15%) (OR 0,75; IC 95%, 0,20-0,25; p=0,07). Estos resultados se expresan en la Figura 2 a.

El análisis univariante y multivariante (Tabla VIb), muestra que el antecedente de tuberculosis activa fue el único factor asociado con una disminución del riesgo para desarrollar una enfermedad por MAI.

2. - CARACTERÍSTICAS CLINICO-INMUNOLÓGICAS.

2.1. - Características clínicas generales.

El tiempo transcurrido desde la primera manifestación de enfermedad hasta el diagnóstico, pudo recogerse en 53 casos (75,7%), representando una mediana de 45 días (AIQ: 20-82 días), lo que significa que en un 50% de nuestros pacientes se tardó mes y medio, desde la primera manifestación de enfermedad, en llegar al diagnóstico.

Existió una gran variedad de otros procesos asociados al SIDA, que estaban presentes anteriormente a los 3 meses del diagnóstico de infección por MAI (Tabla VI), concomitantes con dicho diagnóstico (periodo de 3 meses alrededor del mismo) cómo se expone en la TABLA VII y posteriores a él (3 meses después), como se expresan en la Tabla VIII.

De las enfermedades previas al diagnóstico de infección por MAI, destacan como las más frecuentes, la candidiasis esofágica (10%) y la neumonía por

P. Carinii en 9 casos (12,9%). Concomitantemente con el diagnóstico, como puede verse en la Tabla VII, hubo una gran dispersión de trastornos asociados. Tras el diagnóstico de infección por MAI, no se recogieron enfermedades asociadas en 53 casos (75,7%), destacando 2 casos de retinitis por CMV (2,9%), 2 de encefalopatía por VIH (2,9%) y otros 2 de linfoma cerebral primario (2,9%).

Como puede verse en la Tabla VI, 6 pacientes (8,6%) presentaron tuberculosis, en distintas localizaciones e, incluso en 4 casos asociada a neumonía por *P. Carinii*, antes de presentar infección por MAI. En 7 casos (10%), presentaron la tuberculosis en los 3 meses alrededor del diagnóstico de infección por MAI.

Atendiendo a la sintomatología, los estudios complementarios y los datos microbiológicos y/o histológicos, el patrón clínico de afectación más frecuente fue el patrón diseminado, puro o combinado, en 60 casos (85,7%), observándose 2 casos, uno con patrón pulmonar y otro intestinal, en los que no obstante, no pudo descartarse definitivamente la forma diseminada. En 8 casos (11,4%) no se disponía de datos suficientes para poder asignar un patrón específico predominante (Tabla IX y Fig. 3-a).

2.2.- Síntomas y signos.

El primer dato clínico (síntoma o signo) que más frecuentemente apareció al diagnóstico de infección por MAI, fue la fiebre en 38 casos (54,3%), seguido a mayor distancia y en segundo lugar, por astenia, en 9 casos (12,9%) (Fig. 4).

En la Tabla X y XI se señalan los síntomas y signos que presentaron los 70 pacientes. Entre los síntomas investigados, el más frecuente fue la fiebre, que se presentó en 59 pacientes (84,3%), seguido de astenia en 42 casos (60%) y pérdida de peso en 33 (47,1%). También apareció tos y expectoración, en un 60% y un 47,1% de los pacientes, respectivamente.

El signo más frecuentemente encontrado fue la hepatomegalia en 35 pacientes (50%), seguido de adenopatias periféricas en 30 casos (42,9%) y esplenomegalia en 15 (21,4%).

2.3.- Parámetros hematológicos y bioquímicos al diagnóstico de infección por MAI.

Se exploraron los parámetros hematológicos y bioquímicos más importantes considerándose tales la hemoglobina (HB), el hematocrito (Htco), los leucocitos totales, las plaquetas, la VSG, la albúmina, creatinina sérica, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, GOT, GPT y LDH.

La media de la hemoglobina en 63 pacientes (90%), fue de 9,83 (6,17-13,5) gr/dl presentando anemia (<12 gr/dl), 58 pacientes (82,9%). La media del hematocrito en esos 63 pacientes, fue de 30,5% (19,7%-41,3%) y la mediana de los leucocitos totales de 3.060/ mm³ (AIQ: 2.030-3.890), mostrando leucopenia (<4.500/mm³), 54 pacientes (77,1%). La cifra media de plaquetas en los 63 pacientes, fue de 168.444/mm³ (24.000-353.000), presentando trombopenia 32 (45,7%). La VSG se encontró elevada (>30), en 26 pacientes (37,1%). La Tabla XII refleja los datos del hemograma, con sus parámetros estadísticos.

Dentro de los parámetros bioquímicos, destaca que presentaron hipoalbuminemia $< 3,5$ gr/dl, 31 pacientes (44,3%) y sólo 11 (15,7%), tenían una creatinina sérica $>1,10$ mg/dl. En 37 pacientes (52,9%), la GGT >52 UI/L. El valor de la fosfatasa alcalina se obtuvo en 62 pacientes (88,6%), en forma de fosfatasa alcalina normalizada. Su mediana es 1,05 veces el valor normal (AIQ: 0,78-1,98). Existía una fosfatasa alcalina por encima de lo normal, en 33 pacientes (53,2%).

La bilirrubina total se encontraba elevada (>1 mg/dl), en 12 pacientes, únicamente (19,4%). Se encontraron elevaciones de GOT (> 45 UI/L) en 39 pacientes (61,9%), GPT (>45 UI/L) en 25 (39,7%) y LDH (>230 UI/L) en 39 (62,9%). En la Tabla XIII, se detalla la frecuencia de las anomalías hematológicas y bioquímicas.

2.4.- Estudios de imagen al diagnóstico de infección por MAI.

Se obtuvieron los datos de la radiografía de tórax en 50 pacientes, de los que fue normal en 30 casos (60%). Se objetivaron infiltrados en 8 pacientes (16%), patrón intersticial en 5 (10%) y adenopatias mediastínicas en sólo 2 casos (4%).

La Ecografía Abdominal pudo estudiarse en 34 pacientes en los que se solicitó. Se demostró hepatoesplenomegalia con o sin adenopatias intraabdominales acompañantes, en 26 casos (76,4%). Se observaron adenopatias, globalmente, en 14 casos (41,2%). La Ecografía fue normal en 2 pacientes, es decir, en sólo un 5,9% de los casos.

Se realizó Scanner abdominal en 19 pacientes, objetivándose hepatoesplenomegalia, con o sin adenopatias, en 15 casos (78,9%). La adenopatias intraabdominales, se vieron en 11 casos (58%). Sólo en 2 pacientes se realizó transito gastroduodenal, objetivándose anormalidades en ambos casos, realizándose, así mismo en otros 2 pacientes, enema opaco, sin encontrarse alteraciones. Las anormalidades radiológicas y su frecuencia, se resumen en la Tabla XIV.

2.5.- Datos inmunológicos en los 6 meses previos al diagnóstico de infección por MAI.

Los datos del estudio inmunológico refleja los valores de linfocitos totales, subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+, utilizando una citofluorómetro de flujo según las técnicas habituales, valores de inmunoglobulinas (Ig) en mg/dl, de β_2 -microglobulina en mg/L y la intradermorreacción de Mantoux.

La mediana de los linfocitos totales, en 36 pacientes (51,4%) en los que se obtuvo la cifra, fue de $555/\text{mm}^3$ (AIQ: 313-982).

El valor más importante como expresión de la situación del sistema inmunitario, es decir la cifra absoluta de linfocitos CD4+, se obtuvo de 51 pacientes (72,9%). Su valor demostró una profunda afectación de dicho sistema, ya que la mediana de los linfocitos CD4+ en el grupo estudiado fue de $13/\text{mm}^3$ (AIQ: 6-58), observándose más de 100, linfocitos CD4+, en 10 pacientes (19,6%) y más de 200, en sólo 2 pacientes (4%).

En 39 pacientes (55,7%) se conoció la cifra de linfocitos CD8+, con una mediana de $250/\text{mm}^3$ (AIQ:80-495).

La media de IgG fue de 1.937 mg/dl (397-3.478) y de IgA de 368 (51-793), con una mediana para la IgM de 247 (AIQ: 110-353). La mediana de la β_2 - microglobulina fue de 2,85 mg/L (AIQ: 0,43-4,9).

Se pudo recoger el resultado de la prueba del Mantoux en 66 pacientes, siendo positiva (>5mm) en 9 casos (13, 6%). La Tabla XV refleja los resultados del estudio inmunológico.

2.6. - Datos virológicos.

En un intento de establecer la actividad viral de nuestro grupo de pacientes, se exploró el AgP24 y la "carga viral", en los 6 meses previos al diagnóstico.

El AgP24 se estudió en 50 pacientes, observándose positividad en 30 casos (60%).

Debido a la época del estudio y a que la "carga viral" se empieza a realizar, en nuestro Centro de forma mas generalizada desde Enero de 1997, sólo disponemos de los valores en 3 pacientes, por lo que dichos datos carecen de valor estadístico. Los valores de la "carga viral" en estos tres pacientes son de 500.000, 37.280 y 210.100 VIH-RNA cop/ml, según la técnica Quantiplex® HIV RNA 2.0 Assay (bDNA) de Chiron Diagnostic, cuyo límite de detectabilidad está en 500 VIH-RNA cop/ml. El primer valor corresponde a un paciente con monoterapia con ZDV, el segundo a tratamiento con ZDV y ddI y el tercero a un paciente sin tratamiento antirretroviral, por lo que puede decirse que ninguno recibía TARGA.

3. - DATOS DEL DIAGNOSTICO.

En los 70 pacientes con infección por MAI, se identificó *M. Avium* en todos los casos.

3.1. - Métodos diagnósticos y estudios diagnósticos realizados.

El diagnóstico se realizó por crecimiento en cultivo de la micobacteria, procedente de muestras en distintas localizaciones: sangre, médula ósea (MO), hígado, ganglio linfático, heces, esputo y lavado broncoalveolar (BAL). La positividad en el cultivo para MAI apareció en un mismo paciente, en varias localizaciones distintas, según se refiere en la Tabla XVI.

Se realizaron cultivos para MAI de muestras de sangre en 65 pacientes, encontrándose positivos en 60 de ellos (92%); en M.O. en 26 pacientes, con positividad en 21 casos (81%); en ganglio linfático en 15 pacientes, siendo positivos en 12 de ellos (80%); en hígado en 4 pacientes, con cultivo positivo en 2 casos. La sensibilidad de las principales muestras, para cultivo de MAI en nuestros pacientes, se detalla en la Tabla XVII. Se analizaron muestras para estudio histológico en 6 pacientes, objetivándose un cuadro histológico compatible, con granulomas poco estructurados, en 5 pacientes, revelando el otro caso hallazgos inespecíficos.

3.2. - Otras micobacterias identificadas.

Simultáneamente con la infección por MAI se identificaron 3 casos que presentaron enfermedad por *M. Tuberculosis*. No se identificaron otras micobacterias distintas a las mencionadas en ningún momento.

4. - TRATAMIENTO.

4.1. - Tratamientos preventivos.

Es frecuente que, en la infección por VIH avanzada, para evitar la adquisición de determinadas I.O., los pacientes realicen distintos tratamientos como profilaxis primaria. Cuando ya han presentado una determinada I.O. y para evitar recidivas de la misma, se suele continuar la administración de fármacos, habitualmente en pautas distintas como profilaxis secundaria.

Dichos tratamientos fueron registrados y analizados para ver su posible influencia, en los pacientes que presentaron infección por MAI.

Al diagnóstico de infección por MAI, 51 pacientes (72,8%) estaban realizando distintos tratamientos preventivos. La mayoría de ellos realizaban tratamiento preventivo anti-P.Carinii, con Septrim, sólo o conjuntamente con otros, en 42 casos, utilizaban pentamidina en 3 casos y dapsona en otros 5 casos. Realizaban profilaxis anti-CMV con Foscamet, en 5 pacientes y en 2 con Ganciclovir. Tomaban Isoniacida, 2 pacientes y otros 2, en asociación con Rifampicina.

De los fármacos que posteriormente han demostrado utilidad en la profilaxis para el MAI (157, 162), solo se encontraron 3 pacientes que estaban recibiendo profilaxis con rifabutina, además, en asociación con otras drogas, por lo que no es posible sacar conclusiones al respecto.

La Tabla XVIII detalla los tratamientos preventivos que realizaban los pacientes con infección por MAI.

4.2. - Tratamiento antirretroviral.

Se estudió el tratamiento antirretroviral que habían realizado los pacientes con infección por MAI, con el objetivo de evaluar posible influencia de dicho tratamiento sobre la aparición o evolución de la enfermedad por MAI. Se registro número de pacientes que realizaron tratamientos, forma de tratamiento y tipo de fármacos empleados.

Se recogieron los datos de 69 pacientes, observándose que 54 realizaban tratamiento antirretroviral (78%). En forma de monoterapia, lo tomaban 33 pacientes (48%), biterapia en 17 casos (24,6%), mientras que triple terapia solo la tomaban 2 pacientes (3%), en concreto con ZDV, ddC y ddI. En 2 pacientes no pudo conocerse el tipo de tratamiento empleado. La Tabla XIX y la Figura 5, describe la forma y tipo de tratamiento de todos los pacientes.

Se evaluó la influencia que podría haber tenido en la presentación de infección por MAI, haber realizado monoterapia o biterapia. La mediana del tiempo en presentar infección por MAI, fue de 11 meses en los pacientes que realizaban monoterapia y de 24 meses en los que tomaban biterapia. Mediante un test de Mann-Whitney para estudiar la diferencia entre ambos grupos se observó que el tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el diagnóstico de infección por MAI, fue significativamente menor en los pacientes en monoterapia, respecto a los de biterapia (11 meses, vs 24 meses; $p < 0.001$). Es decir, con la monoterapia, la

infección por MAI apareció antes, que si los pacientes realizaban biterapia (Tabla XX).

Se estudio la probabilidad de continuar libre de infección por MAI, en función del tiempo de tratamiento antirretroviral con mono o biterapia, observándose que dicha probabilidad es mayor en los pacientes en biterapia, con respecto a los de monoterapia (Log-rank; $p < 0.0003$). En la Tabla XX-a y en la Figura 5-a, se detallan estos datos.

4.3.- Tratamiento anti-MAI empleado.

En el estudio del tratamiento específico de los pacientes con infección por MAI, se valoró número de pacientes que hicieron tratamiento, número y tipo de fármacos empleados en el mismo, respuesta clínica y microbiológica, toxicidad observada y causas de retirada del mismo. Los fármacos anti-MAI fueron utilizados a las dosis habitualmente recomendadas (Ver Tabla X de la "Introducción al trabajo").

Se pudieron obtener los datos completos en cuanto al tratamiento específico anti-MAI, en 64 pacientes, de los que realizaron tratamiento 55 de los mismos (86%). La mayoría tomo regímenes de 3 (19 pacientes; 34,5%) ó 4 fármacos (17 pacientes; 31%). Tomaron regímenes de 2 fármacos, 11 pacientes (20%) y de 5 fármacos, 8 pacientes (14,5%). En los regímenes, que eran muy variables, de dos, tres y cuatro fármacos, predominaban claritromicina, etambutol y clofazimina. En la Tabla XXI se detallan los tratamientos en los 65 pacientes.

Al haber quedado establecida la importancia de la utilización de los nuevos macrólidos en el tratamiento anti-MAI (150) se exploró la utilización de los mismos en nuestro grupo de pacientes, con la intención de valorar su posible utilidad en la respuesta. Se observó que 33 pacientes (60%) utilizaron macrólido (habitualmente claritromicina) en su régimen terapéutico.

Se pudo estudiar la respuesta clínica a los 2 meses del tratamiento específico, en 42 pacientes de los 55 que hicieron tratamiento. Existió respuesta clínica en 13 pacientes (31%) y mejoría clínica en otros 12 (28,5%), lo que hace que, globalmente, tuvieran algún tipo de respuesta, 25 pacientes (59,5%). No respondieron clínicamente, 17 pacientes (40,4%). En la Figura 6, se esquematiza la respuesta clínica.

Se pudo valorar la respuesta microbiológica en 15 pacientes. En un tercio de estos pacientes (5; 33,33%) existió respuesta microbiológica, con negativización de los cultivos para MAI. Se pudo evaluar la toxicidad al tratamiento en 42 pacientes, de los 55 que hicieron tratamiento. En 32 pacientes (76%) no se registró ningún tipo de toxicidad, que fue más frecuente a nivel hepático (4 pacientes; 9,5%). Dos pacientes (4,7%) presentaron toxicidad hematológica y uno en cada caso, neurológica, gastrointestinal y cutánea. Otro paciente, presentó toxicidad múltiple, a nivel hepático, hematológico y gastrointestinal. La Tabla XXII resume los datos sobre toxicidad.

Se pudo obtener la causa de retirada del tratamiento en 45 pacientes. En 2 casos (4,4%) fue debido a toxicidad del mismo, uno de ellos fue por

toxicidad múltiple y otro por toxicidad gastrointestinal grave. Tres pacientes (6,6%) abandonaron voluntariamente el tratamiento. En los 40 restantes, se siguió con la terapia.

4.4.- Análisis de los factores relacionados con la respuesta.

Se estudiaron los factores que pudieran tener relación con la respuesta clínica a los 2 meses de tratamiento anti-MAI, según la definición de dicha respuesta en el apartado "Pacientes y Métodos". Se analizaron los siguientes factores: sexo, edad, fecha de diagnóstico de infección por MAI, mecanismo de transmisión por VIH, existencia de fiebre o pérdida de peso, tiempo desde la primera manifestación y el diagnóstico, valor de la hemoglobina, linfocitos totales, fosfatasa alcalina, linfocitos CD4+ en los 6 meses previos al diagnóstico, linfocitos CD8+ en los 6 meses previos al diagnóstico, tratamiento antirretroviral previo con uno o dos fármacos y existencia o no de macrolidos en el tratamiento anti-MAI empleado.

En el análisis univariante, ninguno de los factores analizados mostró una asociación significativa con la respuesta clínica al tratamiento anti-MAI (Tabla XXIII). Aunque sin lograr significación estadística, dos factores, sin embargo, se asociaron con los valores más bajos de p, el sexo ($p=0,14$) y el tiempo desde la primera manifestación clínica al diagnóstico ($p=0,13$).

5.- EVOLUCION.

5.1.- Tiempo de seguimiento.

La mediana de seguimiento de los pacientes desde la infección por MAI fue de 6 meses (AIQ: 2-14).

La situación al final del periodo del estudio (31-12-1998) se representa en la Figura 7. Se observa que al final, llegaron vivos solo 4 pacientes (57%). Se perdieron para el seguimiento, a lo largo del estudio, 13 pacientes (18,6%).

5.2. - Supervivencia de los pacientes.

Tras al diagnóstico de infección por MAI, la mediana de supervivencia de nuestros pacientes fue de 8 meses (IC 95% 6-10 meses). La supervivencia a los 6 meses, fue del 56% y al año vivían el 29% de los pacientes. Estos datos se expresan en la Figura 8, como curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

5.3. - Análisis de los factores relacionados con la supervivencia.

Se estudiaron los siguientes factores epidemiológicos, clínicos y analíticos que pudieran estar relacionados con la supervivencia; sexo, edad, fecha de diagnóstico de infección VIH, fecha de diagnóstico de infección por MAI, mecanismo de transmisión de VIH, fiebre, pérdida de peso, tiempo desde la primera manifestación al diagnóstico, hemoglobina, linfocitos totales, valor de la VSG, albúmina, fosfatasa alcalina, GPT, LDH, linfocitos CD4+ en los 6 meses previos al diagnóstico, linfocitos CD8+ en los 6 meses previos al diagnóstico, AgP24 en los 6 meses previos al diagnóstico, cultivo de MAI en sangre, haber recibido o no tratamiento anti-MAI, existencia o no de macrolidos en el tratamiento anti-MAI empleado y tratamiento antirretroviral previo con uno o dos fármacos.

Se observó en un análisis univariante, que los únicos factores asociados con la supervivencia fueron el valor de la hemoglobina y el de la LDH (Tabla XXIV).

Cuando se incluyeron ambos factores pronósticos en un modelo de análisis multivariante, únicamente el valor de la LDH mantuvo su asociación, de forma independiente, con la supervivencia (Tabla XXV).

En el modelo univariante y utilizando como punto de corte de LDH la cifra de 230 UI/L, (valor superior de lo normal), el riesgo relativo de muerte fue 2.64 veces mayor en los pacientes con cifra superior a lo normal, en el momento del diagnóstico de infección por MAI [HR:2,64 (IC 95%, 2,07%-5,46%)].

En el modelo multivariante, utilizando como punto de corte de LDH la cifra de 230 UI/L y tras ajustar por linfocitos CD4+, el riesgo de muerte, de los pacientes con LDH superior a lo normal, es de 2,97 veces más alto [HR:2,97 (IC 95%, 1,3%-6,9%)]. (Tabla XXVI).

VI. - TABLAS.

TABLA I

***PACIENTES CON INFECCION VIH E INFECCION POR MAI Y
PACIENTES CON SIDA, DURANTE EL PERIODO 1984-1998 EN EL
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE.***

	VIH(+) Y MAI N=70	SIDA N=1756*	P
Varones (N; %)	49 (70%)	1376 (78,3%)	0,128
Edad	29 (AIQ;26-33)	30	
C.Transmision (N; %)			
UDVP	46 (65,7%)	1270(72,2%)	0,252
Homo/Bisexual	9 (12,9%)	198 (11,3%)	0,697
Heterosexual	14 (20%)	169 (9,6%)	0,032
Desconocido	1 (1,4%)	28 (1,6%)	0,70

* Datos facilitados por la C.A.M.

TABLA II

FRECUENCIA DE LA INFECCION POR MAI EN DISTINTOS PERIODOS.

	INFECCION POR MAI (N)	CASOS SIDA (N)	INCIDENCIA
1° PERIODO (1984-1988)	0	86	0%
2° PERIODO (1989-1993)	36	735	4,9% (IC 95%, 3,5%-6,7%)
3° PERIODO (1994-1998)	34	935	3,6% (IC 95%, 2,5%-5,1%)

TABLA III

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD (RIESGO DE INCIDENCIA) ENTRE LOS 3 PERIODOS.

COMPARACION	AÑOS	P
Global	3 periodos	NS* ; p = 0,1478
1° y 2° Periodo	(1984-1988) y (1989-1993)	S**; p<0.001
1° y 3° Periodo	(1984-1988) y (1994-1998)	S; p<0,001
2° y 3° Periodo	(1989-1993) y (1994-1998)	NS; p=0,209

*NS: No significativo. **S: Significativo.

TABLA IV

FRECUENCIA DE LA INFECCION POR MAI EN DISTINTOS PERIODOS, INCLUYENDO LA EPOCA DEL TARGA.

	INFECCION POR MAI (N)	CASOS SIDA (N)	INCIDENCIA
1° Periodo (1984-1988)	0	86	0%
2° Periodo (1989-1993)	36	735	4,9% (IC95%, 3,5%-6,7%)
3° Periodo (1994-1996)	31	697	4,4% (IC 95%. 3,1%-6,3%)
4° Periodo (1997-1998) (Epoca TARGA)	3	235	1,2% (IC 95%, 0,33%-3,99%)

TABLA V

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD (RIESGO DE INCIDENCIA) ENTRE EL PERIODO 1994-1996 Y LA EPOCA DEL TARGA.

COMPARACION	AÑOS	INCIDENCIA	P
3° Y EPOCA TARGA	(1994-1996) Y (1997-199(8))	4.4% VS 1.2%	P<0.003

TABLA VI

ENFERMEDADES SIDA PREVIAS AL MAI

	N	%
Candidiasis esofágica	7	10,4
CMV (hígado, bazo o ganglios linfáticos)	1	1,4
Retinitis por CMV con pérdida de visión	5	7,1
Neumonía por pn. Carinii	9	12,9
Toxoplasmosis cerebral	3	4,3
Tbc pulmonar	2	2,9
Neumonías de repetición, mas de dos en un año	1	1,4
Ninguna	22	31,4
Desconocida	6	8,6
Tbc pulmonar + neumonia pn carinii	3	4,3
Tbc extrapulmonar + pn carinii	1	1,4
Candidiasis esofagica + pn carinii	4	5,7
Candidiasis esofagica + renititis CMV	2	2,9
CMV + pcp	2	2,9
Candidiasis esofagica + toxoplasmosis	1	1,4
Leishmaniasis visceral	1	1,4
Total	70	100,0

TABLA VIa

CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION DE "CASOS" Y "CONTROLES" EN EL SUBESTUDIO DE POSIBLE PROTECCION DE LA TUBERCULOSIS FRENTE AL MAI.

	CASOS* (N=68)	CONTROLES** (N=68)
Varones	46 (67,6%)	55 (80%)
Edad (media)	31	32
M.TRANSMISION		
* UDVP	45 (66%)	53 (78%)
* Homo/Bisexual	7 (10%)	5 (7%)
* Otros	16 (23%)	10 (15%)
Linfocitos CD4+ (Mediana)	16	18

* CASOS: Con infección por MAI.-

** CONTROLES: Sin infección por MAI.

TABLA VIb

***ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA
DESARROLLAR ENFERMEDAD POR MAI.***

FACTORES	OR	IC 95%	P
Sexo	1,9	(0,8 - 4,5)	0,17
Edad	1,0	(0,5 - 1,8)	0,15
UDVP	0,5	(0,2 - 1,3)	0,14
Homo/Bisexual	1,1	(0,2 - 5,1)	0,95
CD4+	1,0	(0,9 - 1,1)	0,44
Enfermedad TBC	0,27	(0,1 - 0,7)	0,01

TABLA VII

ENFERMEDAD SIDA AL DX MAI

	N	%
Candidiasis esofágica	3	4,3
Herpes simple mucocutaneo crónico más de 1 mes	1	1,4
Criptosporidiasis con diarrea persistente más de un mes	1	1,4
Retinitis por CMV con pérdida de visión	3	4,3
Neumonía por pn carinii	2	2,9
Toxoplasmosis cerebral	4	5,7
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	1,4
Micobacteria Tbc diseminada o extrapulmonar	5	7,1
Linfoma cerebral primario	1	1,4
Ninguna	33	47,1
Desconocida	6	8,6
Retinitis CMV + encefalopatía VIH	1	1,4
Candidiasis esofágica + caquexia por VIH	1	1,4
TBc pulmonar + encefalopatía VIH	1	1,4
PCP + Kaposi	1	1,4
TBc ganglionar	1	1,4
CMV + PCP + Candidiasis esofágica	1	1,4
CMV + PCP	1	1,4
Candidiasis esofágica + toxoplasmosis	1	1,4
CMV + Candidiasis esofágica	1	1,4
Candidiasis esofágica + PCP + criptospor	1	1,4
TOTAL	70	100,0

TABLA VIII

ENFERMEDAD SIDA TRAS DX MAI

	N	%
Candidiasis esofágica	1	1,4
Criptosporidiasis más de un mes	1	1,4
Retinitis por CMV por pérdida de visión	2	2,9
Neumonía por pn carinii	1	1,4
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	1,4
Linfoma cerebral primario	2	2,9
LNH de células B o fenotipo inm desconocido, inmunoblástico o células pequeñas no hend	1	1,4
Encefalopatía por VIH	2	2,9
TBc pulmonar	1	1,4
Ninguna	53	75,7
Desconocida	3	4,3
CMV + PCP	1	1,4
Total	69	98,6

TABLA IX

PATRON DE AFECTACION

	N	%
Pulmonar	1	1,4
Intestinal	1	1,4
Diseminado	49	70,0
Desconocido	8	11,4
Ganglionar + pulmonar +diseminado	4	5,7
Pulmonar + diseminado	4	5,7
Ganglionar + diseminado	3	4,3
Total	70	100,0

TABLA X

SINTOMAS Y SU FRECUENCIA EN LOS 70 PACIENTES

	N	%
Fiebre	59	84,3
Astenia	42	60,0
Pérdida de peso	33	47,1
Diarrea	24	34,3
Dolor abdominal	14	20,0
Tos	42	60,0
Expectoración	33	47,1
Disnea	22	31,4
Sudoración	13	18,6

TABLA XI

SIGNOS Y SU FRECUENCIA EN LOS 70 PACIENTES.

	N	%
Hepatomegalia	35	50,0
Esplenomegalia	15	21,4
Adenopatias periféricas	30	42,9
Ictericia	5	7,1
Lesiones cutaneas	6	8,6

TABLA XII

**DATOS DEL HEMOGRAMA EN 63 PACIENTES CON INFECCION
POR MAI.**

	MEDIA	DE	RANGO	MEDIAN A	AIQ
HB (gr/dl)	9,83	1,87	6,17-13,5		
HTCO (%)	30,5	5,50	19,7-41,3		
LEUCOS T (/mm ³)				3060	2030-3890
PLAQUETAS (/mm ³)	168.444	94.000	24.000* - 353.000		

HB: Hemoglobina.

HTCO: Hematocrito

LEUCOS T.: Leucocitos totales

*) Valor real más bajo.

TABLA XIII

ANOMALIAS HEMATOLOGICAS Y BIOQUIMICAS Y SU FRECUENCIA.

	Nº ESTUDIADOS*	N	%
ANEMIA (<12 gr/dl)	70	58	82,9
LEUCOPENIA (<4.500(/mm ³)	70	54	77,1
TROMBOPENIA (<150.000(/mm ³)	70	32	45,7
↑ VSG (>30)	70	26	37,1
HIPOALBUMINEMIA (<3.5 gr/dl)	70	31	44,3
↑ CREATININA (> 1,10 mg/dl)	70	11	15,7
↑ GGT (> 52 UI/l)	70	37	52,9
↑ F.ALCALINA	62	33	53,2
↑ BILIRRUBINA TOTAL (> 1 mg/dl)	62	12	19,4
↑ GOT (>45 UI/L)	63	39	61,9
↑ GPT (> 45 UI/L)	63	25	39,7
↑ LDH (> 230 UI/L)	62	39	62,9

* N estudiados: Número de pacientes en los que pudo estudiarse dicho parámetro.

TABLA XIV

ANORMALIDADES Y SU FRECUENCIA EN LOS ESTUDIOS DE IMAGEN

	N ESTUDIADOS *	N	%
Infiltrados en Rx tórax	50	8	16
Patrón intestinal	50	5	10
Adenopatias mediastínicas	50	2	4
Hepatoesplenomegalia en Ecografía Abdominal	34	26	76,4
Adenopatias intraabdominales por Scanner	19	11	58

* N estudiados: Número de pacientes en los que pudo estudiarse ese dato.

TABLA XV

**ESTUDIO INMUNOLOGICO 6 MESES ANTES
DE LA INFECCION POR MAI.**

	N	MEDIA	DE	RANGO	MEDIANA A	AIQ
LINFOCITOS TOTALES (/mm ³)	36				555	(313- 982)
LINFOCITOS CD4+ en células (/mm ³)	51				13	(6-58)
LINFOCITOS CD8+ en células (/mm ³)	39				250	(80-495)
IgG en mg/dl	17	1937	78 6	(397- 3478)		
IgA en mg/dl	16	368	217	(51*-793)		
IgM en mg/dl	17				247	(110-353)
B2-MICROGLOBULINA (mg/LI)	40				2,85	(0,4-4,9)

* Valor real más bajo.

TABLA XVI

**LOCALIZACIONES DEL CULTIVO POSITIVO PARA MAI EN LOS 70
PACIENTES DIAGNOSTICADOS**

LOCALIZACION	N DE PACIENTES
EN UNA SOLA LOCALIZACION	
Sangre	36
M.O.	5
Hígado	1
Heces	1
EN DOS LOCALIZACIONES	
Sangre y M.O.	9
Sangre y G.L.	3
Sangre y esputo	2
M.O. y BAL	1
MO y G.L.	1
GL y esputo	1
EN 3 LOCALIZACIONES	
Sangre, G.L. y esputo	3
Sangre, G.L. y M.O.	1
Sangre, M.O. y BAL	1
EN 4 LOCALIZACIONES	
Sangre, M.O., G.L. y esputo	2
Sangre, M.O., G.L. e hígado	1

M.O.: Médula osea; G.L.: Ganglio linfático; BAL: Lavado broncoalveolar.

TABLA XVII

SENSIBILIDAD DE LAS PRINCIPALES MUESTRAS PARA CULTIVO DE MAI EN LOS 70 PACIENTES.

	N	CULTIVO POSITIVO (N)	SENSIBILIDAD
SANGRE	65	60	92%
M.O.	26	21	81%
G.L.	15	12	80%
Hígado	4	2	

M.O.: Médula osea; G.L.: Ganglio linfático.

TABLA XVIII

**TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LOS 70 PACIENTES CON
INFECCION POR MAI.**

	N	%
No	19	27,2
Septrim	21	30,0
Pentamidina	3	4,3
Dapsona	5	7,1
Pirimetamina	1	1,4
Septrim + Inh	2	2,9
Septrim + Foscarnet	5	7,1
Septrim + Fluconazol	7	10,0
Septrim + Inh + Rifampicina	2	2,9
Septrim + Ganciclovir	2	2,9
Septrim + Pirimetam + Sulfadiaz + Rifabut	3	4,3
TOTAL	70	100,0

TABLA XIX

**TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE 69 PACIENTES CON
INFECCION POR MAI.**

	N	%
Ninguno	15	21,4
AZT	31	44,3
DdI	2	2,9
AZT + ddI	12	17,1
AZT + ddC	5	7,1
AZT + ddC + ddI	2	2,9
Desconocido	2	2,9
Total	69	100,0

TABLA XX

TIEMPO DE APARICION DE LA INFECCION POR MAI, SEGÚN REALIZACION DE MONOTERAPIA O BITERAPIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA.

	N	TIEMPO	MANN-WHITNEY
MONOTERAPIA	30	11 meses (AIQ 3-18)	P < 0,001
BITERAPIA	17	24 meses (AIQ 11-36)	

N: Número de pacientes en tratamiento antirretroviral (ARV)

TABLA XXa

PROBABILIDAD DE CONTINUAR LIBRE DE MAI, A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO PREVIO ARV, CON MONO O BITERAPIA.

	MESES DE TTO.ARV	PROBABILIDAD SIN MAI	Log-rank
MONOTERAPIA ARV	24 meses	10%	P<0,0003
BITERAPIA ARV	24 meses	47%	

TABLA XXI

TRATAMIENTO MAI EN 65 PACIENTES

	N	%
Ninguno	9	13,8
Rifamicina + Etambutol + Inh + Pirimetamina	4	6,2
Clofa + Rifam + Etambutol + Cipro	5	7,7
Amika + Etam + Cipro + Azi	1	1,5
Etam +Estrepto + Pirimetamina	1	1,5
Amika + Clofam+ Rifam + Etam + Cipro	5	7,7
Clofa + Etam + Clari	12	18,5
Rifam + Etam + Inh + Clari	3	4,6
Rifam + Etam + Inh + Cipro	1	1,5
Clofa + Rifam + Etam + Inh + Cipro	1	1,5
Clofa + Etam + Cipro	1	1,5
Etam + Cipro + Clari	1	1,5
Clofa + Clari	4	6,2
Etam + Clari	7	10,8
Clofa + Etam + Inh + Clari	1	1,5
Clofa + Rifam + Cipro	1	1,5
Amika + Clofam + Rifam + Etam	1	1,5
Rifam + Inh + Pirimetamina	2	3,1
Clofa + Rifam + Etam + Inh + Claritro	2	3,1
Etam + Inh + Piraz + Claritro	1	1,5
Etam + Rifabut + Claritro	1	1,5
Desconocido	1	1,5
TOTAL	65	100,0

TABLA XXII

TOXICIDAD AL TRATAMIENTO ANTI-MAI EN 42 PACIENTES.

TIPO DE TOXICIDAD	N	%
Ninguna	32	76,1
Hematológica	2	4,7
Hepática	4	9,5
Neurológica	1	2,3
Gastrointestinal	1	2,3
Cutánea	1	2,3
Hematológica+Hepática+Gastrointestinal	1	2,3
TOTAL	42	100,0

TABLA XXIII

FACTORES NO ASOCIADOS CON LA RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO ANTI-MAI.

	ANALISIS UNIVARIANTE(Cox)		
	β	E.E.	P
Sexo	1,26	0,86	0,14
Edad	-0,006	0,62	0,92
DX.MAI*	8,92	4,69	0,98
Transmisión VIH	-0,12	0,36	0,74
Fiebre	0,33	1,26	0,79
Pérdida de peso	-0,03	0,62	0,95
Tiempo desde primera manifestación	-0,01	0,008	0,13
Hemoglobina	0,10	0,19	0,57
Linfocitos totales	0,0006	0,007	0,41
Fosfatasa alcalina	-0,001	0,001	0,20
Linfocitos CD4+	-0,005	0,005	0,32
Linfocitos CD8+	-0,0007	0,0007	0,33
Mono ó Biterapia	-0,01	0,69	0,98
Uso o no de Macrolidos	0,50	0,66	0,44

* DX.MAI. Fecha diagnóstico de infección por MAI.

TABLA XXIV

**FACTORES ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN LA
INFECCION POR MAI.**

	ANALISIS UNIVARIANTE (Cox)		
	β	E.E.	P
Sexo	-0,39	0,34	0,25
Edad	-0,02	0,03	0,47
DX.VIH*	1,64	2,07	0,42
DX.MAI*	-6,87	2,19	0,75
Transmisión VIH	-0,02	0,14	0,88
Fiebre	0,23	0,44	0,59
Pérdida de peso	0,02	0,31	0,92
Tiempo desde primera manifestación	-9,97	0,004	0,80
Hemoglobina	-0,28	0,10	0,0068
Linfocitos totales	-1,31	2,17	0,54
VSG	0,01	0,008	0,10
Albumina	-0,16	0,16	0,31
Fosfatasa Alcalina	4,65	2,80	0,09
GPT	-0,002	0,003	0,52
LDH	0,003	0,001	0,0008
Linfocitos CD4+	-0,001	0,002	0,59
Linfocitos + CD8+	1,21	4,82	0,80
AgP24	0,08	0,18	0,66
Cultivos MAI sangre	-0,13	0,24	0,58
Tratamiento anti-MAI	0,04	0,60	0,94
Uso o no de Macrólidos	0,10	0,34	0,76
Mono o Biterapia	-0,18	0,36	0,61

* DX.VIH: Fecha de diagnóstico de infección VIH.

** DX.MAI: Fecha de diagnóstico de infección por MAI.

TABLA XXV

FACTORES ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN LA INFECCION POR MAI.

	ANALISIS MULTIVARIANTE		
	β	E.E.	P
Hemoglobina	-0,15	0,11	0,17
LDH	0,002	0,001	0,03

TABLA XXVI

RIESGO DE MUERTE CON LDH ELEVADA EN LA INFECCION POR MAI, TRAS AJUSTAR POR CD4+, EN EL ANALISIS MULTIVARIANTE.

	HR	IC 95%	P
LDH > 230 UI/L	2,97	1,3-6,9	0,01

VII. - FIGURAS.

70 PACIENTES CON INFECCION POR MAI (Sexo)

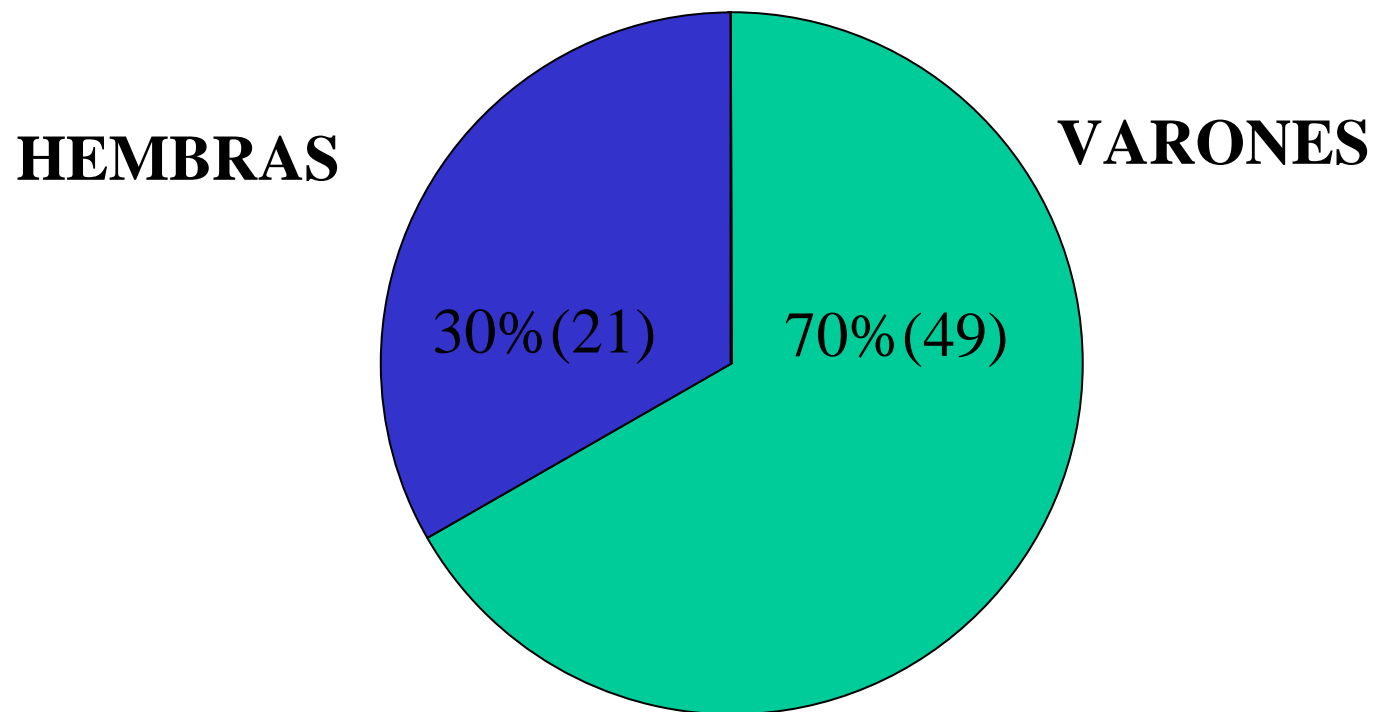


FIGURA 1

MECANISMOS DE TRANSMISION DEL VIH EN LOS 70 PACIENTES CON INFECCION POR MAI.

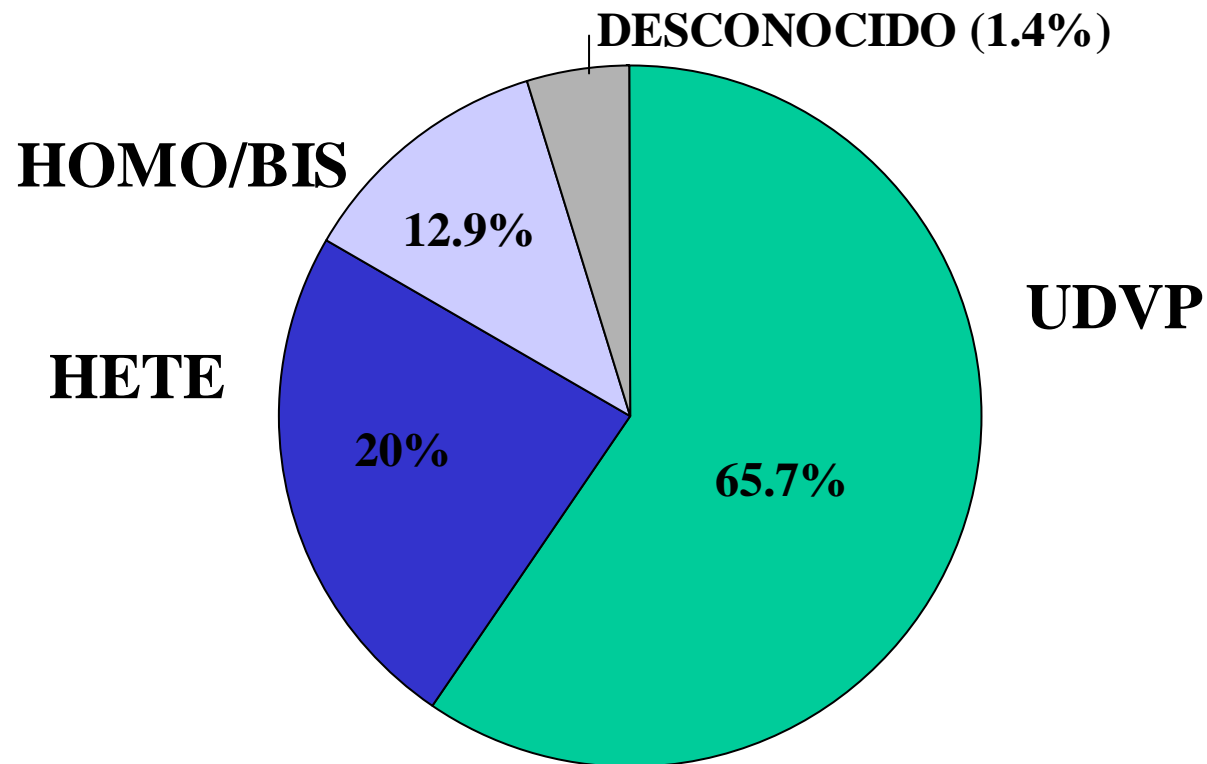


FIGURA 2

ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD O INFECCION TUBERCULOSA

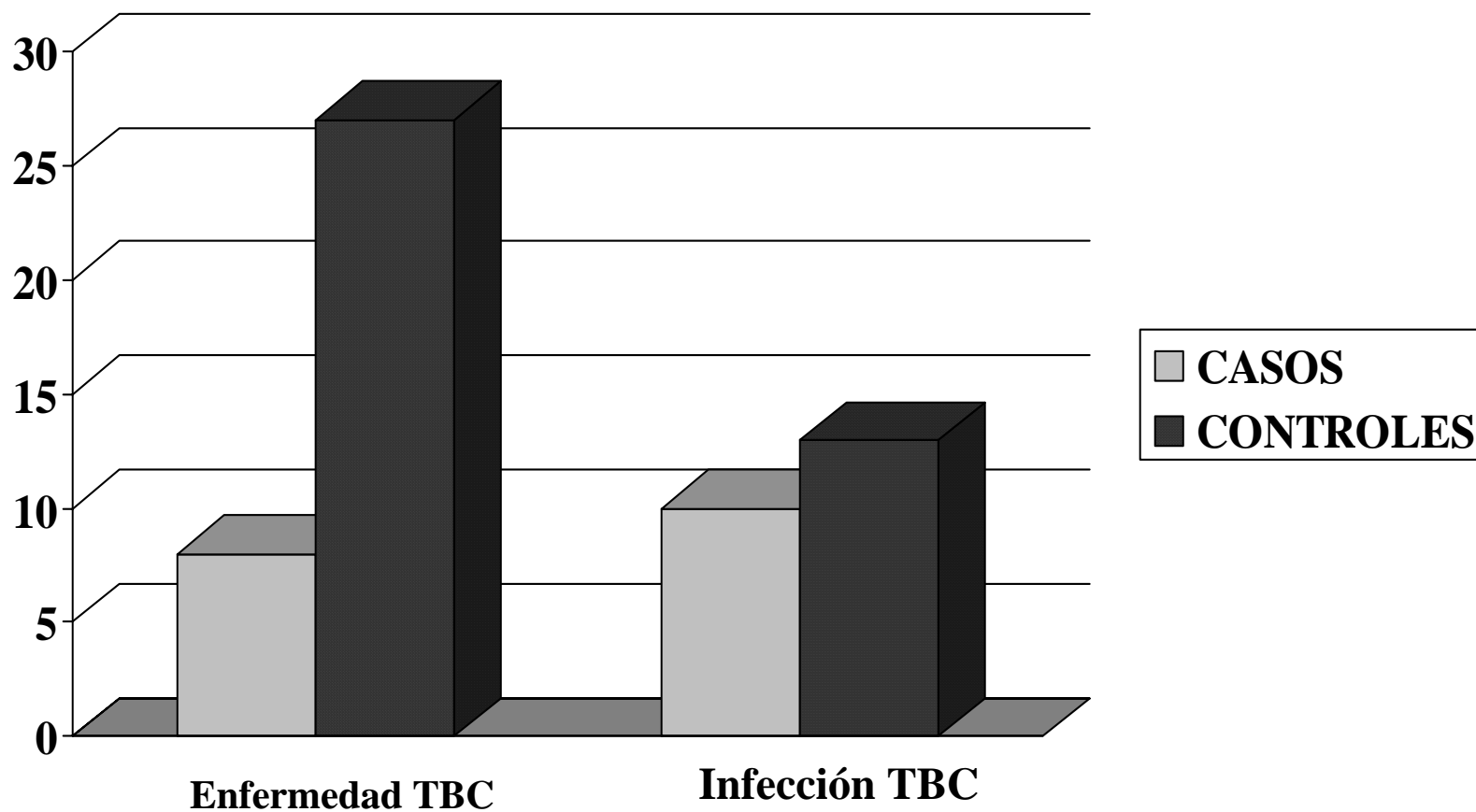


FIGURA 2-a

ENFERMEDADES SIDA PREVIAS AL MAI.

En 42 casos (58%): SIDA previo

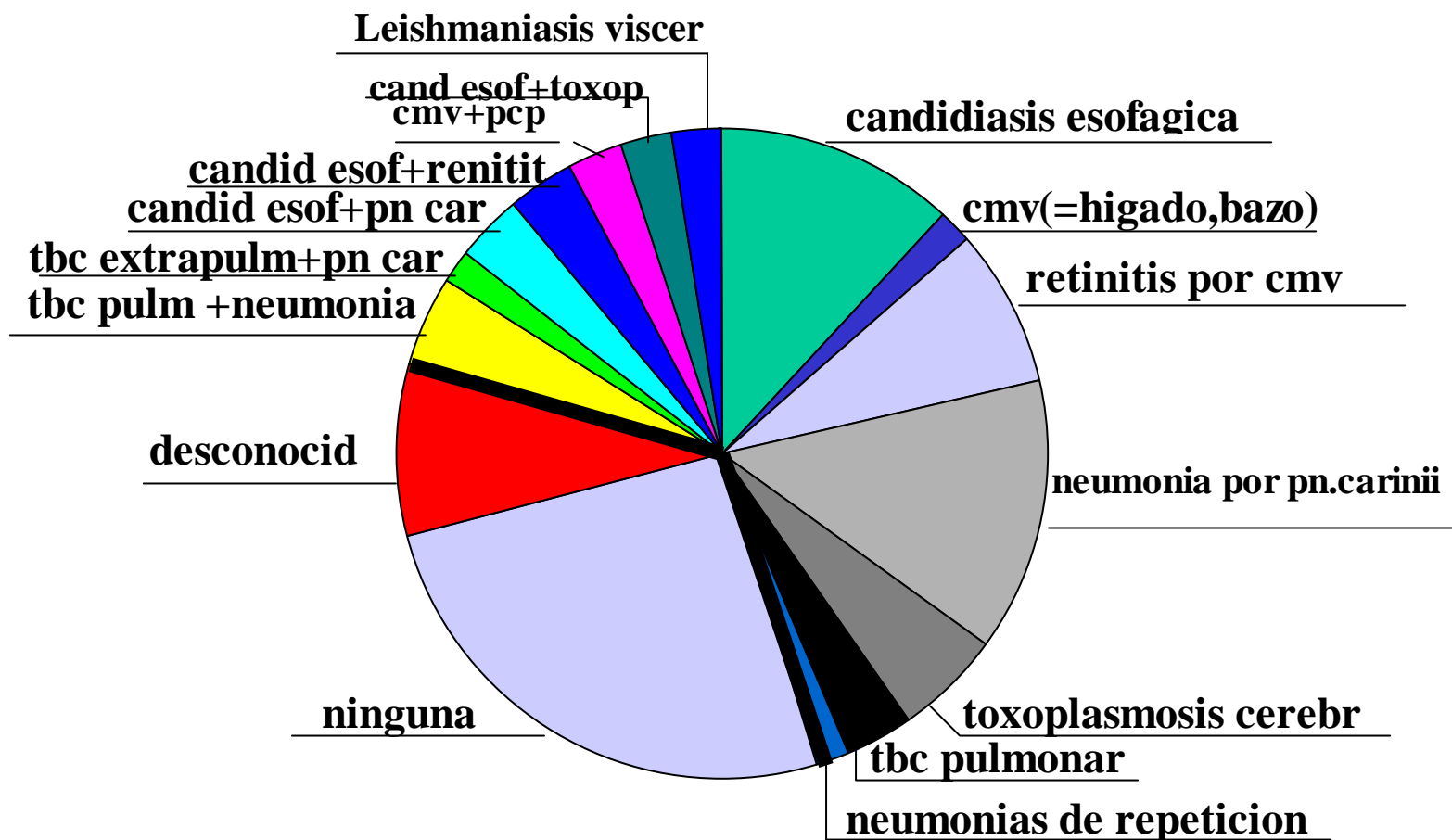


FIGURA 3

PATRON DE AFECTACION

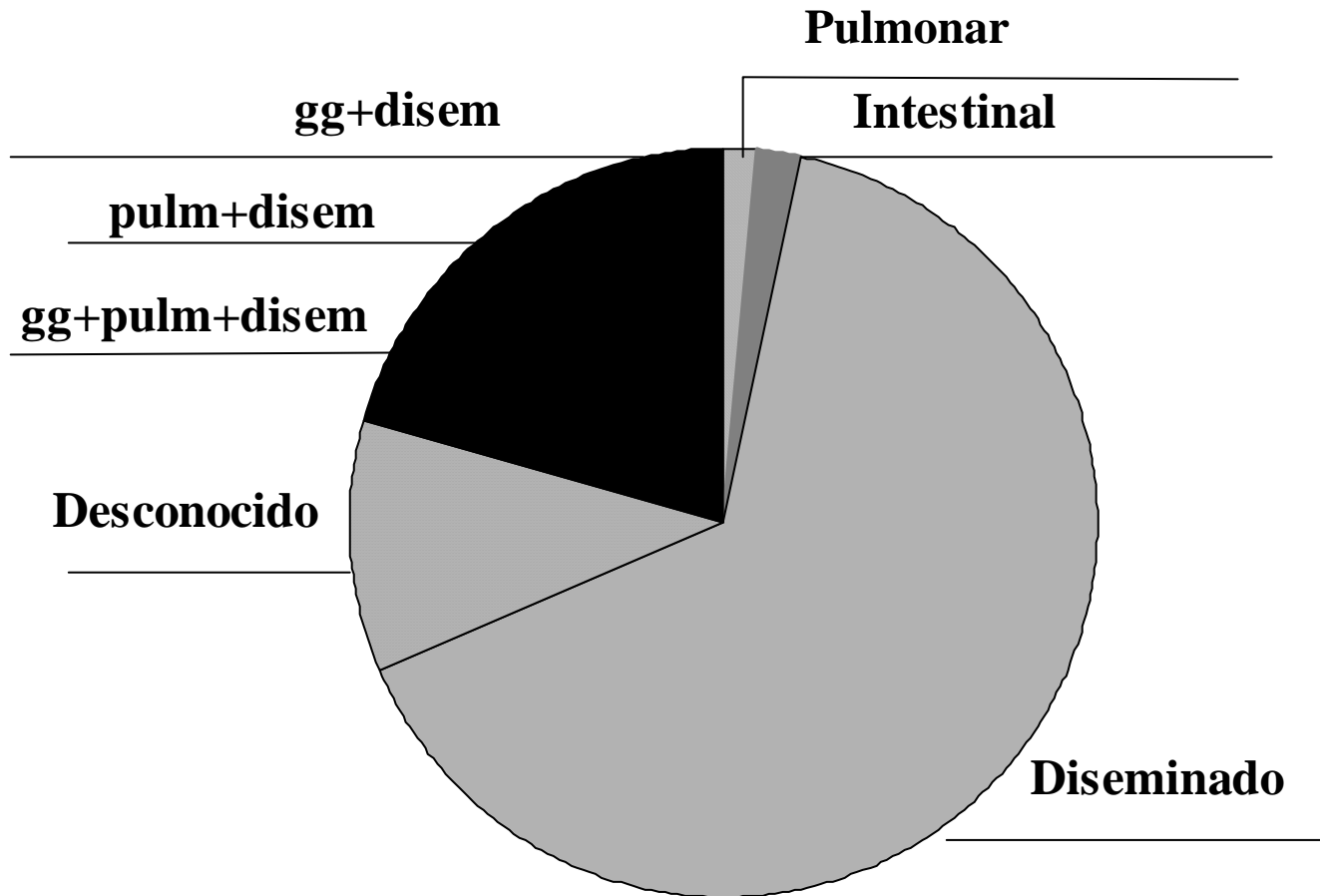


FIGURA 3-a

PRIMER SIGNO O SINTOMA AL DX

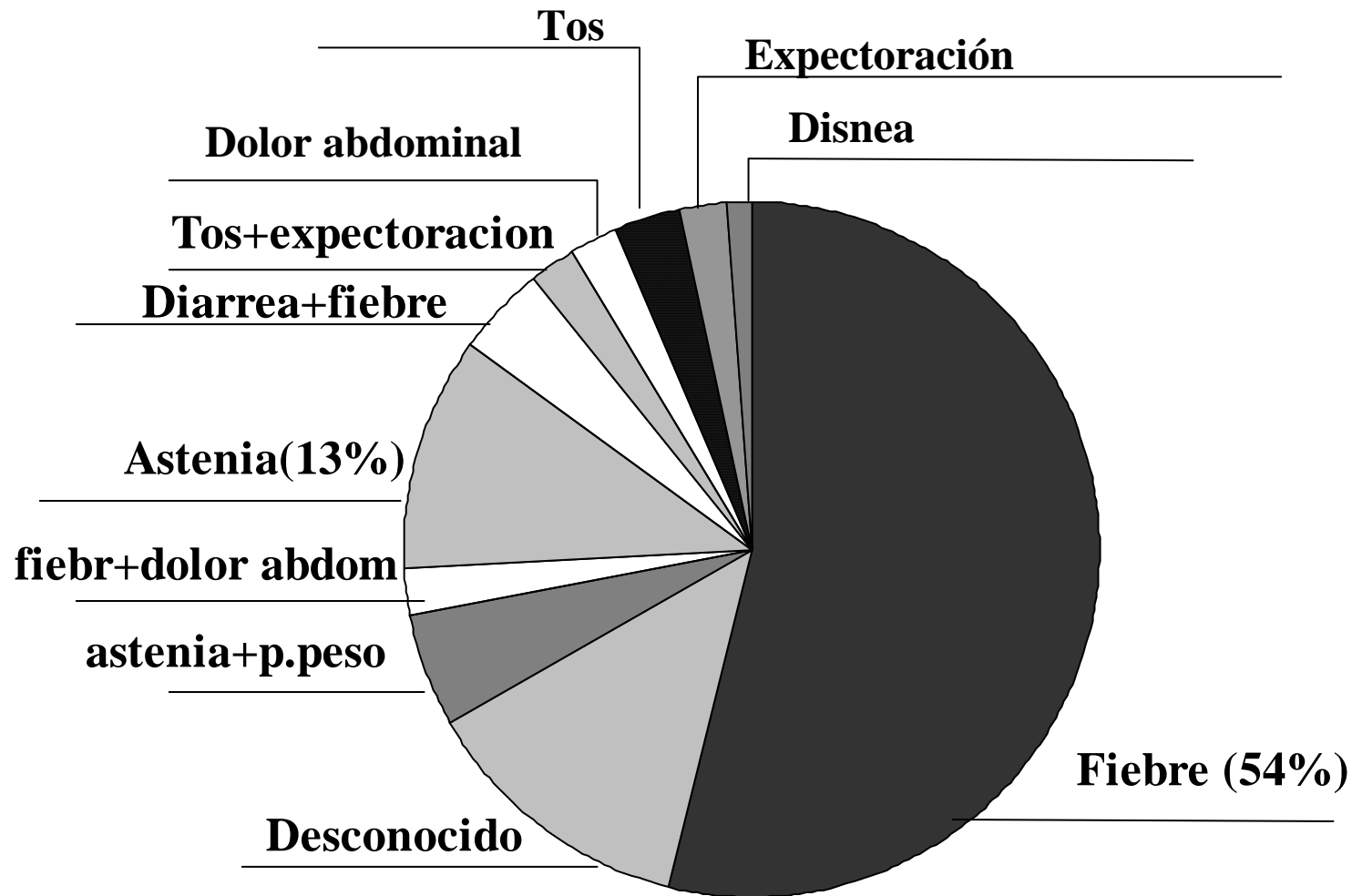


FIGURA 4

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

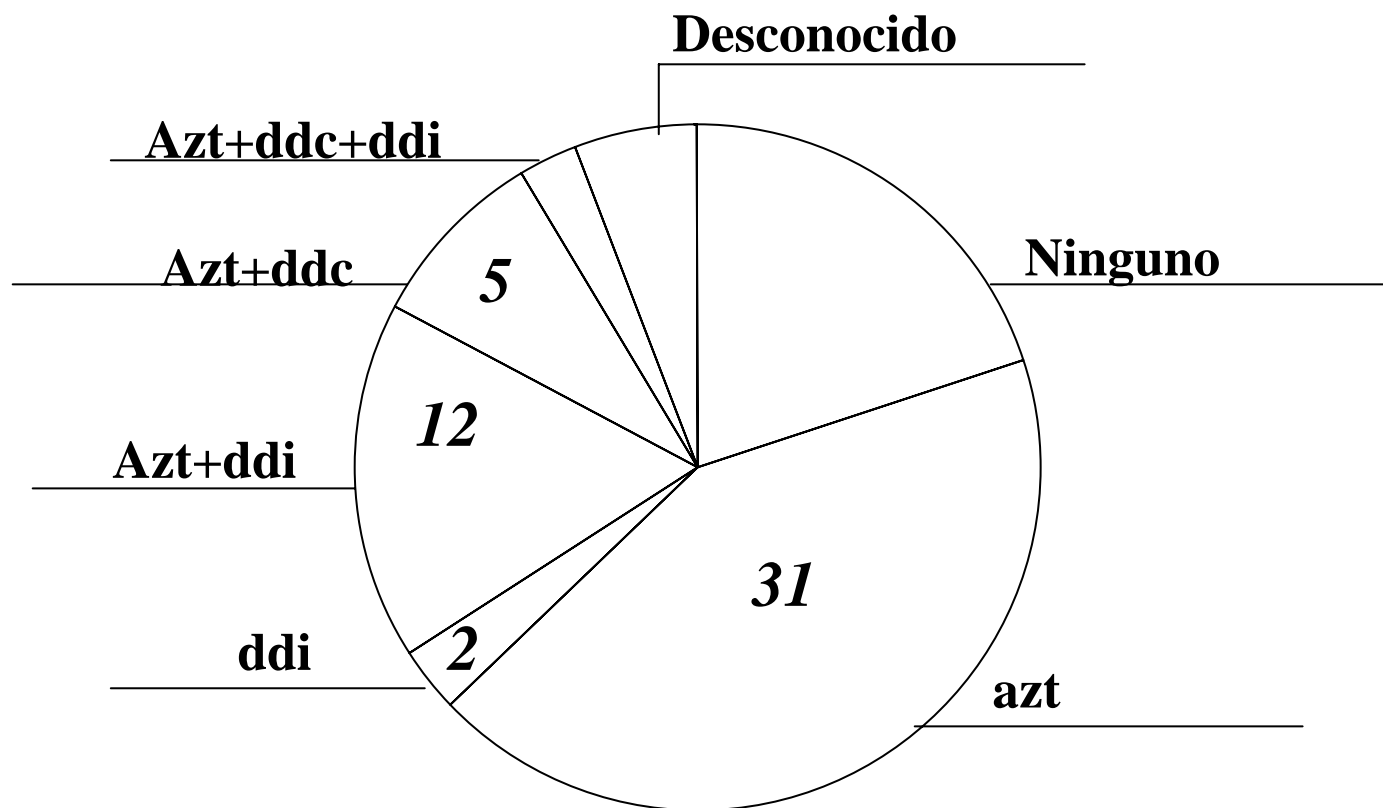


FIGURA 5

RESPUESTA CLINICA A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO ANTI-MAI

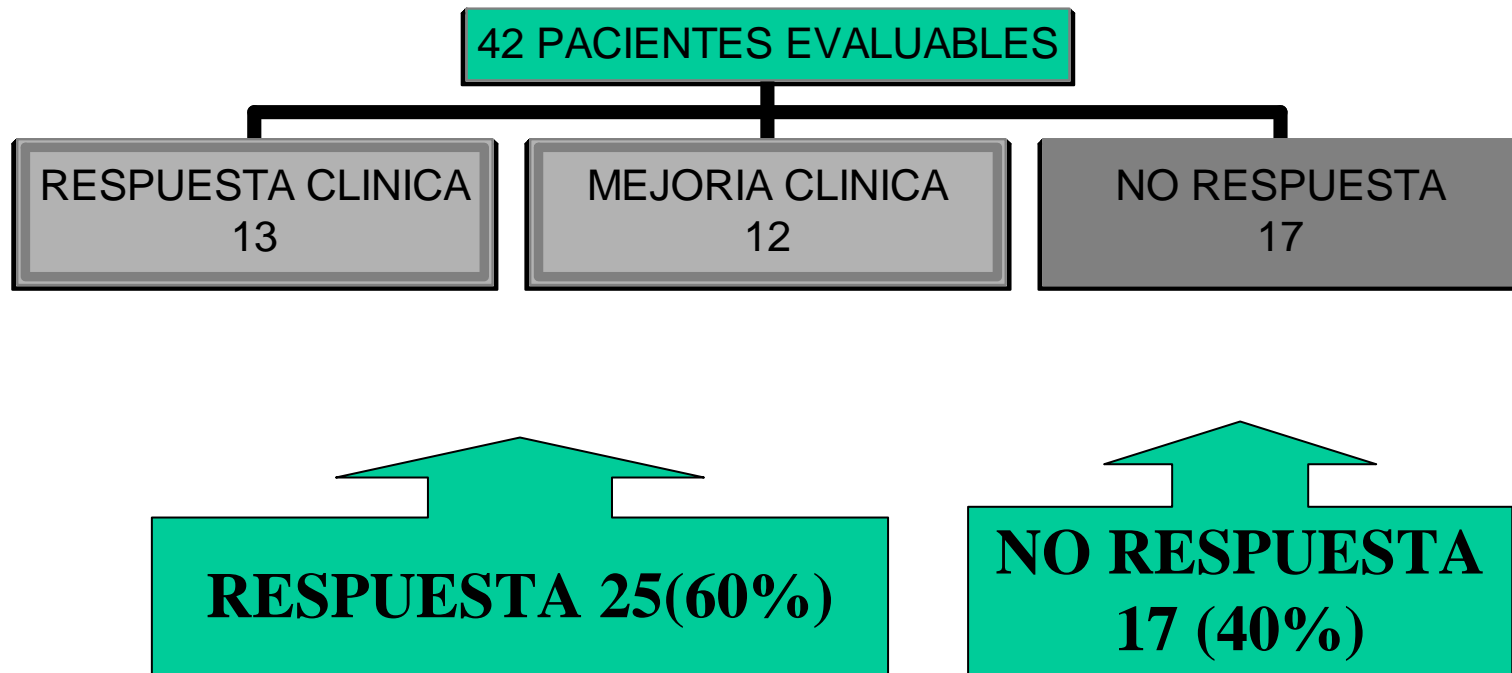


FIGURA 6

SITUACION A 31-12-1998

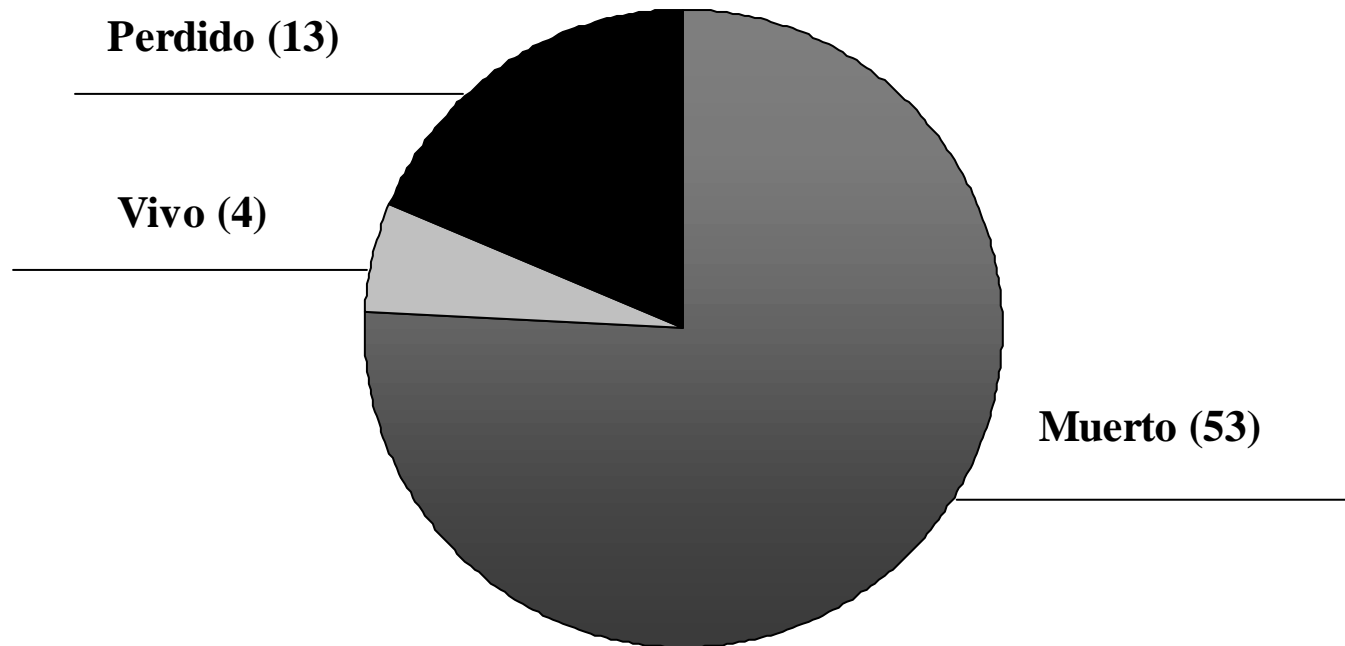


FIGURA 7

VIII. - DISCUSSION

Se estudian retrospectivamente 70 pacientes con infección VIH, diagnosticados de infección por MAI, mayoritariamente en la era pre-TARGA y provenientes de un único Centro Hospitalario de la zona sur de Madrid. Distintos trabajos en todo el mundo (32, 166) y también en España (106) demuestran una disminución en la incidencia de infección por MAI en la actual época del TARGA, por lo que podría esperarse razonablemente, una disminución en las posibilidades de diagnosticar este tipo de enfermedad en la actualidad.

Sin embargo, el perfil de los nuevos casos de infección VIH en los últimos años (Tabla I), llegándose al diagnóstico de infección por VIH en fases avanzadas de la enfermedad y con linfocitos CD4+ inferiores a $200/\text{mm}^3$ (16), supone la posibilidad de volver a diagnosticar pacientes con las características de las de este estudio.

TABLA I

CARACTERISTICAS DE 126 NUEVOS CASOS DE INFECCION POR EL VIH (ENERO 1998-SEPTIEMBRE 2000) EN EL PAIS VASCO.

	N	(%)
Edad promedio: 37.3 años		
Varones	99	78,6
Lugar origen:		
* España	106	84,1
* Inmigrantes	20	15,8
M. de transmisión:		
• UDVP	32	25,4
• R.Heterosexual	47	37,3 74,8
• R Homosexual	46	36,5
CD4+ al diagnostico.		
* <200	54	2,94
Carga viral al diagnostico		
* >100.000 cop/ml	69	54,8
Grupo :		
C	45	35,7

Lopez de Munain J et al. 2001.

De la misma forma, aquellos pacientes que, en la actualidad y partiendo de una situación basal de inmunodeficiencia grave, comienza a realizar

TARGA, presentan el riesgo de verse afectados por una infección por MAI, en el seno de un síndrome de reconstitución inmune (130, 131).

1.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS.

Los 70 pacientes diagnosticados de infección por MAI y estudiados durante un periodo de 15 años (1984-1998), habían sido diagnosticados de infección por VIH, hacia algo más de 3 años (Media, 40 meses). Como la infección por MAI aparece en fases avanzadas de la infección por VIH y el "periodo de latencia" de la misma es de, alrededor de 10 años (26), podría parecer corto, el tiempo transcurrido en aparecer la infección por MAI, característica de periodos finales.

Sin embargo, la existencia de varios datos, pero, sobre todo, como se verá más adelante, el valor inferior a 50 células/mm³ en la mediana del recuento de CD4+ en nuestro grupo de pacientes, los identifica auténticamente con la fase más avanzada de la infección VIH.

Todo ello sugiere que, el corto periodo de tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el diagnóstico de infección por MAI, esté expresando, en realidad, que el diagnóstico de infección por el VIH se hizo en fase tardía de dicha enfermedad, como ocurría frecuentemente en los años iniciales de la epidemia de SIDA en España (179).

La frecuencia de la enfermedad, durante el periodo del estudio, fue aumentando desde los comienzos de la pandemia de SIDA, aunque con distinta incidencia según el área geográfica estudiada, siendo más alta en

piases desarrollados, que en vías de desarrollo. Los datos de frecuencia en España, son intermedios entre ambos.

La incidencia de infección por MAI, durante el periodo de estudio, en nuestra serie, de casi un 4%, representa bien lo comentado anteriormente, siendo más baja que para otros países desarrollados (89, 93, 101).

Por otra parte, es similar a la de otras zonas de España (105) e incluso a la de otro hospital madrileño de 3º nivel que tiene una incidencia de 3/100 VIH+ en un periodo de estudio similar al nuestro (134).

Las características demográficas (sexo, edad, categorías de transmisión del VIH) de nuestros pacientes, no se diferencian de las características de la población general de pacientes con SIDA de nuestro Hospital, durante el mismo periodo de estudio, salvo para los pacientes de transmisión heterosexual, que fueron significativamente más frecuentes entre los que tuvieran infección por MAI. La mayoría de los estudios diseñados a tal efecto, no han demostrado que el tipo de transmisión del VIH sea un factor de riesgo para la infección por MAI (89, 107), salvo algunos trabajos, en los que, como dato marginal, se ha observado en homosexuales (180) y en no-UDVP (104).

Algún factor no específicamente ligado a la transmisión heterosexual, pero si al tipo de paciente con transmisión heterosexual, ha podido influir. Es posible que los pacientes con transmisión heterosexual del VIH, hayan sido diagnosticados de la infección en fase más tardía, en situación de inmunosupresión profunda, lo que les haría más vulnerables a complicaciones

propias de esta fase, como la infección por MAI, sin haber podido antes realizar tratamientos preventivos o antirretrovirales.

Tras dividir el periodo del estudio total de 15 años, en tres periodos de 5 años cada uno (Tabla II), se observa que todos los casos de infección por MAI se diagnosticaron entre 1989 y 1998, no observándose ningún caso en el 1º periodo, entre 1984 y 1988. No hubo diferencias, sin embargo, entre el 2º y 3º periodo (Tabla III).

La explicación a este hecho puede encontrarse en que, como se describe en el apartado "Pacientes y Métodos", fue a partir de 1988 cuando se introdujo en el laboratorio de Micobacterias de nuestro Centro, el sistema BACTEC 460 para aislamiento de micobacterias, que tiene una mayor sensibilidad diagnóstica y una mayor velocidad de crecimiento en cultivo de la micobacteria, que los métodos convencionales (93, 135, 136).

Es posible que también haya existido una mayor sensibilización al diagnóstico clínico desde 1989, incluyéndose desde entonces, en el protocolo de estudio habitual del paciente con infección VIH y fiebre prolongada (>2 semanas), la realización de hemocultivos para micobacterias. En tercer lugar e independientemente de las otras dos explicaciones, la introducción de la monoterapia con ZDV, y la profilaxis y tratamiento de otras enfermedades oportunistas, ha supuesto un aumento en la supervivencia de los pacientes con SIDA y la posibilidad, por tanto, al prolongar la supervivencia, de poder padecer una enfermedad por MAI, típica de la fase avanzada.

Cuando se compara la evolución de nuestra incidencia con la de otros grupos, en nuestro medio, se observa que mientras que en nuestro caso la incidencia es muy similar entre 1989 y 1998, otros estudios en España, objetivan un incremento entre 1990 y 1996 (105, 134).

La utilización del TARGA o triple terapia antirretroviral se comenzó a utilizar, aunque no uniformemente ni en la mayoría de los pacientes, en los hospitales españoles desde 1997. Cuando intentamos observar la posible influencia de este hecho en nuestro Centro, objetivamos que durante los años 1997 y 1998, sólo se diagnosticaron 3 casos de infección por MAI, de los que uno, no realizaba tratamiento, y los otros dos, estaban con biterapia antirretroviral. La incidencia de este periodo fue significativamente inferior, al resto del 3º periodo (1994-1996) (Tabla IV y V). Aunque pudieran existir otras explicaciones marginales y, durante esos dos años, no todos nuestros pacientes realizaban TARGA en sentido estricto, la posible influencia de un tratamiento antirretroviral más intenso y más generalizado, con pronóstico más favorable, ha debido ejercer su influencia en la disminución de la incidencia de la enfermedad en dicho periodo. Hay que comentar que, durante esos dos años, no se observaron casos de infección por MAI características del síndrome de reconstitución inmune, como podría haber ocurrido (130).

La infección por MAI puede presentarse como enfermedad inicial, definitoria de caso SIDA o, con mayor frecuencia, en fase más avanzada, en pacientes ya diagnosticados de SIDA previamente. En algo menos de un tercio de nuestro grupo de pacientes (31%) fue evento inicial, definitorio de

caso SIDA, cifra algo superior a lo comunicado en nuestro medio (134) y también en otras series en EEUU (89, 120).

En algo más de la mitad de los casos (58%) nuestros pacientes habían sido diagnosticados previamente de SIDA, lo que concuerda con la literatura internacional (115) que comunica, incluso cifras superiores (120, 145).

Los principales factores de riesgo para presentar infección diseminada por MAI están perfectamente identificados, siendo el más importante, el recuento disminuido de linfocitos CD4+, el haber sido previamente diagnosticado de SIDA (88, 101) y algún trabajo identifica a aquellas circunstancias que prolongan la supervivencia, como la profilaxis para *P. Carinii* y el tratamiento antirretroviral, como un elemento que incrementa el riesgo de desarrollo evolutivo de MAI (119). Sin embargo, la frecuencia de la enfermedad se ve influenciada por el área geográfica (107, 181) a pesar de ser MAI un complejo microbiológico ubicuo e, incluso con CD4+ extremadamente bajos algunas personas no adquieren la infección (88, 145). Por lo tanto, se han intentado buscar "factores protectores" que evitaran poder desarrollar la enfermedad por MAI. Algunos trabajos de la década de los 80, identificaron a los UDVP y a los no-blancos (107), así como a la terapia antirretroviral (102) y a la realización de profilaxis anti-MAI (102, 104). Sin embargo, distintas observaciones, pero sobre todo qué pacientes de áreas con endemia tuberculosa, como África, tuvieran una incidencia reducida de infección por MAI (182), hicieron considerar una historia previa de tuberculosis, como mecanismo protector predominante.

Dos importantes trabajos se han publicado al respecto. Aunque ambos estudios tienen limitaciones, el primero de ellos de Horsburgh CR et al, de tipo retrospectivo y tras ajustar por los factores de riesgo conocidos que influencia la enfermedad por MAI, demuestra protección contra la enfermedad por MAI, en personas con una historia previa de tuberculosis activa, aunque no, si sólo tenían infección (102). El segundo estudio de Sterling TR et al, prospectivo y donde se critica las limitaciones del anterior (estudio retrospectivo e inclusión de todos los pacientes con CD4+ inferiores a 200/ mm³), no observa protección en haber padecido una infección o enfermedad tuberculosa previa (104).

Por todo lo anterior, realizamos un subestudio tipo caso - Control, siendo importante señalar que en ambos grupos los linfocitos CD4+ eran inferiores a 50 (Tabla VI-a). Los pacientes con infección por MAI ("casos") tuvieron enfermedad tuberculosa menos frecuentemente que los pacientes sin infección por MAI ("controles"). El análisis multivariante demostró que el antecedente de Tuberculosis activa (no la infección), fue el único factor asociado a una disminución del riesgo para presentar infección diseminada por MAI. La posible explicación a este hecho, podría buscarse en un estado de inmunidad adquirida contra la micobacteria, por lo que algunos autores han postulado la posible utilización de vacunas con micobacterias muertas (183).

Aunque la profilaxis primaria para la infección diseminada por MAI se recomienda en EEUU (162), entre otros, en España no ha sido una práctica generalizada. Ha podido influir una menor incidencia de la enfermedad y la posibilidad de generar resistencia cruzada con la rifampicina, si se

utilizaban rifabutina para la profilaxis, con el riesgo teórico posibilidad teórica de que la rifampicina perdiera lugar en el tratamiento de la tuberculosis.

Nuestros datos, demostrando el "papel protector" de la tuberculosis activa previa, deben tomar en consideración la existencia anterior de este hecho, cuando se considere la posibilidad de instaurar profilaxis para enfermedad por MAI.

2.- DATOS CLINICOS, COMPLEMENTARIOS, INMUNOLOGICOS Y VIROLOGICOS.

Un 50% de nuestros pacientes experimentaron una tardanza en llegar al diagnóstico desde la primera manifestación clínica, de mes y medio. Este dato, que traduce un retraso excesivo en el diagnóstico, podría estar en relación con la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas, en un tipo de paciente con una alta posibilidad de presentar variadas alteraciones clínicas y analíticas por su propia enfermedad de base. Este retraso diagnóstico también se ha reconocido en las publicaciones más tempranas (120).

El intervalo entre el diagnóstico de SIDA y el diagnóstico de infección por MAI, en nuestros pacientes de 7.5 meses, es similar a lo referido por otros autores (89, 120).

Como puede verse en las Tablas VI a VIII se observa una amplia variabilidad de procesos asociados anteriores y posteriores al diagnóstico de infección por MAI. Anteriores al diagnóstico, destacan como más

frecuentes, las enfermedades mas habituales en nuestro ambito, como son la neumonia por *P.carinii* y la Candidiasis esofagica, destacando los escasos 6 casos de enfermedad tuberculosa. Tras el diagnostico, probablemente debido a la situación de inmunodepresión avanzada, destacan los procesos asociados a precaria situación inmune, como retinitis por CMV y linfoma cerebral primario.

Basándonos en los datos clinicos, complementarios y microbiologicos y/o histologicos y como puede esperarse por el valor tan disminuido de la mediana del recuento de linfocitos CD4+ de nuestros pacientes, el patrón clínico de afectación más frecuentemente encontrado en la clinica fue el patron diseminado, puro o combinado. Se observó un caso de patrón intestinal y otro pulmonar, aunque, en ambos, no se descartó definitivamente la forma diseminada. La escasa frecuencia de la forma pulmonar que, como manifestación de enfermedad localizada, se observa con recuentos de CD4+ mas elevados (93), es concordante con la grave inmunosupresión de nuestros pacientes.

El primer dato clínico que más frecuentemente aparece con el diagnóstico, es la fiebre, sintoma que aparece además, en un mayor numero de pacientes. Este dato es, sin duda, el más prominente de la clínica y así aparece en otras series (89, 120, 134), pudiendo manifestarse como fiebre persistente o intermitente (115, 99). No hay que olvidar que, en nuestro medio, las micobacterias y el MAI entre ellas, son la principal causa de fiebre prolongada en los pacientes con infección por VIH (184, 185).

El resto de los síntomas y signos más frecuentemente encontrados, es decir, astenia, pérdida de peso, tos y expectoración, hepatoesplenomegalia y adenopatías periféricas, se identifican, en conjunto, con lo publicado al respecto (93, 99, 115, 120, 134). Llama la atención, quizás, la alta frecuencia encontrada de tos y expectoración (60% y 47%), siendo el patrón pulmonar tan poco frecuente, y las adenopatías periféricas (43%), que se encuentran más raramente (122). Otras patologías concomitantes y muy frecuentes en estos pacientes, como la bronquitis crónica y la LPG, entre otras, pudieran explicar estos hallazgos.

Coincidiendo con lo señalado en la literatura (89, 99, 115), se encontró en más de la mitad de los pacientes anemia, leucopenia, hipoalbuminemia (44%) y elevación de GGT y fosfatasa alcalina. Se observaron elevaciones también en la GOT, GPT (40%) y LDH, probablemente explicables por alteración hepática coincidente y debida a afectación por virus hepatotropos (VHC y VHB) o tóxicos (alcohol), trastornos muy frecuentes en este tipo de pacientes. La elevación de la LDH, podría indicar enfermedad por el VIH en fase avanzada (186), asociación con otros procesos frecuentes como Neumonía por P.Carinii (187) o como se señala en un estudio retrospectivo de 200 pacientes con infección VIH, asociación con tuberculosis que representa la 1ª causa en su serie y en donde la enfermedad por MAI es la 5ª causa de LDH elevada (186). De cualquier forma, el origen de la anomalía de una enzima tan "inespecífica" debe interpretarse con cautela.

Entre los datos de imagen destaca que, como era de esperar, la radiografía de tórax es normal en la mayoría (60%), observándose, sin embargo,

alteraciones (infiltrado o patrón intersticial) en casi el resto, que podrían atribuirse a patología asociada, ya que, al menos en 8 pacientes se observa patología pulmonar concomitante al diagnóstico de infección por MAI. Se observa hepatoesplenomegalia y adenopatías intraabdominales en más de la mitad de los pacientes, hecho descrito en la literatura (126).

En el estudio inmunológico de nuestro grupo de pacientes destaca la existencia de una profunda inmunodepresión, expresado por una mediana del recuento de linfocitos CD4+ de $13/\text{mm}^3$, habiéndose encontrado cifras superiores a 200, en solo 2 pacientes. Aunque este hecho es característico y constituye el factor de riesgo más importante de la enfermedad (88, 101, 118, 89, 134, 91, 93), no es frecuente encontrar, en otras series, cifras tan bajas de los valores centrales (145), pudiendo indicar que nuestros pacientes fueron diagnosticados en fase muy avanzada. Alguna comunicación aislada ha señalado que, en pacientes con criterios de SIDA, los que tenían menos de $800/\text{mm}^3$ linfocitos CD8+ presentaban un mayor riesgo de muerte (188), lo que afectaría a nuestros pacientes, que presentaron una mediana de $250/\text{mm}^3$. El escaso número de pacientes con Mantoux positivo, probablemente refleje el estado de inmunodeficiencia avanzado, con la disminución en la inmunidad celular acompañante.

Entre los datos virológicos destaca que más de la mitad de los pacientes (60%), presentan AgP24 positivo, lo que ocurre frecuentemente en las fases avanzadas de la infección por VIH (46). Debido a la fecha del periodo del estudio, solo se posee el valor de la "carga viral" en tres pacientes, en los que, también en consonancia con las fases avanzadas, se encontraron valores muy altos siendo superior a 100.000 VIH-RNA/ml en dos de ellos.

Como conclusión de lo encontrado en los datos clinico-inmunológicos, podemos decir que debe sospecharse infección por MAI, en pacientes con inmunosupresión avanzada, sobre todo, si sus linfocitos CD4+ son inferiores a $100/\text{mm}^3$, con fiebre persistente o recurrente y si, además presentan bicitopenia (sobre todo anemia) y elevación de GGT y fosfatasa alcalina. En este tipo de pacientes deben ponerse en marcha los medios microbiológicos y/o histológicos para llegar al diagnóstico.

3.- DATOS DIAGNOSTICOS.

La especie identificada en todos nuestros pacientes resultó ser *M. Avium*, hecho que coincide con lo señalado en la literatura, al encontrarse este agente en más del 98% de los casos en los pacientes con SIDA (109).

En 27 pacientes se obtuvo cultivo positivo, para MAI, en más de una localización. La sensibilidad de los medios diagnósticos empleados, es de un 92% para el hemocultivo por el método radiométrico de BACTEC[®], similar a lo descrito (93, 120), un 81% para el cultivo de médula y un 80% para el cultivo de ganglio linfático. La sensibilidad obtenida del cultivo de médula ósea, es, sin embargo, mayor que la obtenida por algún grupo que, obtiene buenos resultados con tinciones especiales (137) y similar a otros (120). Los estudios histológicos se realizaron en pocos pacientes como para poder sacar conclusiones valorables, aunque en la mayoría de los que se hizo estudio histológico, se observó un cuadro compatible.

No se identificó otras MNT, distintas al MAI.

4. - DATOS TERAPEUTICOS.

Casi las tres cuartas partes de los pacientes (73%) realizaban tratamientos preventivos, como profilaxis primaria o secundaria, para distintos agentes oportunistas, al diagnostico de infección por MAI. La mayoría para *Pneumocystis Carinii*. Ningún paciente recibía expresamente, con intenciones profilácticas para MAI, ningún fármaco que demostrase utilidad en tal sentido (157, 162), práctica poco frecuente en nuestro país por otra parte, aunque 3 pacientes recibían rifabutina en asociación con sulfadiazina, sin intenciones preventivas, por lo que su posible influencia no puede considerarse.

Algo más de las tres cuartas partes (78%) estaban con tratamiento antirretroviral cuando presentaron la infección por MAI. Casi la mitad estaba con monoterapia y la cuarta parte en biterapia, existiendo sólo dos pacientes en triple terapia y con una combinación únicamente de análogos de nucleosidos por lo que puede decirse que, ningún paciente tomaba TARGA en sentido estricto.

Se observó que los pacientes en monoterapia presentaron la infección por MAI, significativamente antes que los que estaban con biterapia. Además, la probabilidad de continuar libre de infección por MAI, era significativamente mayor con la biterapia, viéndose que, por ejemplo, dicha probabilidad era de un 47%, a los 2 años por solo un 10% con monoterapia, en el mismo tiempo. Este teórico efecto "protector" con la terapia antirretroviral "mas activa" en aquella época, es encontrado también por algún autor (102), aunque no por otros (104).

La explicación a este posible efecto protector de la terapia antirretroviral "mas activa" de la primera mitad de la decada de los noventa, habría que buscarla en su capacidad para restablecer el sistema inmune (189) y reducir teoricamente el riesgo para adquirir enfermedad por MAI, como tambien piensan otros autores (102), aunque la explicación autentica no es conocida por completo. Distintos estudios (ACTG 155, ACTG 175 y Delta) y subestudios (del ACTG 175 y ensayo CAESAR) de aquella época, demuestran no solo menor progresión clinica con la biterapia en comparación con la monoterapia, sino que la variacion de los marcadores biologicos (linfocitos CD4+) se correlacionaban con la mejoría clinica (190-194).

La mayoría de los pacientes (86%) realizaron tratamiento especifico anti-MAI y aunque de manera heterogénea y variable en cuanto al tipo de fármacos, el 65% de ellos utilizaron tres o cuatro fármacos e incluso el 14.5% tomaron cinco fármacos. Los fármacos mas utilizados fueron el etambutol, la clofazimina y, un 60%, utilizó un macrolido (habitualmente claritromicina), en distintas combinaciones. Debe comentarse qué, practicamente al final del periodo del estudio, en 1997, se publico un trabajo, que demostro que la adición de clofazimina, a un regimen de claritromicina y etambutol, no contribuía a la respuesta y aumentaba la mortalidad (152).

Por tanto, el tratamiento especifico empleado en nuestro grupo de pacientes, corresponde al utilizado habitualmente al final de la decada de los 80 y primera mitad de los 90, con el que se pretendia fundamentalmente mejoría sintomática y disminución de la micobacteriemia (99, 143, 144). La

publicación de los ensayos clínicos que sientan las bases científicas de lo que es el tratamiento actual, corresponde a un periodo posterior (152- 155).

No obstante, se obtuvo algún tipo de respuesta o mejoría clínica en el 60% de los pacientes tratados y, en un tercio de los que pudo valorarse, existió respuesta microbiológica. Estos datos son similares o solo discretamente inferiores a lo publicado en esa época, la mayoría estudios no controlados (143, 144, 195, 196). Sin embargo, al no poderse valorar en paralelo la respuesta clínica y la microbiológica, por no ser un estudio prospectivo y no disponerse de métodos cuantitativos de respuesta microbiológica no puede descartarse que la mejoría clínica pueda deberse en algunos casos, a otras causas distintas del tratamiento específico anti-MAI.

La toxicidad al tratamiento registrada en nuestro grupo de pacientes fue escasa (24%) y también similar o incluso, algo menor que lo comunicado en la época (144, 196). Destaca la toxicidad hepática en casi un 10% de los pacientes.

En solo un 11% de los pacientes se retiró el tratamiento. 3 pacientes lo abandonaron voluntariamente, y en 2, fue debido a toxicidad grave, cifras que resultan aceptables.

El estudio de los factores que pudieron influenciar la respuesta clínica al tratamiento, incluyó algunos de especial relevancia como el tiempo desde la primera manifestación clínica al diagnóstico, recuento de linfocitos CD4+, tipo de tratamiento antirretroviral previo y existencia o no de macrólidos en el régimen anti-MAI empleado. Aunque ningún factor demostró

asociación significativa con la respuesta, dos factores, sin embargo, el sexo y el tiempo desde la primera manifestación al diagnóstico, mostraron una cierta tendencia a la significación ($p < 0.2$), como podría esperarse, sobre todo, del segundo factor.

5. - EVOLUCION Y DATOS PRONOSTICOS.

La mediana de seguimiento de nuestro grupo de 70 pacientes fue de 6 meses, permaneciendo vivos al final del periodo del estudio sólo 4 pacientes, lo que indica el mal pronóstico de su situación clínica y habiéndose perdido para el seguimiento una cifra cercana al 20%.

La mediana de supervivencia en nuestros pacientes fue de 8 meses, con una supervivencia a los 6 meses del 56% y al año del 29%. Cuando se compara nuestra supervivencia con la de otras series de pacientes que hacían tratamiento anti-MAI, en la época anterior al TARGA, se encuentran cifras muy similares (141, 145, 150, 196), e, incluso, algo peores en algún estudio (140). Hay que resaltar que en dos de estos estudios (145, 150), uno de los cuales es un comparativo aleatorizado entre dos regímenes terapéuticos (150), los pacientes participantes se encontraban en una situación de profunda inmunodepresión, semejante a nuestro grupo, con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a $20/\text{mm}^3$. Aunque este tipo de comparaciones presentan las limitaciones observadas a las que se realizan con controles históricos, pueden aproximarnos al comportamiento ofrecido por nuestra serie, con respecto al resto.

Distintos estudios han encontrado una asociación positiva con la supervivencia al tratamiento antimicobacteriano, sobre todo si incluye a los macrólidos, el bajo nivel de micobacteriemia, el uso concomitante de tratamiento antirretroviral y la profilaxis anti-Pneumocystis Carinii. Eran predictores de mal pronóstico, la anemia y la presencia de otras enfermedades diagnosticadas de SIDA (140-142).

Cuando estudiamos en nuestra serie, en el análisis univariante, la influencia sobre la supervivencia de distintos factores epidemiológicos, clínicos y analíticos, encontramos que, los únicos asociados con la supervivencia, fueron el valor de la hemoglobina y el de la LDH (Tabla XXIV). Cuando los incluimos en el modelo multivariante, únicamente la LDH, mostro significativamente su asociación independiente con la supervivencia. Además, el valor por encima de lo normal, de la LDH al diagnóstico de infección por MAI, demostró un riesgo de muerte casi 3 veces más alto.

Clásicamente, se considera a la elevación de la LDH como un dato sensible, pero poco específico, describiéndose elevaciones en enfermos con trastornos cardiorrespiratorios y neoplásicos, fundamentalmente de estirpe linfocítica y también como marcador precoz de neoplasias hematológicas ocultas (197, 198). En los pacientes con infección VIH, se ha encontrado elevada, sobre todo, en pacientes con neumonía por P.Carinii (187) y también en otros cuadros, como tuberculosis y linfomas, entre otros (186).

El significado de la LDH como predictor pronóstico en pacientes con infección VIH, está escasamente referido en la literatura.

Un ensayo aleatorizado y abierto, comparativo entre dos regímenes terapéuticos con 3 ó 4 drogas, como tratamiento de infección por MAI, entre pacientes con características de inmunodepresión similares a los nuestros (Mediana de CD4+ de 10/mm³ en ambos grupos), encuentra que, en el grupo de 4 drogas, que fue el de menor supervivencia, la LDH estaba más frecuentemente elevada (p=0.02) (150).

Un trabajo retrospectivo realizado en Madrid, para analizar el valor de la LDH, en 200 pacientes con infección VIH, encuentra que la enzima está significativamente elevada en pacientes con SIDA, con linfocitos CD4+ más bajos o ante determinados cuadros, como tuberculosis y Neumonía por P.Carinii, apareciendo como 5ª enfermedad más frecuente, la infección por MAI (186).

Finalmente, otro trabajo retrospectivo realizado con 350 pacientes con infección VIH, en la Unidad VIH de nuestro Centro, para estudiar la eficacia y tolerancia de la monoterapia con ZDV, encuentra que, en el análisis multivariante, la elevación de LDH al inicio del tratamiento es un factor pronóstico asociado con un mayor riesgo de progresión. En este estudio, el grupo global de pacientes al inicio del tratamiento tenía una mediana de linfocitos CD4+ de 223/mm³.

Los datos observados en nuestra serie y los anteriormente descritos en la literatura no nos permiten asegurar el significado de la elevación de la LDH, con absoluta certeza. Podría expresar, tanto una "predicción" pronóstica, como ser el "marcador" de la fase más avanzada de la infección VIH,

aunque, como en nuestro estudio, el análisis de los otros trabajos parecen resaltar su importancia pronóstica.

IX. - CONCLUSIONES.

- 1) El corto periodo de tiempo observado en nuestro grupo de pacientes, entre el diagnóstico de infección VIH y el de infección por MAI, Infección oportunista que aparece en las fases avanzadas, sugiere que el diagnóstico de infección VIH se hizo tardíamente, con lo que se perdieron oportunidades terapéuticas en estos pacientes, incluso en la era pre-TARGA. Esta situación parece volver a darse en el momento actual, según se observa en algunos casos, por lo que vuelve a resaltarse la importancia del diagnóstico precoz de la infección por el VIH.

- 2) La incidencia acumulativa de infección por MAI en nuestra serie, durante el periodo de estudio de 1984 a 1998, fue del 4%, similar a la de nuestro medio. La mayoría de los casos se diagnosticaron entre 1989 y 1996, sugiriendo que los nuevos métodos de diagnóstico microbiológico y el mantenimiento de un alto nivel de sospecha clínica, así como el comienzo de un tratamiento antirretroviral "más activo", influyeron en la distribución de los casos.

- 3) Las características demográficas de los pacientes con infección por MAI fueron similares a la de la población de pacientes con SIDA de nuestro Centro, durante el periodo de estudio, salvo que el mecanismo de transmisión heterosexual fue más frecuente, entre los pacientes que tuvieron infección por MAI.

- 4) Haber padecido tuberculosis activa supone un efecto "protector" para la infección diseminada por MAI, en pacientes con infección por VIH.

- 5) El patrón clínico de afectación más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes con infección por MAI, fue el patrón diseminado, dato concordante con la inmunodepresión tan intensa encontrada en los mismos.
- 6) La fiebre es el primer y más frecuente síntoma hallado en la clínica. El resto de los datos clínicos, analíticos y estudios de imagen fue similar a lo descrito en la literatura en la infección diseminada por MAI.
- 7) El estudio inmunológico, con una mediana de $13/\text{mm}^3$ linfocitos CD4+ en el recuento sanguíneo, expresa la grave inmunodepresión que presentaban nuestros pacientes, sugiriendo que su diagnóstico fue realizado en fase muy avanzada.
- 8) El análisis de nuestros datos clínico-inmunológicos indica que, debe sospecharse infección por MAI y ponerse en marcha los medios adecuados para el diagnóstico, cuando estemos ante un paciente con inmunosupresión avanzada (con linfocitos CD4+ $<100/\text{mm}^3$), que presente fiebre persistente o recurrente, bicitopenia (anemia, sobre todo) y elevación de GGT y fosfatasa alcalina.
- 9) La especie de Micobacteria identificada en todos nuestros casos, fue *M. Avium*. Los métodos más sensibles para el diagnóstico fueron el hemocultivo para micobacterias y el cultivo de médula ósea, utilizando el método radiométrico BACTEC®.

- 10) La realización de biterapia antirretroviral aumenta la probabilidad de que los pacientes continúen libres de infección por MAI, cuando se compara con los que estaban en monoterapia.
- 11) El tratamiento antimicobacteriano realizado por nuestros pacientes, con los regímenes y tipos de fármacos que se utilizaban al final de la década de los 80 y primera mitad de los 90 y proporcionando en nuestra serie hasta un 60% de respuesta (respuesta clínica o mejoría clínica), pone de manifiesto la importancia de dicho tratamiento en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.
- 12) La mediana de supervivencia global de nuestro grupo de pacientes fue de 8 meses, con una supervivencia a los 6 meses del 56% y al año del 29%, similar a lo publicado en la literatura científica de la época.
- 13) El único factor asociado independientemente con la supervivencia, fue el valor de la LDH sérica. Un valor de la LDH por encima de lo normal, al diagnóstico de infección por MAI, supone un riesgo de morir 3 veces superior.

X. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1429.
- 2.- CDC. Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). United States. *MMWR* 1982; 31: 507-514.
- 3.- Regidor E, Barrio G, de la Fuente L, Rodriguez C. Impacto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mortalidad de los jóvenes en España. (carta). *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 515.
- 4.- Palella F Jr, Dolaney K, Moorman A et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- 5.- Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid (carta). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 679.
- 6.- Barré-Sinoussi F, Chermann J, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71.
- 7.- Korber B, Muldoon M, Theiler J et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789-96.

- 8.- Holguin A, Rodés B, Soriano V. Epidemiología molecular del VIH. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Eds. Manual del Sida. (4ª edición). Barcelona. Permanyer 2001; 129-139.
- 9.- Holguin A, Soriano V. Origen y evolución del virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2000; 115: 775-78.
- 10.- Costa JR. Introducción y Conceptos: En: Costa JR, Damiano A, Rubio R. Eds. Barcelona: Cartonplex 1991; 4-11.
- 11.- ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del VIH/SIDA. Diciembre de 2000. Ginebra. UNAIDS 2000 (<http://www.unaids.org>).
- 12.- European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. 2000, nº 63 (<http://www.ceses.org>).
- 13.- Alcalde M, Moreno S. Infección por VIH en la mujer. EN: Gonzalez J, Moreno S, Rubio R, eds. Infección por VIH 1999. Madrid; Doyma, 1999; 11-40.
- 14.- Castilla J, De la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el VIH y de los casos de SIDA en España. 1980-1998. Med Clin (Barc) 2000; 115: 85-89.
- 15.- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Balance de la Epidemia a 30 de Junio de 2001. Informe Semestral nº1, 2001. (<http://cne.isciii.es/sida>).

- 16.- Lopez de Munain J, Camara MM, Santamaria JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 654-656.
- 17.- Gallo R, Salahuddin S, Popovic M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
- 18.- Levy J, Hoffman A, Kramer S et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984; 225: 840-842.
- 19.- Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-46.
- 20.- Mas A, Yuste E, Menendez-Arias L, Domingo E. Retrovirus humanos. Estructura y ciclo de replicación del VIH. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz V. eds. *Manual del SIDA*. (4ª edición). Barcelona: Permanyer, 2001; 1-22.
- 21.- Pantaleo G, Fauci A. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol* 1995; 13: 487-512.
- 22.- Alcami J. Inmunopatología del SIDA. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Eds. *Manual del SIDA* (4ª Edición). Barcelona: Permanyer, 2001; 23-45.

- 23.- Perelson A, Neumann A, Markowitz M et al. HIV dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-86.
- 24.- Gatell JM, Blanco JL, Soriano A et al. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por VIH-1. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM, Mallolas J. Eds. *Guía Práctica del SIDA*. (6ª edición). Barcelona: Masson; 2000; 53-72.
- 25.- Soriano J, Tor J, Muga R et al. Promoinfección por el VIH: Aspectos clínicos y serológicos de siete casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 441-3.
- 26.- Mellors J, Rinaldo C, Gupta P et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
- 27.- Vella D. Advances in the virology of HIV infection and implications for clinical management. *Aids Clin Care* 1998; 10: 17-19.
- 28.- American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of HIV-1 infection. *Neurology* 1991; 41: 778-85.
- 29.- Rubio R, Torralba M. Neoplasias asociadas al SIDA. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, eds. *Manual del SIDA* (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 268-292.

30.- Soriano V, Nuñez M, Barreiro P, Valencia E. Manifestaciones clínicas por el propio VIH-1. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, eds. Manual del SIDA (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 172-183.

31.- Costa Perez-Herrero JR, Ocaña Rivera I. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en el adulto. En: Rodes Teixidor J, Guardia Masso J. Eds. Medicina Interna, Tomo I. Barcelona: Masson 1997; 1689-1698.

32.- Iribarren JA, Camino X, Arrizabalaga J, Rodríguez-Arondo F, VonWichmann MA. Impacto clínico y asistencial de los nuevos tratamientos antiretrovirales. En: Gonzalez J, Moreno S, Rubio R, eds. Infección por VIH 1999. Madrid: Doyma; 1999; 169-198.

33.- Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA). Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovirico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 457-468.

34.- Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA). Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovirico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbil Clin* 2001; 19: 376-392.

- 35.- Buira E, Gatell JM, Miro JM et al. Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 737-742.
- 36.- Nuñez M, Soriano V. Manifestaciones clinicas de la infección por VIH en la era HAART. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, eds. *Manual del SIDA* (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 158-171.
- 37.- De Simone J, Pomerantz R, Babinchack T. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-54.
- 38.- CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy virus infections. *MMWR* 1986; 35: 334-9.
- 39.- CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1986; 36 (Suppl 1): 3-16.
- 40.- Anonimo. 1993. Revised classifications system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: RR-17.
- 41.- Constantine N. Serologic test for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993; 7: 1-13.

- 42.- Weber B, Mbargane Fall EH, Berger A, Doerr H. Reduction of diagnostic window by new fourth generation HIV screening assays. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2235-9.
- 43.- Branson B. Rapid Test for HIV antibody. *AIDS Reviews* 2000; 2: 76-83.
- 44.- Brodie S, Sax P. Novel approaches to HIV antibody testing. *AIDS Clin Care* 1997; 9: 1-10.
- 45.- WHO. AIDS: Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 37: 281-8.
- 46.- De Mendoza C, Machuca A, Soriano V. Diagnostico y carga viral del VIH. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, eds. *Manual del SIDA* (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 46-60.
- 47.- Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Carga Viral: utilidad clinica y pronostica para el seguimiento del paciente VIH+. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miro JM, Mallolas J, Eds. *Guia practica del SIDA* (6ª edición). Barcelona: Masson 2000; 175-188.
- 48.- Mellors J, Muñoz A, Giorgi J et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.

49.- Ramratnam B, Mittler J, Zhang L et al. The decay of the latent reservoir of replication competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged antiretroviral therapy. *Nat Med* 2000; 6: 82-5.

50.- Cao Y, Qin L, Zhang L, Safit J, Ho D. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 209-217.

51.- Easterbrook P. Non-progression in HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 1179-82.

52.- Phair J, Jacobson L, Detels R et al. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of infection with HIV type 1: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J AIDS* 1992; 5: 490-6.

53.- Kaet PM, Krijnen P, Koot M et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993; 7: 51-57.

54.- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-579.

55.- Kaslow R, Duquesnoy R, Van Raden M et al. A1,Cw7,B8,DR3, HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper Lymphocytes in HIV-1 infection. *Lancet* 1990; 335: 927-30.

- 56.- Cochi F, DeVico A, Garzino-Demo A. et al. Identification of RANTES, MIP-1 alpha and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270: 1811-5.
- 57.- Chan D, Kuin P. HIV entry and its inhibition. *Cell* 1998; 93: 681-4.
- 58.- Greub G, Ledergerber B, Battegay M et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800-5.
- 59.- Ward J, Bush T, Perkins H. The natural history of transfusion associated infection with HIV: factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.
- 60.- Mellors J, Muñoz A, Giorgi J et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-1 infection., *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
- 61.- Gatell JM, Blanco JL, Soriano A et al. Historia natural, clasificacion y pronostico de la infección por VIH-1. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamzcer D, Miro JM, Mallolas J. Eds: *Guia Practica del SIDA* (6ª edición). Barcelona: Masson 2000; 53-72.

62.- Barreiro P, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Mecanismos de transmisión y estrategias de prevención de la infección por el VIH. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, eds. Manual del SIDA (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 100-116.

63.- Gallego L, Gordillo V, Catalan J. Psychiatric and psychological disorders associated to HIV infection. AIDS Rev 2000; 2: 48-59.

64.- Lopez de Bernaldo de Quiros JC. Inmunoterapia en la infección por VIH. En: Gonzalez J, Moreno S, Rubio R. Eds. Infección por VIH 2000, Madrid: Doyma; 2001; 147-164.

65.- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. High active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1999; 131: 81-87.

66.- Pavderly WG, Saag MS, Chapman S et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: 1873-1880.

67.- Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibition therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000; 133: 21-30.

68.- DHHS. Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 2002. Disponible en (<http://www.hivatis.org>).

69.- Dalmau Juanola D. Nuevas dianas terapéuticas; Inhibidores de la fusión y de la Integrasa. En Gonzalez J, Moreno S, Rubio R, eds. Infección por VIH 2000. Madrid: Doyma 2001; 79-86.

70.- Clotet B, Ruiz Tabuenca L, Tural L, Llacher C. Indicaciones de los estudios de resistencia en la práctica clínica. En: Gonzalez J, Moreno S, Rubio R eds. Infección por VIH: 2000. Madrid. Doyma; 2001; 223-240.

71.- Raboud JM, Montaner JS, Conway B et al. Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1996; 174: 191-194.

72.- Garcia F, Miro J, Gatell J. Structured antiretroviral therapy interruption as a form of immune-based therapy in HIV-infection. AIDS Rev 2000; 2: 3-8.

73.- Deeks S, Wrin T, Liegler T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344: 472-80.

74.- Hirschel B. Infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hanser SL, Longo DL, eds. Principios de Medicina Interna (14ª Edición Española). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 1167-1172.

- 75.- Buhler VB, Pollak A. Human infection with atypical acid fast organisms: Report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol* 1953; 23: 363.
- 76.- Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated disease. *Ann Rev Respir Dis* 1979; 119: 107-59.
- 77.- Martin M, Gonzalez T, Fernandez F. Micobacteriosis: Presentacion de 38 casos. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 651-654.
- 78.- Wolinsky E, Schaefer WB. Proposed numbering scheme for mycobacterial serotypes by agglutination. *Int J System Bacteriol* 1973; 23: 182.
- 79.- Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin N Am* 1959; 43: 273-290.
- 80.- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions., *N Engl J Med* 1989; 321: 863-868.
- 81.- Pellman CM, Runyon EH. The significance of micobacteria other than tubercle bacilli in the urine: A report of forty-two cases. *Ann Rev Respir Dis* 1964; 90: 243.
- 82.- Wayne LG. Sramek HA. Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial disease. *Clin Microbiol Rev* 1192; 5: 1-25.

- 83.- Zakowski P, Fligel S, Berlni OGW, Johnson BLJr, Disseminated mycobacterium avium-Intracellulaire infection in homosexual men dying of Acquired immunodeficiency. JAMA 1982; 248: 2980-2.
- 84.- Macher AM, Kovacs JA, Gill V. et al. Bacteriemia due to mycobacterium avium-intracellulare in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1983; 99: 782-5.
- 85.- Ocaña I, Ruiz I. Vidal P. Martin N, De Gracia J, Ribera E et al. Micobacteriosis y tuberculosis en pacientes con infección por VIH. Enf Infec Microbiol Clin 1988; 6: 291-297.
- 86.- French MAH, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine - induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. AIDS 1992; 6: 1293-1297.
- 87.- CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III Lymphadenopathy virus infections. MMWR 1986; 35: 334-9.
- 88.- 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: 1082-1085.

- 89.- Havlik JA, Horsburgh CRJr, Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SEIII. Mycobacterium avium complex disseminates infection: clinical identification and epidemiology trends. *J Infect Dis* 1992; 165: 577-580.
- 90.- Inderlied CB, Young LS. Disseminated mycobacterium avium complex Infection. In: Volberding P and Jacobson MA, eds. *AIDS Clinical Review* 1990; New York: Marcel Dekker, 1990; 165-191.
- 91.- Young LS, Atypical mycobacteria. In: Broder S, Merigan TCJr, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994; 283-294.
- 92.- Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al. Prophylaxis against disseminated mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin or both. *N Engl J Med* 1996; 335: 392-398.
- 93.- Kemper CA, Deresinski SC. Mycobacterium avium complex infection in AIDS. In: Volberding P, Jacobson MA eds. *AIDS Clinical Review* 1995/1996. New York: Marcel Dekker, 1996; 153-230.
- 94.- DuMolin GC, Pelletier PA, Tsang AY, Whyte JH. Concentration of mycobacterium avium by hospital hot water system. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 1599-602.

- 95.- Von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T et al. Isolation of mycobacterium avium complex from water in the United States, Finland, Zaire and Kenya. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3227-30.
- 96.- Von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW et al. Persistent colonization of potable water as a source of mycobacterium avium infection in AIDS. *Lancet* 1994; 343: 1137-1141.
- 97.- Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, Hadley WK, Horsburgh CR, Reingold AL. Mycobacterium avium complex (MAC) in the respiratory or gastrointestinal tract precedes MAC bacteremia. *Frontiers in Mycobacteriology: M.Avium, the modern epidemic (Abstract 15)*, 1992.
- 98.- Ausina V. Epidemiologia y diagnostico de las infecciones diseminadas por Mycobacterium Avium en pacientes con SIDA. *SIDA* 1995; 6: 294.296.
- 99.- Young LS. Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 863-867.
- 100.- Von Reyn CF, Barber TW, Arbeit RD et al. Evidence of previous infection with M.Avium among healthy subjects: an international study of dominant mycobacterial skin test reactions. *J Infest Dis* 1993; 168: 1553-58.
- 101.- Von Reyn CF, Arbeit RD, Tosteson ANA et al. The international epidemiology of disseminated mycobacterium avium complex infection in AIDS. *AIDS* 1996; 10: 1025-32.

102.- Horsburgh CR, Hanson DL, Jones JL, Thompson SE III. Protection from mycobacterium avium complex disease in human immunodeficiency virus-infected persons with a history of tuberculosis. *J Infect Dis* 1996; 174: 1212-1217.

103.- Rubio R, Moreno S, Pulido F et al. Disseminated mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients with previous tuberculosis: A case control study. Presentado en: 37th Intersticine Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997.

104.- Sterling TR, Moore RD, Graham NMH, Astemborski J, Vlahov D, Chaisson DE. Mycobacterium tuberculosis infection and disease are not associated with protection against subsequent disseminated M. Avium complex disease. *AIDS* 1998; 12: 1451-1458.

105.- Grupo de Estudio Multicentrico sobre Mycobacterium Avium (GEMMA). Infección diseminada por MAC en hospitales españoles. Presentado en : VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Palma de Mallorca, 1998.

106.- Moreno S, Menasalvas A, Usan L, for the GEMMA Study Group. 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/mmL. En: Abstracts de la 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 26-29 Septiembre, 1999. Abstract 1825.

- 107.- Horsburgh CRJr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infections in AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 4-7.
- 108.- Wolinsky E. Mycobacterial Disease other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1-10.
- 109.- Hampson SJ, Thompson J, Moss MT et al. DNA probes demonstrate a single highly conserved strain of mycobacterium avium infecting AIDS patients. *Lancet* 1989; 1: 65-8.
- 110.- Herrero Martinez JA, Sanchez Manzano MD, Palenque Mataix E, et al. Infección diseminada por mycobacterium Avium Intracellulare en pacientes con SIDA. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 171-173.
- 111.- Arbeit RD, Slitsky A, Barber TW et al. Genetic diversity among strains of mycobacterium avium causing monoclonal and policlonal bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1993; 167: 1384-90.
- 112.- Wayne WG, Young LS, Bertram M. Absence of mycobacterial antibody in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 363-365.
- 113.- Von Reyn CF, Barber TW, Arbeit RD et al. Evidence of previous infection with MAC among healthy subjects; An international study of dominant mycobacterial skin test reactions. *J Infect Dis* 1993; 168: 1553-1558.

114.- Crowle AJ, Tsang AY, Vatter AE, May MH. Comparison of 15 laboratory and patient derived strains of mycobacterium avium for ability to infect and multiply in cultured human macrophages. J Clin Microbiol 1986; 24: 812-21.

115.- Horsburgh CR Jr. Current Concepts: Mycobacterium Avium Complex Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 1332-1337.

116.- Denis M, Gregg EO. Recombinant tumour necrosis factor alpha decreases whereas recombinant interleukin-6 increases growth of a virulent strain of mycobacterium avium in human macrophages. Immunology 1990; 71: 139-141.

117.- Castro AG, Silva RA, Appelberg R. Endogenously produced IL-12 is required for the induction of protective T cells during mycobacterium avium infections in mice. J Immunol 1995; 155: 13-19.

118.- Havlik JA Jr, Metchok B, Thompson SE II et al. A prospective evaluation of mycobacterium avium complex colonization of the respiratory and gastrointestinal tracts of persons with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1993; 168: 1045-8.

119.- Bacelar H, Muñoz A, Hoover DR et al. Incidence of clinical AIDS conditions in a cohort of homosexual men with CD4 cells counts of $<100/\text{mm}^3$. J Infect Dis 1994; 170: 1284-7.

- 120.- Hawkins CC, Gold JWM, Whimbey E. et al. Mycobacterium Avium Complex infections in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 184-188.
- 121.- Kemper CA, Havlir D, Bartok AE, Lane NM, Kane C, Deresinski SC. Transient bacteremia due to mycobacterium avium complex in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 170: 488-93.
- 122.- Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2201-5.
- 123.- Bottger EC, Teske A, Kirschner P, Bost S, Chang HR, Beer V, Hirschel B. Disseminated "Mycobacterium genavense" infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340: 76-80.
- 124.- Gray JR, Rabeneck L. Atypical mycobacterial infection of the gastrointestinal tract in AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1521-4.
- 125.- Levin M. Acute hypersplenism and thrombocytopenia: a new presentation of disseminated mycobacterial infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Haematol* 1994; 91: 28-31.
- 126.- Nyberg DA, Federle MP, Jeffrey RB et al. Abdominal CT findings of disseminated mycobacterium avium intracellulare in AIDS. *Am J Radiol* 1985; 145: 297-299.

127.- Garcia-Ruiz F, Benito-leon J, Palenque E, Mon-Mon C. Infección diseminada por mycobacterium Avium complex y biopsia cerebral estereoataxica. Diagnostico y tratamiento en un paciente con SIDA. Med Clin (Barc) 1994; 102: 556.

128.- Woods GL, Goldsmith JC. Fatal pericarditis due to mycobacterium avium intracellulare in acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1989; 95: 1355-57.

129.-Autran B, Carcelaint G, Li TS, Corocha G, Blanc C, Renaud M, et al. Restoration of the immune system with antiretroviral therapy. Immunol Lett 1999; 66: 207-211.

130.- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al. Focal mycobacterial Lymphadenitis following initiation of protease inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998; 351: 252-255.

131.- De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV - 1- infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2000; 133: 447-454.

132.- Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM et al. Mycobacterium Avium Complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of M.Avium Complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1994; 169: 289-95.

- 133.- Northfelt DW, Mayer A, Kaplan LD et al. The usefulness of diagnostic bone marrow examination in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1991; 4: 659-666.
- 134.- Blazquez R, Ruiz Serrano MJ, Muñoz P, Miralles P, Perez-Tascon M, Bouza E. Mycobacterium Avium Complex (MAC): un problema creciente en un area de baja prevalencia. En: Libro de Resúmenes de la VI Reunión Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sitges, 19-20 Octubre, 1995; 74 (Resumen 5.10).
- 135.- Hoffner SE. Improved detection of mycobacterium avium complex with the Bactec radiometric system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988; 10: 1-6.
- 136.- Sewell DL, Rashad AL, Rourke WJJ, Poor SL, McCarthy JA, Pfaller MA. Comparison of the Septi-Chek AFB and BACTEC Systems and conventional culture for recovery of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2689-91.
- 137.- Uribe-Botero G, Prichard JG, Kaplowitz HJ. Bone marrow in HIV-infection. A comparison of fluorescent staining and cultures in the detection of mycobacteria. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 313-315.
- 138.- Kiehn TE, Edwards FF. Rapid identification using a specific DNA probe of mycobacterium avium complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1551-2.

- 139.- Gen-Probe SD. AccuProbe Mycobacterium Avium Complex culture identification test (package insert), 1992.
- 140.- Horsburgh C, Metchock B, Gordon S et al. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated mycobacterium Avium Complex disease. *J Infect Dis* 1994; 170: 573-7.
- 141.- Chin DP, Reingold A, Stone E, et al. The impact of Mycobacterium avium complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients. A prospective study. *J Infect Dis* 1994; 170: 578-84.
- 142.- Ives D, Davis R, Currier J. Impact of clarithromycin and azithromycin on patterns of treatment and survival among AIDS patients with disseminated mycobacterium avium complex. *AIDS* 1995; 9: 261-6.
- 143.- Hoy J, Mijch A, Sandland M, Grayson L, Lucas R, Dwyer B. Quadruple-drug therapy for mycobacterium avium intracellulare bacteremia in AIDS patients. *J Infect Dis* 1990; 161: 801-5.
- 144.- Chin J, Nussbaum J, Bozzette S et al. California Collaborative Treatment Group. Treatment of disseminated mycobacterium avium complex infection with amikacin, ethambutol, rifampin and cirpofloxacin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 358-61.

145.- Horsburgh CRJr, Havlik JA, Ellis DA et al. Survival of patients with acquired immunodeficiency syndrome and disseminated mycobacterium avium complex infection with and without antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 557-559.

146.- Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA). Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovirus de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 376-392.

147.- Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, Heifets LB, Korwick JA, Elkin S, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic mycobacterium avium complex disease: a randomized double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 905-11.

148.- Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1759-1767.

149.- Chaisson RE, Benson CA, Dube MP et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium Avium* complex disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 905-11.

150.- Shafran SD, Sniger J, Zarowing DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS. Rifabutin, ethambutol and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and cirpofloxacin. N Engl J Med 1996; 335: 377-383.

151.- May T et al. and the CURAVIUM Group. A French randomized open trial of 2 clarithromycin combination therapies for MAC bacteremia: first results. Late breaker, 35 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995.

152.- Chaisson RE, Keiser P, Pierce M. Et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic mycobacterium avium complex disease in patients with HIV infection. AIDS 1997; 11: 311-317.

153.- Benson CA, Cohn C, Willims P, Henry D, Bishai WR, Dupe M et al. ACTG 223: An Open prospective randomized, study comparing efficacy and safety of clarithromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patients with AIDS. 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago 1999; Abstract 249.

154.- Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. Clin Infect Dis 1999; 28: 1080-1085.

155.- Ward TT et al. Randomized, Open-label trial of azythromycin plus ethambutol vs clarithromycin plus ethambutol as therapy for mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1278-85.

156.- DHHS. Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 5, 2001. En: <http://www.hivatis.com>.

157.- Currier J. Progress Report: Prophylaxis and therapy for MAC. *AIDS Clin Care* 1996; 8: 45-48.

158.- Pierce M, Crampton S, Henry D 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: 384-391.

159.- Olfeld EC et al. Once weekly azithromycin for the prevention of mycobacterium avium complex (MAC) infections in AIDS patients. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Washington DC 1996.

160.- Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al. Prophylaxis against disseminated mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335: 392-398.

161.- Benson CA, Cohn DL, Williams P and the ACTG 196/CPCRA009 Study Team. A phase III prospective, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin (CLA) vs rifabutin (RBT) vs CLA+RBT for prevention of mycobacterium avium complex (MAC) disease in HIV+ patients with CD4 counts <100 cells/mL. In: Abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC. Alexandria, JA, Foundation for Retrovirology and Human Health, 1996; Abstract 205.

162.- USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 1999. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency virus. DRAFT =5. May 14, 1999.

163.- El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L. et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. N Engl J Med 2000; 342: 1085-1092.

164.- Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA). Plan Nacional sobre el SIDA. Prevencion de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovirico de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 457-468.

165.- Horsburgh CRJr. Mason UGIII, Farhi DC, Iseman MD. Disseminated infection with mycobacterium avium intracellulare. Medicine 1985; 64: 36-50.

166.- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-861.

167.- Censo de población y vivienda de 1991 de la Comunidad de Madrid (Tomos I al VII). Consejería de Economía, 1993.

168.- UMC del Hospital Universitario 12 de Octubre. Población y recursos sanitarios del Area 11 de Salud de la Comunidad de Madrid. Hospital 12 de Octubre. 1995.

169.- Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Informe: Vigilancia Epidemiología del VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. Situación a 31-12-2000. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*, 2001; 7(4): 3-55.

170.- Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. Atlanta: DHEW Publication HSM No 75-8230 Centers for Disease Control 1975.

171.- Drake TA, Hindler JA, Berlin OGW, Bruckner DA. Rapid identification of mycobacterium complex in culturing using DNA probes. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1442-1445.

172.- Dawson- Saunders B, Trapps RG. Basic and clinical biostatistics. London, Prentice-Hall, 1994.

173.- Domenech JM. Metodos estadisticos En Ciencias de la Salud. Editorial Signo, 1990.

174.- Carrasco JL. El metodo estadistico en la Investigaci3n Medica. 3º edici3n. Madrid. Editorial Ciencia 3, SA, 1986.

175.- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966; 50: 163-170.

176.- Peto R, Peto J. Asymptomatically efficient rank invariant test procedures. J R Stat Soc 1972; 135: 185-206.

177.- Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Analysis and examples. Br J Cancer 1977; 35: 1-39.

178.- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481.

179.- Miralles R, Garces JM, Gallen M et al. Sindrome de inmunodeficiencia adquirida: estudio descriptivo y analisis de la supervivencia en 73 casos. Med Clin (Barc) 1990; 94; 401-405.

180.- Horsburgh CRJr. Recent trends in the epidemiology of disseminated M Avium complex infection in patients with AIDS (Plenary Abstract). In: Abstract of the Frontiers in Mycobacteriology: M.Avium, the Modern Epidemic (Vail). Denver: National Jewish Center for Immunology and Respiratory Diseases, 1992: 6.

181.- Horsburgh CRJr, Schoenfelder JR, Gordin FM, Cohn DL, Sullan PM, Wynne BA. Geografic and seasonal variation in mycobacterium avium bacteremia among North American patients with AIDS. Am J Med Sci 1997; 313: 341-345.

182.- Okello DO, Sewankambo N, Goodgame R et al. Abscence of bacteremia with mycobacterium avium intracellulare in Ugandan patients with AIDS. J Infect Dis 1990; 162: 208-10.

183.- Stanford JL, Rook GAW, Bahar GM et al. Mycobacterium vaccae in immunoprophylaxis and immunotherapy of leprosy and tuberculosis. Vaccine 1990; 8: 525-30.

184.- Carbonell C, Ena J, Pasqua F et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clin Esp 1996; 196: 4-8.

185.- Barbado FJ, Peña JM. Fiebre de origen desconocido en la infección por VIH. Nuevas facetas de un viejo problema. Med Clin (Barc) 1995; 105: 615-616.

186.- Valencia ME, Laguna F, Camacho J et al. Actividad sérica de la enzima lactico deshidrogenasa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)* 1994; 11: 580-583.

187.- Zamman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and pneumocystic carinii pneumoniae. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 796-800.

188.- Castilla Castellano JV. Factores pronostico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en una cohorte de pacientes infectados. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina, 1993.

189.- Department of Health and Human Services. Panel of clinical Practices for treatment of HIV infection. Report of the NIH Panel to define rinciples of Therapy of HIV Infection. July 1997, Draft, Document.

190.- Fischl MA, Stanley K, Collier K et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 24-32.

191.- Hammer SM, Katzentein DA, Hugues ME et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4+ cells from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090.

192.- Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291.

193.- Kastzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-1098.

194.- CAESAR Coordinating Committee. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine containing regimens for patients with HIV-1 infection. The Caesar Trial. *Lancet* 1997; 349: 1413-1421.

195.- Agins BD, Berman DS, Spicehandler D, el Sadr W, Simberkoff MS, Rahal JJ. Effect of combined therapy with ansamycin, clofazimine, ethambutol and isoniazid for mycobacterium avium infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1989; 159: 784-7.

196.- Kemper CA, Meng TC, Nussbaum J et al. Treatment of mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 466-472.

197.- Jacobs DSD, Robinson RA, Clark GM, Tucker JM. Clinical significance of the isomorphic pattern of the isoenzymes of serum lactate dehydrogenase. *Ann Clin Lab Sci* 1977; 7: 411-421.

198.- Rotemberg Z, Weinberger J, Fruchs Y, Erdberg A, Davinson E, Agmon J. Elevation of serum lactic dehydrogenase levels as an early marker of occult malignant lymphoma. *Cancer* 1984; 54: 1379-1381.

199.- Martin Fernandez J, Rubio Garcia R, Pulido Ortega F et al. Eficacia y tolerancia del tratamiento con zidovudina (ZDV) en monoterapia en pacientes con infección VIH. *An Med Interna (Madrid)*, 1998; 15: 125-131.

XI. ABREVIATURAS.

- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- IO: Infecciones Oportunistas
- UE: Unión Europea
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- UDVP: Usuarios de drogas por via parenteral
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad
- VHS: Virus del herpes simple
- CDC: Centers for Disease Control (USA)
- TNF- α : Factor de Necrosis tumoral -alfa
- LCR: Liquido cefalorraquideo
- BID: 2 veces al día
- QD: Cada día o una vez al día
- TID: 3 veces al día
- GESIDA: Grupo Español de Estudio para el SIDA
- PNS: Plan Nacional sobre el SIDA
- CA: Comunidad Autónoma
- CAM: Comunidad Autónoma de Madrid
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular
- IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
- AIQ: Amplitud Intercuartil (25%-75%)
- HR: Hazard Ratio
- LPG: Linfadenopatía persistente generalizada
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- VHB: Virus de la Hepatitis B

